

Expressão de galectinas em carcinoma epidermóide oral

Expression of galectins in oral squamous cell carcinoma

Denise Hélen Imaculada Pereira de OLIVEIRA¹

Ana Luiza Dias Leite de ANDRADE¹

Marianne de Vasconcelos CARVALHO²

Pollianna Muniz ALVES³

Lélia Maria Guedes QUEIROZ⁴

RESUMO

O carcinoma epidermóide oral corresponde à neoplasia maligna mais prevalente na cavidade oral. Apesar dos recentes avanços em seu tratamento, apresenta uma taxa de sobrevida menor quando comparado a outros tipos de cânceres. O estudo de biomarcadores que auxiliam a conduta clínica, assim como o estudo do poder de invasão dos tumores, tem recebido considerável atenção dos pesquisadores. Nesse contexto, incluem-se as galectinas, proteínas da família das lectinas animais, que estão envolvidas em vários processos biológicos nos organismos tais como controle do ciclo celular, resposta imune, adesão celular, apoptose e metástase. Atualmente 15 membros da família das galectinas são caracterizados em mamíferos. Como ferramentas sensíveis, estáveis e de fácil utilização, as galectinas estão sendo largamente utilizadas para reconhecer alterações nas superfícies de células tumorais. Entretanto, a possível participação das galectinas no desenvolvimento do tumor ainda é muito discutido. Este artigo consiste em uma revisão de literatura que apresenta informações sobre a expressão das galectinas 1 e 3 no carcinoma epidermóide oral, considerando seu papel multifuncional nos processos biológicos.

Termos de indexação: Carcinoma de células escamosas. Galectinas. Processos biológicos.

ABSTRACT

The oral squamous cell carcinoma represents the most prevalent malignancy in the oral cavity. In spite of recent advances in treatment, it has a lower survival rate compared to other types of cancers. The study of biomarkers that help the clinical management, as the study of the power of invasion of tumors, has received considerable attention from researchers. In this context, include the galectins, protein family of animal lectins, which are involved in various biological processes in organisms such as cell cycle control, immune response, cell adhesion, apoptosis and metastasis. Currently, 15 members of the family of galectins are characterized in mammals. As sensitive, stable and easy tools to use, galectins are widely used to recognize changes in the surfaces of tumor cells. However, the possible involvement of galectins in tumor development is still much debated. This article is a literature review that presents information of the expression of galectins 1 and 3 in oral squamous cell carcinoma, considering its multifunctional role in biological processes.

Indexing terms: Carcinoma squamous cells. Galectins. Biological processes.

INTRODUÇÃO

O câncer de cabeça e pescoço ocupa na lista das neoplasias mais frequentes, a quinta posição, com uma incidência mundial estimada de 780.000 novos casos por ano¹. Sua ocorrência é de aproximadamente 40% na cavidade oral, 15% na faringe e 25% na laringe, sendo o percentual restante referente a outras localizações². Na cavidade oral, o carcinoma epidermóide oral corresponde à neoplasia maligna mais prevalente, representando cerca de 90 a 95% das mesmas³⁻⁵. Seu desenvolvimento

corresponde a um processo de várias etapas caracterizadas por alterações genéticas, epigenéticas e metabólicas decorrentes da exposição a agentes cancerígenos⁶⁻⁷. Comparativamente com outros cânceres, o carcinoma epidermóide oral apresenta uma das menores taxas de sobrevida em 5 anos, de modo que apenas 52% dos pacientes diagnosticados sobrevivem 5 anos⁸.

As terapêuticas aplicáveis ao carcinoma epidermóide oral são a cirurgia, quimioterapia e radioterapia, isoladas ou em associação, dependendo do estadiamento clínico da lesão⁹. O estudo do poder de

¹ Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Curso de Odontologia, Programa de Pós-Graduação em Patologia Oral. Caixa Postal 1524, Campus Universitário Lagoa Nova, 59078-970, Natal, RN, Brasil. Correspondência para / Correspondence to: DHIP OLIVEIRA. E-mail: <denise_helen_odonto@hotmail.com>.

² Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia, Programa de Pós-Graduação em Estomatopatologia. Piracicaba, SP, Brasil.

³ Universidade Estadual da Paraíba, Departamento de Odontologia. Campina Grande, PB, Brasil.

⁴ Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Curso de Odontologia. Natal, RN, Brasil.

invasão dos tumores, assim como o estudo de biomarcadores que auxiliam a conduta clínica tem recebido considerável atenção pelos pesquisadores. Nesse contexto, se incluem as galectinas pela sua diversidade de funções tanto na glicobioquímica quanto na medicina, especialmente pela sua função farmacológica¹⁰.

As galectinas são proteínas da família das lectinas animais que apresentam uma sequência permanente de domínio de reconhecimento de carboidratos de aproximadamente 130 aminoácidos e possuem afinidade por γ -galactosídeos presentes nas células normais e tumorais. Por possuir esta interação lectina-células estão envolvidas em variados processos biológicos nos organismos tais como controle do ciclo celular, resposta imune, adesão celular, apoptose e metástase¹¹⁻¹². Estas proteínas se ligam especificamente a proteínas da matriz como a laminina, fibronectina e vitronectina bem como a integrinas de superfície através de ligações carboidratos dependentes¹³.

Cerca de 15 tipos de galectinas foram isolados e classificados em três subgrupos de acordo com a sua estrutura. Dessa forma, as galectinas podem ser classificadas como monovalentes que são aquelas que possuem um simples CRD (domínio de reconhecimento de carboidratos) podendo formar homodímeros tornando-se dessa forma bivalente (galectinas 1,2,5,7,10,11,13,14,15), galectinas bivalentes com sequência de repetição tandem possuindo dois CRDs (galectinas 4,6,8,9,12) e galectinas quiméricas que possuem um único CRD e um única terminação amino (galectina 3)¹²⁻¹⁶.

Como ferramentas sensíveis, estáveis e de fácil utilização, as galectinas estão sendo largamente utilizadas para reconhecer alterações nas superfícies de células tumorais. Essas alterações estão associadas ao crescimento celular, à indução de apoptose e metástase devido ao seu envolvimento na angiogênese, na interação com a matriz extracelular e na disseminação hematogênica. Na imunohistoquímica, as galectinas vêm sendo amplamente utilizadas como ferramentas sensíveis, estáveis e de fácil utilização, para descrever alterações na superfície das células tumorais. Essas alterações estão associadas ao crescimento de células tumorais na indução de apoptose e metástase^{13,17}.

Desta forma, o presente trabalho tem por objetivo realizar uma revisão de literatura sobre a expressão das galectinas 1 e 3 no carcinoma epidermóide oral, considerando seu papel multifuncional nos processos biológicos.

Galectina-1

A galectina-1 é uma proteína homodimérica não covalente de 14kDa, composta por dois domínios

de reconhecimento de carboidratos de cerca de 130 aminoácidos, capazes de identificar uma gama de glicoproteínas ou glicolípídeos. Suas funções dependem da ligação que estabelecem com receptores específicos¹⁸⁻²⁰.

A galectina-1 encontra-se expressa em vários tecidos normais e patológicos, parecendo ser funcionalmente polivalente, já que desempenha uma vasta gama de atividades biológicas²¹, tais como regulação da proliferação e diferenciação celular e apoptose, mediando a transformação e crescimento tumoral¹⁹. Assim, apresenta funções pró e anti-adesivas, atuando como potencializadora ou inibidora das interações célula-matriz extracelular bem como de interações célula-célula. Segundo Elola et al.¹³, esta lectina tem a capacidade de induzir a agregação homotípica e heterotípica de vários tipos celulares, sendo que o seu papel na agregação heterotípica das células tumorais têm sido proposto por vários autores como fundamental na invasão celular e metástase.

A galectina-1 tem sido expressa em vários tipos tumorais, incluindo melanoma, tumores ovarianos, tireoidianos e de próstata²². No entanto, existem relativamente poucos relatos associando esta proteína ao carcinoma epidermóide oral¹⁹. E embora a expressão da mesma esteja correlacionada com a agressividade tumoral e metástases, existem achados conflitantes nos estudos realizados com relação aos tumores de cabeça e pescoço²³⁻²⁴.

Além disso, a galectina-1 atua, em geral, como um regulador negativo de respostas auto-imunes e inflamatórias. Estudos *in vitro* têm demonstrado que diferentes glicoproteínas da superfície celular parecem ser receptores primários da galectina-1, como por exemplo CD45, CD43, CD2, CD3 e CD7. A glicosilação destas glicoproteínas é um fator crítico e determinante que afeta a resposta da célula T à galectina-1²⁵.

Rubinstein et al.²⁶ demonstraram, utilizando uma combinação de estratégias *in vitro* e *in vivo*, o papel da galectina-1 como imunossupressor tumoral. O bloqueio da atividade antiapoptótica e imunossupressora desta proteína dentro do tecido tumoral resultou em aumento da rejeição tumoral mediada por células T, com aumento da sobrevivência de células Th1 produzindo IFN- γ . Le et al.²⁴ recentemente tem identificado a galectina-1 como uma molécula associada entre hipóxia e imunidade tumoral. Estes autores encontraram uma forte correlação inversa entre a expressão da galectina-1 e a presença de células T em carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço.

Chiang et al.¹⁸ avaliaram os níveis de expressão da galectina-1 em espécimes bem diferenciadas de carcinoma epidermóide e pacientes saudáveis, observando se existia

relação com as características clinicopatológicas e o prognóstico. Os resultados evidenciaram que a galectina-1 estava significativamente superexpressa no estroma, bem como no front invasivo dos estágios iniciais da carcinogênese. Nos estágios de metástase, a expressão foi observada apenas no front invasivo. Esses achados, portanto, sugerem que a galectina-1 pode ser um preditor de metástase na carcinogênese oral.

Hsieh et al.²⁷ investigaram uma possível participação da galectina-1 na sinalização e migração das células endoteliais do carcinoma epidermóide oral. Para isso, foi feita uma análise imuno-histoquímica da expressão da Gal-1 em casos de carcinomas e em tecidos de mucosa oral saudável. Como resultado, foi observado que a Gal-1 foi superexpressada em carcinomas epidermóides associados a células endoteliais microvasculares e a matriz extracelular, em comparação com células saudáveis adjacentes. Além disso, investigaram se a Gal-1 modula a atividade das células endoteliais através de interações com os receptores do fator de crescimento celular endotelial vascular (VEGFRs), incluindo VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3 e Neuropilinas, que são mediadores-chaves da angiogênese e linfangiogênese. Apenas a neuropilina-1 (NRP1) apresentou ligação com a Gal-1 e sua expressão em células endoteliais microvasculares associadas a carcinomas epidermóides foi maior do que em células endoteliais adjacentes normais.

Zhong et al.²⁸ realizaram um estudo buscando determinar a expressão da galectina-1 em carcinomas de células escamosas orais. Para tanto, os autores realizaram uma análise comparativa proteômica de um modelo de carcinogênese celular *in vitro* para identificar as proteínas diferencialmente expressas. Além disso, a galectina-1 foi validada *in vitro* através do método Western blotting (a partir de linhagens de células epiteliais orais humanas imortalizadas e linhagens de células de carcinomas de células escamosas orais) e *in vivo* com a utilização da imuno-histoquímica. Os resultados revelaram que no modelo de carcinogênese celular *in vitro* houve um aumento na expressão da galectina-1 na linhagem de células cancerosas quando comparadas com a linhagem de células epiteliais orais imortalizadas. De forma semelhante, observou-se através do método Western blotting a expressão desta proteína na linhagem de células de carcinomas de células escamosas e nos tecidos cancerosos submetidos à imuno-histoquímica. No entanto, a expressão da galectina-1 foi negativamente correlacionada com o grau de diferenciação patológica tumoral, de modo que a alta expressão desta proteína indicou um pobre grau de diferenciação patológica.

Alves et al.²⁹ realizaram um estudo objetivando analisar a expressão imuno-histoquímica das galectinas-1, -3, -4 e -7 em carcinomas de células escamosas de língua, correlacionando-a com parâmetros clínicos e morfológicos. Os resultados demonstraram que a expressão da galectina-1 foi observada em 87,7% dos casos analisados e correlacionada significativamente com a presença de metástases e estadiamento clínico da lesão, de modo que a maioria dos casos que apresentaram imunomarcagem se encontravam em estágios iniciais da doença. Entretanto, não houve associação com a evolução da doença ou grau histológico de malignidade.

Estes resultados somados suportam o conceito de que a galectina-1 nas células neoplásicas e no estroma associado contribui para o privilégio imune dos tumores através de uma regulação negativa da sobrevivência ou migração de células T efectoras. E dado seus efeitos imunossupressores, a galectina-1 pode ser uma alvo para intervenções terapêuticas em casos de carcinoma de cabeça e pescoço. Deste modo, novos caminhos podem ser estabelecidos para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas que possam inibir metástases tumorais³⁰.

Estudos recentes demonstraram também que a Gal-1 promove uma maior ativação de Cdc42, uma pequena GTPase membro da família Rho30. A Cdc42 é um dos principais contribuintes para a filopodia da estrutura da actina e sua ativação promove a migração e invasão de células tumorais³¹⁻³². No entanto, ainda não está totalmente esclarecido como a Gal-1 modula a atividade da Cdc42. Acredita-se que a Gal-1 eleve os níveis de invasão do tumor, podendo promover metástase do câncer, sendo a invasão tumoral relacionada com a reorganização do citoesqueleto de actina e regulação crescente da expressão de metaloproteínases, principalmente a MMP-9 e MMP-2³⁰.

Galectina 3

A galectina 3, um produto gênico quimérico de 31 kDa, é uma lectina extracelular e intracelular, que interage com glicoproteínas da matrix extracelular³³⁻³⁴. Está envolvida em uma série de eventos fisiológicos e patológicos. Estruturalmente consiste de três domínios: a) um domínio terminal NH2 de 12 aminoácidos, que representa um local de fosforilação sérica que é importante para a regulação da sinalização celular; b) uma sequência repetida tipo colágeno, que é rica em glicina, prolina e tirosina; c) e um domínio de reconhecimento do terminal COOH dos carboidratos, que consiste de 140 resíduos de

COOH dos carboidratos, que consiste de 140 resíduos de aminoácidos¹¹. Possui um grande número de ligantes, incluindo IgE³⁵, laminina³⁶⁻³⁷, antígenos embrionários carcinogênicos³⁸ e mucina³⁹, refletindo a multifuncionalidade da galectina³.

A galectina 3 pode ser expressa tanto em células tumorais como em células epiteliais e células do sistema imunológico. Está localizada no meio intracelular, no núcleo e no citoplasma das células, porém sendo predominante neste último⁴⁰, sugerindo uma multifuncionalidade dessa proteína⁴¹. Pesquisas têm mostrado que a galectina 3 é uma proteína oncogênica multifuncional e que regula a adesão, o crescimento e proliferação celular, bem como a angiogênese e apoptose, através da sua ligação a glicoproteínas¹⁸. Também participa da ativação de mastócitos e basófilos por sua afinidade por IgE⁴², modulando a reação⁴³. Além disso, quando localizada no citoplasma, a galectina 3 tem um importante papel na função anti-apoptótica, mas tem efeito oposto quando localizada no núcleo¹².

A distribuição nuclear versus citoplasmática deve refletir, então, certo equilíbrio entre importação e exportação nuclear. Na verdade, uma série de ligantes têm sido relatados para galectina 3 tanto no citoplasma como no núcleo. No citoplasma, por exemplo, interage com a proteína Bcl-2 (inibidor da apoptose) e essa interação pode estar envolvida com a atividade anti-apoptótica da galectina³⁴.

Estudos *in vitro* têm demonstrado que, quando localizada intracelularmente, a galectina 3 tem função anti-apoptótica e está implicada em diversos processos biológicos incluindo diferenciação celular, enquanto que extracelularmente a galectina 3 atua como indutora de apoptose das células T através da ligação ao CD27 e CD29 na superfície celular, bem como pode atuar como fator de crescimento positivo ou negativo, dependendo das células alvo, pode promover a adesão celular e ativar alguns tipos celulares, como mastócitos, neutrófilos e monócitos⁴⁵⁻⁴⁷.

Vários estudos têm demonstrado a expressão da galectina 3 em diferentes neoplasias, bem como sua associação com a progressão tumoral e metástase em diferentes linhagens celulares tumorais^{3,48-50}. A sua expressão nas células tumorais está correlacionada com invasão tumoral e potencial metastático em alguns tipos de cânceres¹⁸. Contudo em neoplasias derivadas de células epiteliais, incluindo os de cabeça e pescoço, os resultados ainda são contraditórios⁵¹.

Gabius et al.⁵² publicaram o primeiro trabalho relacionando a expressão da galectina 3 no carcinoma de mama. Após esta descoberta, trabalhos posteriores foram realizados avaliando a expressão da galectina

3 em melanomas, fibrossarcomas, células do tumores pancreáticos, adenocarcinomas, leucemias, câncer de cólon e de próstata¹⁰.

Honjo et al.³ observaram que a expressão da galectina 3 no citoplasma em carcinoma epidermóide de língua aumentou durante a progressão do tumor, enquanto que a expressão nuclear diminuiu consideravelmente. E que esta expressão aumentada estava associada à sobrevida diminuída destes pacientes, podendo servir como um importante fator prognóstico para o carcinoma epidermóide de língua.

Faria et al.⁵¹ analisaram em camundongos a expressão da galectina 3 em carcinomas epidermóides induzidos experimentalmente em língua. E observaram que houve diminuição da expressão da galectina 3 em carcinoma epidermóide bem diferenciados e que a transformação maligna é acompanhada de redução da intensidade dessa expressão. De acordo com os dados obtidos deste estudo os autores sugeriram que o aumento da expressão da galectina 3 com a perda da diferenciação neoplásica indica a sua vinculação com a agressividade tumoral.

No estudo realizado por Alves et al.²⁹, a expressão da galectina-3 foi observada em 87,7% das lesões e correlacionada com a emissão de metástases e grau histológico de malignidade, sendo mais prevalente em carcinomas de alto grau. A imunomarcagem desta galectina foi detectada principalmente no citoplasma de células centrais e periféricas de ninhos e cordões tumorais, assim como em pêrolas de ceratina.

Delorge et al.⁵³ buscaram correlacionar a expressão das galectinas-1, -3 (e seus respectivos sítios de ligação) e calciclina ao carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço em seus diferentes níveis de diferenciação. Com relação à calciclina, uma proteína relevante no ciclo celular, o estudo mostrou que a perda de diferenciação do carcinoma de células escamosas é acompanhada por uma diminuição significativa na expressão da calciclina. Quanto as galectinas, a perda de diferenciação do mesmo está ligada, fenotipicamente, a expressão da galectina 3.

Outras galectinas

A caracterização dos níveis de expressão de outras galectinas, incluindo as galectinas-4, -7 e -9, no processo de carcinogênese oral e seu uso como marcadores de comportamento biológico e progressão tumoral tem sido estudadas em algumas pesquisas.

Alves et al.²⁹ observaram que a imunorreatividade da galectina-7 foi identificada em 73,8% dos espécimes e se apresentou correlacionada com o grau histológico de

malignidade, estando presente principalmente nas lesões de baixo grau. Por sua vez, a expressão da galectina-4 foi verificada em 44,6% dos espécimes e não apresentou correlação significativa com nenhum dos parâmetros clínicos ou morfológicos estudados. Além disso, dentre os casos que exibiram imunomarcagem para esta proteína, a mesma foi considerada fraca em 69% das lesões.

Kasamatsu et al.⁵⁴ investigaram os níveis de expressão da galectina-9 (mRNA e proteína), através de PCR e análises de Western blotting, em linhagens de células de CEO (Ca9-22, HSC-2, and HSC-3) e em ceratinócitos normais da cavidade oral. A galectina-9 (mRNA e proteína) apresentou comumente regulação negativa nas linhagens de células de CEO em comparação com os ceratinócitos normais. Dentre as linhagens estudadas, a Ca9-22 apresentou menor expressão desta proteína e por isso, os autores avaliaram posteriormente se a superexpressão da galectina-9 poderia aumentar a adesão celular *in vitro* em células desta linhagem. Para tanto, placas revestidas por fibronectina e colágeno I foram utilizadas e observou-se uma maior taxa de adesão celular em células que superexpressavam a galectina-9 quando comparadas com as células da linhagem Ca9-22 que não foram alteradas. Deste modo, os autores sugeriram que a galectina-9 pode está envolvida nas interações célula-matriz do processo de carcinogênese oral, podendo desempenhar um papel fundamental na emissão de metástases de carcinomas epidermóides.

REFERÊNCIAS

- Colombo J, Rahal P. Alterações genéticas em câncer de cabeça e pescoço. *Rev Bras Cancer*. 2009;55:165-74.
- Lothaire P, Azambuja E, Dequanter D, Lalami Y, Sotiriou C, Andry G, et al. Molecular markers of head and neck squamous cell carcinoma: promising signs in need of prospective evaluation. *Head Neck*. 2006;28(3):256-69. doi: 10.1002/hed.20326.
- Honjo Y, Inohara H, Akahani S, Yoshii T, Takenaka Y, Yoshida J, et al. Expression of cytoplasmic galectin-3 as a prognostic marker in tongue carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2000;6(12):4635-40.
- Choi KK, Kim MJ, Yun PY, Lee JH, Moon HS, Lee TR, et al. Independent prognostic factors of 861 cases of oral squamous cell carcinoma in Korean adults. *Oral Oncol*. 2006;42(2):208-17. doi:10.1016.
- SahebJamee M, Eslami M, Moghadam FA, Sarafnejad A. Salivary concentration of TNF γ IL1 γ IL6 and IL8 in oral squamous cell carcinoma. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2008;13(5):292-5.
- Lippman SM, Hong WK. Molecular markers of the risk of oral cancer. *N Engl J Med*. 2001;344:1323-6.
- Mao L, Hong WK, Papadimitrakopoulou VA. Focus on head and neck cancer. *Cancer Cell*. 2004;5:311-6.
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2005;55:74-108.
- Amar A, Curioni AO, Higuchi ST, Rapoport A. Tratamento cirúrgico do carcinoma epidermóide de língua e assoalho de boca localmente avançado; efeito da radioterapia pós-operatória. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2003;4:480-3.
- Araújo-Filho JLS, Melo-Júnior MR, Lins CAB, Lins RAB, Machado MCFP, Carvalho-Jr LB, et al. Galectina-3 em tumores de próstata: imuno-histoquímica e análise digital de imagens. *J Bras Patol Med Lab*. 2006;46(2):469-75.
- Barondes SH, Cooper DNW, Gitt MA, Leffler H. Galectins: structure and function of a large family of animal lectins. *J Biol Chem*. 1994;269:20807-10.
- Fukumori T, Kanayama HO, Avraham R. The role of galectin-3 in cancer drug resistance. *Drug Resistance Updates*. 2007;10:101-8. doi:10.1016/j.drug.2007.04.001.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O carcinoma epidermóide oral atualmente corresponde a neoplasia mais prevalente da cavidade oral, apresentando prognóstico relacionado com sua época de descoberta. Assim, a busca de biomarcadores que reconhecem alterações nas superfícies de células tumorais tem sido importante para definir seu prognóstico, além de auxiliar na conduta clínica e nas terapêuticas adotadas. Nesta perspectiva, as galectinas têm recebido considerável atenção dos pesquisadores pela suas diversas funções, muitas das quais associadas ao crescimento celular, indução de apoptose e metástases. A expressiva participação das galectinas 1 e 3 na biologia da carcinogênese oral nos leva a sugerir a participação dessas moléculas como marcadores do comportamento biológico e da progressão tumoral do carcinoma epidermóide oral. Desta forma, estudos devem ser realizados futuramente para maiores esclarecimentos sobre o envolvimento das galectinas no processo de carcinogênese oral.

Colaboradores

DHIP OLIVEIRA e ALDL ANDRADE foram responsáveis pela revisão, pela redação e pela normalização. MV CARVALHO e PM ALVES contribuíram no levantamento bibliográfico e redação do artigo. LMG QUEIROZ orientou a pesquisa bibliográfica e participou da redação do artigo.

13. Elola MT, Chiesa ME, Alberti AF, Mordoh J, Fink NE. Galectin-1 receptors in different cell types. *J Biomed Sci*. 2005;12(1):13-29.
14. Hirabayashi J, Hashidate T, Arata Y, Nishi N, Nakamura T, Hirashima M, et al. Oligosaccharide specificity of galectins: a search by frontal affinity chromatography. *Biochemical*. 2002;1572:232-54.
15. Liu FT, Patterson RJ, Wang JL. Intracellular functions of galectins. *Biochim Biophys Acta*. 2002;1572(2-3):263-73.
16. Nakahara S, Oka N, Raz A. On the role of galectin-3 in cancer apoptosis. *Apoptosis*. 2005;10(2):267-75.
17. Dumić J, Dabelić S, Flögel M. Galectin-3: an open-ended story. *Biochim Biophys Acta*. 2006;1760(4):616-35. doi:10.1016/j.bbagen.2005.12.020.
18. Chiang WF, Liu SY, Fang LY, Lin CN, Wu MH, Chen YC, et al. Overexpression of galectin-1 at the tumor invasion front is associated with poor prognosis in early-stage oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*. 2008;44:325-34. doi:10.1016/j.oraloncology.2007.03.004.
19. Ding YM, Dong JH, Chen LL, Zhang, HD. Increased expression of galectin-1 is associated with human oral squamous cell carcinoma development. *Oncol Reports*. 2009;21:983-7.
20. Leffler H, Carlsson S, Hedlund M, Qian Y, Poirier F. Introduction to galectins. *Glycoconj J*. 2004;19:433-40. doi: 10.1002/hed.20559.
21. Saussez S, Camby I, Toubreau G, Kiss. Galectins as modulators of tumor progression in head and neck squamous cell carcinomas. *Head Neck*. 2007;29(9):874-84. doi: 10.1002/hed.20559.
22. Danguy A, Camby I, Kiss R. Galectins and cancer. *Biochim Biophys Acta*. 2002;1572:285-93.
23. Choufani G, Nagy N, Saussez S, Marchant H, Bisschop P, Burchert M, et al. The level of expression of galectin-1, galectin-3 and the Thomsen-Friedenreich antigen and their binding sites decrease as clinical aggressiveness increases in head and neck cancers. *Cancer*. 1999;86(11):2353-63. doi: 10.1002/(SICI)1097-0142(19991201)86:11<2353::AID-CNCR25>3.0.CO;2-A
24. Le QT, Shi G, Cao H, Nelson DW, Wang Y, Chen EY, et al. Galectin-1: a link between tumor hypoxia and tumor immune privilege. *J Clin Oncol*. 2005;23:8932-41. doi: 10.1200/JCO.2005.02.0206.
25. Rabinovich GA, Liu FT, Hirashima M, Anderson A. An emerging role for galectins in tuning the immune response: lessons from experimental models of inflammatory disease, autoimmunity and cancer. *Scand J Immunol*. 2007;66:143-58. doi: 10.1111/j.1365-3083.2007.01986.x.
26. Rubinstein N, Alvarez M, Zwirner NW, Toscano MA, Ilarregui JM, Bravo A, et al. Targeted inhibition of galectin-1 gene expression in tumor cells results in heightened T cell-mediated rejection: a potential mechanism of tumor immune privilege. *Cancer Cell*. 2004;5:241-51.
27. Hsieh SH, Ying NW, Wu MH, Chiang WF, Hsu CL, Wong TY, Jin YT, Hong TM, Chen YL. Galectin-1, a novel ligand of neuropilin-1, activates VEGFR-2 signaling and modulates the migration of vascular endothelial cells. *Oncogene*. 2008;12;27(26):3746-53. doi: 10.1038/sj.onc.1211029.
28. Zhong LP, Wei KJ, Yang X, Pan HY, Ye DX, Wang LZ, et al. Overexpression of Galectin-1 is negatively correlated with pathologic differentiation grade in oral squamous cell carcinoma. *Cancer Res Clin Oncol*. 2010;136(10):1527-35. doi: 10.1007/s00432-010-0810-2.
29. Alves PM, Godoy GP, Gomes DQ, Medeiros AM, de Souza LB, da Silveira EJ et al. Significance of galectins-1, -3, -4 and -7 in the progression of squamous cell carcinoma of the tongue. *Pathol Res Pract*. 2011;207(4):236-40. doi: 10.1016/j.prp.2011.02.004.
30. Wu MH, Hong TM, Cheng HW, Pan SH, Liang YR, Hong HC, et al. Galectin-1-Mediated Tumor Invasion and Metastasis, Up-Regulated Matrix Metalloproteinase Expression, and Reorganized Actin Cytoskeletons. *Mol Cancer Res*. 2009;7(3):311-8. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-08-0297.
31. Yamazaki D, Kurisu S, Takenawa T. Regulation of cancer cell motility through actin reorganization. *Cancer Sci*. 2005;96:379-86. doi: 10.1111/j.1349-7006.2005.00062.x.
32. Sahai E, Marshall CJ. Rho-GTPases and cancer. *Nat Rev Cancer*. 2002;2:133- 42.
33. Gong HC, Honjo Y, Nangia-Makker P, Hogan V, Mazurak N, Bresalier RS, et al. The NH2 terminus of galectin-3 governs cellular compartmentalization and functions in cancer cells. *Cancer Res*. 1999;59:6239-45.
34. Hermann J, Turck CW, Atchison RE, Huflejt ME, Poulter L, Gitt MA, et al. Primary structure of the soluble lactose binding lectin L-29 from rat and dog and interaction of its non-collagenous proline-, glycine-, tyrosine-rich sequence with bacterial and tissue collagenase. *J Biol Chem*. 1993;268(35):26704-11.
35. Hsu DK, Zuberi RI, Liu FT. Biochemical and biophysical characterization of human recombinant IgE-binding protein, an S-type animal lectin. *J Biol Chem*. 1992;267:14167-74.
36. Lindstedt R, Apodaca G, Barondes SH, Mostov KE, Leffler H. Apical secretion of a cytosolic protein by Madin-Darby canine kidney cells: evidence for polarized release of an endogenous lectin by a nonclassical secretory pathway. *J Biol Chem*. 1993;268:11750-7.
37. Ochieng J, Gerold M, Raz A. Dichotomy in the lamininbinding properties of soluble and membrane-bound human galactosidebinding protein. *Biochem Biophys Res Commun*. 1992;186:1674-80.
38. Ohannesian DW, Lotan D, Thomas P, Jessup JM, Fukuda M, Gabius HJ. Carcinoembryonic antigen and other glycoconjugates act as ligands for galectin-3 in human colon carcinoma cells. *Cancer Res*. 1995;55:2191-9.
39. Bresalier RS, Byrd JC, Wang L, Raz A. Colon cancer mucin: a new ligand for the b-galactoside-binding protein galectin-3. *Cancer Res*. 1996;56:4534-7.
40. Davidson PJ, Davis MJ, Patterson RJ, Ripoche MA, Poirier F, Wang JL. Shuttling of galectin-3 between the nucleus and cytoplasm. *Glycobiol*. 2002;12(5):329-37. doi: 10.1093/glycob/12.5.329.

41. Krzeslak A, Lipinska A. Galectin-3 as a multifunctional protein. *Cellular Molecular Biol Letters*. 2004;9(2):305-28.
42. Frigeri LG, Zuberi RI, Liu FT. γ B μ and γ G galactoside-binding animal lectin, recognizes IgE receptor (Fc γ R1) and activates mast cells. *Biochemistry*. 1993;32:7644-9. doi: 10.1021/bi00067a005.
43. Liu FT. S-type mammalian lectins in allergic inflammation. *Immunol Today*. 1993;14:486-90. doi: 10.1016/0167-5699(93)90263-K.
44. Haudek KC, Spronk KJ, Voss PG, Patterson RJ, Wang JL, Arnoys EJ. Dynamics of galectin-3 in the nucleus and cytoplasm. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1800(2):181-9. doi: 10.1016/j.bbagen.2009.07.005.
45. Acosta-Rodriguez EV, Montes CL, Motrán CC, Zuniga EI, Liu FT, Rabinovich GA, et al. Galectin-3 mediates IL-4-induced survival and differentiation of B cells: functional cross-talk and implications during *Trypanosoma cruzi* infection. *J Immunol*. 2004;172:493-502.
46. Le Marer N. Galectin-3 expression in differentiating human myeloid cells. *Cell Biol Int*. 2000;24:245-51. doi: 10.1006/cbir.1999.0501.
47. Swarte VV, Mebius RE, Joziassse DH, van den Eijnden DH, Kraal G. Lymphocyte triggering via L-selectin leads to enhanced galectin-3-mediated binding to dendritic cells. *Eur J Immunol*. 1998;28:2864-71. doi: 10.1002/(SICI)1521-4141(199809)28:09<2864::AID-IMMU2864>3.0.CO;2-U.
48. Piantelli M, Iacobelli S, Almadori G, Iezzi M, Tinari N, Natoli C, et al. Lack of expression of galectin-3 is associated with a poor outcome in node-negative patients with laryngeal squamous-cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2002;20(18):3850-6. doi: 10.1200/JCO.2002.01.078.
49. Plzák J, Betka J, Smetana Jr K, Chovanec M, Kaltner H, André S et al. Galectin-3 -an emerging prognostic indicator in advanced head and neck carcinoma. *Eur J Cancer*. 2004;40(15):2324-30.
50. Teymoortash A, Pientka A, Schrader C, Tiemann M, Werner JA. Expression of galectin-3 in adenoid cystic carcinoma of the head and neck and its relationship with distant metastasis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2006;132(1):51-6. doi: 10.1007/s00432-005-0040-1.
51. Faria PR, Melo TL, Chammas R, Souza CN, Cardoso SV, Loyola AM. Estudo da expressão de galectina-3 de carcinomas de língua em camundongos. *J Bras Patol Med Lab*. 2008;44(3):221-6. doi: 10.1590/S1676-24442008000300011.
52. Gabius HJ, Brehler R, Schauer A, Cramer F. Localization of endogenous lectins in normal human breast, benign breast lesions and mammary carcinomas. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol*. 1986;52(2):107-115.
53. Delorge S, Saussez S, Pelc P, Devroede B, Marchant H, Burchert M, et al. Correlation of galectin-3/galectin-3-binding sites with low differentiation status in head and neck squamous cell carcinomas. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;122(6):834-41. doi: 10.1016/S0194-5998(00)70010-6.
54. Kasamatsu A, Uzawa K, Nakashima D, Koike H, Shiiba M, Bukawa H, Yokoe H, Tanzawa H. Galectin-9 as a regulator of cellular adhesion in human oral squamous cell carcinoma cell lines. *Int J Mol Med*. 2005;16(2):269-73.

Submetido em: 21/1/2011

Versão final reapresentada em: 29/7/2011

Aprovado em: 4/11/2011