



RACIONALIDAD DEL USO DE GALECTINA-1 EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PÁNCREAS

Rationale for the use of galectin-1 in the diagnosis and treatment of pancreatic cancer

Autores: Rolando Dario Rosales Campos¹, Dr. Héctor José Pérez Hernández², Daniela Martínez Vega³

- 1- Estudiante de 4^{to} año de Medicina. Alumno Ayudante de Cirugía General. Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Facultad de Medicina No.1. Correo electrónico: rolandodario@nauta.cu Orcid: <http://orcid.org/0000-0003-2711-9004>
- 2- Doctor en Medicina. Residente de 2do año de Inmunología. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Saturnino Lora, Santiago de Cuba.
- 3- Estudiante de 3^{er} año de Medicina. Alumna Ayudante de Cirugía General. Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Facultad de Medicina No.1.

Autor para la correspondencia: Rolando Dario Rosales Campos. Teléfono: 54965418. Correo electrónico: rolandodario@nauta.cu

Declaración de conflictos de intereses: Los autores no declaran conflictos de intereses en relación con la investigación presentada.

Declaración de financiamientos: Los autores declaran no recibir financiamiento para la realización de esta investigación.

Declaración de originalidad: Este manuscrito no ha sido publicado total o parcialmente, ni está siendo evaluado por otra revista.

RESUMEN

Introducción: El cáncer de páncreas es el decimosegundo cáncer más frecuente y la séptima causa más alta de mortalidad por cáncer en el mundo, sin embargo, se diagnostica en estadios avanzados. Por lo que es necesaria la búsqueda de nuevos biomarcadores con alta especificidad y vías terapéuticas novedosas más eficaces frente al cáncer de páncreas. **Objetivo:** Analizar las bases de racionalidad que sustentan el uso potencial de galectina-1 como biomarcador y/o diana terapéutica en el cáncer de páncreas. **Método:** Se accedió a información científica a través de Scielo, Lilacs, Ebsco, Medline, mediante la introducción de los descriptores adenocarcinoma ductal pancreático; cáncer de páncreas; Galectina-1 y lectinas. Se seleccionaron los artículos en idioma español e inglés referentes al tema. **Conclusiones:** Múltiples son las posibilidades de utilización de la Galectina-1 en el adenocarcinoma ductal pancreático, que pueden incluir la aplicación o inducción de anticuerpos anti-Gal-1 endógena, o la aplicación de Galectina-1 recombinante, así como la determinación de Galectina-1 como marcador diagnóstico de la enfermedad. Sin embargo, son necesarios estudios para evaluar el comportamiento del analito en los diferentes estadios de la enfermedad.



Palabras clave: Adenocarcinoma ductal pancreático; Cáncer de páncreas; Galectina-1; Lectinas.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de páncreas (CDP) es el decimosegundo cáncer más frecuente, con 495 773 casos a nivel mundial en el 2020, mientras que constituye la séptima causa más alta de mortalidad por cáncer en el mundo con 466 003 en el mismo año, en ambos sexos y en todas las edades, según datos estadísticos mostrados por el Observatorio Mundial de Cáncer.⁽¹⁾ El CDP ocupa el cuarto lugar en frecuencia como causa de muerte en Estados Unidos.⁽²⁾ En el 2016 en Cuba constituyó la décima y la séptima causa de mortalidad por cáncer en hombres y mujeres mayores de 60 años respectivamente, para un total de 670 defunciones.⁽³⁾

Al momento del diagnóstico, el 85 a 90% de los pacientes tienen enfermedad inoperable o metastásica. Esto se refleja en la tasa de supervivencia a cinco años (6% para todos los estadios combinados). Cuando se detecta el tumor en una etapa inicial y se logra la ablación quirúrgica completa, la cifra de supervivencia a los cinco años puede llegar a 24 %.⁽²⁾

Actualmente, además de las pruebas convencionales, no existen métodos de diagnóstico específicos para detectar el CDP en etapas tempranas. Resalta el biomarcador sanguíneo CA19-9, pero con baja especificidad y sensibilidad.⁽⁴⁾ Lo que, sumado a la heterogeneidad y complejidad de la enfermedad, dificulta la existencia de terapias dirigidas efectivas para el CDP.⁽⁵⁾

Las galectinas, una familia de proteínas solubles de unión a β -galactósidos que se expresan ampliamente en sitios de inflamación, infección y crecimiento tumoral, han surgido como una nueva clase de patrones moleculares asociados a peligro (DAMP) que sirven para amplificar o resolver las respuestas inflamatorias.⁽⁶⁾ La galectina-1 (Gal1), uno de los miembros mejor caracterizados de esta familia, que puede interactuar con los carbohidratos de los glicoconjugados ubicados en la superficie celular o en la matriz extracelular (ECM), regulando célula-célula y célula-ECM y la adhesión. Mediante estas interacciones participa en diferentes funciones biológicas como control del ciclo celular, migración, invasión, angiogénesis y respuesta del sistema inmunológico, tanto en situaciones fisiológicas como patológicas. Gal1 se sobreexpresa en muchos tumores, incluido el CDP, donde se ha encontrado una correlación positiva con el estadio del tumor. Sin embargo, la relevancia biológica de estos hallazgos sigue siendo difícil de establecer.⁽⁷⁾

La búsqueda de nuevos biomarcadores con alta especificidad y vías terapéuticas novedosas más eficaces frente al CDP, constituye entonces un nicho investigativo de importancia para la comunidad científica por lo que analizar las bases de racionalidad que sustentan el uso potencial de galectina-1 como biomarcador y/o diana terapéutica en el cáncer de páncreas, es el **objetivo** de la presente investigación.



Justificación de la investigación: Debido al curso silencioso inicial y al consecuente diagnóstico tardío del CDP, menos del 20% de los pacientes son candidatos a la resección quirúrgica, por lo que la supervivencia a los 5 años se ve limitada a 6% de los pacientes, lo que determina que las tasas de incidencia y mortalidad a nivel mundial se puedan prácticamente superponer. Esto amerita entonces, nuevas estrategias de tamizaje activo de la enfermedad en la población de riesgo que incluya la investigación y posterior aplicación de nuevos marcadores séricos y dianas terapéuticas eficaces más específicas.

MÉTODO

Se realizó una revisión bibliográfica donde se empleó como técnica principal de recolección de información la búsqueda on-line en las bases de datos Scielo, Medline y Scopus, mediante sus motores de búsqueda, donde se utilizaron como descriptores: adenocarcinoma ductal pancreático, cáncer de páncreas, galectina-1, lectinas, y sus respectivas traducciones al inglés, seleccionándose un total de 16 artículos consultados, en función de su ajuste al tema, profundidad del enfoque, solidez del diseño de experimentación y actualidad. El método empleado principalmente fue el de análisis-síntesis con enfoque interpretativo para la estructuración de la introducción y desarrollo, así como el de deducción-inducción para la interpretación y comentario de aspectos desarrollados y la formulación de las conclusiones. Fueron tomados en cuenta los aspectos éticos, respetado las diferencias de concepción entre las fuentes y los autores, se expusieron con integridad las bases de los puntos de vista de los materiales citados. No se declaran conflictos éticos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Estructura y funciones de Gal-1

Las interacciones proteína-carbohidrato son claves para el reconocimiento celular y molecular, la inmunidad innata, la adhesión y la migración. La complejidad estructural de los glicanos que resulta sus diferencias químicas y en sus secuencias, así como de su capacidad para formar polímeros ramificados, crea un conjunto muy diverso de moléculas que codifican información. ⁽⁸⁾

Las Galectinas son una familia de proteínas, pertenecientes a las lectinas, de unión a β -galactósidos solubles, ampliamente expresadas en sitios de inflamación, infección y crecimiento tumoral, surgido como una nueva clase de patrones moleculares asociados a daños (DAMP) sirviendo para amplificar o resolver respuestas inflamatorias. ⁽⁶⁾

Las mismas intervienen en procesos a ambos lados de la membrana celular como: interacciones célula-célula, célula-matriz, apoptosis, control del crecimiento, diseminación tumoral, inmunidad reconocimiento de patógenos del hospedador, secreción de citocinas, entre otros mediante su unión a receptores de glucoproteínas presentes en la superficie celular. Por su rol modulador de funciones celulares claves,



las galectinas son una importante diana farmacológica, particularmente estudiadas en el cáncer. ⁽⁸⁾

Algunos miembros de esta familia actúan principalmente como mediadores proinflamatorios como Gal-3 y Gal-9, aunque otros muestran actividad antiinflamatoria; por lo que sus efectos estimulantes o inhibidores son circunstanciales, dependientes de: localización intracelular o extracelular de estas proteínas, condiciones patológicas y relación espacio-tiempo con otras moléculas regulatorias. ⁽⁶⁾

Por consenso, las 16 galectinas descubiertas hasta el momento, se agrupan en 3 clases atendiendo a la cantidad de dominios de reconocimiento de carbohidratos (CRD) en su estructura conformacional. Las Gal-1, -2, -5, -7, -10, -11, -13, y -14 se denominan "proto-tipo", y poseen una sola cadena polipeptídica con un CRD que puede dimerizar. Las galectinas "tipo repetición en tándem" están compuestas por una sola cadena polipeptídica exhibiendo dos CRD conectados por un péptido enlazador (Gal-4, -6, -8, -9 y -12); y el "tipo quimera" Gal-3, consiste de un dominio CRD C-terminal vinculado a un dominio N-terminal. No se encontraron referentes publicados acerca de clasificación de las galectinas 15 y 16, lo que pudiera indicar que existen lagunas en el conocimiento sobre estas proteínas y sus implicaciones en el desarrollo de las enfermedades. ^(6,8)

La Gal-1, el primer miembro del grupo en ser descubierto, es codificada por el gen LGALS1, ⁽⁹⁾ a menudo existe en homodímeros de 28 kd ⁽¹⁰⁾, aunque la descripción de su estructura varía de acuerdo a los autores. Otras formas en las cuales ha sido aislada son: dos subunidades de 14,5 kDa de 135 aminoácidos presente en un equilibrio dinámico de dimerización, ⁶ homodímero de Subunidades de 14 KDa ubicado en la superficie de la célula o en la matriz extracelular (MEC), ⁷ otros difieren en el peso de homodímero con masa molecular de 14,5 kDa, que contiene seis residuos de cisteína por subunidad. ⁽¹¹⁾

Es importante señalar que Gal-1 está formada por monómeros de 11 hebras β antiparalelas que forman un sándwich β , con un CRD por monómero. El CRD de Gal-1 contiene los siguientes residuos: His-44, Asn-46, Arg-48, His-52, Asn-61, Trp-68, Glu-71 y Arg-73. ⁽⁸⁾

Entre sus principales funciones están: la proliferación celular, la migración celular, la adhesión celular, la inflamación y respuesta inmune. ⁽¹⁰⁾ Con actividad específica sobre la supervivencia de las células T y la secreción de citocinas en enfermedades autoinmunes, trasplantes e infecciones parasitarias. Se ha observado una expresión elevada de Gal-1 en ciertos tipos de cánceres en los que se crea un entorno inmunosupresor por su acción reguladora negativa sobre las células T activadas. ⁽⁸⁾



Papel de la Gal-1 en la inflamación

Dentro del sistema inmunológico, Gal-1 se sintetiza y secreta por una amplia gama de células, destacando las células T y B activadas, macrófagos, linfocitos T reguladores Foxp3 + (Tregs), células dendríticas tolerogénicas (DC), células T gamma-delta, microglías y células supresoras derivadas de mieloides. La expresión de Gal-1 es significativamente mayor en sitios inmunoprivilegiados, como la placenta, testículos y el ojo; en afecciones inflamatorias, incluida la infección microbiana, autoinmunidad, alergia, cáncer, trastornos reproductivos, enfermedades neurodegenerativas e infarto de miocardio; en modelos experimentales, los picos de expresión de Gal-1 son durante la fase de recuperación de una enfermedad autoinmune, lo que indica su papel para el control de la inflamación.⁽⁶⁾

Los mecanismos de inmunoeedición, en el marco de las interacciones que se originan en el estroma tumoral, impulsan la capacidad de las células neoplásicas para secuestrar la respuesta inflamatoria del huésped, creando un entorno que fomenta el crecimiento y la progresión tumoral. A pesar de que se encuentran varios tipos de células inmunitarias inflamatorias en el tejido estromal denso de PDAC, el microambiente sigue siendo de naturaleza inmunosupresora.⁽¹²⁾

Esto puede explicarse por el hecho de que el microambiente PDAC restringe la infiltración de células T antitumorales, cuyo papel puede verse atenuado aún más por los linfocitos T reguladores inmunosupresores (Treg) co-infiltrantes, células supresoras derivadas de mieloides (MDSC) y macrófagos M2. La importancia de estos tipos de células inmunosupresoras en PDAC está respaldada además por la observación clínica de que están asociados con un mal pronóstico. Además el reclutamiento de mastocitos por estímulos tumorales ejerce efectos angiogénicos y libera citocinas, con activación de las células T reguladoras lo que conduce a la auto-tolerancia, inducida por el tumor.⁽¹²⁾ Existe entonces una relación estrecha entre la existencia macrófagos y células T en el microambiente tumoral del ACDP, observada en modelos *in vivo* y la secreción de Gal-1 por estas células.

Una gran cantidad de evidencia sugiere que Gal-1 media las acciones antiinflamatorias, así como también contribuye a resolver activamente la inflamación aguda. La Gal-1 exógena inhibió notablemente la inflamación aguda inducida por la administración de fosfolipasa A2 o carragenina y atenuó la infiltración de neutrófilos. Sin embargo, se observó un bajo grado de inflamación e infiltración de leucocitos en ratones deficientes en Gal-1 (Lgals12 / 2) en una segunda fase (48-96 h), pero no en la primera fase (24 h), de edema, lo que sugiere funciones distintas para Gal-1 endógena versus exógena durante las diferentes etapas de la respuesta inflamatoria. Mecánicamente, la Gal-1 exógena inhibe la activación, quimiotaxis y extravasación de neutrófilos inducida por estímulos inflamatorios. Además, también promueve la exposición a la fosfatidilserina de la superficie celular, lo que favorece la eliminación fagocítica de neutrófilos viables. Por el contrario, esta lectina estimula la activación y migración de los neutrófilos en



reposo. Por tanto, el estado de activación celular, que conduce a diferentes perfiles de glicosilación o señalización, podría dictar la función de Gal-1. ⁽⁶⁾

Puede secretarse fuera de las células y, con su alta afinidad por los residuos de polisacárido que contienen A-galactosidasa, la Gal-1 puede combinarse con la glicoproteína en la superficie de la membrana celular y la MEC. ⁽¹⁰⁾ Aunque otros autores exponen que se une preferentemente a N-acetil-lactosamina pero también puede acomodar una variedad de b-galactosamidas con modificaciones en el extremo no reductor, el enlace glicosídico o incluso oligosacáridos más largos. ⁽⁸⁾

Diferentes glicosiltransferasas actúan en conjunto para crear ligandos específicos de Gal-1, incluyendo N-acetilglucosaminiltransferasa 5 (MGAT5), una enzima que genera β 1,6-N-acetilglucosamina ramificada en N-glicanos complejos, y core-2 β 1-6-N-acetilglucosaminiltransferasa 1 (C2GNT1), una enzima que cataliza la ramificación de core-2 O-glicanos. Por el contrario, la unión de Gal-1 se frustra cuando N-acetil-lactosamina (LacNAc) es modificado por el 2,6-ácido siálico incorporado por la 2,6 sialiltransferasa 1 (ST6GAL1). Por tanto, la sensibilidad a Gal-1 está influenciado por factores intrínsecos y extrínsecos, que incluyen equilibrio de dimerización, estado redox y actividad regulada de glicosiltransferasas responsables de crear u obstaculizar estructuras específicas de glucanos en las células diana. ⁽⁶⁾

Por su composición inusual de seis residuos de cisteína, es altamente sensible a la inactivación oxidativa, lo que limita su actividad. Aunque típicamente concebido como un proceso independiente, los estudios sugirieron que estos mecanismos podrían estar interconectados ya que la dimerización favorece la unión del ligando, que protege Gal-1 de la inactivación oxidativa. Gal-1 reconoce múltiples galactosa-b -4-N-acetil-glucosamina (N-acetil-lactosamina [LacNAc]) presentes en el ramas de glucanos ligados a N u O en diversos receptores de superficie celular, incluyendo CD45, CD43, CD69, pre-BCR y vascular factor de crecimiento endotelial R2. ⁽⁶⁾

Se plantea, además, que los residuos de cisteína deben estar en estado libre para mantener una estructura molecular que sea capaz de mostrar actividad de lectina. Sin embargo, un análisis estructural reveló que el factor promotor de la regeneración axonal existe como una forma oxidada de galectina-1, que contiene tres enlaces disulfuro intramoleculares. La Gal-1 oxidada exhibió una marcada actividad promotora de la regeneración del nervio periférico, aunque no mostró actividad de lectina. También se reveló que la galectina-1 oxidada existe como monómero en una solución fisiológica. La galectina-1 parece tener una variedad de funciones biológicas. Lo que concuerda con el autor anterior, que las funciones de Gal-1 pueden variar según el momento en el que se desarrolla, así como el lugar en la que se desarrolla, de acuerdo con la estructura mantenida. ⁽¹¹⁾



Expresión de Gal-1 en el ACDP

Disímiles estudios han descubierto y validado la alta expresión de Gal-1 tanto en tumores primarios como en lesiones metastásicas de ACDP. Algunos incluso han demostrado la ubicación específica de la expresión de Gal-1 en miofibroblastos estromales en tejido ACDP u otros carcinomas mediante inmunohistoquímica e hibridación in situ. Otro informe encontró que el nivel de expresión de galectina-1 en tejidos ACDP u otros carcinomas está altamente correlacionado con la histología y el estadio del tumor. Además, también se reveló que la galectina-1 se sobreexpresaba fácilmente en el estroma de la neoplasia intraepitelial ductal pancreática avanzada en comparación con el tejido pancreático normal. También juega un papel en la progresión tumoral de muchos otros carcinomas, como los carcinomas colorrectal, nasofaríngeo, de ovario y de próstata. ⁽¹⁰⁾

En otro estudio se analizó la expresión de Gal-1 por inmunohistoquímica (IHC) en modelos de ratón (Ela-myc) con ACDP, así como en lesiones metaplásicas, que demostró la expresión de Gal-1 en el estroma de todas las muestras y, en particular, estaba altamente expresado en tumores ductales debido a su abundante composición estromal. Señalan además que el patrón de expresión en los tumores ductales Ela-myc fue similar al encontrado en ACDP humanos y en ACDP en modelos de ratón impulsado por K-Ras. ⁽⁷⁾

De igual forma, en el estudio realizado por Xue X, et al ⁽¹⁰⁾ mostró que la Gal-1 se expresó principalmente en células similares a miofibroblastos positivas en el estroma tumoral, que se consideraron como las células estrelladas pancreáticas (PaSCs), aunque permanecieron negativas en las células cancerosas. También se encontró que la Gal-1 se expresaba en gran medida en las células cancerosas humanas derivadas de PaSCs (hCaPaSC), principalmente en su citoplasma, pero tenía una expresión baja o nula en 5 líneas celulares de cáncer de páncreas diferentes.

La expresión de Gal-1 por IHC en muestras de páncreas de tejido normal y patológico, incluyendo pancreatitis crónica (CP), diferentes lesiones preneoplásicas (IPMN o PanIN) y CDP, fue observada en células estrelladas pancreáticas / fibroblastos asociados con desmoplasia en CP, IPMN, PanIN de bajo o alto grado y CDP, pero no se detectó en células ductales. En el estroma fibrótico, Gal-1 se expresó en el citoplasma y núcleos de células estrelladas pancreáticas y en la MEC. La cuantificación de los niveles de Gal-1 mostró niveles de intensidad similares en todas las muestras patológicas; sin embargo, después de normalizar con el porcentaje de estroma en cada tipo de lesión, la expresión de Gal-1 fue significativamente mayor en las muestras de CP y PDA, debido a la fuerte reacción desmoplásica presente en estas condiciones patológicas. ⁽⁴⁾

Por su parte Tang D, et al informan también la negatividad de Gal-1 en el páncreas normal y tinción débil o moderada en la pancreatitis crónica, con una asociación significativamente con el consumo de alcohol en este último grupo. En el grupo de ACDP,



la expresión de Galectina-1 se detectó principalmente en las células estromales de todos los CDP, relacionándose con el aumento del tamaño tumoral, invasión perineural, estadio tumoral, diferenciación y presencia de metástasis ganglionares, no se observó asociación con otros parámetros. ⁽¹³⁾

Igualmente, cuando se usó como estímulo el medio acondicionado de la línea celular de cáncer de páncreas CFPAC-1, la expresión de galectina-1 de las hCaPaSC tratadas aumentó en comparación con la del grupo con el medio sin suero. Además, los estimulantes como el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) de 10 ng / ml o el factor de crecimiento tumoral A1 de 5 ng / ml (TGF-A1) también podrían promover significativamente la expresión de Gal-1 en hCaPaSC cultivadas. ⁽¹⁰⁾ Esto puede indicar que la Gal-1 tiene un papel decisivo en la evolución del ADCP como inductor a la liberación de estos factores carcinógenos.

Dentro de los tumores tratados con anti-VEGF-A, la hipoxia y citocinas proinflamatorias en el microambiente hace que las células tumorales secreten Gal-1, y las células endoteliales mejoran su capacidad de unión a la molécula, lo que conduce a una angiogénesis inducida por Gal-1 que promueve la progresión tumoral. La importancia de la Gal-1 en este mecanismo se ha demostrado por el hecho de que se induce su secreción, pero no de Gal-3 o de galectinas angiogénicas -8, y el tratamiento con un anticuerpo neutralizador de Gal-1 la previene de forma específica. Los ratones tratados con anti-galectina-1 presentan una angiogénesis y un crecimiento tumoral muy reducidos en tumores refractarios a anti-VEGF-A y, en cierta medida, en tumores sensibles a anti-VEGF-A. Por lo tanto, el tratamiento anti-galectina-1 debe considerarse como una estrategia para inhibir la angiogénesis tumoral en combinación con el tratamiento anti-VEGF-A. ⁽¹⁴⁾

También se ha reportado que la expresión de NF- κ B y el factor de transcripción central Twist en las células PANC-1 aumenta junto a la expresión de Galectina-1. Estos resultados confirman que la Galectina-1 derivada de PSC induce la EMT de PANC-1, en parte activando la vía NF- κ B. ⁽¹⁵⁾

Otras de las funciones atribuidas a la proteína incluyen el aumento de la proliferación, migración e invasión in vitro de células RWP-1, incluida la señalización celular, la motilidad, la morfología, el crecimiento, las respuestas inflamatorias, el tráfico de células inmunitarias, el compromiso celular, la morfología tumoral y las vías de señalización. ⁽¹⁶⁾ Así mismo, se ha observado su papel en la inducción de la actividad proliferativa de las células de cáncer de páncreas ⁽¹³⁾ y como un promotor tumoral y aumentar la capacidad de invasión. ⁽¹⁵⁾

Se ha demostrado que la galectina-1 en las células estrelladas pancreáticas activan las proteínas quinasas reguladoras extracelulares (ERK), JNK (c-Jun N-terminal kinase), proteína activadora 1 (AP-1) y factor nuclear kappa-B (NF- κ B) para promover la proliferación y migración celular. La vía MAP quinasa (MAPK) (de la cual ERK y JNK son miembros) y la vía NF- κ B contribuyeron a la transición epitelio-mesenquimatoso (EMT)



de las células cancerosas. Además, estudios recientes indicaron que Galectin-1 desencadenaba EMT en células de carcinoma hepatocelular y cáncer gástrico humano, promoviendo así la invasión tumoral y la metástasis. Aunque se ha demostrado que la Gal-1 se expresa fuertemente en los tejidos ACDP, aún no se ha dilucidado exactamente cómo la Gal-1 derivada de células estrelladas pancreáticas desencadena la EMT. ⁽¹⁵⁾

Se ha demostrado que la expresión de Galectina-1 aumenta con el grado de malignidad del cáncer de páncreas, al unísono con Vimentina (un marcador de células mesenquimales) y MMP9, mientras que la expresión de E-cadherina (un marcador de células epiteliales) se correlacionó negativamente con la expresión de Galectina-1 en PDAC. Estos resultados sugieren que la Galectina-1 derivada de PSC promueve la invasión de PDAC al inducir la EMT de las células cancerosas. ⁽¹⁵⁾

Mediante RT-qPCR, se observó que la exposición de células RWP-1 a rGal1 resultó en una sobreexpresión significativa de genes involucrados en la proliferación y metástasis celular (IL1A y MMP1), migración (S100A7 y ANK3), metabolismo celular (EXTL2 y GPCPD1) y otras vías (ASXL3, AGPAT9, GALNT16 y TOX), así como la regulación a la baja del inhibidor de Hedgehog (Hh) DHCR7, el supuesto gen supresor de tumores INSIG1 (50) y otros genes con funciones inciertas en el cáncer (TFRC, CLCNK8 y ROCK1). Estos hallazgos identifican redes de genes que están moduladas directa o indirectamente por Gal1 en las células tumorales del epitelio pancreático, proporcionando así una perspectiva molecular sobre los mecanismos implicados en la diafonía entre el tumor y el estroma y su impacto en la progresión del cáncer de páncreas. ⁽¹⁶⁾

Otros estudios en células estrelladas pancreáticas inmortalizadas aisladas de muestras de PDA humanas, muestran que la caída de Gal-1 dio como resultado una activación celular alterada, mostrada por niveles reducidos de marcadores de activación de fibroblastos, cambios morfológicos y una migración e invasión disminuidas, sin afectar la proliferación celular. Mientras que en el grupo control se indujo la proliferación, migración e invasión en las células RWP-1, mientras que estos efectos se vieron significativamente afectados cuando se redujo la Gal-1. ⁽¹⁶⁾

Para definir el papel de Gal-1 en el desarrollo y la progresión del CDP, se cruzaron ratones transgénicos Ela-myc con Gal1 *knockouts*. Sorprendentemente, se observó un aumento significativo en la supervivencia de los animales después de la pérdida de uno o ambos alelos Gal-1. Los ratones con ambos alelos, rara vez sobrevivieron más de 6 (4%) meses, mientras que la supervivencia a largo plazo aumentó a 20% en haploinsuficientes. En conjunto, estos datos demuestran que la abolición total o parcial de la expresión de Gal1 in vivo da como resultado un aumento supervivencia en ratones Ela-myc, aunque no se encontraron resultados relevantes en cuanto al papel de Gal-1 en la infiltración tumoral y metástasis. ⁽⁷⁾



En el mismo estudio se comprobó que la formación de tumores ductales es precedida por transdiferenciación de células acinares, proceso conocido como metaplasia acinar-ductal (ADM). Y se evaluó el papel de Gal-1 en la ADM en el CDP, resultando que la deficiencia de uno o dos alelos de esta lectina, da como resultado una reducción dramática de tumores ductales *Ela-myc*. Curiosamente, los niveles de ARN de EGFR y Pdx1 se regularon negativamente en los tumores con niveles bajos de Gal-1. ⁽⁷⁾

Con el objetivo de comprobar el efecto de la galectina-1 secretada por las PaSC en los comportamientos biológicos de las células de CDP, Xue X, et al ⁽¹⁰⁾ obtuvieron un aumento significativo de la proliferación de células cancerosas en comparación con las del grupo de control. Para comprobar si la promoción de la proliferación depende específicamente de la galectina-1 secretada, se añadió a las cámaras inferiores su bloqueador específico L-lactosa (30 mM) o un anticuerpo bloqueante (1 Kg / mL). Estableciendo sacarosa como control de L-lactosa. Los resultados mostraron que ambos bloqueadores podrían bloquear parcialmente el efecto proliferativo del cocultivo con PaSC. Además, se utilizó rh-galectina-1 como sustituto del cocultivo con PaSC. Los resultados mostraron que 10 kg / ml de rh-galectina-1 podrían promover significativamente la proliferación de CFPAC-1, y este efecto podría ser bloqueado por antagonistas específicos de galectina-1.

Los ratones con niveles reducidos de Gal-1 mostraron significativamente menos hemorragias intraperitoneales y aumento de la necrosis tumoral, probablemente debido a una reducción red vascular tumoral. En segundo lugar, resultó una disminución de fibroblastos activados y estrellados, y fibroblastos independientemente de su estado de activación, de células estromales activadas y se produjo un aumento de los linfocitos T intratumorales en lesiones ductales y neutrófilos. En conjunto, estos datos indican que la modulación de la expresión de Gal1 en el páncreas el cáncer tiene un impacto crucial en la remodelación in vivo del microambiente tumoral, mediante la regulación de la angiogénesis, activación de fibroblastos y respuesta inmune. ⁽⁷⁾

En un estudio donde se determinó la Gal-1 circulante en individuos sanos y pacientes con PC o ACDP, la aumentó significativamente en este último grupo. También se encontró que los niveles de Gal-1 aumentaron en los pacientes con PC en comparación con los controles. Además, los niveles de Gal-1 fueron significativamente reducidos en pacientes con PC (20,34 ng / ml) en comparación con aquellos con PDA (25,36 ng / ml). Ni la edad ni el sexo se asociaron con los niveles circulantes de Gal-1 en controles sanos. No se encontraron diferencias significativas en los niveles de expresión de Gal-1 en plasma entre pacientes diabéticos y no diabéticos. Se compararon, además, valores entre pacientes con ACDP e individuos sanos; para un 54,8% de sensibilidad y 100% de especificidad, para un posterior equilibrio de 77,4% y 71,4%. ⁽⁴⁾

Los niveles séricos de CA19-9 mostraron una sensibilidad del 82,8% y una especificidad del 100% para las muestras de CAP. Curiosamente, los valores de sensibilidad y especificidad del AUC para los marcadores Gal-1 y CA19-9 fueron comparables, y el



número de falsos negativos se redujo en gran medida cuando se utilizaron ambos biomarcadores juntos, con un aumento de hasta el 96% de sensibilidad y el 100% de especificidad. Gal-1, pero no CA19-9, pudo identificar a los pacientes con PC de la población sana. Estos datos indican que la medición de los niveles de Gal-1 en el plasma del paciente presenta un nuevo biomarcador independiente para la detección de ACDP, y que Gal-1 podría usarse como un marcador sanguíneo complementario en el diagnóstico de ACDP; en particular, la combinación de la detección de Gal-1 y CA19-9 podría disminuir drásticamente los casos de diagnósticos falsos negativos de CAP después de una prueba CA19-9 inicial.⁽⁴⁾

También se ha correlacionado las intensidades de tinción de Galectin-1 y la diferenciación de ACDP, la tinción en tejidos pobremente diferenciados fue marcadamente más fuerte que en tejidos bien o moderadamente diferenciados.⁽¹³⁾

Además, se le realizaron determinaciones Gal-1 a pacientes agrupados siguiendo la clasificación TNM, no se encontraron correlaciones significativas entre la Gal-1 circulante y el estadio tumoral. De manera similar, no se observaron diferencias entre subpoblaciones en los niveles de Gal-1 cuando los pacientes se estratificaron por grado tumoral o presencia de metástasis. Sin embargo, al comparar la supervivencia de los pacientes con los niveles de Gal-1, se observó una tendencia al aumento de los niveles de Gal-1 en los supervivientes a corto plazo en comparación con los supervivientes a largo plazo.⁽⁴⁾ Mientras en otras investigaciones, los casos con una intensidad de tinción de Galectina-1 fuerte o moderada en PDAC mostraron un tiempo medio de supervivencia significativamente más corto en comparación con los casos con tinción más débil.⁽¹³⁾ Por tanto, las pruebas de los niveles plasmáticos de Gal-1 pueden tener valor pronóstico para los pacientes con CAP con tumores irreseccables.

Sin embargo, en un estudio con modelos murinos de CDP, se pudo observar que la sobreexpresión de Galectina-1 se relacionó en un 40% con metástasis hepática, mientras que no se observaron metástasis en ratones de tipo salvaje o con caída de Gal-1, lo que indica su papel en la promoción del establecimiento, el crecimiento y la metástasis del tumor.⁽¹⁵⁾



CONCLUSIONES

Atendido a los estudios preclínicos y en humanos desarrollados hasta la actualidad, es racional plantear la plausibilidad de que:

- La galectina 1 puede ser empleada como biomarcador de actividad metabólica, por la multiplicidad de vías bioquímicas en las cuales se relaciona aguas abajo, todas con participación en las células tumorales involucradas en la enfermedad en el páncreas y su progresión.
- El desarrollo de productos de alta especificidad, como vacunas conjugadas y/o anticuerpos monoclonales puede ser decisivo en la respuesta objetivo de la enfermedad, así como puede tener un impacto potencialmente positivo tanto en la sobrevida general como en la calidad de vida.
- La ausencia de estudios más rigurosos, en diferentes momentos del desarrollo de la enfermedad en humanos y con instrumentos y esquemas de evolución similares, que permitirán un análisis sistemático integral, no permiten ser concluyentes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. The Global Cancer Observatory. [en línea] [Actualizado: Diciembre 2020; citado: 9 may 2021]. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/>
2. Smyth E, Cunningham D. Cáncer pancreático. En: Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Fauci AS, Longo DL, Loscalzo J. Harrison: principios de medicina interna. 19ª ed; 2015: vol. 2 p.554-7
3. Ministerio de Salud Pública. Dirección de registros médicos y estadísticas de salud. Anuario Estadístico de Salud 2019. La Habana, 2020.
4. Martinez-Bosch N, Barranco LE, Orozco CA, Moreno M, Visa L, Iglesias M, et al. Increased plasma levels of galectin-1 in pancreatic cancer: potential use as biomarker. *Oncotarget* [en línea] 2018 [citado: 9 may 2021]; 9(68). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6152472/>
5. Madrigal Ureña A, García Chaves D. Cáncer de páncreas: alteraciones genéticas, cambios morfológicos y sus implicaciones terapéuticas. *Med. leg. Costa Rica* [en línea] 2018 [citado: 9 may 2021]; 35(1). Disponible en: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1409-00152018000100003&lng=en&nrm=iso&tlng=es
6. Sundblad V, Morosi LG, Geffner JR, Rabinovich GA. Galectin-1: A Jack-of-All-Trades in the in the Resolution of Acute and Chronic Inflammation. *J Immunol* [en



- línea] 2017 [citado: 9 may 2021]; 199. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29158348/>
7. Martínez-Bosch N, Fernández-Barrena MG, Moreno M, Ortiz-Zapater E, Munné-Collado J, Iglesias M, et al. Galectin-1 drives pancreatic carcinogenesis through stroma remodeling and Hedgehog signaling activation. *Cancer Res* [en línea] 2014 [citado: 9 may 2021]; 74(13). Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24812270/>
 8. Echeverria I, Amzel M. Disaccharide Binding to Galectin-1: Free Energy Calculations and Molecular Recognition Mechanism. *Biophysical J* [en línea] 2011 [citado: 9 may 2021]; 100. Disponible en:
[https://www.cell.com/biophysj/fulltext/S0006-3495\(11\)00380-8](https://www.cell.com/biophysj/fulltext/S0006-3495(11)00380-8)
 9. NCB. LGALS1 galectin 1 [en línea] 18 may 2021 [citado: 20 may 2021]. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?Db=gene&Cmd=ShowDetailView&TermToSearch=3956>
 10. Xue X, Lu Z, Tang D, Yao J, An Y, Wu J, et al. Galectin-1 Secreted by Activated Stellate Cells in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Stroma Promotes Proliferation and Invasion of Pancreatic Cancer Cells. *Pancreas J* [en línea] 2011 [citado: 9 may 2021]; 40(6). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21747316/>
 11. Kadoya T, Horie H. Structural and Functional Studies of Galectin-1: A Novel Axonal Regeneration-Promoting Activity for Oxidized Galectin-1. *Current D Targets*. [en línea] 2005 [citado: 9 may 2021]; 6(4). Disponible en:
<https://www.eurekaselect.com/60408/article>
 12. Padoan A, Plebani M, Basso D. Inflammation and Pancreatic Cancer: Focus on Metabolism, Cytokines, and Immunity. *Int J Mol Sci* [en línea] 2019 [citado: 9 may 2021]; 20(3). Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6387440/>
 13. Tang D, Zhang J, Yuan Z, Gao J, Wang S, Ye N. Pancreatic Satellite Cells Derived Galectin-1 Increase the Progression and Less Survival of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *PLoS ONE* [en línea] 2014 [citado: 9 may 2021]; 9(3): e90476. Disponible en:
<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0090476>
 14. Stanley P. Galectin-1 Pulls the Strings on VEGFR2. *Cell* [en línea] 2014 [citado: 9 may 2021]. Disponible en: [https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(14\)00153-6](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(14)00153-6)



15. Tang D, Zhang J, Yuan Z, Zhang H, Chong Y, Huang Y, et al. PSC-derived Galectin-1 inducing epithelial-mesenchymal transition of pancreatic ductal adenocarcinoma cells by activating the NF- κ B pathway. *Oncotarget* [en línea] 2017 [citado: 9 may 2021]. Disponible en: <https://www.oncotarget.com/article/21212/text/>
16. Orozco CA, Martinez-Bosch N, Guerrero PE, Vinaixa J, Dalotto-Moreno T, Iglesias M et al. Targeting galectin-1 inhibits pancreatic cancer progression by modulating tumor-stroma crosstalk. *Proc Natl Acad Sci U S A* [en línea] 2018 [citado: 9 may 2021]; 115(16): E3769-E3778. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5910865/>