

INTERACCION ENTRE PROTEINAS Y GLICANOS EN LA REGULACION FISIOLÓGICA DE LAS CELULAS T

MARTA A. TOSCANO, JUAN M. ILARREGUI, GERMAN A. BIANCO,
NATALIA RUBINSTEIN, GABRIEL A. RABINOVICH

*División Inmunogenética, Hospital de Clínicas José de San Martín, Facultad de Medicina,
Universidad de Buenos Aires*

Resumen Las interacciones entre proteínas y glicanos juegan un papel fundamental en numerosos eventos de la regulación de la fisiología del sistema inmune, como maduración tímica, activación, migración y apoptosis de células T. Los carbohidratos son capaces de modular la fisiología linfocitaria a través de la interacción específica con lectinas endógenas como selectinas y galectinas. Estas lectinas endógenas son capaces de reconocer estructuras sacarídicas localizadas en glicoproteínas de la superficie celular y regular procesos tan diversos como proliferación, diferenciación y ciclo celular. Existen diversos niveles de control de la interacción entre lectinas y azúcares; en primer lugar podemos mencionar la expresión regulada de estas lectinas durante el desarrollo de una respuesta inmune, y en segundo lugar la regulación espacio-temporal de la actividad de glicosiltransferasas y glicosidasas cuya función es crear y modificar los azúcares específicos para estas lectinas. Existen evidencias de que la expresión y actividad de estas enzimas se regulan en forma positiva o negativa durante diferentes eventos del desarrollo, ejecución y finalización de la respuesta inmune. En este artículo se analizarán los mecanismos a través de los cuales las interacciones entre lectinas con sus carbohidratos específicos modulan en forma específica diversos procesos fisiológicos, como maduración de timocitos, migración linfocitaria, activación y diferenciación de células T y apoptosis.

Palabras clave: linfocitos T, glicosilación, glicosiltransferasas, selectinas, galectinas, galectina-1

Abstract *How do protein-glycan interactions regulate T-cell physiology?* Recent evidence indicates that protein-glycan interactions play a critical role in different events associated with the physiology of T-cell responses including thymocyte maturation, T-cell activation, lymphocyte migration and T-cell apoptosis. Glycans decorating T-cell surface glycoproteins can modulate T-cell physiology by specifically interacting with endogenous lectins including selectins and galectins. These endogenous lectins are capable of recognizing sugar structures localized on T-cell surface glycoproteins and trigger different signal transduction pathways leading to differentiation, proliferation, cell cycle regulation or apoptosis. Protein-carbohydrate interactions may be controlled at different levels, including regulated expression of lectins during T-cell maturation and differentiation and the spatio-temporal regulation of glycosyltransferases and glycosidases, which create and modify sugar structures present in T-cell surface glycoproteins. This article briefly reviews the mechanisms by which protein-carbohydrate interactions modulate immunological processes such as T-cell activation, migration and apoptosis.

Key words: T lymphocytes, glycosylation, glycosyltransferases, selectins, galectins, galectin-1

Lectinas, azúcares y glicosiltransferasas

La activación de linfocitos T es un evento esencial en la iniciación de una respuesta inmune adaptativa. Las lectinas vegetales fitohemaglutinina (PHA) y conca-
navalina A (Con A) constituyen una herramienta de uso

cotidiano en numerosos laboratorios de investigación en inmunología. Estas proteínas son ampliamente reconocidas por su capacidad de activar linfocitos y promover su proliferación a través de la interacción con residuos sacarídicos presentes en numerosas glicoproteínas de membrana, incluyendo aquéllas involucradas en la sinapsis inmunológica. En este sentido, la amplia utilización de estas proteínas refleja la importancia de las interacciones entre proteínas y carbohidratos en el fenómeno de activación linfocitaria. Sin embargo, las interacciones "proteína-carbohidrato" no sólo se hallan involucradas en el fenómeno de activación de células T, sino que también juegan un papel fundamental en innu-

Recibido: 25-I-2006

Aceptado: 28-III-2006

Dirección postal: Dr. Gabriel A. Rabinovich. División Inmunogenética, Hospital de Clínicas, Av. Córdoba 2351, 3° piso. Sala 4. 1120, Buenos Aires, Argentina.

Fax: (54-11) 5950-8758

e-mail: gabyrabi@ciudad.com.ar

merables eventos de la regulación de la fisiología del sistema inmune, como maduración tímica, migración linfocitaria y apoptosis^{1, 2}.

La superficie de las células de mamíferos y las proteínas de la matriz extracelular con la cual interactúan se hallan decoradas por diversos tipos de azúcares cuya composición varía de acuerdo al estado de diferenciación y activación de dichas células. La glicosilación de proteínas comienza cuando glicosiltransferasas específicas catalizan la unión covalente de un oligosacárido a un residuo asparagina (N-glicanos) o un monosacárido a un residuo serina/treonina (O-glicanos), presentes en la secuencia polipeptídica. El grado y tipo de glicosilación se halla regulado por un abanico de glicosiltransferasas que actúan secuencialmente en el retículo endoplásmico y en el aparato de Golgi, sintetizando la unión específica de un monosacárido a un glicano precursor. Por lo tanto, el repertorio de glicosiltransferasas presentes en un determinado tipo celular determina las características particulares de las estructuras de los oligosacáridos que poseen las glicoproteínas de la membrana plasmática y la matriz extracelular³.

Considerando la diversidad y distribución ubicua que poseen los glicoconjugados, resulta sencillo visualizar que estas estructuras median una amplia variedad de efectos biológicos. Estos efectos en general se pueden agrupar en dos tipos: (1) funciones estructurales del glicano en sí mismo o la modulación de la molécula a la cual están covalentemente unidos y (2) funciones relacionadas al reconocimiento de la estructura sacarídica por lectinas endógenas (ej.: selectinas o galectinas) o exógenas (ej. lectinas microbianas)³. A lo largo de este artículo discutiremos los mecanismos a través de los cuales el estado de glicosilación regula diferentes fenómenos en la fisiología de células T. En particular, analizaremos cómo los cambios en el estado de glicosilación, al modificar las interacciones con lectinas endógenas, permiten modular los patrones de migración y la susceptibilidad a la apoptosis de linfocitos T.

Influencia de la glicosilación diferencial durante la maduración tímica

En el timo, las células precursoras de la médula ósea sufren el proceso de maduración y selección tímica. Este órgano posee una corteza, donde se alojan los timocitos inmaduros, y una médula donde se encuentran los timocitos maduros. Durante la diferenciación tímica el estado de glicosilación de las células T se modifica a medida que las células se transforman de timocitos inmaduros corticales a timocitos maduros medulares. Una de las técnicas habitualmente utilizadas para estudiar el estado de glicosilación de una célula, es la determinación del grado de unión a la superficie celular de lectinas

vegetales que poseen afinidad por estructuras sacarídicas específicas. Estudios clásicos utilizando la lectina vegetal PNA (aglutinina de maní), que reconoce la estructura Gal β (1 \rightarrow 3)NAcGal-Ser/Thr (también llamada *core 1*) presente en O-glicanos (Fig. 1A), han demostrado que timocitos inmaduros doble positivos (CD4⁺/CD8⁺) unen con alta avidéz la lectina PNA, y que a medida que se transforman en timocitos maduros simple positivos (CD8⁺) la unión de esta lectina disminuye⁴. La disminución de la unión de esta lectina se correlaciona con la expresión de la enzima α (2 \rightarrow 3) sialiltransferasa (ST3Gal I)⁵. Esta enzima cataliza la adición de ácido siálico (Sia) en unión α (2 \rightarrow 3) al residuo galactosa terminal de *core-1* O-glicanos (Figura 1A), produciendo el trisacárido Sia α (2 \rightarrow 3)Gal β (1 \rightarrow 3)NAcGal e inhibiendo de esta forma la unión de PNA⁶. De forma similar, la expresión de la enzima *core-2* N-acetilglucosa-miniltransferasa (C2GnT), responsable de iniciar la ramificación *core-2* en O-glicanos (Fig. 1A), se halla regulada a lo largo de la maduración tímica⁷, pero de forma inversa a la enzima ST3Gal I.

Uno de los factores que determinan la sobrevivencia de un timocito durante el proceso de selección positiva y negativa, es la avidéz de la interacción entre el complejo receptor T/CD8 (TCR/CD8) del timocito y el complejo mayor de histocompatibilidad de tipo I-péptido (CMH-I-péptido) presente en la superficie de las células epiteliales tímicas. En este contexto, se ha demostrado que la presencia de ácido siálico en posición α (2 \rightarrow 3) en los *core-1* O-glicanos del co-receptor CD8 disminuye la avidéz de la interacción con el CMH-I^{8, 9}. Por lo tanto, timocitos que se hallan poco sialilados (PNA⁺) podrían interactuar con mayor avidéz con el CMH-I, favoreciendo la eliminación de posibles clones autorreactivos por selección negativa⁸.

Impacto de la glicosilación diferencial en el compartimiento periférico: implicancias en la activación, migración y diferenciación de células T

El estado de glicosilación de la célula T vuelve a modificarse luego de la activación en la periferia. En numerosos aspectos, el linfocito T activado posee un patrón de glicosilación similar al de un timocito inmaduro cortical. La activación de linfocitos T resulta en una modificación en la síntesis de O-glicanos. Las glicoproteínas de superficie de linfocitos T vírgenes (*naïve*) se encuentran altamente sialiladas en posición α (2 \rightarrow 3), por lo tanto poseen un fenotipo PNA⁻. Luego de la activación, el grado de sialilación disminuye, por lo que la célula T activada presenta un fenotipo PNA⁺^{6, 10}. Esta modificación se debe en gran medida a un aumento de la actividad de la enzima C2GnT responsable de la síntesis de *core 2* O-glicanos (Fig. 1A). Finalmente, la diferenciación de

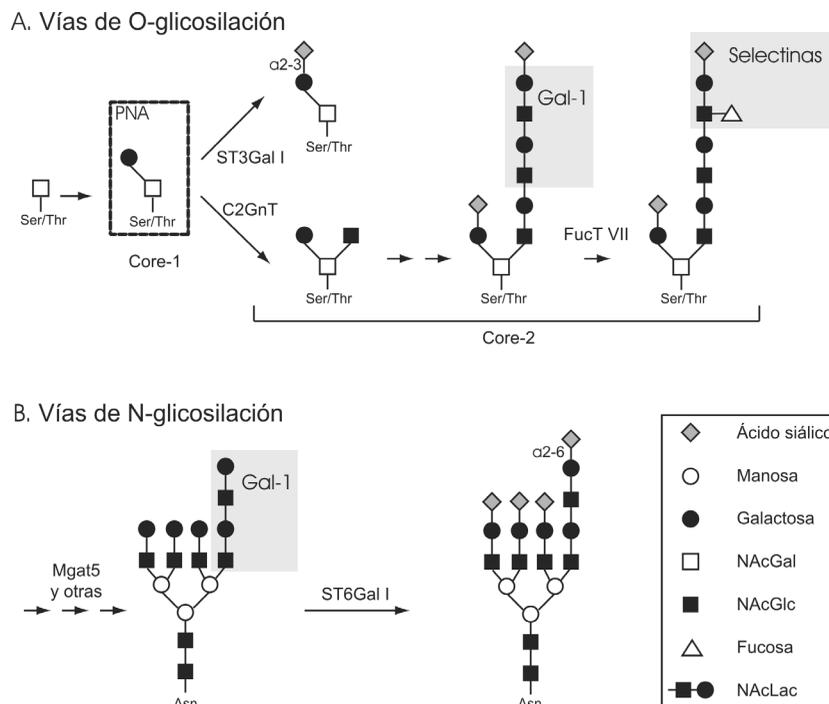


Fig. 1.— Esquema de las vías de O-glicosilación (A) y N-glicosilación (B). Se esquematiza la unión de la lectina PNA (*ver texto*), ampliamente utilizada como herramienta para la detección de estructuras sacarídicas específicas (recuadro de línea discontinua) y lectinas endógenas como galectina-1 y selectinas (recuadro gris).

linfocitos T CD8⁺ efectores a células de memoria va acompañada, nuevamente, de un aumento significativo en la sialilación $\alpha(2\rightarrow3)$ de los core-1 O-glicanos^{6, 10-12}. Priatel y colaboradores han demostrado que la actividad de la enzima ST3Gal I es esencial para la supervivencia de linfocitos T CD8⁺, ya que ratones deficientes para esta enzima presentan altos niveles de apoptosis de dichas células. En dicho trabajo, a su vez se ha demostrado que el estado de glicosilación de una célula puede ser modulado por la presencia de enzimas que compiten por un determinado sustrato. Este es el caso de las dos enzimas mencionadas previamente: la enzima ST3Gal I compite con C2GnT por el sustrato core-1-O-glicano y de esta forma inhibe la síntesis de core 2 O-glicanos⁶ (Fig. 1A). Por lo tanto, linfocitos de ratones deficientes en ST3Gal I presentan altos niveles de core 2 O-glicanos.

La síntesis de core 2 O-glicanos es particularmente relevante en la fisiología de una célula T activada. Los core 2 O-glicanos proporcionan gran parte de la base estructural para la síntesis de ligandos de selectinas¹³. Las selectinas son una familia de moléculas de adhesión con un dominio de reconocimiento a carbohidratos, esenciales para el tráfico linfocitario normal y para el reclutamiento de linfocitos T activados a los focos de inflamación e infección. Los ligandos de selectinas son

glicoproteínas que poseen cadenas de oligosacáridos ricos en ácido siálico y fucosa, cuya síntesis depende en gran medida de la presencia de las enzimas C2GnT y $\alpha(1\rightarrow3)$ fucosiltransferasa (FucT-VII; Fig. 1A)¹³.

Durante la activación del linfocito T CD4⁺, el microambiente de citoquinas, entre otros factores, determina la diferenciación de estas células hacia perfiles del tipo Th1 o Th2. Estas dos subpoblaciones se caracterizan por el tipo de citoquinas que secretan (los linfocitos Th1 producen principalmente IFN- γ , IL-2 y TNF- β y los linfocitos Th2 secretan niveles altos de IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13). Es interesante destacar que linfocitos polarizados hacia perfiles Th1/Th2 presentan diferentes patrones de migración. Las células polarizadas hacia un perfil Th1 son reclutadas rápidamente a los tejidos inflamados; sin embargo, dicho patrón de migración no se observa en los linfocitos polarizados hacia un perfil Th2^{13,14}. Estas diferencias se deben a que los linfocitos Th1 poseen mayor expresión de ligandos para E- y P-selectinas en superficie y de las enzimas responsables de la síntesis de dichos ligandos, C2GnT y FucT VII^{13, 15-18}.

Luego de la activación de la célula T, los N-glicanos también son modificados en forma selectiva. Por ejemplo, la expresión de la enzima $\beta(1,6)$ -N-acetilglucosaminil transferasa V (Mgat5) aumenta luego de un estímulo de

activación, favoreciendo la síntesis cadenas extendidas de N-acetil-lactosamina (poli-LacNAc) en N-glicanos¹⁹ (Fig. 1B). Estas últimas constituyen el ligando favorito de una familia de proteínas llamadas galectinas. Demetriou y col. han demostrado que los ratones deficientes para la enzima *Mgat5*, presentan una mayor respuesta frente a estímulos de activación y mayor susceptibilidad a desarrollar enfermedades autoinmunes¹⁹. Los autores proponen que la enzima *Mgat5* favorecería la síntesis de cadenas extendidas de poli-LacNAc en el TCR (que posee 7 sitios de N-glicosilación) y que estas últimas, a causa de su gran tamaño y posición, limitarían la formación de *clusters* de receptores T (similares a los que se forman durante la sinapsis inmunológica) frente a estímulos inespecíficos. En este contexto, los autores también proponen que la unión de galectinas, capaces de formar dímeros o multímeros, a estas cadenas poli-LacNAc contribuirían a la limitación en la movilidad lateral del TCR en la membrana plasmática, y por lo tanto actuarían de manera inhibitoria sobre la activación de la célula T^{19,20}. A su vez, esta enzima inhibe la polarización de la respuesta inmune hacia un perfil del tipo Th1, ya que células T provenientes de ratones deficientes en la enzima producen niveles mayores de IFN- γ y menores de IL-4²¹.

En un contexto diferente, utilizando un modelo de carcinogénesis viral, se ha demostrado que ratones transgénicos que expresan la oncoproteína media T del virus poliooma (PyMT) y a su vez deficientes para la enzima *Mgat5* (PyMT/*Mgat5*^{-/-})²², presentan una demora significativa en el crecimiento de tumores mamarios y una disminución (~20 veces menor) en el desarrollo de metástasis pulmonar comparado con ratones PyMT/*Mgat5*^{+/+}. Si bien la deficiencia de esta enzima posee implicancias profundas sobre la proliferación y migración de células tumorales, no se puede descartar la posibilidad de que en estos ratones el desarrollo de una potente respuesta inmune antitumoral esté involucrada en la disminución del crecimiento tumoral y la metástasis.

La glicosilación en el límite entre la vida y la muerte: galectina-1

Las galectinas son una familia de proteínas que poseen la capacidad de unirse a residuos N-acetil-lactosamina presentes en N- y O-glicanos de diferentes proteínas de membrana y de la matriz extracelular. Recientemente se ha involucrado a estas proteínas como factores reguladores de la homeostasis del sistema inmune y de la respuesta inflamatoria. Mientras que algunos miembros de esta familia, como la galectina-3, se comportan como amplificadores de la cascada inflamatoria, otros miembros, como la galectina-1, disparan señales homeostáticas que silencian las funciones efectoras de los

linfocitos T²³. Existen numerosas evidencias que adjudican a la galectina-1 una función regulatoria e inmunosupresora. Se ha demostrado que esta proteína inhibe la proliferación y expansión clonal de linfocitos T activados, mediante mecanismos que involucran bloqueo de la activación²⁴, arresto del ciclo celular^{25, 26} e inducción de apoptosis²⁷⁻²⁹. Previamente hemos demostrado, usando estrategias de terapia génica y proteica, el potencial terapéutico de la galectina-1 en modelos experimentales de inflamación crónica y autoinmunidad, como la artritis inducida por colágeno (AIC)³⁰ y la enfermedad intestinal inducida por TNBS³¹. En estos modelos, galectina-1 suprime la inflamación crónica a través de un incremento en la susceptibilidad de linfocitos T patogénicos a la muerte celular inducida por activación y por una desviación en el balance de la respuesta inmune hacia un perfil Th2. A su vez, recientemente demostramos que la galectina-1 cumple un papel fundamental como un nuevo mecanismo de privilegio en melanoma, permitiéndole al tumor eludir las defensas del organismo^{32, 33}. La inhibición de la expresión génica de galectina-1 *in vivo* a través de una estrategia antisentido incrementa el rechazo tumoral mediado por linfocitos T, promoviendo una respuesta de tipo Th1 anti-tumoral previamente silenciada³².

Con respecto a los ligandos para galectina-1, se ha demostrado que esta proteína interacciona con alta avidez con glicoconjugados que contienen residuos poli-LacNAc presentes en N- y O-glicanos (Fig. 1)²³. La síntesis de secuencias de poli-LacNAc se halla regulada, en parte, por las enzimas C2GnT para O-glicanos⁷ y *Mgat5* para N-glicanos¹⁹ (Fig. 1). De este modo, estas glicosiltransferasas crean ligandos poli-LacNAc, que podrían determinar la susceptibilidad a galectina-1 *in vivo*.

En este contexto, es interesante destacar que los ratones *Mgat5*^{-/-} mencionados previamente, son deficientes en la síntesis de ligandos para galectinas, por lo tanto los fenómenos de autoinmunidad e inhibición del crecimiento tumoral observados en dichos ratones, podrían estar directamente relacionados con las propiedades inhibitorias de la galectina-1 sobre el sistema inmune.

La susceptibilidad a galectina-1, a su vez, puede estar regulada por glicosiltransferasas que compiten por sustratos aceptores limitando la síntesis de ligandos específicos de galectina-1. Como mencionáramos anteriormente, la enzima ST3Gal I compite con C2GnT por el sustrato *core*-1-O-glicano y de esta forma inhibe la adición de ligandos poli-LacNAc en *core*-2-O-glicanos⁶ (Fig. 1A). Por otro lado, las sialiltransferasas también pueden modificar los ligandos poli-LacNAc, y de este modo modular la unión de galectina-1. En este sentido, se ha demostrado que la incorporación de ácido siálico en un enlace $\alpha(2\rightarrow6)$ a ligandos poli-LacNAc en N-glicanos, por la enzima ST6Gal I, inhibe la unión de galectina-1 y reduce la susceptibilidad de linfocitos T a la acción de esta

proteína³⁴ (Fig. 1B). De este modo, el enmascaramiento de ligandos específicos en la superficie celular puede controlar la unión de galectina-1 y evitar la inducción de apoptosis de linfocitos T.

Debido a que el tratamiento *in vivo* con galectina-1 resulta en un incremento de la apoptosis de los linfocitos T activados y una polarización hacia un perfil Th2 en diferentes modelos de inflamación crónica e inmunidad antitumoral, actualmente estamos estudiando el vínculo entre estos dos efectos biológicos. En este contexto, un efecto inmunosupresor selectivo de galectina-1 podría tener implicancias profundas en la intervención de desórdenes inflamatorios crónicos mediados por células Th1 (infecciones, autoinmunidad, rechazo de órganos y enfermedad de injerto contra huésped) y en la patogenia de enfermedades atópicas y asma mediadas por células Th2.

Conclusiones generales

A lo largo de los párrafos anteriores hemos mencionado distintos ejemplos de modulación del estado de glicosilación de la célula T y sus implicancias en el inicio, ejecución y finalización de una respuesta inmune. Si bien este artículo no pretende ser una revisión exhaustiva de las modificaciones en el estado de glicosilación de la célula T, pretende brindar una aproximación al extenso mundo de la glicobiología del sistema inmune a los fines de comprender la manera a través de la cual la incorporación o eliminación de ciertos azúcares en la superficie celular puede controlar en forma dinámica procesos diversos de la fisiología de linfocitos T, tales como maduración intratímica, migración, activación, diferenciación Th1/Th2 y apoptosis.

Agradecimientos: El trabajo en nuestro laboratorio es financiado por los siguientes subsidios: *Mizutani Foundation for Glycoscience* (Japón), *Wellcome Trust International* (Inglaterra), Agencia de Promoción Científica y Tecnológica (PICT 2003/05-13787), Universidad de Buenos Aires (M091) y por un programa de la Fundación Sales/CONICET. G.A.R es investigador de CONICET. M.A.T., J.M.I., G.A.B y N.R. agradecen a CONICET por las becas que financiaron su trabajo.

Bibliografía

1. Lowe JB. Glycosylation, immunity, and autoimmunity. *Cell* 2001;104: 809-12.
2. Daniels MA, Hogquist KA, Jameson SC. Sweet, 'n' sour: the impact of differential glycosylation on T cell responses. *Nat Immunol* 2002; 3: 903-10.
3. Varki A, Cummings R, Esko J, Freeze H, Hart H, Marth J. *Essentials of Glycobiology* 1st ed. Cold New York: Spring Harbor Laboratory Press, 1999.
4. Reisner Y, Linker-Israeli M, Sharon N. Separation of mouse thymocytes into two subpopulations by the use of peanut agglutinin. *Cell Immunol* 1976; 25: 129-34.
5. Gillespie W, Paulson JC, Kelm S, Pang M, Baum LG. Regulation of alpha 2,3-sialyltransferase expression correlates with conversion of peanut agglutinin (PNA)+ to PNA- phenotype in developing thymocytes. *J Biol Chem* 1993; 268: 3801-4.
6. Priatel JJ, Chui D, Hiraoka N, et al. The ST3Gal-I sialyltransferase controls CD8+ T lymphocyte homeostasis by modulating O-glycan biosynthesis. *Immunity* 2000; 12: 273-83.
7. Baum LG, Pang M, Perillo NL, et al. Human thymic epithelial cells express an endogenous lectin, galectin-1, which binds to core 2 O-glycans on thymocytes and T lymphoblastoid cells. *J Exp Med* 1995; 181: 877-87.
8. Moody AM, Chui D, Reche PA, Priatel JJ, Marth JD, Reinherz EL. Developmentally regulated glycosylation of the CD8 alpha beta coreceptor stalk modulates ligand binding. *Cell* 2001; 107: 501-12.
9. Daniels MA, Devine L, Miller JD, et al. CD8 binding to MHC class I molecules is influenced by T cell maturation and glycosylation. *Immunity* 2001; 15: 1051-61.
10. Chervenak R, Cohen JJ. Peanut lectin binding as a marker for activated T-lineage lymphocytes. *Thymus*. 1982; 4: 61-7.
11. Piller F, Piller V, Fox RI, Fukuda M. Human T-lymphocyte activation is associated with changes in O-glycan biosynthesis. *J Biol Chem* 1988; 263: 15146-50.
12. Galvan M, Murali-Krishna K, Ming LL, Baum L, Ahmed R. Alterations in cell surface carbohydrates on T cells from virally infected mice can distinguish effector/memory CD8+ T cells from naive cells. *J Immunol* 1998; 161: 641-8.
13. Ley K, Kansas GS. Selectins in T-cell recruitment to non-lymphoid tissues and sites of inflammation. *Nat Rev Immunol* 2004; 4: 325-35.
14. Austrup F, Vestweber D, Borges E, et al. P- and E-selectin mediate recruitment of T-helper-1 but not T-helper-2 cells into inflamed tissues. *Nature* 1997; 385: 81-3.
15. Lim YC, Xie H, Come CE, et al. IL-12, STAT4-dependent up-regulation of CD4(+) T cell core 2 beta-1,6-n-acetylglucosaminyltransferase, an enzyme essential for biosynthesis of P-selectin ligands. *J Immunol* 2001; 167: 4476-84.
16. Lord GM, Rao RM, Choe H, et al. T-bet is required for optimal proinflammatory CD4+ T-cell trafficking. *Blood* 2005; 106: 3432-9.
17. Blander JM, Visintin I, Janeway CA Jr, Medzhitov R. Alpha(1,3)-fucosyltransferase VII and alpha(2,3)-sialyltransferase IV are up-regulated in activated CD4 T cells and maintained after their differentiation into Th1 and migration into inflammatory sites. *J Immunol* 1999; 163: 3746-52.
18. Underhill GH, Zisoulis DG, Kolli KP, Ellies LG, Marth JD, Kansas GS. A crucial role for T-bet in selectin ligand expression in T helper 1 (Th1) cells. *Blood* 2005; 106: 3867-73.
19. Demetriou M, Granovsky M, Quaggin S, Dennis JW. Negative regulation of T-cell activation and autoimmunity by Mgat5 N-glycosylation. *Nature* 2001; 409: 733-9.
20. Dennis JW, Pawling J, Cheung P, Partridge E, Demetriou M. UDP-N-acetylglucosamine:alpha-6-D-mannoside beta 1,6 N-acetylglucosaminyltransferase V (Mgat5) deficient mice. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1573: 414-22.
21. Morgan R, Gao G, Pawling J, Dennis JW, Demetriou M, Li B. N-acetylglucosaminyltransferase V (Mgat5)-mediated N-glycosylation negatively regulates Th1 cytokine production by T cells. *J Immunol* 2004; 173: 7200-8.
22. Granovsky M, Fata J, Pawling J, Muller WJ, Khokha R, Dennis JW. Suppression of tumor growth and metastasis in Mgat5-deficient mice. *Nat Med* 2000; 6: 306-12.

23. Rabinovich GA, Baum LG, Tinari N, et al. Galectins and their ligands: amplifiers, silencers or tuners of the inflammatory response? *Trends Immunol* 2002; 23: 313-20.
24. Chung CD, Patel VP, Moran M, Lewis LA, Miceli MC. Galectin-1 induces partial TCR zeta-chain phosphorylation and antagonizes processive TCR signal transduction. *J Immunol* 2000; 165: 3722-9.
25. Rabinovich GA, Modesti NM, Castagna LF, Landa CA, Riera CM, Sotomayor CE. Specific inhibition of lymphocyte proliferation and induction of apoptosis by CLL-1, a beta-galactoside-binding lectin. *J Biochem (Tokyo)* 1997; 122: 365-73.
26. Blaser C, Kaufmann M, Muller C, et al. Beta-galactoside-binding protein secreted by activated T cells inhibits antigen-induced proliferation of T cells. *Eur J Immunol* 1998; 28: 2311-9.
27. Perillo NL, Pace KE, Seilhamer JJ, Baum LG. Apoptosis of T cells mediated by galectin-1. *Nature* 1995; 378: 736-9.
28. Rabinovich GA, Iglesias MM, Modesti NM, et al. Activated rat macrophages produce a galectin-1-like protein that induces apoptosis of T cells: biochemical and functional characterization. *J Immunol* 1998; 160: 4831-40.
29. Rabinovich GA, Ramhorst RE, Rubinstein N, et al. Induction of allogenic T-cell hyporesponsiveness by galectin-1-mediated apoptotic and non-apoptotic mechanisms. *Cell Death Differ* 2002; 9: 661-70.
30. Rabinovich GA, Daly G, Dreja H, et al. Recombinant galectin-1 and its genetic delivery suppress collagen-induced arthritis via T cell apoptosis. *J Exp Med* 1999; 190: 385-98.
31. Santucci L, Fiorucci S, Rubinstein N, et al. Galectin-1 suppresses experimental colitis in mice. *Gastroenterology* 2003; 124: 1381-94.
32. Rubinstein N, Alvarez M, Zwirner NW, et al. Targeted inhibition of galectin-1 gene expression in tumor cells results in heightened T cell-mediated rejection; A potential mechanism of tumor-immune privilege. *Cancer Cell* 2004; 5: 241-51.
33. Liu FT, Rabinovich GA. Galectins as modulators of tumour progression. *Nat Rev Cancer* 2005, 5: 29-41.
34. Amano M, Galvan M, He J, Baum LG. The ST6Gal I sialyltransferase selectively modifies N-glycans on CD45 to negatively regulate galectin-1-induced CD45 clustering, phosphatase modulation, and T cell death. *J Biol Chem* 2003; 278: 7469-75.

Las causas más graves de perturbación de nuestras universidades son el caciquismo, el electoralismo y la demagogia, porque tienden a hacer predominar los intereses personales subalternos sobre los intereses superiores y permanentes de la universidad, la nación y la sociedad.

Bernardo A. Houssay (1887-1971)