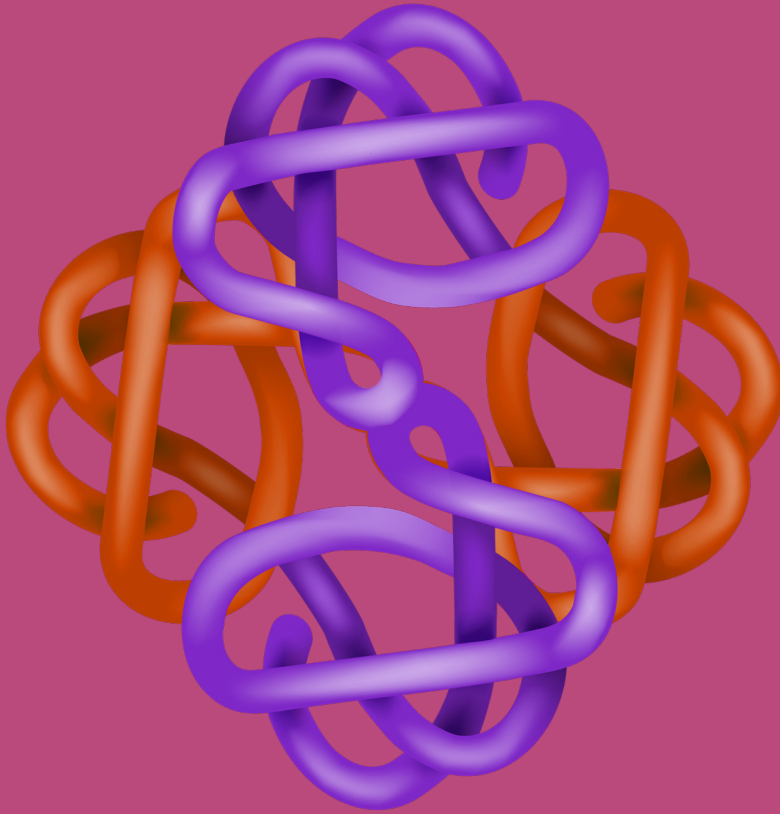


EL PAPEL DE LOS GLICANOS EN LA RESPUESTA INMUNE



SERIE
LA GLICOBIOLOGÍA: AVANCES EN
TEMAS DE SALUD PRIORITARIOS

JUAN JOSÉ ALPUCHE OSORNO, JUDITH GONZÁLEZ CHRISTEN, ÓSCAR MEDINA CONTRERAS,
JOSÉ LUIS MONTIEL HERNÁNDEZ E ISMAEL SECUNDINO VELÁZQUEZ

UAEM

EL PAPEL DE LOS GLICANOS EN LA RESPUESTA INMUNE

Serie

La glicobiología: avances en
temas de salud prioritarios

EL PAPEL DE LOS GLICANOS EN LA RESPUESTA INMUNE

Serie

La glicobiología: avances en
temas de salud prioritarios

Juan José Alpuche Osorno
Judith González Christen
Óscar Medina Contreras
José Luis Montiel Hernández
Ismael Secundino Velázquez



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

México, 2023

Esta obra se publicó con el apoyo del CONACyT, Red temática Glicociencia en Salud-CONACyT.

Alpuche Osorno, Juan José, autor

El papel de los glicanos en la respuesta inmune / Juan José Alpuche Osorno, Judith González Christen, Óscar Medina Contreras, José Luis Montiel Hernández, Ismael Secundino Velázquez. - - Primera edición.- - México : Universidad Autónoma del Estado de Morelos, 2023.

58 páginas : ilustraciones.- - (La glicobiología: avances en temas de salud prioritarios ; 4)

ISBN 978-607-8784-85-1 digital

1. Glucómica 2. Reacción inmune 3. Glicosilación 4. Biología molecular

LCC QP702.G577

DC 572.567

Esta obra fue dictaminada por pares académicos bajo la modalidad doble ciego.
Primera edición, febrero de 2023

D.R. © 2023, *El papel de los glicanos en la respuesta inmune*. Juan José Alpuche Osorno, Judith González Christen, Óscar Medina Contreras, José Luis Montiel Hernández, Ismael Secundino Velázquez

Serie La glicobiología. Avances en temas de salud prioritarios

D.R. © 2023, Universidad Autónoma del Estado de Morelos
Av. Universidad 1001, Col. Chamilpa, CP 62209, Cuernavaca, Morelos.
publicaciones@uaem.mx
libros.uaem.mx
ISBN: 978-607-8784-85-1



DOI: 10.30973/2023/glicanos-inmune

Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons
Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional

Imagen de portada: designua - stock.abobe.com
Diseño de portada y formación: Nay Ordoñez y Jorge Andere
Corrección de estilo: Juan Pablo Herrera Pretelín

CONTENIDO

Sobre los autores	7
Resumen	8
El papel de los glicanos en la inflamación	11
Exo-sialidasas como reguladores de la respuesta inmune	15
Función de los SIGLECS en la respuesta inmune	21
El papel de las galectinas en la respuesta inmune	25
Glicosilación de anticuerpos	29
Lectinas en invertebrados	35
Bibliografía	40

SOBRE LOS AUTORES

- ¹ Juan José Alpuche Osorno**
- ² Judith González Christen**
- ³ Óscar Medina Contreras**
- ² José Luis Montiel Hernández**
- ⁴ Ismael Secundino Velázquez**

¹ Centro de Investigación Facultad de Medicina Universidad Nacional Autónoma de México-Universidad Autónoma Benito Juárez de Oaxaca, Oaxaca.

² Facultad de Farmacia, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Cuernavaca, Morelos.

³ Laboratorio de Investigación en Inmunología y Proteómica, Hospital Infantil de México, Federico Gómez, Ciudad de México.

⁴Facultad de Odontología, Universidad De La Salle Bajío, León, Guanajuato.

RESUMEN

Considerando que la descripción de los mecanismos de comunicación intra e intercelular constituye un aspecto clave de las respuestas biológicas, la glicociencia constituye una nueva plataforma de regulación, por lo cual su vinculación con la inmunología se ha dado de manera natural. En los años recientes, la investigación básica en inmunología se ha enriquecido con la descripción molecular de la adhesión celular, regionalización tisular, el reconocimiento específico, la formación de complejos intermoleculares dinámicos, la regulación de la señalización intracelular, la modulación transcripcional, la regulación del procesamiento de antígenos, entre muchos otros eventos. En este sentido, la presente publicación pretende ofrecer una imagen de la compleja, y no completamente conocida, relación entre la respuesta inmunológica y la glicociencia.

En el primer apartado, se ofrece una descripción de la importancia de la presencia de biomoléculas glicosiladas durante el proceso de inflamación, participando activamente tanto en su regulación como en la generación de posibles enfermedades.

Posteriormente, se describe con cierta profundidad, la participación de las neuraminidasas, o también conocidas como sialidasas, en la modificación del perfil de modificación de biomoléculas y células; lo cual ocasiona alteración de la respuesta de células inmunológicas.

A continuación, se hace una descripción de un grupo de moléculas que reconocen específicamente ácidos siálico terminal de biomoléculas (Siglecs), permitiendo transducir una serie de efectos biológicos en las células inmunológicas y que, por lo tanto, tendrán un impacto en el control de la salud y protección contra potenciales patógenos.

El siguiente apartado pretende ofrecer una descripción del impacto en la regulación inmunológica de las galectinas. Con base en su capacidad de interactuar con glicanos celulares, sus efectos parecen depender de su capacidad para aproximar o hacer interactuar moléculas o células inmunológicas. Varios estudios han confirmado su impacto en la regulación inmunológica durante la progresión de procesos patológicos.

Otro aspecto que se consideró interesante a describir fue el efecto biológico de la glicosilación presente en las inmunoglobulinas o también llamados anticuerpos. Así mismo, debido al empleo reciente de anticuerpos en la práctica clínica, la glicosilación de los anticuerpos constituye un aspecto crítico no sólo para entender sus efectos inmunológicos sino para evitar posibles efectos adversos en los pacientes.

Finalmente, el último trabajo describe la diversidad potencial de lectinas en los invertebrados que, por una parte, parece confirmarnos la importancia de las interacciones con glicanos en el control de la fisiología de estos organismos y, por otra parte, podría constituir una fuente de gran interés para la identificación de biomoléculas de posible impacto biotecnológico o terapéutico.

Hay que llamar la atención del lector, que en ningún momento se pretende, con esta publicación, abarcar el campo completo de la relación entre el sistema inmune y la glicociencia. Este documento se generó como consecuencia de los trabajos de colaboración entre grupos de investigación de la Red Temática de Glicociencia en Salud (CONACYT), para lo cual se hizo una invitación a participar en la redacción de trabajos donde se hiciera énfasis en la glicociencia y los temas de especialización de los co-autores. De esa manera, el presente volumen pretende ofrecer una imagen actualizada y detallada sobre la importancia de la glicociencia en los diferentes mecanismos del sistema inmunológico.

EL PAPEL DE LOS GLICANOS EN LA INFLAMACIÓN

Desde hace mucho tiempo se sabe que los carbohidratos simples y complejos tienen un importante papel metabólico y estructural en los sistemas biológicos. Casi todos los aspectos de la biología involucran eventos mediados por glicanos y, en consecuencia, estos podrían asociarse con la etiología de casi cualquier enfermedad (Freeze et al. 2015). Patologías tan diferentes como diabetes, artritis, asma, y cáncer cursan por eventos de inflamación, durante los cuales existe reconocimiento de antígeno, reclutamiento de células, y secreción de mediadores de la respuesta inmune. En cada uno de estos eventos participan de manera importante los glicanos (Barreiro and Sanchez-Madrid 2009; McEver and Zhu 2010; Pereira et al. 2018; Sorokin 2010; Zarbock et al. 2011).

La inflamación inicia con la síntesis y secreción de múltiples citocinas y moléculas vasoactivas, en respuesta a patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) o daño (DAMPs). Además, se ha planteado que los glicanos endógenos actúan también como patrones moleculares asociados a lo propio (SAMPs), y pueden originar un efecto anti-inflamatorio; característica que ha sido empleada por ciertos patógenos para evadir la respuesta inmune al mimetizar sus componentes con los SAMPs (Maverakis et al. 2015; Varki 2011).

Por su parte, las citocinas y quimiocinas son factores solubles que median la comunicación intracelular e inducen respuestas en una gran diversidad de células a través de receptores específicos. Además de esta función clásica, existen evidencias de que las citocinas también pueden unirse a carbohidratos, de manera similar a las lectinas (revisado en (Zanetta and Vergoten 2003)), aunque con menor afinidad.

La señalización iniciada por los patrones moleculares (PAMPs, DAMPs o SAMPs) resulta en el reclutamiento de linfocitos hacia los tejidos afectados (transmigración). Este proceso inicia con la adhesión de los linfocitos a las células endoteliales activadas que recubren las paredes de los vasos sanguíneos, lo cual permite que disminuya la velocidad a la que los linfocitos son transportados en el flujo

sanguíneo, y favorece su interacción con la superficie de las células endoteliales. Los linfocitos se unen a las glicoproteínas (integrinas) en la superficie del endotelio por medio de proteínas de unión a glicanos (selectinas), que facilitan su migración a través de la monocapa endotelial. La expresión de las selectinas es transitoria y altamente regulada, con gran especificidad en su unión a glicanos, donde uno de los determinantes primarios de esta afinidad es el tetrasacarido sialil-Lewis X (Brazil and Parkos 2016; Dube and Bertozzi 2005; St Hill et al. 2011; Laubli and Borsig 2010).

Algunos glicanos conjugados, como colágeno, laminina y proteoglicanos de heparán sulfato (sindecán, glipican, perlecan, etc.), rodean a las células endoteliales y tienen un papel importante en la infiltración de las células del sistema inmune a los tejidos. Por su parte, enzimas hidrolasas secretadas por los linfocitos degradan estos glicoconjugados de la matriz extracelular, liberando fragmentos bioactivos al espacio extracelular. Estos fragmentos, que contienen glicanos, contribuyen a prolongar la inflamación al afectar la quimiotaxis, activación y diferenciación de los linfocitos. Por ejemplo, fragmentos de hialuronato tienen efecto proinflamatorio debido a su capacidad de unirse a receptores tipo Toll (TLRs) (Avenoso et al. 2019; Roedig et al. 2020).

Además, varias especies de bacterias patógenas están recubiertas con residuos de ácido siálico (Sia), o exo-polisacáridos, en su pared celular (revisado en (Thomas 2016)). La expresión de Sia activa las lectinas inhibitorias tipo inmunoglobulina de unión a ácido siálico (Siglecs) en los linfocitos, con lo que se incrementa su actividad fagocítica y bactericida, y se promueve la secreción de citocinas pro-inflamatorias y la generación de redes extracelulares de neutrófilos (NETs) (Chang et al., 2014). Finalmente, el Sia N-glicolil-neuramínico (Neu5Gc) está enriquecido selectivamente en carnes rojas, y se incorpora metabólicamente en tejidos humanos, lo cual se ha sugerido puede favorecer la inflamación sistémica (Samraj et al. 2015; Yehuda and Padler-Karavani 2020; Zaramela et al. 2019). Estas observaciones sugieren que la participación de los glicanos puede ser factor de riesgo epidemiológico en procesos inflamatorios crónicos.

En resumen, todos los eventos que ocurren durante la inflamación son regulados por glicanos o sus derivados, por lo que pueden ser blancos terapéuticos novedosos, y pudieran representar una fuente de nuevos agentes terapéuticos para tratar la inflamación y otras enfermedades (Drozdova et al. 2011; Jandus et al. 2011). En ese sentido, el papel importante que han demostrado tener los glicanos durante el curso de la inflamación y quimiotaxis son el principal estímulo para avanzar en la comprensión de los eventos de la adhesión y señalización celular.

EXO-SIALIDASAS COMO REGULADORES DE LA RESPUESTA INMUNE

El nombre de ácido siálico (Sia) se refiere a 43 monosacáridos de 9 átomos de carbono ordenados en un anillo tipo piranosa que se originan a partir del ácido neuroamínico, asociados a lípidos, proteínas y carbohidratos de las membranas, intra y extracelulares, así como en proteínas secretadas (Pshezhetsky and Hinek 2011). El papel del Sia en la respuesta inmune es muy amplio, participa en diversos eventos como la resistencia a la activación del complemento, migración y extravasación de células, el reconocimiento de patógenos, la regulación de la activación de receptores, entre otros (Varki and Gagneux 2012).

El Sia no se encuentra distribuido de forma uniforme sobre la superficie de la célula, sino que existen microdominios dinámicos, los cuales pueden variar dependiendo de su estado metabólico. En respuesta a diversos factores, que pueden ser estímulos internos o externos, estos sialocomplejos son sintetizados o eliminados, a través de la desialización o resialización selectiva de gangliósidos y de glicoproteínas realizada por las enzimas sialidasas y sialiltransferasas (Pshezhetsky and Hinek 2011).

Las neuraminidasas (Neu) o también llamadas sialidasas, son enzimas que hidrolizan la unión del ácido siálico terminal asociado a glicoproteínas, glicolípidos, gangliosidos, polisacáridos y moléculas sintéticas. Estas enzimas pueden catalizar la eliminación de residuos de Sia terminal de diferentes glicanos (exo-sialidasas), o bien hidrolizar uniones glucosídicas internas en oligos y polisacáridos de Sia (endosialidasas) (Buschiazzo and Alzari 2008).

En el humano y en el ratón se han identificado cuatro tipos de exo-sialidasas, que varían en su localización y afinidad por sustratos: Neu1 se encuentra tanto en la membrana lisosomal como en la plasmática y es la enzima que tiene una expresión más ubicua. La Neu1 está en gran variedad de tejidos y tiene afinidad principalmente por sialoproteínas, pero también puede actuar sobre gangliosidos. La Neu2 se encuentra en el citosol de algunos tipos celulares. La Neu3 también

se encuentra en membranas plasmáticas, pero asociada a caveolas y tiene mayor afinidad por gangliosidos que para glicoproteínas. La Neu4 puede estar presente en dos isoformas, una de ellas asociada a la membrana mitocondrial y, la otra, asociada al retículo endoplásmico (Magesh et al. 2008; Pshezhetsky and Hinek 2011).

Desde finales de la década de los ochenta se reconoció que la activación de linfocitos se asocia a un incremento en la actividad de sialidasa (Landolfi et al. 1985). Estudios posteriores mostraron que la generación de linfocitos T CD4⁺ con perfil Th2 requiere de la participación de estas enzimas, particularmente Neu1 y Neu3. Estudiando la respuesta inmune en ratones con diferentes fondos génicos, se observó que ratones SM/J y B10.sm, deficientes en Neu1, tienen una baja producción de IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13, así como las clases IgG1 e IgE, aunque no hay alteración en la producción de IL-2 o INF γ (Chen et al. 1997; Chen et al. 2000; Wang et al. 2004). Para confirmar el papel de la presencia de Sia en este proceso, los linfocitos normales se trataron con neuroaminidasas de bacterias, y lograron restablecer la respuesta a IL-4. Así mismo, células de ratones normales, cuando se estimulan con IL-4 incrementan la actividad de Neu1 (Chen et al. 1997). En estos ratones, la inducción de enfermedades asociadas a un perfil Th2, como eosinofilia o asma, fue más difícil de alcanzar que en animales control, debido en parte a la baja secreción de las citocinas antes mencionadas, así como por la menor infiltración de linfocitos T en pulmones (Wang et al. 2004; Katoh et al. 2011). Resulta interesante que la generación de linfocitos T reguladores inducidos parece requerir la acción de Neu3 y no de Neu1, sugiriendo una función de los gangliosidos en este proceso (Kaminuma et al. 2018).

Por otro lado, aparentemente, el proceso de diferenciación de monocitos hacia macrófagos o a células dendríticas, así como la diferenciación de células THP-1 por acción de PMA, requiere una pérdida de Sia o un recambio de Sia α 2-3 en Sia α 2-6. En el proceso de diferenciación hacia macrófagos se ha observado un incremento significativo de la actividad y la concentración de neuraminidasas en superficie, de neuroaminidasas, particularmente Neu1 y, en menor proporción de Neu3 (Stamatos et al. 2005; Liang et al. 2006; Stamatos et al. 2010). En el caso de Neu1, se

ha observado que el transporte de esta enzima a la superficie de la célula ocurre en las mismas vesículas que llevan el MHC-II (Liang et al. 2006).

La disminución de Sia durante la diferenciación de macrófagos y células dendríticas, modifica su capacidad de fagocitosis y de producción de citocinas, induciendo una mayor secreción de IL-1 β , TNF, IL-6 o IL-12p en respuesta a agonistas de TLR o en respuesta a ionomicina. Esta respuesta se ve alterada si se inhibe la actividad o expresión de Neu, ya sea por anticuerpos o mediante inhibidores químicos (Liang et al. 2006; Stamatos et al. 2010), o a través de siRNA (Sieve et al. 2018). Recientemente se ha mostrado que el uso de inhibidores químicos de sialilación sobre células dendríticas inmaduras, así como el tratamiento con agonistas de TLR3 o TLR4, inducen una mayor expresión de marcadores de maduración, como son CD80, PDL-1 y secreción de IL-6 o IL-10. Se observó también que en estas condiciones hay una menor asociación de Siglec 7 y 9 con proteínas de la superficie (Bull et al. 2017). En este caso, los Siglec 7 y 9 aumentan el umbral para agonistas de TLR, por lo que la desialización de TLR permite la separación del Siglec y la maduración de las células dendríticas en respuesta a LPS (Chen et al. 2014a).

El impacto del Sia y de las neuraminidasas durante el proceso de fagocitosis ha sido demostrado en ratones deficientes en Neu1, ya que las células provenientes de estos ratones tienen muy disminuida la tasa de fagocitosis de bacterias Gram⁺, Gram⁻ o de eritrocitos recubiertos de IgG. Esta disminución se debe al proceso de internalización, pues no hay diferencia en la unión de estos complejos a 4°C. Su tratamiento con una neuroaminidasa exógena, convierte a estas células en eficientes fagocitos (Seyrantepe et al. 2010).

Los TLR son receptores altamente glicosilados y la presencia o ausencia de Sia parece requerirse para la modulación funcional de estos receptores. Diferentes estudios han mostrado que la Neu 1 se encuentra en forma de un complejo multienzimático junto a diferentes TLR, catepsina D, β -D-galactosidasa, metaloproteasa 9, una subunidad G^{ai} de proteína G, entre otras proteínas (Abdulkhalek et al. 2012; Abdulkhalek et al. 2011; Amith et al. 2010; Abdulkhalek and Szewczuk 2013). Este complejo se requiere para la activación de los TLR y la señalización, a través de

MyD88, que culmina con la activación del factor NF κ B, secreción de interleucinas o la producción de óxido nítrico (Chen et al. 2014a; Amith et al. 2009; Amith et al. 2010). Las células HEK293T transfectadas con TLR4, MD2 y CD14 responden mejor a LPS cuando son tratadas con neuroaminidasas exógenas (Feng et al. 2012).

Los TLR, tanto de superficie como los intracelulares, que señalizan a través de MyD88 requieren de Neu1 para su activación. Todos los TLR, a excepción de TLR6 y en muy baja proporción TLR3, están asociados a diferentes Siglec, principalmente Siglec E/5 (humano/ratón) y Siglec 2 y 3 humano (7 y 9 ratón). La unión de estas proteínas al Sia de los TLR impide su dimerización y, por lo mismo, su señalización (Chen et al. 2014a).

Para el caso particular de TLR4, se ha sugerido que Neu 1 retira los residuos Sia en uniones α 2,3 asociados a un residuo β -galactosil y este proceso fue inhibido por la lectina de *Maackia amurensis*, galectina-1 y por osentamivir-fosfato (Tamiflu) (Amith et al. 2010). Por su parte, recientemente se observó que el parásito *Leishmania donovani* inhibe la traslocación de Neu1 a la membrana, manteniendo el estado de sialilación del TLR4 y, consecuentemente, disminuyendo su señalización y la respuesta anti-parasitaria (Karmakar et al. 2019).

El modelo propuesto para la activación de los receptores TLR sugiere que en células sin activar la asociación de TLR con Siglec impide su dimerización. En respuesta al agonista, el complejo multienzimático con Neu1 es transportado a la membrana, donde tanto la metaloproteasa como neuroaminidasa disminuyen la concentración de Sia, por lo tanto, el Siglec se separa y ahora puede señalar a través de MyD88, llevando a la secreción de TNF, IL-1 β e IL-6 (Chen et al. 2014a; Amith et al. 2009; Amith et al. 2010; Abdulkhalek et al. 2012; Abdulkhalek and Szewczuk 2013).

Los variados efectos que han mostrado las neuroaminidasas 1 y 3 en los diferentes procesos de maduración y activación de la respuesta inmune, las convierten en potenciales candidatos como blancos terapéuticos, en enfermedades como el asma, por ejemplo. Actualmente, se está estudiando el efecto de osentamivir-fosfato (Tamiflu) como tratamiento en cáncer, pero también podría ampliarse su estudio a enfermedades autoinmunes.

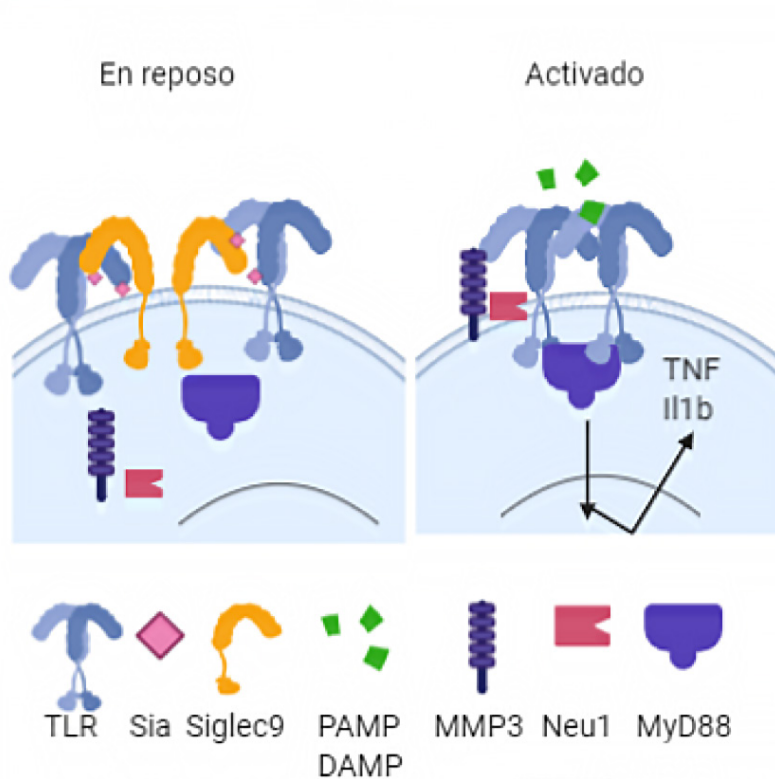


Figura 1. Posible papel de la sialilación en la activación de los TLRs durante la inmunidad innata.

FUNCIÓN DE LOS SIGLECS EN LA RESPUESTA INMUNE

SIGLECS Y ÁCIDOS SIÁLICOS

Los ácidos siálicos (Sia) son reconocidos por los Siglecs (del inglés, Sialic acid-binding Ig-like lectins), los cuales son lectinas inhibitorias pertenecientes a la superfamilia de las inmunoglobulinas y expresadas en todas las células linfoides. El Siglec-1 fue el primer Siglec en identificarse como un receptor de adhesión de macrófagos responsable del aglutinamiento de eritrocitos (Crocker and Gordon 1985, 1986).

De acuerdo a sus características estructurales y funcionales, los Siglecs se dividen en dos grupos. En humanos y ratones, la primera familia está constituida por los Siglec-1 (CD169), Siglec-2 (CD22), Siglec-4 (MAG) y Siglec-15. El segundo grupo incluye a los Siglecs de la familia de CD33 (CD33-related Siglecs). En humanos los miembros de CD33-related Siglecs son el Siglec-3 (CD33), Siglec-5 (CD170), Siglec-6, Siglec-7 (CD328), Siglec-8, Siglec-9 (CD329), Siglec-10, Siglec-11, Siglec-14 y Siglec-16 (Crocker et al. 2007; Macauley et al. 2014). Mientras que en ratones solamente encontramos a 5 miembros del grupo CD33-related Siglecs: Siglec-3, Siglec-E, Siglec-F, Siglec-G y Siglec-H.

REGULACIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE

A través del reconocimiento de los ácidos siálicos, los Siglecs inhiben la activación y la respuesta inflamatoria de las células linfoides (Crocker et al. 2007; Macauley et al. 2014). Esto se efectúa a través del reclutamiento de las tirosina-fosfatasa SHP-1 y SHP-2 hacia la región intracelular de los Siglecs que contienen un dominio ITIM (del inglés, Immunoreceptor Tyrosine Based Inhibitory Motif) (Taylor et al. 1999). A continuación, se mencionan algunos ejemplos sobre la función de los Siglecs como reguladores negativos de la respuesta inmune. La expresión del Siglec-E en macrófagos de ratón, inhibe la producción de citocinas

pro-inflamatorias, en respuesta al estímulo con LPS (Boyd et al. 2009). Mientras que en los ratones deficientes (“knockout”) para el Siglec-E se observa un mayor infiltrado de neutrófilos en los pulmones. En los ratones silvestres, el Siglec-E interacciona con CD11b ocasionando un incremento en la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), evento requerido para inhibir la infiltración de neutrófilos hacia los pulmones (McMillan et al. 2013). La captura de antígenos con residuos de Sia por las células dendríticas, promueve la diferenciación de linfocitos T reguladores (Treg) e inhibe la producción de interferón gamma (IFN- γ) (Perdicchio et al. 2016). En células de microglia, el Siglec-E disminuye la producción de ROS, así como de citocinas pro-inflamatorias e inhibe la fagocitosis de restos de neuronas (Claude et al. 2013). El Siglec-11 se expresa en las células de la microglia humana y evita los daños causados por neurotoxicidad (Wang and Neumann 2010). El Siglec-10 es un regulador negativo de la respuesta inmune hacia la señal de peligro HMGB1 (del inglés, high mobility group box-1 protein) liberada por las células necróticas (Chen et al. 2009). La interacción entre el Siglec-9 y la mucina MUC-1, presente en células cancerosas, modifica el fenotipo de los macrófagos residentes en el tumor (Beatson et al. 2016). Los Siglecs además de reconocer a los Sia, también pueden reconocer al hialuronano. El hialuronano (también llamado ácido hialurónico) es un glicosaminoglicano que está presente en muchos tejidos y en la matriz extracelular. El reconocimiento del hialuronano por el Siglec-9 en neutrófilos ocasiona la disminución de la producción de ROS, menor formación de trampas extracelulares de neutrófilos (NETs) y disminución de la apoptosis de neutrófilos humanos (Secundino et al. 2016). Todas estas evidencias indican que los Siglecs son reguladores importantes de la respuesta inmune.

RESPUESTA INMUNE A PATÓGENOS

Existen algunas bacterias que se protegen de la fagocitosis y el ataque del complemento mediante la expresión de una cápsula de glicanos. En ciertos patógenos, esta cápsula está compuesta por Sia: *Streptococcus agalactiae* (Wessels et al. 1989),

Haemophilus influenzae (Mandrell et al. 1992), *E. coli* K1 (Rohr and Troy 1980), *Neisseria meningitidis* (Tsai et al. 1998), *Campylobacter jejuni* (Yuki et al. 1993), o por el hialuronano: *Streptococcus pyogenes* (DeAngelis et al. 1993). Incluso se ha reportado que *Pseudomonas aeruginosa* puede absorber Sia a través de sus proteínas de la membrana externa (Khatua et al. 2012). La importancia de expresar una cápsula bacteriana compuesta de glicanos idénticos al hospedero (Sia o hialuronano), se debe a que el patógeno puede mimetizarse y evitar su reconocimiento por el sistema inmune. Por otra parte, la presencia del Sia y hialuronano en la cápsula bacteriana, le permite al patógeno ser reconocido por el Siglec-9, promoviendo el reclutamiento de la fosfatasa SHP-1, lo cual inhibe su fagocitosis e impide la formación de trampas extracelulares de DNA (NETs), bloqueando la producción de ROS, todo lo cual ocasiona una mayor multiplicación del patógeno (Secundino et al. 2016). Este es un ejemplo del mimetismo molecular que han adquirido algunos microorganismos para expresar glicanos idénticos a los glicanos endógenos, los cuales actúan como patrones moleculares asociados a los propios (SAMPs), con el propósito de evadir el reconocimiento y suprimir la respuesta inmune del hospedero.

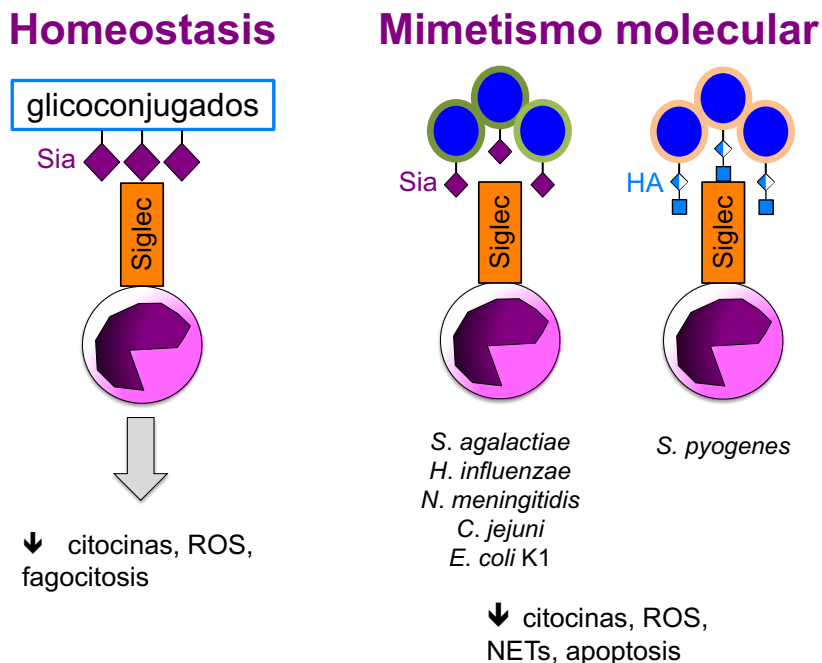


Figura 2. Función de los Siglecs en la respuesta inmune. Mediante el reconocimiento de los Siglecs, los ácidos siálicos del hospedero actúan como patrones moleculares asociados a lo propio (SAMPs), regulando negativamente la activación de las células inmunes (homeostasis). Sin embargo, algunos patógenos expresan capsulas bacterianas compuestas de glicanos idénticos a los glicanos endógenos (ácidos siálicos o hialuronano), los cuales son reconocidos por los Siglecs con el propósito de inhibir la respuesta inmune del hospedero (mimetismo molecular).

EL PAPEL DE LAS GALECTINAS EN LA RESPUESTA INMUNE

Se trata de una amplia familia de lectinas propias de los animales que participa en múltiples acciones, ya sea dentro como fuera de la célula. Se ha sugerido que algunas galectinas participan en la regulación transcripcional, la adhesión y muerte celular. En ese sentido, las galectinas vienen a constituir un ejemplo de que el reconocimiento específico de estructuras de glicanos impacta sobre la regulación inmunológica. De esa manera, su marco de influencia va desde la regulación de la respuesta inmune innata hasta regulación de los elementos efectoros de la respuesta adaptativa, tales como citotoxicidad e inmuno-regulación (Kamili et al. 2016).

Aunque inicialmente se purificaron a mediados de los años setenta, no fue sino hasta mediados de los noventa cuando se propuso que, debido a su capacidad para reconocer glicanos, podrían jugar un papel activo en la aglutinación o reconocimiento intercelular. Actualmente la familia de las galectinas incluye 15 miembros, de los cuales 11 están presentes en el humano, y con base en su estructura, se clasifican en 3 subfamilias, dependiendo de si tienen uno o dos dominios de reconocimiento a carbohidratos o si cuentan con una cadena polipeptídica extra. De esa manera, se ha propuesto que las galectinas pueden formar diversos complejos homo y heteroméricos lectina-glicano en la superficie de las células, los cuales favorecerán la estabilización de interacciones intermoleculares o intercelulares funcionales (Sacchettini et al. 2001; Roy et al. 2016). En términos bioquímicos, se reconoce que las galectinas tienen afinidad por glicanos con galactosa o lactosamina terminal y su unión es bloqueada por la presencia de grupos α 2-6 Sia. Sin embargo, hay que considerar que las afinidades son en el orden micromolar, por lo que varios factores influyen para estabilizar la interacción con los glicanos, tales como la concentración, la hidrofobicidad, la avidéz, etc. Por otro lado, las galectinas son muy abundantes en la superficie de las células o en la matriz extracelular, no obstante, resulta aún desconocido el mecanismo por el cual son secretadas al exterior celular. En estas circunstancias, varios estudios han observado que la presencia de

las galectinas influye de manera significativa en varios eventos fisiológicos, incluida la regulación de la respuesta inmune (Kamili et al. 2016).

Quizás porque fueron las primeras galectinas caracterizadas, las Gal-1 y Gal-3 han sido ampliamente estudiadas en varios modelos biológicos. En el caso particular de la regulación de la respuesta inmune, Gal-1 parece participar en múltiples aspectos tanto de la respuesta inmune innata como adaptativa. Así se reconoce que es un importante inductor de apoptosis en linfocitos T activos o con perfil Th1 o Th17, lo cual llevaría a la inhibición de la respuesta celular o favorecería la respuesta inmune humoral (SundarRaj et al. 2009; Perillo et al. 1995). Así mismo, se ha descrito que Gal-1 se une activamente a gangliósidos de la membrana de leucocitos y se ha sugerido que podría intervenir en la formación de complejos de glicoproteínas de la superficie de la membrana, ocasionando una distribución selectiva (Wang et al. 2009; Novak et al. 2014).

Se ha propuesto que Gal-1 juega un papel muy activo en la respuesta tolerogénica periférica, además de estimular la apoptosis de linfocitos T activados. Así mismo se reconoce su efecto para alterar el “estado de maduración” de las células dendríticas (CDs). De esa manera, se ha descrito que un microambiente enriquecido de Gal-1 es suficiente para modificar el patrón génico de las CDs y orientarlo hacia un perfil tolerogénico (secreción de IL-10 e IL-27). Así mismo, este tipo de CDs son capaces de alterar la diferenciación de linfocitos T “naive” hacia un perfil tolerogénico, dependiente de IL-10 y, consecuentemente, bloquear los síntomas inflamatorios en modelos autoinmunes en el ratón (Ilarregui et al. 2009). De una manera similar, se ha propuesto que Gal-1 y Gal-10 son proteínas secretadas por linfocitos Tregs activados, participando en el efecto “regulatorio” de estos tipos celulares (Schmetterer et al. 2012).

Por otro lado, Gal-1 ha mostrado tener un efecto significativo, tanto para promover como para inhibir la quimiotaxis de neutrófilos, por lo que se podría sugerir que inicialmente Gal-1 podría favorecer la migración de neutrófilos hacia el sitio de infección y, a continuación, favoreciera su acumulación, facilitando la neutralización del agente patógeno y la remoción del tejido necrótico (Auvynet et al. 2013;

Schorn et al. 2012). Por otro lado, nuestro grupo ha propuesto que Gal-1 podría también relacionarse con la inflamación articular como consecuencia de la presencia de auto-anticuerpos específicos en contra de Gal-1, lo cual podría sugerir su neutralización a nivel de las articulaciones, limitando los efectos tolerogénicos y, consecuentemente, favoreciendo la inflamación crónica, al tiempo que posibilitaría la formación de complejos antígeno-anticuerpo (Montiel et al. 2010; Xibille-Friedmann et al. 2013).

Aunque existe gran similitud entre las diferentes galectinas, se reconocen diferencias de afinidad como consecuencia de alteraciones de la glicosilación. De esa manera, se reconoce que la sialilación del glicano en configuración α 2-3, es frecuente en linfocitos T con perfil de diferenciación Th1 o Th17, incapaz de inhibir la unión de Gal-1 y, por tanto, explica su sensibilidad a esta molécula. Por el contrario, la sialilación en configuración α 2-6, presente en linfocitos Th2, bloquea la unión de Gal-1 y, por tanto, este tipo de linfocitos son poco sensibles a la apoptosis inducida por esta lectina (Blidner et al. 2015; Elola et al. 2015; Kamili et al. 2016). De manera similar, la sulfatación de glicanos podría también modificar selectivamente la unión de Galectinas y, alterar su efecto biológico (Kamili et al. 2016). Adicional a esto, también es relevante reconocer que diversos patógenos, tales como bacterias y parásitos, al modificar su perfil de sialilación, cambian el efecto de las galectinas del hospedero (Baum et al. 2014; Chen et al. 2014b).

Por otro lado, aunque Gal-3 ha sido ampliamente estudiado por sus efectos en cáncer y cardiopatías, también ha sido demostrada su participación durante el desarrollo de la inflamación crónica y de enfermedades autoinmunes, como la glomerulonefritis lúpica. De manera general, debido a sus efectos sobre el estrés oxidativo y el remodelamiento tisular, se explica su asociación con la inflamación renal autoinmune (Saccon et al. 2016; Henderson and Sethi 2009). Desde el plano inmunológico, Gal-3 funciona como inhibidor de la muerte inducida por NETs, limitando la generación de auto-antígenos, el daño renal y eliminación de células apoptóticas; lo cual parece explicar su asociación clínica con el desarrollo de lupus eritematoso generalizado (Saccon et al. 2016). Así mismo, se ha identificado su

papel en la producción de anticuerpos y en la homeostasis o activación de linfocitos T, sin embargo, varios aspectos son aún desconocidos; razón por la cual cobra particular relevancia conocer nuevas funciones y consecuencias de la variación química de los glicanos ricos en lactosamina, así como de los efectos de su reconocimiento por las galectinas.

En conclusión, los estudios de caracterización de las galectinas han mostrado la gran repercusión fisiológica que tienen los glicanos sobre la biología de los vertebrados. En este sentido, la regulación de la respuesta inmune es otro ámbito donde las interacciones galectina-glicanos juegan un papel activo.

GLICOSILACIÓN DE ANTICUERPOS

Los anticuerpos (Acs) constituyen una de las herramientas más selectivas y versátiles de la respuesta inmune adaptativa efectora y, por tanto, constituyen una herramienta fundamental para la respuesta en contra de infecciones extracelulares. Con base en su alta selectividad, la industria farmacéutica ha estandarizado y modificado la generación de anticuerpos monoclonales para su empleo en la terapia clínica. A pesar de la incertidumbre presente a finales de los años noventa, el uso de anticuerpos terapéuticos ha sido muy exitoso, no sólo en el control de enfermedades prioritarias a nivel mundial, sino que también ha aportado esperanzas de tratamiento para enfermedades “huérfanas” o para las cuales no había tratamientos eficaces (Quast et al. 2016; Jefferis 2009).

Actualmente, se reconoce que una porción importante de los Acs mantiene una secuencia conservada de glicosilación (Asn297) en la región Fc de la cadena constante de las inmunoglobulinas. Como se sabe, la región Fc constituye el intermediario de las actividades efectoras de la inmunoglobulina, tales como opsonización, citotoxicidad mediada por anticuerpo (ADCC), citotoxicidad por complemento (CDC), depuración renal, aglutinación-agregación, entre otras (Meier and Duus 2011). Además, se ha descrito la glicosilación dentro de la cadena variable de los Acs, en una región cercana al CDR2 y que parece puede alterar la interacción antígeno-anticuerpo en más de 50 veces (Wright et al. 1991). Sin embargo, estos resultados no se observaron al eliminar la cadena de carbohidratos presentes en un Ac anti-IL-6 (Sato et al. 1996).

La glicosilación de Acs fue inicialmente descrita a principios de los años ochenta, permitiendo explicar las diferencias en su precipitación por lectinas, como concanavalina A, o alteraciones por el consumo de alcohol (Eaton and Ingram 1982; Leoni et al. 1986). Debido a que las formas glicosiladas de los Acs se identificaron en pacientes diabéticos, se propuso que su origen podría ser no-enzimático (Kaneshige 1987); sin embargo, se confirmó que este tipo de modificación es notablemente mucho más común de lo que se pensaba. Estudios funcionales han

permitido confirmar que la glicosilación de la región Fc de los Acs no impacta sobre el reconocimiento del antígeno (Morin et al. 1987), pero sí presenta una gran influencia sobre las actividades efectoras. De esa manera, la presencia de glicanos en la región Fc de los Acs incrementó la ADCC ocasionada por células NK (Rothman et al. 1989; Dorai et al. 1991) y otras células mononucleares. Contrariamente, la presencia de los glicanos inhibió la citotoxicidad de células polimorfonucleares, por lo cual se asume que los cambios en la función citotóxica va a depender del tipo de células reclutadas (Peipp et al. 2008). Por otro lado, reconociendo que las funciones efectoras de los anticuerpos dependen de la generación de complejos con las moléculas antigénicas, se sugiere que la glicosilación podría adicionalmente alterar la estructura de los Acs y, por tanto, su capacidad para formar complejos multiproteicos y así favorecer las respuestas efectoras (Jefferis 2005; Coloma et al. 1999). Esto sugiere que la presencia de carbohidratos en la región Fc va a alterar su reconocimiento por los receptores presentes en las células. Por ejemplo, el reconocimiento por receptor FcγRIIIa depende de la presencia de Sia terminal, la presencia de fucosa, las cadenas de N-acetilglucosamina bisegmentada y/o la presencia de manosa. Por el contrario, la presencia de galactosa terminal afecta su unión a la proteína C1q y, por tanto, altera la citotoxicidad mediada por complemento (Raju 2008). Además, también se ha observado que las isoformas glicosiladas de Acs son más resistentes a proteasas, que las formas aglicosiladas. En este sentido, la presencia de N-acetil-glucosamina terminal podría conferir más resistencia a la proteólisis de los Acs que glicofomas con galactosa o ácido siálico (Raju and Scallan 2007). También se ha reportado que la glicosilación en la región variable de los Acs parece contribuir en la inhibición del factor VIII tipo II durante la coagulación, posiblemente por efecto estérico, y puede significar otra estrategia para modular su actividad farmacológica (Jacquemin et al. 2006; Jacquemin 2010).

Por otro lado, la glicosilación de Acs parece ser importante en la estabilidad de la molécula en circulación, de influir en su depuración renal y, por lo tanto, modificar su vida media en circulación. De esa manera, en un modelo murino se observó que la vida media de IgG aglicosilada se acortó a la mitad (4.5 días), en

comparación con la forma glicosilada, sugiriendo un efecto inhibitor de la glicosilación sobre el catabolismo extravascular (Wawrzynczak et al. 1992).

En un estudio *in vitro* se confirmó que la baja presencia de fucosa en los oligosacáridos presentes en Acs coincide con una mayor actividad ADCC por células mononucleares. En contraste, las células polimorfonucleares tuvieron mayor actividad microbicida como consecuencia de la opsonización por Acs con alto nivel de fucosa. Esto significa que el efecto de la fucosa para alterar la actividad ADCC depende del tipo de célula reclutada (Peipp et al. 2008). De manera similar, la respuesta citotóxica de las células NK se incrementa con Acs fucosilados; sin embargo, también resulta importante la densidad de antígeno presente para desencadenar la actividad ADCC (Temming et al. 2019).

Estudios de caracterización en cultivo de la producción de Acs monoclonales permitieron identificar algunos de los factores participantes en la variación glicosídica de los anticuerpos. Así se observó que factores como el etanol (Eaton and Ingram 1982), niveles de glucosa (Tachibana et al. 1994), oxígeno en cultivo (Kunkel et al. 2000), presencia de suero fetal bovino (Patel et al. 1992) influyen en la producción de glicofomas. Así mismo, se observó en un estudio reciente que las condiciones de cultivo no sólo alteran la adición de Sia o fucosa, sino que también influyen sobre la activación de las galactosidasas (Serrato et al. 2007), permitiendo modificar la edición de la glicosilación. En los últimos años, se han descrito nuevas herramientas para el remodelamiento de la glicosilación en Acs terapéuticos o comerciales, favoreciendo su respuesta efectora o biodisponibilidad (Sjogren et al. 2019).

Como consecuencia del empleo de los Acs con fines terapéuticos y del hecho de que la glicosilación contribuye en sus efectos inmunológicos y farmacocinéticos, se han realizado varios esfuerzos para disminuir la heterogeneidad de sus glicofomas; al tiempo que se han modificado las condiciones de producción para favorecer la producción de Acs con un tipo de glicosilación preferencial. De esa manera, se ha sobreexpresado la $\beta(1,4)$ -N-acetilglucosaminiltransferasa III, favoreciendo la formación de oligosacáridos bisectado (Umana et al. 1999). Alterando la expresión

de glicosil-transferasas por ejemplo, GnT-III, favorece la producción de Acs no fucosilados y que tienen mayor efecto ADCC (Ferrara et al. 2006). Así mismo, los Acs terapéuticos mejoran su actividad ADCC al producirse en células deficientes de fucosa (Nechansky et al. 2007). En todo caso, se considera que las nuevas generaciones de Acs terapéuticos requerirán considerar la glicosilación como un aspecto crítico para sus efectos (Jefferis 2005).

De manera interesante, se ha descrito que la glicosilación de Acs puede modificarse en algunos procesos patológicos como mieloma (Kinoshita et al. 1991) o artritis reumatoide (Parekh et al. 1985; Rademacher et al. 1988). A pesar de los varios años de estudio y al hecho de que varios grupos, incluido el nuestro, han descrito la presencia de alteraciones en la glicosilación, sigue sin conocerse las razones y consecuencias de tal fenómeno. Más bien, dado su carácter singular, varios grupos han sugerido su presencia como un biomarcador de diagnóstico temprano (Malhotra et al. 1995). El cambio más significativo en el perfil de glicosilación de Acs de pacientes con artritis reumatoide es el bajo contenido de galactosa en las cadenas de oligosacáridos (Rademacher et al. 1988). Esta alteración, se ha sugerido que favorece la activación de complemento (Malhotra et al. 1995) y la formación de complejos antígeno-anticuerpo, situación que podría favorecer el proceso inflamatorio a nivel de las articulaciones sinoviales (Bond et al. 1995). Congruente con la variación encontrada en los Acs de los pacientes, también se pudo demostrar que el contenido de glicosiltransferasas en linfocitos B está alterado (Axford et al. 1994). De esta manera, resultan aún desconocidas las consecuencias fisiológicas de la variación de los Acs glicosilados durante los procesos inflamatorios y/o autoinmunes. En todo caso, quizás será necesario ampliar la identificación de estas modificaciones en otras patologías para poder conocer los mecanismos de generación y su contribución en las enfermedades.

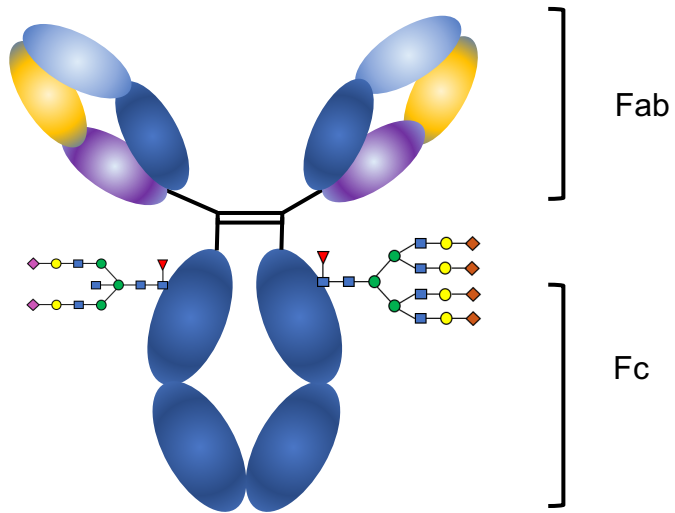


Figura 3. Organización general de los dominios proteínicos y glicanos dentro de la estructura de los anticuerpos (Acs). Fab, fragmento de unión a antígeno; Fc: fragmento cristalizante.

LECTINAS EN INVERTEBRADOS

Los invertebrados representan aproximadamente el 95% de los animales conocidos donde sus principales filos son Poríferos, Celentéreos, Anélidos, Platelminetos, Nemátodos, Equinodermos, Moluscos y Artrópodos. Las lectinas se han definido como proteínas o glicoproteínas que son capaces de reconocer azúcares, y se han relacionado con los mecanismos de activación del sistema inmune, como transportadores, receptores celulares y muchas funciones más. En esta sección revisaremos las características, funciones, estructuras y origen genético de las lectinas que se han reportado en invertebrados y sus filos.

De acuerdo con el Centro Nacional para la Información Biotecnológica del gobierno de los Estados Unidos de Norteamérica (Bethesda MD: National Center for Biotechnology Information 2005) en relación a lectinas en invertebrados, se han publicado 4,059 diferentes artículos de investigación (Usando el término “lectina” y el conector “+” en conjunto como palabra clave cada uno de los filos de los invertebrados, usando la opción “todas las bases de datos”). De los cuales derivan 21,841 secuencias nucleotídicas, que han dado lugar a un total de 21,654 secuencias proteicas (la mayoría traducidas); sin embargo, sólo se han determinado 59 estructuras proteicas experimentalmente. Estas lectinas están involucradas en 57 rutas o vías moleculares celulares involucradas con genes, proteínas o metabólicas. La mayoría de esta investigación se han centrado en tan sólo 127 especies, siendo el filo más estudiado el de Artropoda, con 20 (+7152) especies, 11,652 secuencias de nucleótidos, 3,698 loci genéticos identificados, 10,764 secuencias proteicas y 15 estructuras cristalográficas. Además, las lectinas en artrópodos se han identificado vinculadas en 16 vías de señalización, siendo las más importantes aquellas relacionadas con las proteínas Toll-Imd y la señalización en matriz extracelular-proteína (MEC-Prot) (Tabla 1).

Las lectinas en animales se pueden clasificar hasta en 13 familias de acuerdo a su dominio de reconocimiento de carbohidratos (CRD); debido a su sub-localización celular se dividen en intracelulares (Calnexinas, tipo M, tipo L, Lectinas

F-box, y tipo P) y extracelulares (Tipo C, tipo R, tipo F, intelectinas, ficolinas, lectinaquitinasa-like, siglecs, y galectinas), cada grupo tiene sus ligandos y funciones establecidas (Drickamer 2014).

Tabla 1. Estudio de las lectinas en los principales filos de los invertebrados

Filos	Artículos	Secuencia Nucleotídica			Secuencia Proteica	Estructura ^d	Genes Loci	Vías
		No.	Especies ^b	Principal Especie estudiada ^c				
Poríferos	96	80	7	<i>Amphimedon queenslandica</i> (52)	76	3 (1 sp)	26	123
Celenterados	214	1541	20	<i>Acropora digitifera</i> (529)	1213	3 (2 sp)	533	1
Anelidos	83	680	7	<i>Helobdella robusta</i> (388)	893	8 (2 sp)	230	0
Platelmintos	351	216	11	<i>Opisthorchis viverrini</i> (57)	194	0	38	0
Nematodos	723	3372	20 (+332)	<i>Caenorhabditis Spp</i> (1143)	5054	3 (2 sp)	1057	3
Equinodermos	145	758	22 (+2)	<i>Strongylocentrotus sp</i> (712)	543	10 (1 sp)	378	1
Moluscos	335	3542	20 (+50)	<i>Crassostrea gigas</i> (1340)	2917	17 (6 sp)	1278	1
Artrópodos	2112	11652	20(+7152)	<i>Drosophila sp</i> (1149)	10764	15 (7 sp)	3698	16

^a De acuerdo al NCBI (Bethesda MD: National Center for Biotechnology Information 2005).

^b El número de otras especies estudiadas se muestran entre paréntesis.

^c El número de secuencias que se tiene por especie se muestra entre paréntesis.

^d El número las especies estudiadas se muestran entre paréntesis.

Las calnexinas, las lectinas tipo L y las tipo M son proteínas tipo chaperonas que se localizan en retículo endoplásmico cuya función es ayudar con el plegamiento nativo de N-glicoproteínas y, por lo tanto, sirve como monitor de la calidad funcional de las proteínas membranales y de secreción (Parodi 2000; Trombetta and Helenius 1998; Schrag et al. 2001; Fiedler and Simons 1994; Itin et al. 1996; Kozlov and Gehring 2020).

Por su parte, las lectinas tipo P, son proteínas transmembranales, muy conservadas evolutivamente y que poseen la capacidad de reconocer manosa-6-fosfato (Man-6-P), por lo que están asociadas al tráfico de proteínas entre diferentes vesículas y organelos, así como en la degradación de glicoproteínas y al marcaje enzimático, entre otros eventos (Dahms and Hancock 2002; Dahms et al. 2008).

Por otro lado, las ficolinas, las lectinas tipo C, las lectinas de tipo F y las lectinas de tipo I, se encuentran relacionadas con múltiples funciones celulares y, por lo tanto, juegan un papel activo en varios eventos inmunológicos de los animales. Se trata de proteínas extracelulares cuyo reconocimiento está orientado hacia varios azúcares con dependencia de GlcNAc, GalNAc, Ca²⁺, fucosa y galactosa, respectivamente (Drickamer 2014; Endo et al. 2011; Cummings and McEver 2015; Vasta et al. 2017; Varki et al. 2015).

En los invertebrados, se han encontrado todas las familias de las lectinas, en todos los filos. El filo más estudiado son los artrópodos, seguidos de los moluscos y nemátodos; en tanto que los menos estudiados son los poríferos. La mayoría de las lectinas en invertebrados se han encontrado usando biología molecular; es notable las pocas estructuras proteicas cristalizadas de cualquier lectina (ver Tabla 2). Las lectinas tipo C parecen ser las más comunes en los invertebrados, seguidas de las galectinas y de las F-box. Este punto es reforzado debido a que las principales especies estudiadas corresponden a especies de importancia comercial (camarones y ostras) y estas investigaciones son conducentes para establecer mecanismos de defensa en estos organismos. La información disponible al momento nos confirma que las lectinas encontradas en general en invertebrados están involucradas en el reconocimiento (en caso de las galectinas) y la activación de mecanismos de respuesta innata y activación del sistema de complemento, tal y como está reportado para los vertebrados (Pees et al. 2016).

Tabla 2. Relación de los diferentes tipos de lectinas identificados para los principales filos de invertebrados

Presencia de lectinas en los principales filos de invertebrados									
Clasificación	Tipo de Sec	Poríferos ^a	Celenterados	Anélidos ^a	Platelmintos	Nemátodos ^{a,b}	Equinodermos	Moluscos ^a	Artrópodos ^b
<i>Calnexinas</i>	Nucleotido	1	6	5	18	54	2	10	359
	Proteína	0	3	0	17	54	1	6	253
<i>Tipo M</i>	Nucleotido	0	1	1	0	0	0	0	2
	Proteína	0	0	0	0	0	0	0	2
<i>Tipo L</i>	Nucleotido	1	9	32	16	142	2	38	335
	Proteína	0	0	0	0	0	0	0	6
<i>Tipo P</i>	Nucleotido	0	31	49	27	180	5	43	506
	Proteína	0	2	0	0	0	0	0	1 (1)
<i>Tipo C</i>	Nucleotido	5	729	453	124	1174	586	2703	5601
	Proteína	4	588	547	105	3248 (1)	419	2169 (2)	5281
<i>Galectina</i>	Nucleotido	21	21	6	24	619	13	126	854
	Proteína	29 (3)	13	5	17	710 (8)	2	82	606
<i>Tipo I (Siglecs)</i>	Nucleotido	0	0	2	0	2	0	7	37
	Proteína	0	0	0	0	0	0	5	0
<i>Tipo R</i>	Nucleotido	0	0	0	0	0	0	1	1
	Proteína	0	0	9 (5)	0	0	0	0	1
<i>F-box</i>	Nucleotido	4	82	55	20	421	8	115	800
	Proteína	0	0	0	0	6	0	1	0
<i>Ficolinas</i>	Nucleotido	12	40	1	0	5	13	114	198
	Proteína	0	0	0	0	1	1	1	46
<i>Tipo Quitinasa</i>	Nucleotido	12	4	6	3	21	0	24	401
	Proteína	0	0	0	0	2	0	8	42
<i>Tipo F (Fucolectinas)</i>	Nucleotido	0	8	1	1	12	3	91	52
<i>Intelectinas (Eglectinas, Tipo-X)</i>	Proteína	0	1	0	0	0	2	32	40
	Nucleotido	0	8	0	0	3* (200)	0	0	5* (1)
	Proteína	0	1	0	0	0	0	0	0

^a El número entre paréntesis en las secuencias proteicas indican el número de estructuras cristalográficas disponibles

^b El número entre paréntesis en las secuencias nucleotídicas indican el número de EST

* El número señalado se refiere a número de genomas completos (especie)

La presencia de todas las familias en invertebrados sugiere que las lectinas son proteínas que se encuentran altamente conservadas evolutivamente, como se sugirió hace algunos años, no solamente con los invertebrados, sino también con los vertebrados (Beschlin et al. 2004), donde las funciones y las especificidades parecen corresponder con las funciones características de las lectinas en vertebrados. Sin embargo, son necesarios más esfuerzos en el estudio de estas proteínas a nivel de vías de señalización, ya que, a pesar de conocer su presencia, especificidad y secuencia, sólo existen 145 lectinas cuya participación se ha demostrado experimentalmente en los mecanismos biológicos y celulares.

BIBLIOGRAFÍA

- Abdulkhalek S, Amith SR, Franchuk SL, Jayanth P, Guo M, Finlay T, Gilmour A, Guzzo C, Gee K, Beyaert R, Szewczuk MR (2011) Neu1 sialidase and matrix metalloproteinase-9 cross-talk is essential for Toll-like receptor activation and cellular signaling. *J Biol Chem* 286 (42):36532-36549. doi:10.1074/jbc.M111.237578
- Abdulkhalek S, Guo M, Amith SR, Jayanth P, Szewczuk MR (2012) G-protein coupled receptor agonists mediate Neu1 sialidase and matrix metalloproteinase-9 cross-talk to induce transactivation of TOLL-like receptors and cellular signaling. *Cell Signal* 24 (11):2035-2042. doi:10.1016/j.cellsig.2012.06.016
- Abdulkhalek S, Szewczuk MR (2013) Neu1 sialidase and matrix metalloproteinase-9 cross-talk regulates nucleic acid-induced endosomal TOLL-like receptor-7 and -9 activation, cellular signaling and pro-inflammatory responses. *Cell Signal* 25 (11):2093-2105. doi:10.1016/j.cellsig.2013.06.010
- Amith SR, Jayanth P, Finlay T, Franchuk S, Gilmour A, Abdulkhalek S, Szewczuk MR (2010) Detection of Neu1 sialidase activity in regulating Toll-like receptor activation. *J Vis Exp Sept 7;(43):2142*. doi:10.3791/2142
- Amith SR, Jayanth P, Franchuk S, Siddiqui S, Seyrantepe V, Gee K, Basta S, Beyaert R, Pshezhetsky AV, Szewczuk MR (2009) Dependence of pathogen molecule-induced toll-like receptor activation and cell function on Neu1 sialidase. *Glycoconj J* 26 (9):1197-1212. doi:10.1007/s10719-009-9239-8
- Auvynet C, Moreno S, Melchy E, Coronado-Martinez I, Montiel JL, Aguilar-Delfin I, Rosenstein Y (2013) Galectin-1 promotes human neutrophil migration. *Glycobiology* 23 (1):32-42. doi:10.1093/glycob/cws128
- Avenoso A, Bruschetta G, D'Ascola A, Scuruchi M, Mandraffino G, Gullace R, Saitta A, Campo S, Campo GM (2019) Hyaluronan fragments produced during tissue injury: A signal amplifying the inflammatory response. *Arch Biochem Biophys* 663:228-238. doi:10.1016/j.abb.2019.01.015

- Axford JS, Alavi A, Bond A, Hay FC (1994) Differential B lymphocyte galactosyltransferase activity in the MRL mouse model of rheumatoid arthritis. *Autoimmunity* 17 (2):157-163
- Barreiro O, Sanchez-Madrid F (2009) Molecular basis of leukocyte-endothelium interactions during the inflammatory response. *Rev Esp Cardiol* 62 (5):552-562
- Baum LG, Garner OB, Schaefer K, Lee B (2014) Microbe-Host Interactions are Positively and Negatively Regulated by Galectin-Glycan Interactions. *Front Immunol* 5:284. doi:10.3389/fimmu.2014.00284
- Beatson R, Tajadura-Ortega V, Achkova D, Picco G, Tsourouktsoglou TD, Klausning S, Hillier M, Maher J, Noll T, Crocker PR, Taylor-Papadimitriou J, Burchell JM (2016) The mucin MUC1 modulates the tumor immunological microenvironment through engagement of the lectin Siglec-9. *Nat Immunol* 17 (11):1273-1281. doi:10.1038/ni.3552
- Beschin A, Bilej M, Magez S, Lucas R, De Baetselier P (2004) Functional convergence of invertebrate and vertebrate cytokine-like molecules based on a similar lectin-like activity. *Prog Mol Subcell Biol* 34:145-163. doi:10.1007/978-3-642-18670-7_6
- NCBI databases (2005) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gquery/?term=lectin+invertebrate>. Accessed 2016 nov 23
- Blidner AG, Mendez-Huergo SP, Cagnoni AJ, Rabinovich GA (2015) Re-wiring regulatory cell networks in immunity by galectin-glycan interactions. *FEBS Lett* 589 (22):3407-3418. doi:10.1016/j.febslet.2015.08.037
- Bond A, Kerr MA, Hay FC (1995) Distinct oligosaccharide content of rheumatoid arthritis-derived immune complexes. *Arthritis Rheum* 38 (6):744-749
- Boyd CR, Orr SJ, Spence S, Burrows JF, Elliott J, Carroll HP, Brennan K, Ni Gabhann J, Coulter WA, Jones C, Crocker PR, Johnston JA, Jefferies CA (2009) Siglec-E is up-regulated and phosphorylated following lipopolysaccharide stimulation in order to limit TLR-driven cytokine production. *J Immunol* 183 (12):7703-7709. doi:10.4049/jimmunol.0902780

- Brazil JC, Parkos CA (2016) Pathobiology of neutrophil-epithelial interactions. *Immunol Rev* 273 (1):94-111. doi:10.1111/imr.12446
- Bull C, Collado-Camps E, Kers-Rebel ED, Heise T, Sondergaard JN, den Brok MH, Schulte BM, Boltje TJ, Adema GJ (2017) Metabolic sialic acid blockade lowers the activation threshold of moDCs for TLR stimulation. *Immunol Cell Biol* 95 (4):408-415. doi:10.1038/icb.2016.105
- Buschiazzo A, Alzari PM (2008) Structural insights into sialic acid enzymology. *Curr Opin Chem Biol* 12 (5):565-572. doi:10.1016/j.cbpa.2008.06.017
- Chen GY, Brown NK, Wu W, Khedri Z, Yu H, Chen X, van de Vlekkert D, D'Azzo A, Zheng P, Liu Y (2014a) Broad and direct interaction between TLR and Siglec families of pattern recognition receptors and its regulation by Neu1. *Elife* 3:e04066. doi:10.7554/eLife.04066
- Chen GY, Tang J, Zheng P, Liu Y (2009) CD24 and Siglec-10 selectively repress tissue damage-induced immune responses. *Science* 323 (5922):1722-1725. doi:10.1126/science.1168988
- Chen HY, Weng IC, Hong MH, Liu FT (2014b) Galectins as bacterial sensors in the host innate response. *Curr Opin Microbiol* 17:75-81. doi:10.1016/j.mib.2013.11.006
- Chen XP, Ding X, Daynes RA (2000) Ganglioside control over IL-4 priming and cytokine production in activated T cells. *Cytokine* 12 (7):972-985. doi:10.1006/cyto.1999.0596
- Chen XP, Enioutina EY, Daynes RA (1997) The control of IL-4 gene expression in activated murine T lymphocytes: a novel role for neu-1 sialidase. *J Immunol* 158 (7):3070-3080
- Claude J, Linnartz-Gerlach B, Kudin AP, Kunz WS, Neumann H (2013) Microglial CD33-related Siglec-E inhibits neurotoxicity by preventing the phagocytosis-associated oxidative burst. *J Neurosci* 33 (46):18270-18276. doi:10.1523/JNEUROSCI.2211-13.2013

- Coloma MJ, Trinh RK, Martinez AR, Morrison SL (1999) Position effects of variable region carbohydrate on the affinity and in vivo behavior of an anti-(1→6) dextran antibody. *J Immunol* 162 (4):2162-2170
- Crocker PR, Gordon S (1985) Isolation and characterization of resident stromal macrophages and hematopoietic cell clusters from mouse bone marrow. *J Exp Med* 162 (3):993-1014. doi:10.1084/jem.162.3.993
- Crocker PR, Gordon S (1986) Properties and distribution of a lectin-like hemagglutinin differentially expressed by murine stromal tissue macrophages. *J Exp Med* 164 (6):1862-1875. doi:10.1084/jem.164.6.1862
- Crocker PR, Paulson JC, Varki A (2007) Siglecs and their roles in the immune system. *Nat Rev Immunol* 7 (4):255-266. doi:10.1038/nri2056
- Cummings RD, McEver RP (2015) C-Type Lectins. In: rd, Varki A, Cummings RD et al. (eds) *Essentials of Glycobiology*. Cold Spring Harbor (NY), pp 435-452. doi:10.1101/glycobiology.3e.034
- Dahms N, Hancock MK (2002) P-type lectins. *Biochim Biophys Acta* 1572 (2-3):317-340
- Dahms NM, Olson LJ, Kim JJ (2008) Strategies for carbohydrate recognition by the mannose 6-phosphate receptors. *Glycobiology* 18 (9):664-678. doi:10.1093/glycob/cwn061
- DeAngelis PL, Papaconstantinou J, Weigel PH (1993) Molecular cloning, identification, and sequence of the hyaluronan synthase gene from group A *Streptococcus pyogenes*. *J Biol Chem* 268 (26):19181-19184
- Dorai H, Mueller BM, Reisfeld RA, Gillies SD (1991) Aglycosylated chimeric mouse/human IgG1 antibody retains some effector function. *Hybridoma* 10 (2):211-217. doi:10.1089/hyb.1991.10.211
- A genomic resource for animal lectins (2014) <http://www.imperial.ac.uk/research/animallecins/>. Accessed 2016 nov 23
- Drozdova A, Bojarova P, Krenek K, Weignerova L, Henssen B, Elling L, Christensen H, Jensen HH, Pelantova H, Kuzma M, Bezouska K, Krupova M, Adamek D, Slamova K, Kren V (2011) Enzymatic synthesis of dimeric glycomimetic ligands

- of NK cell activation receptors. *Carbohydr Res* 346 (12):1599-1609. doi:10.1016/j.carres.2011.04.043
- Dube DH, Bertozzi CR (2005) Glycans in cancer and inflammation--potential for therapeutics and diagnostics. *Nat Rev Drug Discov* 4 (6):477-488. doi:10.1038/nrd1751
- Eaton LC, Ingram LO (1982) Acute effects of ethanol on biosynthesis and glycosylation of IgG1(kappa) antibody molecules in cultured P3/X63-Ag8 myeloma cells. *Alcohol Clin Exp Res* 6 (4):459-468
- Elola MT, Blidner AG, Ferragut F, Bracalente C, Rabinovich GA (2015) Assembly, organization and regulation of cell-surface receptors by lectin-glycan complexes. *Biochem J* 469 (1):1-16. doi:10.1042/BJ20150461
- Endo Y, Matsushita M, Fujita T (2011) The role of ficolins in the lectin pathway of innate immunity. *Int J Biochem Cell Biol* 43 (5):705-712. doi:10.1016/j.biocel.2011.02.003
- Feng C, Stamatou NM, Dragan AI, Medvedev A, Whitford M, Zhang L, Song C, Rallabhandi P, Cole L, Nhu QM, Vogel SN, Geddes CD, Cross AS (2012) Sialyl residues modulate LPS-mediated signaling through the Toll-like receptor 4 complex. *PLoS One* 7 (4):e32359. doi:10.1371/journal.pone.0032359
- Ferrara C, Brunker P, Suter T, Moser S, Puntener U, Umana P (2006) Modulation of therapeutic antibody effector functions by glycosylation engineering: influence of Golgi enzyme localization domain and co-expression of heterologous beta1, 4-N-acetylglucosaminyltransferase III and Golgi alpha-mannosidase II. *Biotechnol Bioeng* 93 (5):851-861. doi:10.1002/bit.20777
- Fiedler K, Simons K (1994) A putative novel class of animal lectins in the secretory pathway homologous to leguminous lectins. *Cell* 77 (5):625-626
- Freeze HH, Baum L, Varki A (2015) Glycans in Systemic Physiology. In: rd, Varki A, Cummings RD et al. (eds) *Essentials of Glycobiology*. Cold Spring Harbor (NY), pp 521-526. doi:10.1101/glycobiology.3e.041
- Henderson NC, Sethi T (2009) The regulation of inflammation by galectin-3. *Immunol Rev* 230 (1):160-171. doi:10.1111/j.1600-065X.2009.00794.x

- Illarregui JM, Croci DO, Bianco GA, Toscano MA, Salatino M, Vermeulen ME, Geffner JR, Rabinovich GA (2009) Tolerogenic signals delivered by dendritic cells to T cells through a galectin-1-driven immunoregulatory circuit involving interleukin 27 and interleukin 10. *Nat Immunol* 10 (9):981-991. doi:10.1038/ni.1772
- Itin C, Roche AC, Monsigny M, Hauri HP (1996) ERGIC-53 is a functional manno-se-selective and calcium-dependent human homologue of leguminous lectins. *Mol Biol Cell* 7 (3):483-493
- Jacquemin M (2010) Variable region heavy chain glycosylation determines the anticoagulant activity of a factor VIII antibody. *Haemophilia* 16 (102):16-19. doi:10.1111/j.1365-2516.2010.02233.x
- Jacquemin M, Radcliffe CM, Lavend'homme R, Wormald MR, Vanderelst L, Wallays G, Dewaele J, Collen D, Vermylen J, Dwek RA, Saint-Remy JM, Rudd PM, Dewerchin M (2006) Variable region heavy chain glycosylation determines the anticoagulant activity of a factor VIII antibody. *J Thromb Haemost* 4 (5):1047-1055. doi:10.1111/j.1538-7836.2006.01900.x
- Jandus C, Simon HU, von Gunten S (2011) Targeting siglecs--a novel pharmacological strategy for immuno- and glycotherapy. *Biochem Pharmacol* 82 (4):323-332. doi:10.1016/j.bcp.2011.05.018
- Jefferis R (2005) Glycosylation of recombinant antibody therapeutics. *Biotechnol Prog* 21 (1):11-16. doi:10.1021/bp040016j
- Jefferis R (2009) Glycosylation as a strategy to improve antibody-based therapeutics. *Nat Rev Drug Discov* 8 (3):226-234. doi:10.1038/nrd2804
- Kamili NA, Arthur CM, Gerner-Smidt C, Tafesse E, Blenda A, Dias-Baruffi M, Stowell SR (2016) Key regulators of galectin-glycan interactions. *Proteomics*. doi:10.1002/pmic.201600116
- Kaminuma O, Katoh S, Miyagi T, Watanabe N, Kitamura N, Nishimura T, Saeki M, Mori A, Hiroi T (2018) Contribution of neuraminidase 3 to the differentiation of induced regulatory T cells. *Genes Cells* 23 (2):112-116. doi:10.1111/gtc.12553

- Kaneshige H (1987) Nonenzymatic glycosylation of serum IgG and its effect on antibody activity in patients with diabetes mellitus. *Diabetes* 36 (7):822-828
- Karmakar J, Roy S, Mandal C (2019) Modulation of TLR4 Sialylation Mediated by a Sialidase Neu1 and Impairment of Its Signaling in *Leishmania donovani* Infected Macrophages. *Front Immunol* 10:2360. doi:10.3389/fimmu.2019.02360
- Katoh S, Kaminuma O, Hiroi T, Mori A, Ohtomo T, Maeda S, Shimizu H, Obase Y, Oka M (2011) CD44 is critical for airway accumulation of antigen-specific Th2, but not Th1, cells induced by antigen challenge in mice. *Eur J Immunol* 41 (11):3198-3207. doi:10.1002/eji.201141521
- Khatua B, Bhattacharya K, Mandal C (2012) Sialoglycoproteins adsorbed by *Pseudomonas aeruginosa* facilitate their survival by impeding neutrophil extracellular trap through siglec-9. *J Leukoc Biol* 91 (4):641-655. doi:10.1189/jlb.0511260
- Kinoshita N, Ohno M, Nishiura T, Fujii S, Nishikawa A, Kawakami Y, Uozumi N, Taniguchi N (1991) Glycosylation at the Fab portion of myeloma immunoglobulin G and increased fucosylated biantennary sugar chains: structural analysis by high-performance liquid chromatography and antibody-lectin enzyme immunoassay using *Lens culinaris* agglutinin. *Cancer Res* 51 (21):5888-5892
- Kozlov G, Gehring K (2020) Calnexin cycle - structural features of the ER chaperone system. *FEBS J*. doi:10.1111/febs.15330
- Kunkel JP, Jan DC, Butler M, Jamieson JC (2000) Comparisons of the glycosylation of a monoclonal antibody produced under nominally identical cell culture conditions in two different bioreactors. *Biotechnol Prog* 16 (3):462-470. doi:10.1021/bp000026u
- Landolfi NF, Leone J, Womack JE, Cook RG (1985) Activation of T lymphocytes results in an increase in H-2-encoded neuraminidase. *Immunogenetics* 22 (2):159-167. doi:10.1007/bf00563513
- Laubli H, Borsig L (2010) Selectins promote tumor metastasis. *Semin Cancer Biol* 20 (3):169-177. doi:10.1016/j.semcancer.2010.04.005

- Leoni J, Labeta M, Margni RA (1986) The asymmetric IgG non-precipitating antibody. Localization of the oligosaccharide involved, by concanavalin A interaction. *Mol Immunol* 23 (12):1397-1400
- Liang F, Seyrantepe V, Landry K, Ahmad R, Ahmad A, Stamatou NM, Pshezhetsky AV (2006) Monocyte differentiation up-regulates the expression of the lysosomal sialidase, Neu1, and triggers its targeting to the plasma membrane via major histocompatibility complex class II-positive compartments. *J Biol Chem* 281 (37):27526-27538. doi:10.1074/jbc.M605633200
- Macauley MS, Crocker PR, Paulson JC (2014) Siglec-mediated regulation of immune cell function in disease. *Nat Rev Immunol* 14 (10):653-666. doi:10.1038/nri3737
- Magesh S, Moriya S, Suzuki T, Miyagi T, Ishida H, Kiso M (2008) Design, synthesis, and biological evaluation of human sialidase inhibitors. Part 1: selective inhibitors of lysosomal sialidase (NEU1). *Bioorg Med Chem Lett* 18 (2):532-537. doi:10.1016/j.bmcl.2007.11.084
- Malhotra R, Wormald MR, Rudd PM, Fischer PB, Dwek RA, Sim RB (1995) Glycosylation changes of IgG associated with rheumatoid arthritis can activate complement via the mannose-binding protein. *Nat Med* 1 (3):237-243
- Mandrell RE, McLaughlin R, Aba Kwaik Y, Lesse A, Yamasaki R, Gibson B, Spinola SM, Apicella MA (1992) Lipooligosaccharides (LOS) of some *Haemophilus* species mimic human glycosphingolipids, and some LOS are sialylated. *Infect Immun* 60 (4):1322-1328
- Maverakis E, Kim K, Shimoda M, Gershwin ME, Patel F, Wilken R, Raychaudhuri S, Ruhaak LR, Lebrilla CB (2015) Glycans in the immune system and The Altered Glycan Theory of Autoimmunity: a critical review. *J Autoimmun* 57:1-13. doi:10.1016/j.jaut.2014.12.002
- McEver RP, Zhu C (2010) Rolling cell adhesion. *Annu Rev Cell Dev Biol* 26:363-396. doi:10.1146/annurev.cellbio.042308.113238
- McMillan SJ, Sharma RS, McKenzie EJ, Richards HE, Zhang J, Prescott A, Crocker PR (2013) Siglec-E is a negative regulator of acute pulmonary neutrophil

- inflammation and suppresses CD11b beta2-integrin-dependent signaling. *Blood* 121 (11):2084-2094. doi:10.1182/blood-2012-08-449983
- Meier S, Duus J (2011) Carbohydrate dynamics: Antibody glycans wiggle and jiggle. *Nat Chem Biol* 7 (3):131-132. doi:10.1038/nchembio.526
- Montiel JL, Monsivais-Urenda A, Figueroa-Vega N, Moctezuma JF, Burgos-Vargas R, Gonzalez-Amaro R, Rosenstein Y (2010) Anti-CD43 and anti-galectin-1 autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 39 (1):50-57. doi:10.3109/03009740903013213
- Morin LG, Austin GE, Burkhalter A (1987) Nonenzymatic glycation of immunoglobulins does not impair antigen-antibody binding. *Clin Chem* 33 (5):692-694
- Nechansky A, Schuster M, Jost W, Siegl P, Wiederkum S, Gorr G, Kircheis R (2007) Compensation of endogenous IgG mediated inhibition of antibody-dependent cellular cytotoxicity by glyco-engineering of therapeutic antibodies. *Mol Immunol* 44 (7):1815-1817. doi:10.1016/j.molimm.2006.08.013
- Novak J, Kriston-Pal E, Czibula A, Deak M, Kovacs L, Monostori E, Fajka-Boja R (2014) GM1 controlled lateral segregation of tyrosine kinase Lck predispose T-cells to cell-derived galectin-1-induced apoptosis. *Mol Immunol* 57 (2):302-309. doi:10.1016/j.molimm.2013.10.010
- Parekh RB, Dwek RA, Sutton BJ, Fernandes DL, Leung A, Stanworth D, Rademacher TW, Mizuochi T, Taniguchi T, Matsuta K, et al. (1985) Association of rheumatoid arthritis and primary osteoarthritis with changes in the glycosylation pattern of total serum IgG. *Nature* 316 (6027):452-457
- Parodi AJ (2000) Role of N-oligosaccharide endoplasmic reticulum processing reactions in glycoprotein folding and degradation. *Biochem J* 348 Pt 1:1-13
- Patel TP, Parekh RB, Moellering BJ, Prior CP (1992) Different culture methods lead to differences in glycosylation of a murine IgG monoclonal antibody. *Biochem J* 285 (Pt 3):839-845
- Pees B, Yang W, Zarate-Potes A, Schulenburg H, Dierking K (2016) High Innate Immune Specificity through Diversified C-Type Lectin-Like Domain Proteins in Invertebrates. *J Innate Immun* 8 (2):129-142. doi:10.1159/000441475

- Peipp M, Lammerts van Bueren JJ, Schneider-Merck T, Bleeker WW, Dechant M, Beyer T, Repp R, van Berkel PH, Vink T, van de Winkel JG, Parren PW, Valerius T (2008) Antibody fucosylation differentially impacts cytotoxicity mediated by NK and PMN effector cells. *Blood* 112 (6):2390-2399. doi:10.1182/blood-2008-03-144600
- Perdicchio M, Ilarregui JM, Verstege MI, Cornelissen LA, Schetters ST, Engels S, Ambrosini M, Kalay H, Veninga H, den Haan JM, van Berkel LA, Samsom JN, Crocker PR, Sparwasser T, Berod L, Garcia-Vallejo JJ, van Kooyk Y, Unger WW (2016) Sialic acid-modified antigens impose tolerance via inhibition of T-cell proliferation and de novo induction of regulatory T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 113 (12):3329-3334. doi:10.1073/pnas.1507706113
- Pereira MS, Alves I, Vicente M, Campar A, Silva MC, Padrao NA, Pinto V, Fernandes A, Dias AM, Pinho SS (2018) Glycans as Key Checkpoints of T Cell Activity and Function. *Front Immunol* 9:2754. doi:10.3389/fimmu.2018.02754
- Perillo NL, Pace KE, Seilhamer JJ, Baum LG (1995) Apoptosis of T cells mediated by galectin-1. *Nature* 378 (6558):736-739. doi:10.1038/378736a0
- Pshezhetsky AV, Hinek A (2011) Where catabolism meets signalling: neuraminidase 1 as a modulator of cell receptors. *Glycoconj J* 28 (7):441-452. doi:10.1007/s10719-011-9350-5
- Quast I, Peschke B, Lunemann JD (2016) Regulation of antibody effector functions through IgG Fc N-glycosylation. *Cell Mol Life Sci* 74(5):837-47. doi:10.1007/s00018-016-2366-z
- Rademacher TW, Parekh RB, Dwek RA, Isenberg D, Rook G, Axford JS, Roitt I (1988) The role of IgG glycoforms in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Springer Semin Immunopathol* 10 (2-3):231-249
- Raju TS (2008) Terminal sugars of Fc glycans influence antibody effector functions of IgGs. *Curr Opin Immunol* 20 (4):471-478. doi:10.1016/j.coi.2008.06.007
- Raju TS, Scallan B (2007) Fc glycans terminated with N-acetylglucosamine residues increase antibody resistance to papain. *Biotechnol Prog* 23 (4):964-971. doi:10.1021/bp070118k

- Roedig H, Damiescu R, Zeng-Brouwers J, Kutija I, Trebicka J, Wygrecka M, Schaefer L (2020) Danger matrix molecules orchestrate CD14/CD44 signaling in cancer development. *Semin Cancer Biol* 62:31-47. doi:10.1016/j.semcancer.2019.07.026
- Rohr TE, Troy FA (1980) Structure and biosynthesis of surface polymers containing polysialic acid in *Escherichia coli*. *J Biol Chem* 255 (6):2332-2342
- Rothman RJ, Perussia B, Herlyn D, Warren L (1989) Antibody-dependent cytotoxicity mediated by natural killer cells is enhanced by castanospermine-induced alterations of IgG glycosylation. *Mol Immunol* 26 (12):1113-1123
- Roy R, Murphy PV, Gabius HJ (2016) Multivalent Carbohydrate-Lectin Interactions: How Synthetic Chemistry Enables Insights into Nanometric Recognition. *Molecules* 21(5):629. doi:10.3390/molecules21050629
- Sacchettini JC, Baum LG, Brewer CF (2001) Multivalent protein-carbohydrate interactions. A new paradigm for supermolecular assembly and signal transduction. *Biochemistry* 40 (10):3009-3015
- Saccon F, Gatto M, Ghirardello A, Iaccarino L, Punzi L, Doria A (2016) Role of galectin-3 in autoimmune and non-autoimmune nephropathies. *Autoimmune Rev* 16(1):37-47. doi:10.1016/j.autrev.2016.09.023
- Samraj AN, Pearce OM, Laubli H, Crittenden AN, Bergfeld AK, Banda K, Gregg CJ, Bingman AE, Secrest P, Diaz SL, Varki NM, Varki A (2015) A red meat-derived glycan promotes inflammation and cancer progression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 112 (2):542-547. doi:10.1073/pnas.1417508112
- Sato K, Ohtomo T, Hirata Y, Saito H, Matsuura T, Akimoto T, Akamatsu K, Koishihara Y, Ohsugi Y, Tsuchiya M (1996) Humanization of an anti-human IL-6 mouse monoclonal antibody glycosylated in its heavy chain variable region. *Hum Antibodies Hybridomas* 7 (4):175-183
- Schmetterer KG, Neunkirchner A, Pickl WF (2012) Naturally occurring regulatory T cells: markers, mechanisms, and manipulation. *FASEB J* 26 (6):2253-2276. doi:10.1096/fj.11-193672

- Schorn C, Janko C, Krenn V, Zhao Y, Munoz LE, Schett G, Herrmann M (2012) Bonding the foe - NETting neutrophils immobilize the pro-inflammatory monosodium urate crystals. *Front Immunol* 3:376. doi:10.3389/fimmu.2012.00376
- Schrag JD, Bergeron JJ, Li Y, Borisova S, Hahn M, Thomas DY, Cygler M (2001) The Structure of calnexin, an ER chaperone involved in quality control of protein folding. *Mol Cell* 8 (3):633-644
- Secundino I, Lizcano A, Roupe KM, Wang X, Cole JN, Olson J, Ali SR, Dahesh S, Amayreh LK, Henningham A, Varki A, Nizet V (2016) Host and pathogen hyaluronan signal through human siglec-9 to suppress neutrophil activation. *J Mol Med (Berl)* 94 (2):219-233. doi:10.1007/s00109-015-1341-8
- Serrato JA, Hernandez V, Estrada-Mondaca S, Palomares LA, Ramirez OT (2007) Differences in the glycosylation profile of a monoclonal antibody produced by hybridomas cultured in serum-supplemented, serum-free or chemically defined media. *Biotechnol Appl Biochem* 47 (Pt 2):113-124. doi:10.1042/BA20060216
- Seyrantepe V, Iannello A, Liang F, Kanshin E, Jayanth P, Samarani S, Szewczuk MR, Ahmad A, Pshezhetsky AV (2010) Regulation of phagocytosis in macrophages by neuraminidase 1. *J Biol Chem* 285 (1):206-215. doi:10.1074/jbc.M109.055475
- Sieve I, Ricke-Hoch M, Kasten M, Battmer K, Stapel B, Falk CS, Leisegang MS, Haverich A, Scherr M, Hilfiker-Kleiner D (2018) A positive feedback loop between IL-1beta, LPS and NEU1 may promote atherosclerosis by enhancing a pro-inflammatory state in monocytes and macrophages. *Vascul Pharmacol* 103-105:16-28. doi:10.1016/j.vph.2018.01.005
- Sjogren J, Lood R, Nageli A (2019) On enzymatic remodeling of IgG glycosylation; unique tools with broad applications. *Glycobiology*. doi:10.1093/glycob/cwz085
- Sorokin L (2010) The impact of the extracellular matrix on inflammation. *Nat Rev Immunol* 10 (10):712-723. doi:10.1038/nri2852
- St Hill CA, Baharo-Hassan D, Farooqui M (2011) C2-O-sLeX glycoproteins are E-selectin ligands that regulate invasion of human colon and hepatic carcinoma cells. *PLoS One* 6 (1):e16281. doi:10.1371/journal.pone.0016281

- Stamatos NM, Carubelli I, van de Vlekkert D, Bonten EJ, Papini N, Feng C, Venerando B, d'Azzo A, Cross AS, Wang LX, Gomatos PJ (2010) LPS-induced cytokine production in human dendritic cells is regulated by sialidase activity. *J Leukoc Biol* 88 (6):1227-1239. doi:10.1189/jlb.1209776
- Stamatos NM, Liang F, Nan X, Landry K, Cross AS, Wang LX, Pshezhetsky AV (2005) Differential expression of endogenous sialidases of human monocytes during cellular differentiation into macrophages. *FEBS J* 272 (10):2545-2556. doi:10.1111/j.1742-4658.2005.04679.x
- SundarRaj S, Soni C, Karande AA (2009) Glycodelin A triggers T cell apoptosis through a novel calcium-independent galactose-binding lectin activity. *Mol Immunol* 46 (16):3411-3419. doi:10.1016/j.molimm.2009.07.013
- Tachibana H, Kido I, Murakami H (1994) Heterogeneous expression of human antibody lambda chains by concanavalin A-resistant hybridomas lead to changed antigen binding. *J Biol Chem* 269 (46):29061-29066
- Taylor VC, Buckley CD, Douglas M, Cody AJ, Simmons DL, Freeman SD (1999) The myeloid-specific sialic acid-binding receptor, CD33, associates with the protein-tyrosine phosphatases, SHP-1 and SHP-2. *J Biol Chem* 274 (17):11505-11512
- Temming AR, de Taeye SW, de Graaf EL, de Neef LA, Dekkers G, Bruggeman CW, Koers J, Ligthart P, Nagelkerke SQ, Zimring JC, Kuijpers TW, Wuhrer M, Rispens T, Vidarsson G (2019) Functional Attributes of Antibodies, Effector Cells, and Target Cells Affecting NK Cell-Mediated Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity. *J Immunol* 203 (12):3126-3135. doi:10.4049/jimmunol.1900985
- Thomas GH (2016) Sialic acid acquisition in bacteria-one substrate, many transporters. *Biochem Soc Trans* 44 (3):760-765. doi:10.1042/BST20160056
- Trombetta ES, Helenius A (1998) Lectins as chaperones in glycoprotein folding. *Curr Opin Struct Biol* 8 (5):587-592
- Tsai CM, Chen WH, Balakonis PA (1998) Characterization of terminal NeuNAc α 2-3Gal β 1-4GlcNAc sequence in lipooligosaccharides of *Neisseria meningitidis*. *Glycobiology* 8 (4):359-365

- Umana P, Jean-Mairet J, Moudry R, Amstutz H, Bailey JE (1999) Engineered glycoforms of an antineuroblastoma IgG1 with optimized antibody-dependent cellular cytotoxic activity. *Nat Biotechnol* 17 (2):176-180. doi:10.1038/6179
- Varki A (2011) Since there are PAMPs and DAMPs, there must be SAMPs? Glycan “self-associated molecular patterns” dampen innate immunity, but pathogens can mimic them. *Glycobiology* 21 (9):1121-1124
- Varki A, Gagneux P (2012) Multifarious roles of sialic acids in immunity. *Ann N Y Acad Sci* 1253:16-36. doi:10.1111/j.1749-6632.2012.06517.x
- Varki A, Schnaar RL, Crocker PR (2015) I-Type Lectins. In: rd, Varki A, Cummings RD et al. (eds) *Essentials of Glycobiology*. Cold Spring Harbor (NY), pp 453-467. doi:10.1101/glycobiology.3e.035
- Vasta GR, Amzel LM, Bianchet MA, Cammarata M, Feng C, Saito K (2017) F-Type Lectins: A Highly Diversified Family of Fucose-Binding Proteins with a Unique Sequence Motif and Structural Fold, Involved in Self/Non-Self-Recognition. *Front Immunol* 8:1648. doi:10.3389/fimmu.2017.01648
- Wang J, Lu ZH, Gabius HJ, Rohowsky-Kochan C, Ledeen RW, Wu G (2009) Cross-linking of GM1 ganglioside by galectin-1 mediates regulatory T cell activity involving TRPC5 channel activation: possible role in suppressing experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol* 182 (7):4036-4045. doi:10.4049/jimmunol.0802981
- Wang P, Zhang J, Bian H, Wu P, Kuvelkar R, Kung TT, Crawley Y, Egan RW, Billah MM (2004) Induction of lysosomal and plasma membrane-bound sialidases in human T-cells via T-cell receptor. *Biochem J* 380 (Pt 2):425-433. doi:10.1042/BJ20031896
- Wang Y, Neumann H (2010) Alleviation of neurotoxicity by microglial human Siglec-11. *J Neurosci* 30 (9):3482-3488. doi:10.1523/JNEUROSCI.3940-09.2010
- Wawrzynczak EJ, Cumber AJ, Parnell GD, Jones PT, Winter G (1992) Blood clearance in the rat of a recombinant mouse monoclonal antibody lacking the N-linked oligosaccharide side chains of the CH2 domains. *Mol Immunol* 29 (2):213-220

- Wessels MR, Rubens CE, Benedi VJ, Kasper DL (1989) Definition of a bacterial virulence factor: sialylation of the group B streptococcal capsule. *Proc Natl Acad Sci U S A* 86 (22):8983-8987
- Wright A, Tao MH, Kabat EA, Morrison SL (1991) Antibody variable region glycosylation: position effects on antigen binding and carbohydrate structure. *EMBO J* 10 (10):2717-2723
- Xibille-Friedmann D, Bustos Rivera-Bahena C, Rojas-Serrano J, Burgos-Vargas R, Montiel-Hernandez JL (2013) A decrease in galectin-1 (Gal-1) levels correlates with an increase in anti-Gal-1 antibodies at the synovial level in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 42 (2):102-107. doi:10.3109/03009742.2012.725769
- Yehuda S, Padler-Karavani V (2020) Glycosylated Biotherapeutics: Immunological Effects of N-Glycolylneuraminic Acid. *Front Immunol* 11:21. doi:10.3389/fimmu.2020.00021
- Yuki N, Taki T, Inagaki F, Kasama T, Takahashi M, Saito K, Handa S, Miyatake T (1993) A bacterium lipopolysaccharide that elicits Guillain-Barre syndrome has a GM1 ganglioside-like structure. *J Exp Med* 178 (5):1771-1775
- Zanetta JP, Vergoten G (2003) Lectin domains on cytokines. *Adv Exp Med Biol* 535:107-124. doi:10.1007/978-1-4615-0065-0_8
- Zaramela LS, Martino C, Alisson-Silva F, Rees SD, Diaz SL, Chuzel L, Ganatra MB, Taron CH, Secrest P, Zuniga C, Huang J, Siegel D, Chang G, Varki A, Zengler K (2019) Gut bacteria responding to dietary change encode sialidases that exhibit preference for red meat-associated carbohydrates. *Nat Microbiol* 4 (12):2082-2089. doi:10.1038/s41564-019-0564-9
- Zarbock A, Ley K, McEver RP, Hidalgo A (2011) Leukocyte ligands for endothelial selectins: specialized glycoconjugates that mediate rolling and signaling under flow. *Blood* 118 (26):6743-6751. doi:10.1182/blood-2011-07-343566

La primera edición de *El papel de los glicanos en la respuesta inmune*, perteneciente a la serie La glicobiología: avances en temas de salud prioritarios, fue publicada en Cuernavaca, Morelos, en febrero de 2023.

