

UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA SOBRE OS EFEITOS NEUROLÓGICOS DE GALECTINA 1 E 3

Ykaro Gabriel Menezes Bezerra^{1*}, Crysvane Araújo de Oliveira Lima² e Michelle Melgarejo da Rosa³

¹ Discente do Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

² Discente do Curso de Ciências Biológicas Bacharelado, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE);

³ Docente do Departamento de Bioquímica, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

RESUMO

O presente estudo tem como objetivo discutir sobre a função neurológica de galectinas 1 e 3. Trata-se de uma pesquisa bibliográfica que adotou como método a revisão integrativa da literatura. Galectinas são proteínas de ligação a galactosídeos envolvidas em diversas atividades biológicas, incluindo apoptose, adesão celular, migração celular, respostas imunes, sinalização inflamatória, proteção cerebral e neuroinflamação. As funções neuro-inflamatória e neuromoduladoras de galectinas são de conhecimento ainda incipiente. No Sistema Nervoso Central (SNC), a expressão de galectina-1 demonstrou estar correlacionado positivamente à formação de memória e o aprendizado contextual do medo, além de ter atividade neuroprotetora. Quanto à galectina-3, estudos demonstraram que ela regula negativamente a formação de memória dependente do hipocampo por inibir a sinalização de integrina, além de seus efeitos neuroinflamatório deteriorantes para funções neurológicas. Dessa forma, este trabalho visa melhor compreender o envolvimento de galectinas 1 e 3 com o desenvolvimento de distúrbios neurológicos e assim, contribuir para análises futuras de alternativas para neuropatologias.

PALAVRAS-CHAVE: Galectinas; Neurobiologia, Cognição, Memória.

INTRODUÇÃO

Transtornos neurológicos se caracterizam como um dos piores fatores para a piora na qualidade de vida das pessoas, trazendo consequências de ordem social, econômica, prejuízo de desenvolvimento cognitivo, perda da capacidade produtiva, aumento de estresse, e desemprego (Razzouk, 2016).

Galectinas são proteínas de ligação a galactosídeos envolvidas em diversas atividades biológicas, incluindo apoptose, adesão celular, migração celular, respostas imunes, sinalização inflamatória, proteção cerebral e neuroinflamação (Blanchard *et al.*, 2016; Barondes *et al.*, 1994). O interesse de estudar galectinas e Sistema Nervoso Central (SNC) está em sua fase inicial, entretanto já se conhece que as galectinas 1 e 3 modulam cascatas neuro inflamatórias relacionadas aos mecanismos de aprendizagem, memória e doenças neurodegenerativas (Boza-Serrano *et al.*, 2019). Há indicativos que a expressão de galectina 1 e 3, a nível de hipocampo, interfira na formação da memória de medo (Imaizumi *et al.*, 2011). Não obstante, é pouco explorado o envolvimento de galectinas 1 e 3 em distúrbios emocionais.

Estudos com camundongos mostraram que os níveis de galectinas 1 e 3 estão diminuídos na consolidação de memória pela tarefa de medo condicionado contextual, no hipocampo (Chen *et al.*, 2017). Entretanto, os estudos que remetem às funções de galectinas no SNC e em distúrbios emocionais ainda são escassos, principalmente ao que se refere com relação a galectinas, estruturas cerebrais e vias de sinalização.

Diante do exposto, hipotetiza-se que as funções inflamatórias de galectinas não apenas modulem respostas periféricas, mas também funções neurológicas. Assim, estudar o envolvimento destas moléculas em processos neurobiológicos pode contribuir com novas formas de intervenção a neuropatologias.

MATERIAIS E MÉTODOS

Este presente trabalho é uma revisão integrativa da literatura.

A base de dados para a construção deste trabalho envolveu plataformas como PubMed, Scielo (Scientific Eletronic Library Online) e Google Acadêmico. Ainda, foram estabelecidos como critérios de inclusão: pesquisas publicadas nos idiomas inglês, português; selecionadas a partir das palavras-chaves "galectinas, frustração, ansiedade, depressão" e seus correlatos em inglês.

A amostragem dos artigos inclui revisões integrativas, ensaios clínicos e estudos com delineamento experimental. Como critérios de exclusão, citam-se: artigos que se repetiam nas bases de dados, artigos cujos objetivos não contemplavam esta pesquisa, artigos publicados em idiomas diferentes dos adotados, e documentos como editoriais, resumos, dissertações e teses. Considerando os critérios de inclusão e exclusão supracitados, a seleção se constituiu de **19 artigos**.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Constituintes de uma grande família, as galectinas estão associadas com diversas atividades biológicas de apoptose, adesão celular, inflamação, diferenciação celular, entre outras (BARONDES *et al.*, 1994; BLANCHARD *et al.*, 2016). Existem 15 tipos de galectinas (GAL), que foram nomeadas e numeradas de acordo com a ordem de descoberta, observando-se as Gal-1 e Gal-3, foram as galectinas mais estudadas em relação às suas funções neurológicas.

Galectina 1 está expressa em diversas regiões encefálicas como cerebelo, prosencéfalo, bulbo olfatório, zona subventricular, neurônios, neurônios motores, células gliais e células de Schwann (Chen *et al.*, 2014). A descoberta da sua expressão em regiões

envolvidas com a formação da memória, em especial o hipocampo, estimulou a busca de uma melhor compreensão da relação entre a Gal-1 e processos cognitivos. O estudo conduzido por SAKAGUCHI (*et al.*, 2011) demonstrou que a expressão da proteína Gal-1 nas regiões CA1 e CA3 do hipocampo está positivamente relacionada com as habilidades cognitivas. Nessa pesquisa, foram observados dois grupos de camundongos diferentes, em um foi aplicado o knockout de Gal-1 e no outro animais controles. Em seguida foram realizados os testes de aprendizado e o teste do medo condicionado contextual. Foi confirmado que no grupo de roedores em que houve o knockout de Gal-1 ocorreu significativo déficit de aprendizado. Essas evidências sugerem uma possível conexão de sinalização envolvendo Gal-1 e hipocampo na formação de memórias.

O estresse é um fator que contribui para o desenvolvimento de transtornos psicopatológicos, como a depressão e ansiedade, nesse sentido um outro estudo buscou compreender qual o envolvimento de Gal-1 e o estresse. O estudo envolveu animais knockout para Gal 1 e testes como o teste do campo aberto, teste de natação forçada e o teste de suspensão da cauda. Os resultados apontaram que animais que não expressaram a Gal-1 apresentaram maior comportamento estressor quando comparado a animais controles. Ainda, os animais knockout para Gal-1 tiveram aumento do comportamento compulsivo e assim sugeriram que Gal-1 pode estar envolvida com a neurobiologia da depressão e do comportamento obsessivo-compulsivo (SARTIM *et al.*, 2020).

Gal-1 pode ter atividade neuroprotetora, estudos observaram respostas anti-inflamatórias associadas à microglia no SNC (STAROSSOM *et al.*, 2012), além disso Gal-1 diminuiu indiretamente a perda neuronal por meio de mecanismos envolvendo as vias de sinalização dependentes de p38 MAPK-, CREB- e NF-kB, que são ativadas a montante das moléculas neurotóxicas TNF e NO na microglia. Estas evidências sugerem que a Gal-1 pode ter potencial terapêutico em doenças neurodegenerativas, uma vez que a atividade anti-inflamatória ao nível do sistema nervoso central impede a progressão da doença (RAMÍREZ HERNÁNDEZ, *et al.*, 2020; RAMÍREZ HERNÁNDEZ, *et al.*, 2022). Outros estudos relacionaram Gal-1 com a neuropatologia e evolução da DA. Presa e sua equipe (2019) realizaram um desses estudos em um modelo animal de DA, no qual Gal-1 foi administrada por três semanas. Os efeitos da administração foram um aprimoramento cognitivo em animais em modelo da DA. Os efeitos foram relacionados a diminuição de células da glia. Ainda, a administração da Gal-1 levou a um aumento da depuração de placas B-amilóides, mostrando-se, portanto, de forma positiva na melhora da neuroinflamação e combatendo pontos de progressão da DA. Outro estudo (SASAKI *et al.*, 2004) mostrou que, além da Gal-1 não apenas evitar a neurodegeneração, também estaria ligada a estimulação de fator neurotrófico pelos astrócitos o derivado do cérebro (BDNF) e promover a regeneração neuronal (ISHIBASHI *et al.*, 2007). O aumento dos níveis de BDNF por estímulo da Gal-1, é benéfico na redução da perda neuronal promovida por doenças neurodegenerativas como a DA. Esses achados corroboram para um maior interesse voltado à Gal-1 como molécula de potencial terapêutico para neuropatologias.

A **galectina 3** apresenta muitas funções, como adesão celular, apoptose, migração, sobrevivência e proliferação celular, resposta imune e resposta inflamatória. Está presente nos compartimentos intracelulares e extracelulares (DONG *et al.*, 2018; RAHIMIAN *et al.*, 2018). A Gal-3 é expressa em vários tecidos do corpo e demonstrou ser expressa no SNC. Yoo e colegas (2017), uma equipe de pesquisadores da Coreia, descobriram que a Gal-3 é expressa em células ependimárias, astrócitos da zona subventricular (COMTE *et al.*, 2011) e oligodendrócitos em proliferação (Pasquini *et al.*, 2011). No estudo conduzido por Pasquini e colaboradores (2011) foi observado a expressão da Gal-3 promovendo a diferenciação de células do SNC bem como na mielinização. Um grupo de roedores knockout para Gal-3 mostrou que a deficiência da proteína altera diferentes fases de diferenciação das células do SNC. Os animais em que tiveram o bloqueio da proteína obtiveram menor nível de mielinização, assim como a mielina se apresentou mais frouxa. Essas evidências sugerem a Gal-3 como um agente importante na garantia da integridade e função da mielina e diferenciação de células do SNC, em especial os oligodendrócitos. Quanto a área em que a Gal-3 é mais expressa, Chen e sua equipe (2017) também investigou a expressão da Gal-3 a nível de SNC, e verificou que sua maior concentração estava na área hipotalâmica, de 2,5 a 6 vezes maior quando comparado a outras áreas como córtex frontal, bulbo olfatório, corpo estriado, e amígdala, também foi discriminado que a Gal-3 regula negativamente a memória contextual de medo e a formação da memória espacial através da inibição da sinalização da integrina $\alpha 3$.

No entanto, o papel mais estudado da Gal- 3 no SNC é sua atuação inflamatória. A Gal- 3 promove ativação de microglia e consequentemente, induz neuroinflamação (RAHIMIAN *et al.*, 2021). Gal-3 ainda atua em células mielóides como neutrófilos, macrófagos e monócitos, levando à inflamação (BOZA-SERRANO *et al.*, 2019). Boza-Serrano *et al.* (2019) apontaram que a Gal-3 é um regulador central a montante da resposta imune microglial na doença de Alzheimer (DA). Gal-3 desempenha um papel como um ligante TREM2 endógeno, um receptor chave que conduz a ativação microglial na DA. Como resultado, a inibição de Gal-3 pode ser uma abordagem farmacológica potencial para neutralizar a DA. Esses achados despertaram maior interesse em compreender seus mecanismos pró-inflamatórios relacionados a Gal-3 e DA. Não apenas os níveis de Gal-3 se mostraram aumentados na DA como também a diminuição dos níveis indicaram uma melhora no aspecto neuroinflamatório da doença (BOZA-SERRANO *et al.*, 2019). Ainda, a ausência de Gal-3 não somente apontou uma diminuição da inflamação, mas também mostrou uma relação negativa para a formação e tamanho das placas B-amiloides (BOZA-SERRANO *et al.*, 2019). Porém, é válido ressaltar que a Gal-3 pode atuar de forma dual dentro da patogênese de diversas doenças neurodegenerativas (RAHIMIAN *et al.*, 2019).

A Gal-3 parece ter uma atividade pró-inflamatória aumentando o número de células gliais, macrófagos, linfócitos e citocinas no SNC, foi possível fazer uma relação entre o seu papel pró-inflamatório com estimulação das células da glia e diminuição nas habilidades cognitivas (HENDERSON E SETHI, 2009). Além disso, a maioria dos dados *in vivo* sugere que, na inflamação aguda, a Gal-3 tem um papel pró-inflamatório e protetor, enquanto que após a transição para um estado inflamatório crônico, a Gal-3 desempenha um papel mais cicatrizante e fibrogênico, com a consequente interrupção de arquitetura tecidual e cicatrização de órgãos (HENDERSON E SETHI, 2009). Outro estudo analisando os níveis de Gal-3 frente a tarefa de medo condicionado contextual observou diminuição nos níveis dessa proteína após o teste (CHEN *et al.*, 2017). Neste caso, foi evidenciado uma atividade negativamente ligada a Gal-3 e formação da memória dependente do hipocampo (CHEN *et al.*, 2017). Ainda nesse estudo, mostraram que o mecanismo de regulação negativa da memória ocorre por meio da inibição da sinalização da integrina $\alpha 3$, que é

reduzida após o treinamento de condicionamento ao medo (CHEN *et al.*, 2017). Além disso, após o treinamento condicionado de medo, os Chen e colaboradores (2017) verificaram níveis menores de Gal-3 fosforilada na serina na posição 6 e ao bloquear essa fosforilação da Gal-3 notou-se melhora da memória do medo. Esses achados sugerem a participação da Gal-3 para a formação de memória dependente do hipocampo, portanto, torna-se uma potencial para futuros estudos como objeto de potencial terapêutico na prevenção de declínios cognitivos.

Tabela 1. Principais artigos. Fonte: Arquivo Pessoal.

Autores	Objetivos	Resultados	Conclusão
Sakaguchi <i>et al.</i> , 2011	Avaliar o papel para Gal-1 no aprendizado e na memória dependentes do hipocampo.	Demonstrou que a expressão da proteína Gal-1 nas regiões CA1 e CA3 do hipocampo está positivamente relacionada com as habilidades cognitivas.	A caracterização comportamental dos camundongos Gal-1 ^{-/-} representa um primeiro passo para entender como a sinalização de lectina-carboidrato pode contribuir para o aprendizado e a memória do hipocampo.
Starossom <i>et al.</i> , 2012	Avaliar o papel da Gal-1 e seu envolvimento com a ativação da microglia.	Gal-1 diminuiu indiretamente a perda neuronal por meio de mecanismos envolvendo as vias de sinalização dependentes de p38 MAPK-, CREB-fc e NF-kB, que são ativadas a montante das moléculas neurotóxicas TNF e NO na microglia.	Gal-1 pode ter atividade neuroprotetora.
SASAKI <i>et al.</i> , 2004	Investigar se a Gal-1 induz a diferenciação de astrócitos.	A galectina-1 induz a diferenciação de astrócitos, o que leva à produção de fator neurotrófico derivado do cérebro.	A Gal-1 não apenas evita a neurodegeneração, também pode estar ligada a estimulação de fator neurotrófico derivado do cérebro pelos astrócitos.
ISHIBASHI <i>et al.</i> , 2007	Investigar a hipótese de que Gal-1 contribui para a neurogênese adulta após isquemia focal.	Os animais tratados com Gal-1 se beneficiaram da melhora a longo prazo na função neurológica após o acidente vascular cerebral.	Gal-1 é uma proteína endógena que contribui para a plasticidade de longo prazo após isquemia cerebral.
COMTE <i>et al.</i> , 2011	Investigar o papel potencial da Gal-3 no cérebro adulto normal.	A Gal-3 é expressa em células endimárias, astrócitos da zona subventricular.	Uma molécula de ligação ao açúcar demonstrou-se como um modulador de importantes parâmetros de migração de neuroblastos e pode levar ao desenvolvimento de novas estratégias projetadas para permitir a migração de neuroblastos para danos cerebrais humanos.
BOZA-SERRANO <i>et al.</i> , 2019	Avaliar se a Gal-3 possui um papel na patologia da DA.	A ausência de Gal-3 não somente apontou uma diminuição da inflamação, mas também mostrou uma relação negativa para a formação e tamanho das placas B-amiloides, sua ausência também foi associada com uma melhora cognitiva nos camundongos.	Gal-3 é um regulador central a montante da resposta imune microglial na DA. Gal-3 desempenha um papel como um ligante TREM2 endógeno, um receptor chave que conduz a ativação microglial na DA. Como resultado, a inibição de gal-3 pode ser uma abordagem farmacológica potencial para neutralizar a DA.
HENDERSON; SETHI, 2009	Examinar o papel da Gal-3 na inflamação e discutir a manipulação da expressão da Gal-3 como uma estratégia terapêutica potencialmente nova no tratamento de uma ampla gama de doenças inflamatórias.	Foi possível fazer uma relação entre o seu papel pró-inflamatório com estimulação das células da glia e diminuição nas habilidades cognitivas.	A maioria dos dados <i>in vivo</i> sugere que, na inflamação aguda, a Gal-3 tem um papel pró-inflamatório e protetor, enquanto que após a transição para um estado inflamatório crônico, a Gal-3 desempenha um papel mais cicatrizante e fibrogênico, com a consequente interrupção de arquitetura tecidual e cicatrização de órgãos.
CHEN <i>et al.</i> , 2017	Determinar se, e como, a Gal-3 regula a formação da memória de longo prazo.	A superexpressão da Gal-3 prejudica a memória do medo, enquanto o nocaute da Gal-3 aumenta a memória do medo e a potencialização de longo prazo.	Gal-3 regula negativamente a formação de memória dependente do hipocampo por meio de mecanismos extracelulares e intracelulares.

CONCLUSÕES

A presente revisão permitiu a discussão sobre a relação das galectinas 1 e 3 e suas funções neurológicas. Embora, os estudos que remetem às funções de galectinas no SNC ainda são escassos, principalmente ao que se refere com relação a galectinas, estruturas cerebrais e vias de sinalização, Gal-1 e Gal-3 aparecem como ferramentas promissoras para o estudo de neuropatologias. A Gal-1 parece deter atividades anti-neuroinflamatórias, levando a neuroproteção. Em contrapartida, Gal-3 parece induzir efeitos neuro inflamatórios e a diminuição dessa proteína pode contribuir com a homeostase neurológica frente a neuropatologias. Portanto, novos estudos com o objetivo de elucidar mecanismos de sinalização das galectinas e conexões com o SNC se mostram necessários para o avanço no entendimento da relação dessas proteínas e seu papel a nível de sinalização da inflamação, formação de memória, comportamento, resposta imune, entre outros.

REFERÊNCIAS

- AMSEL, Abram. Frustration theory: Many years later. **Psychological bulletin**, v. 112, n. 3, p. 396, 1992.
- AMSEL, Abram. Précis of Frustration theory: an analysis of dispositional learning and memory. **Psychonomic Bulletin & Review**, v. 1, n. 3, p. 280-296, 1994.
- BLANCHARD, Helen et al. Galectin-1 inhibitors and their potential therapeutic applications: a patent review. **Expert Opinion on Therapeutic Patents**, v. 26, n. 5, p. 537-554, 2016.
- BOZA-SERRANO, Antonio et al. Galectin-3, a novel endogenous TREM2 ligand, detrimentally regulates inflammatory response in Alzheimer's disease. **Acta neuropathologica**, v. 138, n. 2, p. 251-273, 2019.
- CHEN, Hung-Lin et al. Galectins and neuroinflammation. In: **Glycobiology of the Nervous System**. Springer, New York, NY, 2014. p. 517-542.
- CHEN, Yan-Chu et al. Galectin-3 negatively regulates hippocampus-dependent memory formation through inhibition of integrin signaling and galectin-3 phosphorylation. **Frontiers in molecular neuroscience**, v. 10, p. 217, 2017.
- COMTE, Isabelle et al. Galectin-3 maintains cell motility from the subventricular zone to the olfactory bulb. **Journal of cell science**, v. 124, n. 14, p. 2438-2447, 2011.
- DO-MONTE, Fabricio H. et al. Thalamic regulation of sucrose seeking during unexpected reward omission. **Neuron**, v. 94, n. 2, p. 388-400. e4, 2017.
- DONG, Rui et al. Galectin-3 as a novel biomarker for disease diagnosis and a target for therapy. **International journal of molecular medicine**, v. 41, n. 2, p. 599-614, 2018.
- HENDERSON, Neil C.; SETHI, Tariq. The regulation of inflammation by galectin-3. **Immunological reviews**, v. 230, n. 1, p. 160-171, 2009.
- IMAZUMI, Yoichi et al. Galectin-1 is expressed in early-type neural progenitor cells and down-regulates neurogenesis in the adult hippocampus. **Molecular brain**, v. 4, n. 1, p. 1-10, 2011.
- ISHIBASHI, S. et al. Galectin-1 regulates neurogenesis in the subventricular zone and promotes functional recovery after stroke. **Exp Neurol**, v. 207, n. 2, p. 302-313, 2007. doi: 10.1016/j.expneurol.2007.06.024.
- KIROUAC, Gilbert J. The paraventricular nucleus of the thalamus as an integrating and relay node in the brain anxiety network. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**, v. 15, p. 627633, 2021.
- OTIS, James M. et al. Paraventricular thalamus projection neurons integrate cortical and hypothalamic signals for cue-reward processing. **Neuron**, v. 103, n. 3, p. 423-431. e4, 2019.
- PASQUINI, Laura Andrea et al. Galectin-3 drives oligodendrocyte differentiation to control myelin integrity and function. **Cell Death & Differentiation**, v. 18, n. 11, p. 1746-1756, 2011.
- PRESA, L. P. et al. Galectin-1 improves cognition and reduces amyloid- β deposits in an animal model of Alzheimer's disease possibly by modulating microglia phenotype and increasing A β clearance. **IBRO Reports**, 2019. doi: 10.1016/j.ibror.2019.07.1502.
- RAHIMIAN, Reza et al. Delayed galectin-3-mediated reprogramming of microglia after stroke is protective. **Molecular Neurobiology**, v. 56, n. 9, p. 6371-6385, 2019.

RAHIMIAN, Reza et al. Microglia-derived galectin-3 in neuroinflammation; a bittersweet ligand?. **Medicinal Research Reviews**, v. 41, n. 4, p. 2582-2589, 2021.

RAHIMIAN, Reza; BÉLAND, Louis-Charles; KRIZ, Jasna. Galectin-3: mediator of microglia responses in injured brain. **Drug discovery today**, v. 23, n. 2, p. 375-381, 2018.

RAMÍREZ HERNÁNDEZ, Eleazar et al. Neuroinflammation and galectins: a key relationship in neurodegenerative diseases. **Glycoconjugate Journal**, p. 1-15, 2022.

RAMIREZ HERNANDEZ, Eleazar et al. The therapeutic potential of galectin-1 and galectin-3 in the treatment of neurodegenerative diseases. **Expert Review of Neurotherapeutics**, v. 20, n. 5, p. 439-448, 2020.

RAZZOUK, Denise. Por que o Brasil deveria priorizar o tratamento da depressão na alocação dos recursos da Saúde?. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 25, p. 845-848, 2016.

SAKAGUCHI, Masanori et al. Impaired spatial and contextual memory formation in galectin-1 deficient mice. **Molecular brain**, v. 4, n. 1, p. 1-10, 2011.

SARTIM, A. G. et al. Impaired emotional response to stress in mice lacking galectin-1 or galectin-3. *Physiol Behav.*, v. 220, n. 112862, 2020. doi: 10.1016/j.physbeh.2020.112862.

SARTIM, Ariandra Guerini et al. Impaired emotional response to stress in mice lacking galectin-1 or galectin-3. **Physiology & behavior**, v. 220, p. 112862, 2020.

SASAKI, Tasuku et al. Galectin-1 induces astrocyte differentiation, which leads to production of brain-derived neurotrophic factor. **Glycobiology**, v. 14, n. 4, p. 357-363, 2004.

STAROSSOM, S. C. et al. Galectin-1 deactivates classically activated microglia and protects from inflammation-induced neurodegeneration. **Immunity**, v. 37, n. 2, p. 249-263, 2012. doi: 10.1016/j.immuni.2012.05.023.

