

AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA SERUM GALEKTİN 1 VE 3 DÜZEYLERİNİN, TANISAL VE PROGNOSTİK DEĞERİ

Diagnostic and Prognostic Value of Serum Galectin-1 and Galectin-3 Levels in Lung Cancer Patients

Özlem ERÇEN DİKEN¹, Yusuf AYDEMİR², Emre DEMİR³

ÖZET

Amaç: Akciğer kanseri kötü prognozlu ve tedavi yanıtı sınırlı olan bir kanser türüdür. Galectin akciğer kanseri patogeneğinde rol alabildiği düşünülen fakat akciğer kanseri ile ilişkisinin yeterli düzeyde gösterilemediği potansiyel bir belirteçtir. Amacımız serumda basit bir yöntem olan galectin 1 ve 3 ölçümünün, akciğer kanseri tanısallık ya da prognostik belirteci olup olmayacağını araştırmaktır.

Yöntem: Çalışmaya 49 akciğer kanseri ve 30 sağlıklı kontrol hastası alındı. Serumlarında galectin 1 ve 3 düzeyleri galectin ölçüm kiti ile çalışıldı. Akciğer kanserli olgular ve sağlıklı kontrol hastaları galectin 1 ve 3'ün tanısallık ve prognostik belirteç olup olmayacağı ile ilgili parametreler istatistiksel olarak incelendi.

Bulgular: Akciğer kanserli hastada galectin 1 ve 3 değeri, kontrol grubuna göre daha düşüktü. Galectin 1 ve 3 düzeyleri ile sağ kalım, evre ve tümör çapı arasında ilişki saptanmazken, metastaz ve tümör tipi ile negatif ilişkisi saptandı.

Sonuç: Galectin 1 ve 3 değeri akciğer kanseri hastalarında sağlıklı olgulara göre daha düşüktür fakat sensitivite ve spesifitesi kısıtlıdır. Literatürde yüksek galectin düzeyi ile akciğer kanseri arasında pozitif saptanan ilişkinin daha geniş hasta gruplarında çalışılmasının uygun olacağı görülmektedir. Basit bir tanısallık belirteç olarak serum düzeyinin kullanımı umut vaat etmektedir.

Anahtar Sözcükler: Akciğer kanseri; Galectin; Galectin 1; Galectin 3; Kanser

ABSTRACT

Objective: Lung cancer is a cancer type with poor prognosis and limited treatment response. Galectin is a potential marker of lung cancer, which is suggested to be involved in the pathogenesis of lung cancer although its association with lung cancer was not accurately demonstrated. Our aim was to investigate whether the simple method of serum galectin 1 and 3 measurements could be diagnostic or prognostic markers of lung cancer.

Methods: Forty-nine lung cancer patients and 30 healthy controls were included in the study. The serum galectin 1 and 3 levels were measured using a Galectin assay kit, provided by contribution of the Hitit University Scientific Research Project (SRP). Lung cancer patients and healthy controls were categorized by galectin 1 and 3 levels, either as high or low, and were evaluated statistically for parameters related to diagnostic and prognostic markers.

Results: Galectin 1 and 3 values were lower in lung cancer patients compared to the control group ($p=0.015$, $p=0.001$, respectively). No significant difference was detected for survival and size of tumor between Galectin 1 and 3 groups. Significant difference was detected for metastasis and type of tumor between Galectin 1 and 3 groups.

Conclusion: Galectin 1 and 3 values were lower in lung cancer patients compared to healthy subjects but sensitivity and specificity were not satisfactory. We believe that, the positive relationship between high galectin levels and lung cancer reported in the literature should be assessed further in larger patient populations. Galectin 1 and 3 were not found associated with survival. Measurement of serum galectin-1 and galectin-3 levels as a diagnostic marker is a simple but promising method.

Keywords: Lung cancer; Galectin; Galectin 1; Galectin 3; Cancer

¹Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları ABD, Çorum

²Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları ABD, Sakarya

³Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ABD, Çorum

Özlem ERÇEN DİKEN, Yrd. Doç. Dr.
Yusuf AYDEMİR, Doç. Dr.
Emre DEMİR, Dr.

İletişim:

Yrd. Doç. Dr. Özlem ERÇEN DİKEN
Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs
Hastalıkları ABD, Çorum
Tel: 0 364 219 33 00
e-mail:
oercen@hotmail.com

Geliş tarihi/Received: : 22.12.2017
Kabul tarihi/Accepted: 10.01.2018

Bozok Tıp Derg 2018;8(1):118-24
Bozok Med J 2018;8(1):118-24

GİRİŞ

Akciğer kanseri en sık görülen ve en ölümcül kanserlerdendir. Küçük hücre dışı akciğer kanseri (KHK) en sık görülen akciğer kanseri grubudur. KHK, skuamöz hücreli karsinom, adenokarsinom ve büyük hücreli karsinomdan oluşur. Sağ kalımda en önemli faktörler tümör, nod, metastaz (TNM) sistemidir (1,2). Sağ kalımı öngörece parametreler halen net değildir. Antitümör immün yanıt tedavide önemli rol oynar.

Galektinler bir protein ailesi olan, çözünebilir lektin ailesine aittir. Korunmuş karbonhidrat tanıma bölgesi varlığı ile tanımlanır (3). 15 galektin tanımlanmıştır. 11'i farklı insan hücre ve dokusunda ekspres edilebilmektedir (4,5).

Birçok çalışma, bu ailenin farklı üyelerinin inflamasyon, immünizasyon ve tümör biyolojisinde rollerini demonstre etmiştir. Gal-1, Gal-3 ve Gal-9, galektin ailesinin yaygın olarak araştırılan üyeleridir. Galektin ekspresyonunun dereglasyonu yetersiz immün yanıt ile ilişkilidir ve kanser gibi farklı patolojilerin görülmesine katkıda bulunur (6). Ek olarak; galektinler tümör hücre metastazını düzenlediği de bulunmuştur (7-9) ve tümör anjiogenezinde de rol oynar. Bu da kanser progresyonuna katkıda bulunur (10,11).

Akciğer kanseri ile galektin ilişkisini araştırılan çalışmalarda galektinin akciğer kanserinde tanısal ve prognostik değeri ile ilgili yeterli sonuca varılamamıştır. Ayrıca bu çalışmalar dokuda yapılmıştır (12-14). Serumda galektin ölçümü ile akciğer kanseri ilişkisi üzerine yeterli çalışma yoktur. Oysaki klinik kullanımda serumda galektin düzeyi ölçümünün, dokuda galektin ekspresyonunun ölçümünden daha kolay ve pratik bir belirteç olacağı aşikardır.

Çalışmamızda amacımız serumda galektin 1 ve 3 düzeylerinin akciğer kanserinde, tanıda ve prognozda faydalı bir belirteç olup olmayacağını belirlemektir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Hastalar

Hastanemiz onkoloji polikliniğine 2010-2011 yılları arası başvuran 49 akciğer kanseri hastası çalışmaya

alındı. Göğüs hastalıkları polikliniğine başvuran gönüllü 30 sağlıklı birey (pulmoner patoloji saptanmayan) ise kontrol grubu olarak alındı.

"Hitit Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi" kapsamında desteklenen çalışmamızın etik kurul onayı ve hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır (TIP19002.15.005).

Hastaların tanıları, cinsiyet, yaş vb. demografik veriler kaydedildi. Akciğer kanseri hastaları küçük hücreli akciğer kanseri ve küçük hücre dışı akciğer kanseri olarak iki gruba ayrıldı. Evreleri, metastaz durumları, tümör boyut ve lokalizasyonları kaydedildi. Tedavi yanıtı değerlendirildi. 5 yıllık sağ kalım oranları kaydedildi.

Galektin 1 ve 3 çalışma protokolü

Tanı anında akciğer kanseri hastalarının ve sağlıklı kontrol hastaların serumları, galektin 1 ve 3 düzeyi ölçümü için alındı ve pıhtılaşmaması sağlanarak ölçüme kadar -20 derecede saklandı. Galektin ölçüm kiti ile galektin 1 ve 3 düzeyleri ng/ml olarak ölçülerek sonuçlar SPSS'e kaydedildi.

İstatistik

İstatistiksel analizler SPSS (Version 22.0) ile yapıldı. Galektin 1 ve 3'ün tanısal ve prognostik belirteç olup olmayacağı istatistiksel olarak incelendi. Karşılaştırmada normallik dağılımı Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenlerde, bağımsız iki ortalama karşılaştırmaları için parametrik test varsayımları sağlandığı durumlarda Student t testi, varsayımların sağlanmadığı durumlarda parametrik olmayan Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik iki değişken arasındaki oran karşılaştırmaları Ki-kare (Chi-square) ve Fisher's kesin ki-kare (Fisher's exact) testi ile incelendi. Akciğer tanısı koymada Galektin 1 ve Galektin 3 gücünün ayırıcılığını test etmek (maksimum duyarlılık ve seçicilik) için ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi yapılarak ROC grafikleri çizildi, eğri altında kalan alan (AUC) ve bu alanının %95 güven aralıkları belirlendi. Analizlerde değişkenlerin riskli grubu belirleme anlamlılığı AUC>0.500 alındı, bu değişkenler için riskli grubu sınıflama başarıları için duyarlılık, seçicilik, pozitif tahmini değer, negatif tahmini değer ve pozitif olabilirlik değerleri hesaplandı.

ROC analizinde en iyi kesim noktası Youden's index kullanılarak hesaplandı. İstatistiki anlamlılık düzeyi için $p < 0.05$ olarak alındı.

BULGULAR

49 akciğer kanseri, 30 kontrol grubu hastası çalışmaya alındı. Akciğer kanseri olan grubun ortalama yaşları $60,51 \pm 11,06$ ve %79,6'sı kadındı. Kontrol grubunun ortalama yaşları $60,90 \pm 14,11$ %65,2 si kadındı.

Akciğer kanserli hastada galektin 1 (26.1 ± 24.8) ve 3 (157.7 ± 184.7) değeri, kontrol grubundaki galektin 1 (42.6 ± 34.3) ve galektin 3 (354.6 ± 317.7) değerine göre daha düşüktü (sırayla, $p = 0,015$; $p = 0,001$).

Galektin 1 ve 3 düzeyleri ile sağ kalım, tümör çapı, erken ve geç evre, KHDAK'de tümör tipi arasında anlamlı fark görülmedi. Ancak metastaz olanlarda galektin 1 ve 3 düzeyleri anlamlı ölçüde düşüktü. Akciğer kanserinin iki ana grubu KHDAK ve KHAK açısından değerlendirildiğinde ise Galektin 1 ve 3 düzeyleri, KHAK'de anlamlı ölçüde yüksek bulundu. Sonuçlar tablo 1'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Çalışmamızda serum galektin 1 ve 3 değerleri akciğer kanseri hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur. Galektin 1 ve 3 düzeylerinin; sağ kalım, tümör çapı, tümörün evresi ile ilişkisi bulunamamıştır. Metastaz varlığında ise her iki galektin düzeyi anlamlı ölçüde düşük belirlenmiştir. Ayrıca KHAK'de, KHDAK'e göre serum galektin 1 ve 3 düzeyleri daha yüksek bulunmuştur.

Galektin 1 sekresyonu, melanom, Hodgkin lenfoma, pankreatik karsinoma gibi tümörlerde, tümör immün supresyonuna katkıda bulunur. Bu protein, tumor-immune escape'inde primer rol alır (15). Akciğer kanseriyle ilgili birçok prelinik çalışma galektin 1 ile immün escape ve tümör progresyonu arasında ilişki saptamıştır (16,17). Ayrıca galektin 1'in insan akciğer kanserinde prognostik önemi de vardır (18,19). Bizim çalışmamızda galektin düzeyleri ile evre ve sağ kalım arasında ilişki saptanmamıştır.

Tablo 1: Galektin 1 ve 3 düzeyi ile sağ kalım, evre, metastaz ve tümör tipi ve tümör çapı arasındaki ilişki

		Galektin 1	P değeri	Galektin 3	P değeri
Sağ kalım	evet n:32	28,9+27,3	0,293	178,9+203,4	0,273
	hayır n:17	21,0+18,9		117,6+139,9	
Tümör boyutu	>5 cm n:12	16,8+16,7	0,073	89,7+82,6	0,192
	< 5 cm n:13	32,3+29,3		197,2+206	
Evre	Erken <IV n:8	27,9+23,2	0,348	148,9+121,6	0,313
	Geç ≥ IV n:22	17,0+17,1		99,1+113,9	
Tümör tipi	Adeno n:19	19,9+22,3	0,612	126,1+161	0,863
	Epidermoid n:15	23,9+23,5		135,8+160,7	
Metastaz	Var n:22	17,1+17,1	0,039	99,1+113,9	0,024
	Yok n:23	34,9+29,4		222,3+230,4	
Tümör tipi	KHDAK n:34	21,69+21,1	0,001	128,42+147,2	0,001
	KHAK n:4	72,4+22,3		506,5+273,2	

KHAK: Küçük hücreli akciğer kanseri, KHDAK: Küçük hücre dışı akciğer kanseri

Carlinia ve ark. çalışmasında, 103 evre 1,3 KHDAK hastasında galektin 1 ekspresyonu detaylı analiz edilmiştir. Ayrıca galektin 1'in klinopatolojik rolü ve prognostik önemi analiz edilmiştir. Galektin 1 stromal ekspresyonu, KHDAK hastalarında kötü seyirin bağımsız prognostik faktörü olarak saptanmıştır (20). Carlinia ve ark. çalışmalarında, tümör hücrelerinde ve insan KHDAK stroma örneklerinde galektin 1 ekspresyonunun prognostik değerinin olup olmadığını değerlendirmişlerdir. Artan galektin 1 ekspresyonu ile azalan sağkalım saptamışlardır. KHDAK tedavisinde, Galektin 1 ekspresyonunu ve/veya spesifik glikanlara bağlanmasını hedefleyen tedaviler gündeme gelebileceğini önermişlerdir (20).

Akciğer kanserlerinde, akciğer adeno karsinomlu hastalarda galektin 1 ekspresyonu, evre 3 hastalarda evre 1'e göre daha yüksek bulunmuştur (21). Çalışmamızda ise evrelere göre fark saptanmamıştır. Galektin 1 ekstraselüler çevreye halen tam olarak anlaşılmamış, alışılmadık dışında bir pathway ile salgılanır ve immun escape, anjiyogenezis ve tümör hücre migrasyonunu düzenlemek için hücre yüzey glikolize ligandları ile etkileşime girer (22). Ancak, galektin 1 sitoplazmik ve nükleer kompartmanda bulunabilir. Galektin 1, sitoplazmik H-RAS onkjeniyle protein-protein etkileşimi yoluyla tümörigenezise yol açan sinyal pathwaylerini düzenleyerek intrasellüler rol oynar (23). Galektin 1, tümör progresyonu ve metastazda da rol oynamaktadır. İnsanlarda KHDAK hücrelerinde, endojen galektin 1 ekspresyonu in-vitro olarak hücre migrasyonu, invazyonu, sisplatin rezistansı ve in-vivo olarak tümör büyümesinde rol oynar. Mekanizma p38, ERK1/2 and NF- κ B sinyal pathwaylerinin aktivasyonu ve cyclooxygenase-2 up regülasyonu üzerinedir (21). Akciğer adenokarsinomunda galektin 1 ekspresyonu invazivlik ile koreledir (24). Bundan başka, galektin 1 akciğer kanser metastazını integrin 6, 4 ve and Notch1/Jagged2 sinyal pathwayleri ile de destekler (25).

Galektin 1 ekspresyonu, tümör stromasına sınırlı olabilir ya da hem tümör hücresi hem stromada olabilir (21, 26). Carlinia ve ark. çalışmasında, tümör stromasında galektin 1 ekspresyonunun global ölçümü yanında tümör veya normal doku ile ilişkili endotelial hücrelerde eksprese edilip edilmediğini

değerlendirdiler. Hem tümör hem de normal doku kan damarlarında yaklaşık %50 KHDAK örnekleri galektin 1 ekspresyonu göstermiştir. İki kompartmanda da galektin 1 ekspresyonu önemli korelasyon göstermiştir. Tümörler tarafından salgılanan faktörlerin, hem tümör hem de normal dokularda endotelial hücreler tarafından Galektin 1 ekspresyonuna neden olduğu söylenebilir (20).

Akciğer kanserinde COX-2/PGE2 pathway üzerinde bir mekanizma da tanımlanmıştır (27,28), ayrıca Akt/mTOR signaling pathway ile de hücre büyümesi, proliferasyonu ve sağkalımı üzerinde santral rol oynar (29). Akt/mTOR pathway disregülasyonu akciğer kanseri gelişimi ve devamında katkıda bulunduğu raporlanmıştır (30,31).

Zhou ve ark. çalışmalarında; Galektin 1'in akciğer adenokarsinomunda tumorigeneziste ve invazivlikte rol alabileceğini araştırmışlardır (32). Çalışmalarında; ilk olarak, galektin 1 hem intrasellüler hem de ekstrasellüler, ikinci olarak da COX-2/PGE2 and Akt/mTOR pathways ile galektin 1'in kanser stem hücre fenotiplerini düzenleyebileceğini göstermişlerdir (32). Schulkens ve ark. galektin ekspresyonunun erken evre KHDAK hastalarında iyi ya da kötü prognozu ayırıp ayırmayacağını araştıran bir çalışmada multivariable model kullanılarak evre 1,2 KHDAK de klinik sonuçlar incelenmiştir. Galektin ekspresyonunun evre 1,2 KHDAK'de prognostik önemini incelemişler. Evre yaş ve galektin 1'in prognostik önemini saptamışlardır (33). Galektin 3, sitoplazmada bulunur. Hücre tipine ve proliferatif evresine göre hücre yüzeyinde (34), nükleusta (35) ve ekstraselüler kompartmanda (36) bulunabilir. Galektin-3, poly-N-acetyllactosamine sekans içeren ligandlar için reseptör olarak davranır. Bugüne kadar, galektin 3 için lizozomal ilişkili membran proteini 1 ve 2, IgE, laminin ve Mac-2 BP3 (90K olarak da bilinir) gibi birçok ligand tanımlandı (37,38).

Galektin 3'ün biyolojik fonksiyonlarının anlaşılması zordur. Birçok grupta çalışmalar galektin 3'ün birçok fizyolojik ve patolojik süreçte rolü olduğunu saptamıştır. Tümör progresyonu ve metastazı ile galektin 3 ilişkisi olabileceği öne sürülmüştür. Akciğer kolonizasyonu için yüksek potansiyeli olan tümör hücre

varyasyonlarının hücre yüzeyinde yüksek düzeyde galektin 3 ekspresyonu olduğu bulunmuştur (39). Benzer olarak, artan galektin 3 ekspresyonunun bazı tümörojenik hücrelerin, hücre motilitesi ve ekstraselüler matrikse invazyonu gibi metastatik potansiyeli ile korele olduğu da belirtilmiştir (40,41). Ancak, bu bulguların insan tümörlerinin epitelyal orjinleri ile ilişkisi tam olarak anlaşılammıştır. Örneğin, insan kolorektal karsinomasında, metastaza progresyonda galektin 3 artmış (42) ya da azalmış (43) olarak saptanmıştır. Ek olarak, normal dokuya göre bu lektinin azalmış ekspresyonu kanser hücrelerinin meme (44), endometriyal (45), ve over karsinomalarının metastatik eğilimi ile ilişkili saptanmıştır. Sonuç olarak, galektin 3'ün invazyon ve metastazı artırması ve azaltması tümör spesifik faktörlere bağlı olabilir. Çalışmamızda galektin 3 ile metastaz ilişkisi saptanmamıştır.

Szoke ve ark. çalışmalarında artan galektin 3 ekspresyonu KHDAK hastalarında zayıf prognozun bir belirteci olarak saptanmıştır (46,47). Dolaşımda çözülebilir galektin ölçümü yapan diğer bir çalışmada ise değişik kanser tiplerinde galektin 3'ü ölçmüşlerdir. Sağlıklı kan vericilerden alınan serum örnekleri kontrol olarak kullanılmıştır. Galektin 3 düzeyi ile tümör tipi metastaz arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Serum galektin 3 düzeyi sağlıklı bireylerdeki düzeye göre anlamlı olarak her tümör tipinde yüksek bulunmuş. Meme kanserinde %10 kadar olguda cut off değerinden de yüksek saptanmıştır. Yüksekliği tümör progresyonu ile ilişkili bulunmuştur. Lokalize tümörlere göre metastatik tümörlerde serum galektin 3 düzeyi anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Aynı zamanda gastrointestinal sistem kanseri hastalarında da artmış galektin 3 düzeyleri saptanmıştır (48).

Son yıllarda yapılan akciğer kanseri galektin ilişkisini araştıran çalışmalarda görüldüğü gibi yüksek ve düşük düzeylerinin akciğer kanseri ile net ilişkisi saptanamamıştır. Serumda galektin ölçümü ile akciğer kanseri ilişkisi üzerine az sayıda çalışma vardır ve çalışmalar genellikle az hasta sayısı ile yapılmıştır. (32). Her ne kadar dokuda yüksek galektin değerlerinin bazı kanser türlerinde, evre metastaz ve sağ kalımla ilgisi olduğu çeşitli mekanizmalarla açıklansa da serumda galektin ölçümünün dokudaki yükseklikle korele olup

olmadığı kesin değildir. Nitekim çalışmamızda da kanser dokusunda yüksek olması beklenen galektin düzeyleri serumda ölçümde düşük çıkmıştır. Bu durum serum ölçümünün doku ölçümüyle korele olmayabileceğini düşündürmektedir.

Galektin düzeyinin kanser hastalarında araştırılması son yıllarda giderek artan oranda görülmektedir. Bu araştırmaların esas hedefi nihayetinde tedavi yöntemi bulma isteğidir. Akciğer kanserinin kötü prognozlu ve tedavi yanıtı az olan kanser türlerinden olması nedeni ile akciğer kanserinde de galektin düzeylerinin olası tedavi seçeneği olarak kullanılması gelecekte umut vaat edicidir. Fakat çalışmalar henüz emekleme aşamasındadır. Bizim çalışmamızda literatüre bu konuda katkı sağlamaktadır fakat daha geniş hasta gruplarında tedavi yanıtı ve prognoz açısından değerinin araştırılması gerekliliğini gözler önüne sermektedir.

Sonuç olarak çalışmamızda, serumda galektin 1 ve 3 değeri akciğer kanseri hastalarında kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur fakat spesifitesi düşüktür. Serumda galektin 1 ve 3 ölçümünün akciğer kanseri tanısında, prognoz ve tedavi yanıtında kullanılamayacağı görüşündeyiz. Dokuda yüksek galektin düzeyi ile saptanan ilişkinin serumda ölçümü ile korelasyonunu araştıran çalışmalara ihtiyaç vardır. Serumda ölçülen galektin 1 ve 3'ün akciğer kanseri hastalarında sağ kalımla ilişkisi saptanmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Collins LG, Haines C, Perkel R, Enck RE. Lung cancer: diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2007;75(1):56–63.
2. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007;2(8):706–14.
3. Barondes SH, Castronovo V, Cooper DN, Cummings RD, Drickamer K, et al. Galectins: a family of animal beta-galactoside-binding lectins. *Cell* 1994;76: 597–598.
4. Thijssen VL, Rabinovich GA, Griffioen AW. Vascular galectins: regulators of tumor progression and targets for cancer therapy. *Cytokine Growth Factor Rev* 2013;24: 547–558.
5. Yang RY, Rabinovich GA, Liu FT. Galectins: structure, function and therapeutic potential. *Expert reviews in molecular medicine* 2008;13;10:e17.
6. Rabinovich GA, Croci DO. Regulatory circuits mediated by lectin-glycan interactions in autoimmunity and cancer. *Immunity* 2012;36: 322–335.

7. Barrow H, Guo X, Wandall HH, Pedersen JW, Fu B, et al. Serum galectin-2, -4, and -8 are greatly increased in colon and breast cancer patients and promote cancer cell adhesion to blood vascular endothelium. *Clin Cancer Res* 2011;17: 7035–7046.
8. Dalotto-Moreno T, Croci DO, Cerliani JP, Martinez-Allo VC, Dergan-Dylon S, et al. Targeting galectin-1 overcomes breast cancer-associated immunosuppression and prevents metastatic disease. *Cancer Res* 2013;73: 1107–1117.
9. Nobumoto A, Nagahara K, Oomizu S, Katoh S, Nishi N, et al. Galectin-9 suppresses tumor metastasis by blocking adhesion to endothelium and extracellular matrices. *Glycobiology* 2008;18: 735–744.
10. Cardenas Delgado VM, Nugnes LG, Colombo LL, Troncoso MF, Fernandez MM, et al. Modulation of endothelial cell migration and angiogenesis: a novel function for the “tandem-repeat” lectin galectin-8. *FASEB J* 2011;25: 242–254.
11. Croci DO, Cerliani JP, Dalotto-Moreno T, Méndez-Huergo SP, Mascanfroni ID, et al. Glycosylation-Dependent Lectin-Receptor Interactions Preserve Angiogenesis in Anti-VEGF Refractory Tumors. *Cell* 2014;156: 744–758.
12. Astorgues-Xerri L, Riveiro M.E, Tijeras-Raballand A, Serova M, Neuzillet C, Albert S, Raymond E, Faivre S. Unraveling galectin-1 as a novel therapeutic target for cancer. *Cancer Treatment Reviews* 2014; 40: 307–319.
13. Carlinia MJ, Roitmanb P, Nuñezb M, Pallottab MG, Boggio G, Smithb D, Salatinoc M, Kier Jofféa ED, Rabinovich GA, Puricelli LI. Clinical relevance of galectin-1 expression in non-small cell lung cancer patients. *Lung Cancer* 2014; 84: 73–78.
14. Schulkens IA, Heusschen R, van den Boogaart V, van Suylen RJ, Dingemans AM, et al. Galectin expression profiling identifies galectin-1 and Galectin-9A5 as prognostic factors in stage I/II non-small cell lung cancer. *PLoS One*. 2014;26;9(9):e107988.
15. Rubinstein N, Alvarez M, Zwirner NW, Toscano MA, Ilarregui JM, Bravo A, et al. Targeted inhibition of galectin-1 gene expression in tumor cells results in heightened T cell-mediated rejection; a potential mechanism of tumor-immune privilege. *Cancer Cell* 2004;5(3):241–51.
16. Kuo PL, Huang MS, Cheng DE, Hung JY, Yang CJ, Chou SH. Lung cancer-derived galectin-1 enhances tumorigenic potentiation of tumor-associated dendritic cells by expressing heparin-binding EGF-like growth factor. *J Biol Chem* 2012;287(13):9753–64.
17. Banh A, Zhang J, Cao H, Bouley DM, Kwok S, Kong C, et al. Tumor galectin-1 mediates tumor growth and metastasis through regulation of T-cell apoptosis. *Cancer Res* 2011;71(13):4423–31.
18. Szöke T, Kayser K, Baumhake JD, Trojan I, Furak J, Tiszlavicz L, et al. Prognostic significance of endogenous adhesion/growth-regulatory lectins in lung cancer. *Oncology* 2005;69(2):167–74.
19. Szöke T, Kayser K, Kayser G, Furak J, Tiszlavicz L, Baumhake JD, et al. The role of microvascularization and growth/adhesion-regulatory lectins in the prognosis of non-small cell lung cancer in stage II. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31(5):783–7.
20. Carlini MJ, Roitman P, Nuñez M, Pallotta MG, Boggio G, Smith D et al. Clinical relevance of galectin-1 expression in non-small cell lung cancer patients. *Lung Cancer*. 2014;84(1):73-8
21. Chung LY, Tang SJ, Sun GH, Chou TY, Yeh TS, Yu SL, et al. Galectin-1 promotes lung cancer progression and chemoresistance by upregulating p38 MAPK, ERK, and cyclooxygenase-2. *Clin Cancer Res* 2012;18(15):4037–47.
22. Rabinovich GA, Toscano MA. Turning ‘sweet’ on immunity: galectin-glycan interactions in immune tolerance and inflammation. *Nat Rev Immunol* 2009;9(5):338–52.
23. Paz A, Haklai R, Elad-Sfadia G, Ballan E, Kloog Y. Galectin-1 binds oncogenic H-Ras to mediate Ras membrane anchorage and cell transformation. *Oncogene* 2001;20(51):7486–93.
24. Wu MH, Hong TM, Cheng HW, Pan SH, Liang YR, Hong HC, et al. Galectin-1-mediated tumor invasion and metastasis, up-regulated matrix metalloproteinase expression, and reorganized actin cytoskeletons. *Mol Cancer Res* 2009;7(3):311–8.
25. Hsu YL, Wu CY, Hung JY, Lin YS, Huang MS, Kuo PL. Galectin-1 promotes lung cancer tumor metastasis by potentiating integrin alpha6beta4 and Notch1/Jagged2 signaling pathway. *Carcinogenesis* 2013;34(6):1370–81.
26. Jung EJ, Moon HG, Cho BI, Jeong CY, Joo YT, Lee YJ, et al. Galectin-1 expression in cancer-associated stromal cells correlates tumor invasiveness and tumor progression in breast cancer. *Int J Cancer* 2007;120(11):2331–8.
27. Chung LY, Tang SJ, Sun GH, Chou TY, Yeh TS, Yu SL and Sun KH. Galectin-1 promotes lung cancer progression and chemoresistance by upregulating p38 MAPK, ERK, and cyclooxygenase-2. *Clin Cancer Res*. 2012; 18(15):4037- 4047.
28. Kuo PL, Hung JY, Huang SK, Chou SH, Cheng DE, Jong YJ, Hung CH, Yang CJ, Tsai YM, Hsu YL and Huang MS. Lung cancer-derived galectin-1 mediates dendritic cell anergy through inhibitor of DNA binding 3/IL-10 signaling pathway. *J Immunol*. 2011; 186(3):1521-1530.
29. Lee MY, Lee SH, Park JH and Han HJ. Interaction of galectin-1 with caveolae induces mouse embryonic stem cell proliferation through the Src, ERas, Akt and mTOR signaling pathways. *Cell Mol Life Sci*. 2009; 66(8):1467- 1478.
30. Kim KW, Moretti L, Mitchell LR, Jung DK and Lu B. Combined Bcl-2/mammalian target of rapamycin inhibition leads to enhanced radiosensitization via induction of apoptosis and autophagy in non-small cell lung tumor xenograft model. *Clin Cancer Res*. 2009; 15(19):6096- 6105.
31. Pisick E, Jagadeesh S and Salgia R. Receptor tyrosine kinases and inhibitors in lung cancer. *Scientific World Journal*. 2004; 4:589-604.
32. Zhou X, Li D, Wang X, Zhang B, Zhu H, Zhao J. Galectin-1 is overexpressed in CD133+ human lung adenocarcinoma cells and promotes their growth and invasiveness. *Oncotarget*. 2015;6(5):3111-22.
33. Schulkens IA, Heusschen R, van den Boogaart V, van Suylen RJ, Dingemans AM, Griffioen A et al. Galectin expression profiling identifies galectin-1 and Galectin-9A5 as prognostic factors in stage I/II non-small cell lung cancer. *PLoS One*. 2014;9(9):e107988
34. Sato, S., and Hughes, R. C. J. Regulation of secretion and surface expression of Mac-2, a galactoside-binding protein of macrophages. *J. Biol. Chem.*, 1994;269: 4424–4430
35. Moutsatsos, I. K., Wade, M., Schindler, M., and Wang, J. L.

- Endogenous lectins from cultured cells: nuclear localization of carbohydrate-binding protein 35 in proliferating 3T3 fibroblasts. *Proc Natl. Acad. Sci* 1987;84: 6452–6456
36. Perillo, N. L., Marcus, M. E., and Baum, L. G. Galectins: versatile modulators of cell adhesion, cell proliferation, and cell death. *J Mol Med.*, 1998;76: 402–412
37. Inohara, H., and Raz, A. Identification of human melanoma cellular and secreted ligands for galectin-3. *Biochem Biophys Res Commun* 1994;201: 1366–1375
38. Ochieng, J., Gerold, M., and Raz, A. Dichotomy in the laminin binding properties of soluble and membrane-bound human galactoside binding protein. *Biochem Biophys Res Commun* 1992;186: 1674–1680
39. Raz, A., and Lotan, R. Endogenous galactoside-binding lectins: a new class of functional tumor cell surface molecules related to metastasis. *Cancer Metastasis Rev* 1987;46: 5270–5275
40. Raz, A., and Lotan, R. Lectin-like activities associated with human and murine neoplastic cells. *Cancer Res* 1981;41: 3642–3647
41. Raz, A., Zhu, D., Hogan, V., Shan, N., Raz, T., Karkash, R., Pazerin, G., and Carmi, P. Evidence for the role of 34 kD galactoside-binding lectin in transformation and metastasis. *Int J Cancer* 1990;46: 871–877
42. Irimura, T., Matsushita, Y., Sutton, R. C., Carralero, E. D., Ohanesian, D. W., Cleary, K. R., Ota, D. M., Nicolson, G. L., and Lotan, R. Increased content of an endogenous lactose-binding lectin in human colorectal carcinoma progressed to metastatic stages. *Cancer Res* 1991;51: 387–393
43. Castronovo, V., Campo, E., van den Brule, F., Claysmith, A., Cioce, V., Liu, F. T., Fernandez, P., and Sobel, M. Inverse modulation of steady-state messenger RNA levels of two non-integrin laminin binding proteins in human colon carcinoma. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1992;84: 1161–1169
44. Castronovo, V., van den Brule, F. A., Jackers, P., Clause, N., Liu, F. T., Gillet, C., and Sobel, M. E. Decreased expression of galectin-3 is associated with progression of breast cancer. *J Pathol* 1996;179: 43–48
45. van den Brule, F. A., Buicu, C., Berchuck, A., Bast, R. C., Deprez, M., Liu, F. T., Cooper, D. N. W., Pieters, C., Sobel, M., and Castronovo, V. Expression of the 67-kD laminin receptor, galectin-1, and galectin-3 in advanced human uterine adenocarcinoma. *Hum Pathol* 1996;27: 1185–1191
46. Szoke T, Kayser K, Trojan I, Kayser G, Furak J, et al.. The role of microvascularization and growth/adhesion-regulatory lectins in the prognosis of non-small cell lung cancer in stage II. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31: 783–787
47. Szoke T, Kayser K, Baumhakel JD, Trojan I, Furak J, et al. Prognostic significance of endogenous adhesion/growth-regulatory lectins in lung cancer. *Oncology* 2005;69: 167–174
48. Iurisci I, Tinari N, Natoli C, Angelucci D, Cianchetti E, Iacobelli S. Concentrations of galectin-3 in the sera of normal controls and cancer patients. *Clin Cancer Res* 2000;6(4):1389-93