

Impacto de la interacción entre proteínas y azúcares en las decisiones entre la vida y la muerte: implicancias en el control de la respuesta inmune

Gabriel Rabinovich

*Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME, CONICET)
Vuelta de Obligado 2490. C1428ADN - Buenos Aires.
e-mail: gabyrabi@ciudad.com.ar*



**ARTÍCULO
ORIGINAL**

HEMATOLOGIA, Vol. 12 Nº 2: 49
Mayo-Agosto, 2008

Los tumores han generado múltiples estrategias para eludir el reconocimiento inmunológico incluyendo la expansión de células T regulatorias, la activación de señales coestimuladoras negativas y la secreción de factores inmunosupresores. La existencia de dichos mecanismos de escape obstaculiza la efectividad de estrategias de inmunoterapia. En nuestro laboratorio demostramos que galectina-1 (Gal-1), una lectina endógena capaz de reconocer residuos terminales de N-acetil-lactosamina en glicoproteínas de la superficie celular contribuye significativamente a la immunoedición y escape de tumores en melanoma y linfoma Hodgkin a través de la regulación de la supervivencia y diferenciación de células T efectoras y regulatorias (Rubinstein et al, Cancer Cell 2004; 5:241). Galectina-1 se expresa en diferentes tipos de tumores y su expresión se correlaciona, en la mayoría de los casos, con un incremento de la malignidad y agresividad de dichos tumores. El bloqueo de la expresión génica de galectina-1 en el microambiente tumoral resultó en un incremento del rechazo tumoral mediado por linfocitos T helper y citotóxicos. La investigación de los mecanismos involucrados en este efecto reveló la capacidad de galectina-1 de controlar en forma di-

ferencial la supervivencia de células Th1, Th2 y Th17 y promover la expansión de células regulatorias. Mientras que células Th1 y Th17 expresan el repertorio de glicanos necesarios para la acción pro-apoptótica de galectina-1, células Th2 se encuentran protegidas de la acción de esta proteína a través de un proceso de glicosilación diferencial de estas células dependiente de la enzima α 2,6 sialiltransferasa (Toscano et al, Nature Immunology 2007; 8:825-834). El análisis detallado de estos efectos biológicos reveló un papel crítico de glicanos en la superficie de células efectoras como sintonizadores del efecto inmunosupresor selectivo de galectina-1. A su vez observamos que en situaciones de privilegio inmunológico como tumores o la interfase materno-fetal, galectina-1 es capaz de gatillar una cascada de eventos inmunosupresores que involucran la generación de células dendríticas tolerogénicas, células T regulatorias y una desviación hacia un fenotipo Th2. La comprensión de los paradigmas a través de los cuales la interacción entre proteínas y glicanos regula el escape tumoral y la homeostasis de células T durante fenómenos inflamatorios revela un horizonte amplio en el diseño de nuevas estrategias de inmunoterapia.