

GALECTINA-3 REGULA A DIFERENCIAÇÃO DOS LINFÓCITOS B NOS TECIDOS LINFOIDES PRIMÁRIOS, SECUNDÁRIOS E CELOMÁTICOS

GALECTIN-3 REGULATES B CELL DIFFERENTIATION IN CELOMATIC, PRIMARY AND SECONDARY LYMPHOID TISSUES

Felipe Leite de Oliveira ¹

Márcia Cury El-Cheikh ²

¹ Laboratório de Proliferação e Diferenciação Celular, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade Federal do Rio de Janeiro. felipe@histo.ufrj.br

² Laboratório de Proliferação e Diferenciação Celular, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade Federal do Rio de Janeiro. marcia@histo.ufrj.br

Recebido para publicação em 05/06/2009

Aceito para publicação em 11/07/2009

RESUMO

Galectina-3 é uma proteína potencialmente capaz de reconhecer grupos β -galactosídeos presentes na maioria das células e tecidos. No meio extracelular, galectina-3 regula interações célula-célula e célula-matriz extracelular. Sua localização intracelular está relacionada a controle da expressão gênica, apoptose, proliferação e diferenciação celular em processos fisiológicos, imunológicos e tumorais. Dentre inúmeras células, os linfócitos B convencionais (B2) e peritoneais (B1) expressam galectina-3 na superfície celular. Animais deficientes para galectina-3 (Gal-3^{-/-}) têm sido utilizados satisfatoriamente como ferramentas biológicas para se avaliar o envolvimento dessa lectina na homeostase sistêmica e nas respostas inflamatórias. Neles, foi observado uma plasmacitogênese sistêmica intensa, amplificada quando esses animais foram desafiados pelo parasita *Schistosoma mansoni*. A falta de galectina-3 favoreceu algumas mudanças no perfil de expressão de B220, CD43, CD138 e Blimp-1, que são moléculas envolvidas diretamente com a ativação, adesão, diferenciação e funções efetoras dos linfócitos B/plasmócitos, respectivamente. Uma vez que galectina-3 atua como um fator modulador da diferenciação dos linfócitos B em plasmócitos, sugerimos que essa proteína seja um potencial alvo terapêutico para algumas patologias relacionadas à linfoproliferação e/ou diferenciação, como linfomas, mielomas e doenças autoimunes.

ABSTRACT

Galectin-3 is a potent β -galactoside binding protein in different cells and tissues. In extracellular environments, galectin-3 regulates cell/cell and cell/extracellular matrix interactions and in intracellular sites it controls gene expression,

apoptosis and cellular proliferation and differentiation in several aspects, such as physiological, immunological and tumoral processes. Galectin-3-deficient mice (Gal-3^{-/-}) have been used as biological tools to evaluate precisely the role of this protein in homeostasis and inflammatory responses. In these mice, it was observed an intense systemic plasmacytogenesis, drastically amplified when these animals were challenged with *Schistosoma mansoni*. The lack of galectin-3 induced significant changes in the pattern of B220, CD43, CD138 and Blimp-1 expression, modifying B lymphocyte/plasma cell functions, such as activation, proliferation, differentiation and antibody secretion, respectively. Considering that galectin-3 acts as a modulatory factor in B cell differentiation into plasma cells, we suggested that this protein would be a potential therapeutic target to lymphoproliferative diseases, such as lymphoma, multiple myeloma and autoimmune diseases.

Galectina-3

Galectina-3 é uma proteína da família das lectinas com alta afinidade a grupamentos β-galactosídeos de gliconjugados presentes em diversos tecidos, sendo descrita como uma molécula que controlava a diferenciação de monócitos em macrófagos. Atualmente, diferentes papéis da galectina-3 têm sido propostos em fenômenos fisiopatológicos distintos, incluindo respostas imunológicas e inflamatórias, desenvolvimento e progressão tumoral, neurodegeneração, aterosclerose, diabetes e reparo tecidual (revisado por YANG *et al.*, 2008).

A diversidade funcional da galectina-3 está diretamente relacionada à sua localização intra e/ou extracelular. Nos compartimentos extracelulares, associa-se a carboidratos e participa de interações célula-célula e célula-matriz extracelular (PERILLO *et al.*, 1998); no citoplasma, regula o estado de quiescência das células (CRAIG *et al.*, 1995); e no núcleo, controla a transcrição de alguns genes, como IL-1 e IL-5, interferindo com mecanismos de ativação, proliferação e diferenciação celular (LIU *et al.*, 2002). Algumas células produzem galectina-3 constitutivamente, como monócitos e macrófagos (LIU *et al.*, 1995), células epiteliais (CASTRONOVO *et al.*, 1996), e tumores metastáticos (CALIFICE *et al.*, 2004).

Animais deficientes para galectina-3: potente ferramenta biológica

Na última década, a geração de camundongos geneticamente modificados, deficientes para galectina-3 (Gal-3^{-/-}), permitiu uma avaliação mais pontual do envolvimento dessa lectina na homeostase e nas respostas inflamatórias. Colnot e colaboradores foram os pioneiros e demonstraram o papel dessa proteína na modulação de uma resposta inflamatória aguda na cavidade peritoneal, induzida por tioglicolato. (COLNOT *et al.*, 1998). Na mesma época, Hsu e colaboradores observaram alterações morfológicas nos macrófagos peritoneais e uma capacidade de ativação extremamente debilitada dessas células, com níveis de resposta via NF-κB reduzidas e maior predisposição à apoptose (HSU *et al.*, 2000).

Com a utilização dos camundongos Gal-3^{-/-}, inúmeras funções diretas ou indiretas foram atribuídas a galectina-3 em modelos de estudos distintos, como por exemplo regulação de eventos celulares em processos patológicos e fisiológicos nas glomerulopatias diabéticas (PUGLIESE *et al.*, 2001), na capacidade fagocítica dos macrófagos (SANO *et al.*, 2003), em respostas inflamatórias durante a asma (ZUBERI *et al.*, 2004), na interface entre as respostas imunológicas Th1 e Th2 (Bernardes *et al.*, 2006), na ativação e degranulação em mastócitos (CHEN *et al.*, 2006), na ativação de miofibroblastos e fibrose hepática (HENDERSON *et al.*, 2006), no recrutamento de leucócitos durante infecção pulmonar por *S. pneumoniae* (NIEMINEN *et al.*, 2008), na tumorigênese pulmonar (ABDEL-AZIZ

et al., 2008) e hepática (NAGANISHI *et al.*, 2008), na apoptose de queratinócitos induzida por ultravioleta (SAEGUSA *et al.*, 2008), na mobilização e diferenciação de células linfo-hematopoéticas durante esquistossomose murina (OLIVEIRA *et al.*, 2007), na ativação e função de células dendríticas (BREUILH *et al.*, 2007); na ativação e diferenciação de macrófagos (MACKINNON *et al.*, 2008), na encefalite autoimune experimental (JIANG *et al.*, 2009); na regeneração no nervo ciático (NARCISO *et al.*, 2009); na diferenciação de linfócitos B1 peritoneais em plasmócitos (OLIVEIRA *et al.*, 2009), dentre outras atribuições (YANG *et al.*, 2008).

O papel da galectina-3 na diferenciação dos linfócitos B em plasmócitos

Linfócitos B

De acordo com a ontogenia, a localização anatômica e propriedades funcionais, os linfócitos B são classificados em linfócitos B1 celomáticos (peritoneais ou pleurais) e linfócitos B2 ou convencionais, que são produto de uma linfopoese medular óssea. Enquanto os linfócitos B celomáticos participam diretamente da imunidade inata e de mucosas, os linfócitos B2 apresentam um caráter adaptativo da resposta imunológica, envolvendo tecidos linfóides secundários, como baço, linfonodos e placas de Peyer (revisado por LE BIEN; TEDDER, 2008).

Com o advento da citometria de fluxo, as subpopulações de linfócitos B foram amplamente definidas. Durante a linfopoese B medular, precursores linfóides comuns (Lin⁻ c-Kit⁺, AA4.1⁺ e IL-7R⁺) diferenciam-se em células pré-pró-B (B220^{+/low}, Mac-1⁻, CD43⁺, c-Kit⁺, CD19⁻, IL-7R⁺), posteriormente em células pró-B (B220^{+/low}, Mac-1⁻, CD43⁺, c-Kit⁺, CD19^{+/low}, IL-7R⁺, CD23⁻, IgM⁻ e IgD⁻), células pré-B (B220^{+/low}, Mac-1⁻, CD43⁻, c-Kit⁻, CD19^{+/low}, IL-7R⁻, CD23⁻, IgM^{-/low} e IgD⁻) e células imaturas (B220^{+/high}, Mac-1⁻, CD43⁻, c-Kit⁻, CD19^{+/int}, IL-7R⁻, CD23⁻, IgM^{+/low} e IgD⁻), que saem da medula óssea e migram para os tecidos linfóides periféricos, onde passam a expressar IgD (IgD^{+/high}) e CD23 (CD23⁺) na superfície. Como cada um dos precursores produz um receptor de superfície

singular, os linfócitos B2 maduros passam a ter um repertório muito vasto de receptores antigênicos específicos e compõem a população majoritária de linfócitos B circulantes. Caso encontrem seus respectivos antígenos, proliferam e diferenciam-se em plasmócitos CD138⁺ e Blimp-1⁺ quando se tornam células secretoras de anticorpos (revisado por LE BIEN; TEDDER, 2008).

Os linfócitos B1 são majoritários nas cavidades celomáticas e proporcionalmente reduzidos no baço e no sangue periférico. Por fim, são ausentes nos linfonodos e nas placas de Peyer. Estas células são caracterizadas pelo fenótipo B220^{+/high}, Mac-1⁺, CD43⁺, c-Kit⁻, CD19^{+/high}, IL-7R⁻, CD23⁻, IgM^{+/high} e IgD^{+/low}. De acordo com a expressão de CD5 na superfície, os linfócitos B1 são subdivididos em linfócitos B1a (CD5⁺) e linfócitos B1b (CD5⁻) (FAGARASAN *et al.*, 2000). Na ontogenia, os linfócitos B1a derivam de precursores bipotentes presentes no fígado fetal, capazes de gerar tanto linfócitos B1 quanto macrófagos. Nos animais adultos, as células B1a constituem uma população minoritária do total de células B e são mantidas por autorrenovação na própria cavidade peritoneal. As células B1b são mantidas por progenitores hematopoéticos presentes na medula óssea, que são raríssimos no fígado fetal e contribuem para o equilíbrio homeostático dos linfócitos B peritoneais nos animais adultos (MONTECINO-RODRIGUEZ *et al.*, 2006).

Plasmócitos

Os plasmócitos representam cerca de 1% das células presentes nos órgãos linfóides e são diretamente responsáveis pela secreção de imunoglobulinas (anticorpos circulantes). Apesar da evidente importância no contexto imunológico, pouco se sabe sobre os mecanismos que regulam as etapas terminais da cascata de diferenciação dos linfócitos B em plasmócitos. Alterações fenotípicas descritas nesse processo de diferenciação celular não têm sido suficientes para desvendar os mecanismos que controlam a origem e parte das funções desses plasmócitos (HAYAKAWA; HARDY, 2000). Entretanto, a identificação do fator de

transcrição Blimp-1 (*B-lymphocyte-induced maturation protein 1*) contribuiu de forma significativa para esclarecer parte dos mecanismos moleculares que regulam a diferenciação dos linfócitos B. Atualmente, considera-se que a expressão de Blimp-1 seja uma condição *sine qua non* para a geração de plasmócitos secretores e funcionais em linfócitos B convencionais (B2) e linfócitos B1 peritoneais (SAVITSKY e CALAME, 2006).

Recentemente, foi descoberto que a galectina-3 age como uma molécula inibitória na expressão de Blimp-1 em linfócitos B convencionais e linfócitos B1 peritoneais (ACOSTA-RODRIGUEZ *et al.*, 2004; OLIVEIRA *et al.*, 2009). Acosta-Rodriguez e colaboradores demonstraram que a inibição da transcrição do gene Galectina-3 (via ferramenta *antisense*) em linfócitos B de animais infectados com *T. cruzi* induziu o aumento de células B esplênicas diferenciadas em plasmócitos, estimulou maior expressão de Blimp-1 e aumentou a sobrevivência dependente de IL-4 (ACOSTA-RODRIGUEZ *et al.*, 2004). Posteriormente, demonstramos que camundongos Gal-3^{-/-} apresentaram uma intensa plasmacitogênese na cavidade peritoneal, especificamente no mesentério, em relação aos animais selvagens.

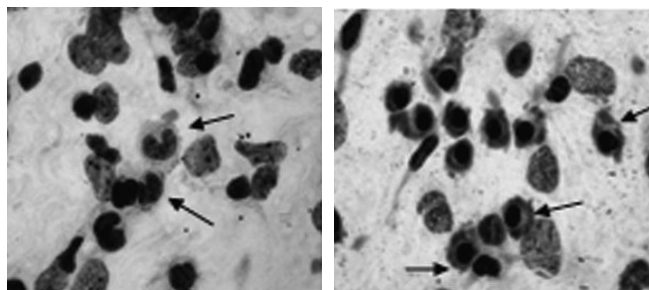


Figura 1 - Fotomicrografia representativa da membrana mesentérica dos animais WT (A) e Gal-3^{-/-} (B). As setas apontam para células plasmócitos, morfológicamente ovais, identificados por sua intensa basofilia citoplasmática, pelos halos perinucleares devidos a uma hiperatividade do complexo de Golgi e núcleos geralmente periféricos, fortemente corados em razão da cromatina compactada. Embora plasmócitos não sejam detectados aderidos nas membranas mesentéricas, células mononucleares mielóides são mais frequentes.

Coloração: May-Grunwald; Giemsa. Figura: Oliveira *et al.*, 2009. *Glycobiology*. 2009 Nov;19(11):1248-58.

Parte das células B1a no lavado peritoneal dos animais Gal-3^{-/-} expressavam CD138 na superfície e níveis elevados de RNAm para Blimp-1 (OLIVEIRA *et al.*, 2009). Com base nesses resultados, pode-se inferir que a galectina-3 é uma proteína integrante do grupo de moléculas que controla a plasmacitogênese, regulando a expressão de Blimp-1.

Camundongos Gal-3^{-/-} infectados com *S. mansoni* também apresentaram uma intensa geração de plasmócitos na medula óssea, baço e linfonodos mesentéricos, acompanhada de hiperglobulinemia sérica, durante a fase crônica da doença (OLIVEIRA *et al.*, 2007). Este modelo experimental foi estabelecido em razão do elevado número de ligantes de galectina-3 produzidos pelo próprio parasita, como estruturas GalNAc1-4(Fuc1-3)GlcNAc (LacDiNAc) que elicitam uma potente resposta humoral contra o parasita (VAN DEN BERG *et al.*, 2004; NYAME *et al.*, 2003).

O uso de animais Gal-3^{-/-} possibilitou estudar, inclusive, como as células B convencionais se comportavam *in vivo* em um sistema completamente destituído de galectina-3. Foi observado, nos animais “controles” (não infectados), que o fenômeno da desregulação da diferenciação dos linfócitos B ocorria independentemente da infecção. Na verdade, o processo infeccioso apenas amplificou esses eventos de plasmacitogênese nos tecidos linfóides estudados (OLIVEIRA *et al.*, 2007). Além do caráter regulatório na diferenciação celular, galectina-3 regula outros processos biológicos relevantes nas linhagens de linfócitos B, como ativação, adesão e sobrevivência. Por exemplo, Hoyer e colaboradores demonstraram que concentrações elevadas de galectina-3 têm efeitos antiapoptóticos durante a transformação ou progressão neoplásica de células B humanas (HOYER *et al.*, 2004).

Mecanismos propostos

O excessivo número de plasmócitos nos animais deficientes para galectina-3 nos faz propor prováveis mecanismos que pudessem estar associados com ativação, migração, adesão, proliferação e/ou diferenciação celular. Os linfócitos B necessitam de

um contato com células ou moléculas sinalizadoras para serem ativadas e de um substrato estromal específico para se diferenciarem em plasmócitos (MOSER *et al.*, 2006). Apesar de ser uma região agregadora de linfócitos B e outras células do sistema imunológico, a cavidade peritoneal não possui uma estrutura histológica semelhante a um tecido linfóide clássico, como o baço. Os mecanismos que regulam a ativação e a diferenciação celular nessa região ainda não foram esclarecidos. Nos animais selvagens, 95% dos linfócitos B peritoneais totais (B1 e B2 B220⁺) foram galectina-3⁺, e nos animais Gal-3^{-/-} havia aumento na expressão de B220 e redução na expressão de CD43 na superfície dos linfócitos B1.

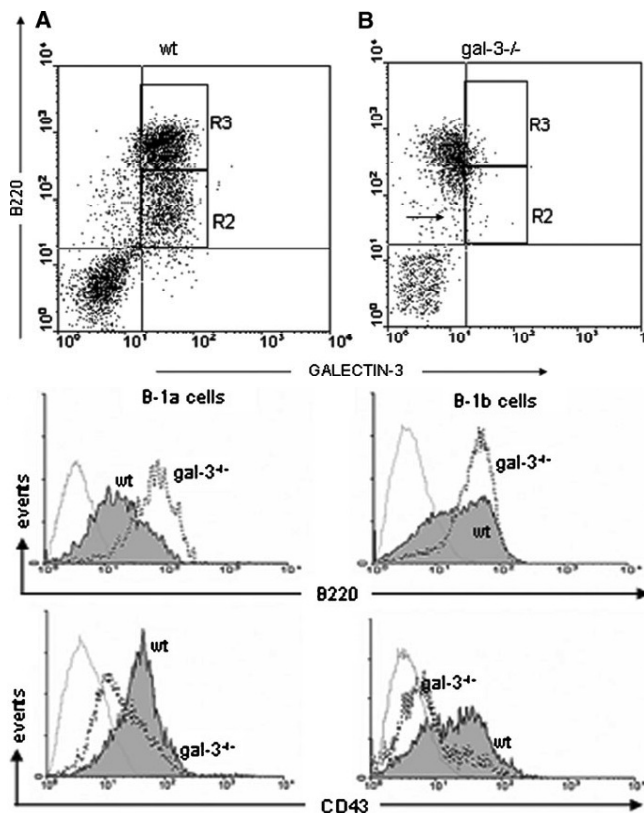


Figura 2 - Expressão de galectina-3, B220 e CD43 na superfície das células B peritoneais dos animais WT e Gal-3^{-/-}.

- (A) Células e galectina-3⁺, selecionadas em R2. Células B2 ou convencionais B220^{+/high} e galectina-3⁺, selecionadas em R3.
- (B) Marcação de B220 e galectina-3 nas células dos animais Gal-3^{-/-}. A seta aponta para uma população reduzida de células B1 B220^{+/low}. Todas as células foram negativas para galectina-3.
- (C e D) Expressão de B220 na membrana das células B1a e B1b, respectivamente.

(E e F) Expressão de CD43 na superfície dos linfócitos B1a e B1b, respectivamente.

Os histogramas de cor cinza representam os animais WT e os histogramas brancos, os animais Gal-3^{-/-}. Os dados são representativos de cinco experimentos independentes.

Análise no *software* WinMDI 2.9. Figura: Oliveira *et al.*, 2009. *Glycobiology*. 2009 Nov;19(11):1248-58.

CD43 e B220 são proteínas altamente glicosiladas de superfície celular e potenciais sítios de ligação de galectina-3. CD43 é proteína que regula a migração dos leucócitos peritoneais. O seu alto grau de sialilação favorece uma atividade antiadesiva e interações com lectinas, como descrito para galectina-1 e galectina-3 (STILLMAN *et al.*, 2006). B220 é uma proteína expressa durante todas as etapas da diferenciação das células B e é considerada uma glicoproteína regulatória essencial para vias de sinalização dependentes de BCR (*B cell receptor*), diretamente envolvidas com processos de ativação dessas células (HUNTINGTON *et al.*, 2004). Estas duas glicoproteínas estão envolvidas diretamente no processo de ativação/diferenciação e adesão dos linfócitos B peritoneais, respectivamente.

A galectina-3 extracelular pode se ligar a diversas glicoproteínas, inclusive B220 e CD43, interferindo no tempo de exposição dessas moléculas na superfície das células. Uma hipótese relevante consiste na possível estabilidade que galectina-3 oferece aos receptores de superfície quando essa lectina encontra-se associada, gerando um mecanismo de sinalização de fora para dentro das células. Na superfície das células B peritoneais dos camundongos Gal-3^{-/-}, havia maior expressão de B220 e menor expressão de CD43 quando comparados com animais selvagens (OLIVEIRA *et al.*, 2009). Possivelmente, o aumento na concentração de B220 na membrana desses linfócitos pode estar associado com a plasmacitogênese mesentérica observada nesses animais, tendo em vista que B220 é um receptor (CD45RA) diretamente envolvido com ativação e diferenciação em todas as linhagens de células B. Em contrapartida, a redução na expressão de CD43 na superfície dessas células pode ter acarretado maior adesividade ao mesentério, onde as células B ativadas permaneceram aderidas e parte dessas células se diferencia em plasmócitos.

Envolvimento da Galectina-3 na formação de doenças linfoproliferativas B e plasmócitos

Evidências clínicas demonstram a correlação da alta expressão de galectina-3 em células neoplásicas e propriedades malignas em vários tipos de tumores (BERGERO *et al.*, 2005). Nestes casos, geralmente a galectina-3 confere à célula uma resistência a estímulos pró-apoptóticos, como quimioterápicos ou mecanismos citotóxicos gerados pela imunidade antitumoral (FUKUMORI *et al.*, 2007). Esse processo gera vantagens proliferativas e um ambiente propício para a formação de mutações oncogênicas (BERTRAM, 2000).

Dentre diversos mecanismos que regulam a proliferação homeostática dos linfócitos B, destaca-se a via de Wnt/ β -catenina (QIANG *et al.*, 2004). Shimura e colaboradores demonstraram que galectina-3 é um dos ligantes intracelulares de β -catenina e propuseram que o complexo galectina-3/ β -catenina potencializa a atividade de ciclina D₁ e *c-myc*, favorecendo a proliferação dessas células.

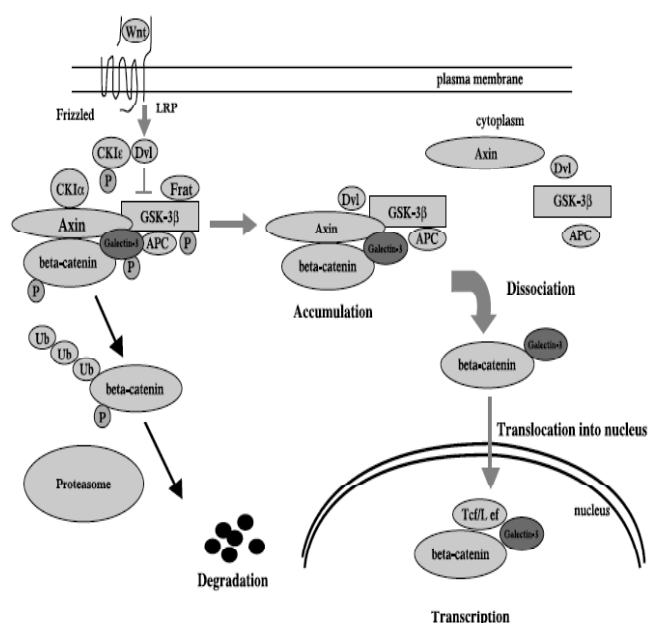


Figura 3 - Interações entre Galectina-3 (Galectin-3) e beta-catenina.

Modelo sugerido por Shimura *et al.*, Cancer Res 2005; 65: (9). May 1, 2005.

Como a expressão gênica desregulada de *c-myc* está diretamente associada a neoplasias originadas nos linfócitos B (linfomas) e em plasmócitos (plasmacitomas e mielomas), é pertinente sugerir

que galectina-3 possa estar direta ou indiretamente envolvida no processo de geração de neoplasias malignas em células B ou em plasmócitos.

Conclusões e perspectivas

De acordo com os resultados recentes, pode-se concluir que a galectina-3 é um potente modulador da diferenciação dos linfócitos B convencionais e B1 peritoneais. Dentre os alvos moleculares intracelulares descritos, destaca-se seu potencial inibitório na expressão de Blimp-1 e sua ligação a β -catenina, o que poderia favorecer a manutenção das etapas proliferativas da cascata de desenvolvimento dos linfócitos B e a interrupção da passagem ao estágio efetor, secretor de imunoglobulinas, já como plasmócitos. Nos compartimentos extracelulares, sua interação com receptores de superfície altamente glicosilados, como B220 e CD43, poderia contribuir para a regulação de eventos biológicos associados à ativação/diferenciação e adesão celular, respectivamente. Portanto, sugerimos que a galectina-3 seja um importante alvo terapêutico para patologias relacionadas ao desequilíbrio nos mecanismos que controlam ativação, proliferação, diferenciação, adesão e sobrevivência dos linfócitos B, como por exemplo leucemias, linfomas, mielomas e doenças autoimunes.

REFERÊNCIAS

- ACOSTA-RODRÍGUEZ, E. V. et al. Galectin-3 mediates IL-4-induced survival and differentiation of B cells: functional cross-talk and implications during *Trypanosoma cruzi* infection. *J Immunol.*, v.172, n.1, p.493-502, 2004.
- ABDEL-AZIZ, H. O. et al. Targeted disruption of the galectin-3 gene results in decreased susceptibility to NNK-induced lung tumorigenesis: an oligonucleotide microarray study. *J Cancer Res Clin Oncol.*, v.134, n.7, p.777-788, 2008.
- BERGERO, N. et al. Galectin-3 expression in parathyroid carcinoma: immunohistochemical study of 26 cases. *Hum Pathol.*, v.36, n.8, p.908-914, 2005.
- BERNARDES, E. S. et al. *Toxoplasma gondii* infection reveals a novel regulatory role for galectin-3 in the interface of innate and adaptive immunity. *Am. J. Pathol.*, v.168, n.1, p.1910-1919, 2006.

- BERTRAM, J. S. The molecular biology of cancer. *Mol Aspects Med.*, v.21, n.6, p.167-223, 2000.
- BREUILH, L. et al. Galectin-3 modulates immune and inflammatory responses during helminthic infection: impact of galectin-3 deficiency on the functions of dendritic cells. *Infect Immun.*, v.75, n.11, p.5148-5155, 2007.
- CALIFICE, S. et al. Galectin-3 and cancer. *Int J Oncol.*, v.25, n.4, p.983-992, 2004.
- CASTRONOVO, V. et al. Decreased expression of galectin-3 is associated with progression of human breast cancer. *J Pathol.*, v.179, n.1, p.43-51, 1996.
- CRAIG, S. S. et al. Immunoelectron microscopic localization of galectin-3, na IgE binding protein, in human mast cells and basophils. *Anat Rec.*, v.132, n.4, p.242-211, 1995.
- COLNOT, C. et al. Maintenance of granulocyte numbers during acute peritonitis is defective in galectin-3-null mutant mice. *Immunology.*, v.94, n.3, p.290-296, 1998.
- CHEN, H. Y. et al. Role of galectin-3 in mast cell functions: galectin-3-deficient mast cells exhibit impaired mediator release and defective JNK expression. *J Immunol.*, v.15, n.177, p.4991-497, 2006.
- Fagarasan S. Generation, expansion, migration and activation of mouse B1 cells. *Immunol Rev.*;176(6):205-215. 2000
- FUKUMORI, T. et al. The role of galectin-3 in cancer drug resistance. *Drug Resist Updat.*, v.10, n.3, p.101-108, 2007.
- HARDY, R. R.; HAYAKAWA K. B cell development pathways. *Annu Rev Immunol.* 2001;19:595-621.
- HENDERSON, N. C. et al. Galectin-3 regulates myofibroblast activation and hepatic fibrosis. *Proc Natl Acad Sci.*, v.28, n.103, p.5060-5065, 2006.
- HOYER, K. K. et al., An antiapoptotic role for galectin-3 in diffuse large B-cell lymphomas. *Am J Pathol.*, v.164, n.3, p.893-901, 2004.
- HSU, D. K. Targeted disruption of the galectin-3 gene results in attenuated peritoneal inflammatory responses. *Am J Pathol.*, v.156, n.3, p.1073-1079, 2000.
- HUNTINGTON, N. D.; TARLINTON, D. M. CD45: direct and indirect government of immune regulation. *Immunol Lett.*; v.15, n.94-3, p.167-174, 2004.
- JIANG, H. R. et al. Galectin-3 deficiency reduces the severity of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol.*, v.15, n.182-2, p.1167-1173, 2009.
- LEBIEN, T. W.; TEDDER, T. F. B lymphocytes: how they develop and function. *Blood.*, v.112, n.5, p.1570-1580, 2008.
- LIU, F. T. et al. Expression and function of galectin-3, a beta-galactoside-binding lectin, in human monocytes and macrophages. *Am J Pathol.*, v.147, p.1016-1023, 1995.
- LIU, F. T.; PATTERSON, R. J.; WANG, J. L. Intracellular functions of galectins. *Biochim Biophys Acta.*, v.1572, n.2-3, p.263-270, 2002.
- MACKINNON, A. C. et al. Regulation of alternative macrophage activation by galectin-3. *J Immunol.*, v.15, n.180, p.2650-2658, 2008.
- MONTECINO-RODRIGUEZ, E. et al. Identification of a B-1 B cell-specified progenitor. *Nat Immunol.*, v.7, n.3, p.293-301, 2006.
- MOSER, K. et al. Stromal niches, plasma cell differentiation and survival. *Curr Opin Immunol.*, v.18, n.3, p.265-270, 2006.
- NARCISO, M. S. et al. Sciatic nerve regeneration is accelerated in galectin-3 knockout mice. *Exp Neurol.*, v.217, n.1, p.7-15, 2009.
- NAKANISHI, Y. et al. Nonalcoholic steatohepatitis and hepatocellular carcinoma in galectin-3 knockout mice. *Hepato Res.*, v.38, n.12, p.1241-1251, 2008.
- NIEMINEN, J. et al. Role of galectin-3 in leukocyte recruitment in a murine model of lung infection by *Streptococcus pneumoniae*. *J Immunol.*, v.15, n.180, p.2466-2473, 2008.
- NYAME, A. K. et al. Immunity to schistosomiasis: glycans are potential antigenic targets for immune intervention. *Exp Parasitol.*, v.104, n.1, p.73-81, 2003.
- OLIVEIRA, F. L. et al. Kinetics of mobilization and differentiation of lymphohematopoietic cells during experimental murine schistosomiasis in galectin-3^{-/-} mice. *J Leukoc Biol.*, v.82, n.2, p.300-310, 2007.
- _____. Galectin-3 regulates peritoneal B1-cell differentiation into plasma cells. *Glycobiology.*, v.19, n.11, p.1248-1258, 2009.
- PERILLO, N. L.; MARCUS, M. E.; BAUM, L. Galectins: versatile modulators of cell adhesion, cell proliferation, and cell death. *J Mol Med.*, v.76, n.6, p.402-410, 1998.
- PUGLIESE, G. et al. Accelerated diabetic glomerulopathy in galectin-3/AGE receptor 3 knockout mice. *Faseb J.*, v.15, n.13, p.2471-2479, 2001.
- QIANG, Y. W.; RUDIKOFF, S. Wnt signaling in B and T lymphocytes. *Front Biosci.*, v.1, n.9, p.1000-1010, 2004.
- SAEGUSA, J. et al. Galectin-3 protects keratinocytes from UVB-induced apoptosis by enhancing AKT activation and suppressing ERK activation. *J Invest Dermatol.*, v.128, n.10, p.2403-2411, 2008.
- SANO, H. et al. Critical role of galectin-3 in phagocytosis by macrophages. *J Clin Invest.*, v.112, n.3, p.389-398, 2003.
- SAVITSKY, D.; CALAME, K. B-1 B lymphocytes require Blimp-1 for immunoglobulin secretion. *J Exp Med.*, v.203, n.10, p.2305-2314, 2006.

SHIMURA, T. et al. Implication of galectin-3 in Wnt signaling. *Cancer Res.*, v.65, n.9, p.3535-3537, 2005.

STILLMAN, B. N. et al. Galectin-3 and galectin-1 bind distinct cell surface glycoprotein receptors to induce T cell death. *J Immunol.*, v.176, n.2, p.778-790, 2006.

VAN DEN BERG, T. K. et al. LacdiNAc-glycans constitute a parasite pattern for galectin-3- mediated immune recognition. *J Immunol.*, v.173, n.3, p.1902-1912, 2006.

ZUBERI, R. I. et al. Critical role for galectin-3 in airway inflammation and bronchial hyperresponsiveness in a murine model of asthma. *Am. J. Pathol.*, v.165, n.1, p.2045-2055, 2004.

Yang, R. Y.; RABINOVICH, G. A.; LIU, F. T. Galectins: structure, function and therapeutic potential. *Expert Rev Mol Med.*, v.13, n.10, p.17-27, 2008.