

# A 30 años de las primeras publicaciones de Galectinas desde la Universidad Nacional de Córdoba (1994–2024)

@divulga

**Autores:** CASTAGNA, Leonardo

**Filiación Institucional:** Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Químicas. Ex integrante del Departamento de Química Biológica. CIQUIBIC- CONICET. Córdoba, Argentina.

**Contacto:** leonardocastagna@gmail.com

El presente artículo tiene el propósito de la puesta en valor de los pioneros aportes sobre Galectinas desde la Universidad Nacional de Córdoba, conmemorando no sólo la celebración de los 60 años del Departamento de Química Biológica “Ranwell Caputto”, CIQUIBIC – CONICET, Facultad de Ciencias Químicas, Córdoba - Argentina (1963 - 2023); sino también al cumplirse 30 años de las primeras publicaciones (1994 - 2024) sobre una Lectina S-Lac en la Retina de Pollo (1, 2, 3, 4).

## Antecedentes del Proyecto de Investigación

En Septiembre de 1987, a pocos días de haber dado mi último examen de la carrera de Bioquímica, recibí la noticia que en el CIQUIBIC estaban entrevistando a candidatos que quisieran incorporarse a alguno de sus laboratorios. Así fue como conocí al Dr. Carlos Landa, que meses antes había regresado al país después de su experiencia de post-doctorado. Recién comenzaba la búsqueda de su primer tesista, con una propuesta de trabajo sobre “*lectinas endógenas en vertebrados*”; y abriendo así el horizonte a una nueva línea de investigación diferente a la del Dr. Hugo Maccioni, su director de tesis.

Las “Lectinas” son proteínas que tienen la propiedad de reconocer de manera específica diferentes residuos de carbohidratos; y las más conocidas pertenecientes al reino vegetal, entre otras aplicaciones, se las ha utilizado en el estudio de la estructura de carbohidratos presentes en otras moléculas complejas, los glicoconjugados. En ese momento era limitada la descripción de lectinas provenientes del reino animal, por lo que el conocimiento disponible para trabajar con estas proteínas aún era escaso.

En aquel entonces, el CIQUIBIC ya se destacaba, entre otras líneas de investigación, en el estudio de los “glicoconjugados”, una amplia familia de moléculas de naturaleza química diversa que posicionaba a este centro como una institución de notable trayectoria y referencia reconocida en el estudio de estas moléculas en el contexto de las células de vertebrados.

Sin embargo, en el caso de las lectinas, no se contaba con antecedentes ni experiencia sobre cómo trabajar con ellas en general. Esto no solo ocurría en otros centros de investigación de la Universidad Nacional de Córdoba, sino que tampoco se tenía conocimiento formal de la existencia de grupos de referencia en América Latina dedicados específicamente al estudio de las galectinas.

Dada la experiencia del Dr. Landa en el conocimiento de la retina de pollo y el estudio de glicoconjugados en dicho contexto, la hipótesis del trabajo de investigación fue buscar “lectinas endógenas” que sean propias a ese modelo biológico. Dejando también abiertas preguntas más audaces respecto a qué glicoconjugados podrían resultar sus ligandos naturales, y también en qué procesos biológicos de la retina podría estar asociada la interacción lectina-glicoconjugado.

### Primeros hallazgos:

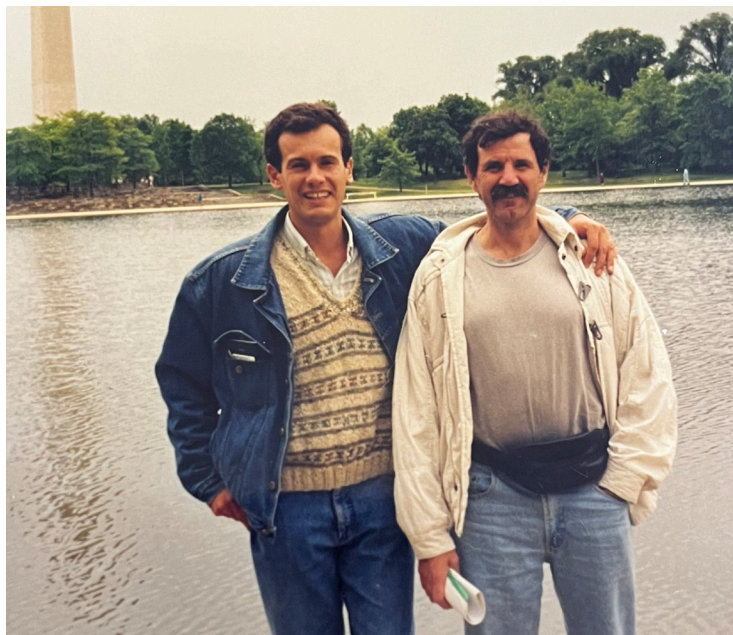
#### presencia de una Lectina que reconoce la estructura $\beta$ -Galactosa

La primera pregunta a responder fue si en la retina de pollo había lectinas endógenas. En este sentido con el propósito de romper la interacción lectina-ligando, y así disponer de lectinas en forma soluble para su estudio, los primeros pasos consistieron en estandarizar las condiciones de preparación de homogenatos de retina en medios salinos suplementados con diferentes carbohidratos simples.

Por otra parte, fue necesario estandarizar las condiciones de un ensayo de aglutinación de glóbulos rojos de conejo, como un método de fácil y rápida aplicación que permitiese poner en evidencia la presencia de lectinas y también identificar el grado de especificidad por una estructura de carbohidrato en particular.

Las evidencias preliminares indicaron que sólo la presencia de lactosa en el medio salino, y no de otros azúcares, fue capaz de romper la interacción lectina - ligando; y este hallazgo indicaba la presencia de una “Lactolectina”, como se la denominada en ese entonces. Además, la actividad hemaglutinante de los extractos solubles específicamente se inhibían en la presencia de estructuras  $\beta$ -Galactosa, razón por la cual estas proteínas también comenzaron a llamarse “Galactolectinas, o Galectinas” (1).

Por otra parte, estos sencillos experimentos de hemaglutinación, pusieron en evidencia que la Lectina tenía un patrón de expresión diferente en función del desarrollo embrionario y adulto de la retina de pollo, lo que hacía al hallazgo aún más interesante (1).



**Fotografía 1.** Carlos Landa y Leonardo Castagna, Washington Mayo 1994

Para continuar con la caracterización físico-química de la Lectina de retina de pollo, fue necesario que se sintetizara una resina de Lactosyl-Sepharosa, dado que las resinas de afinidad comerciales disponibles en ese momento no resultaron efectivas. Luego de la purificación de la Lectina, se pudo continuar con la determinación del peso molecular, punto isoeléctrico, entre otros (1). ¿Estas características confirmaban su parentesco con la Familia de Galectinas, proteínas de estructura conservada en función de la evolución, descriptas en diferentes modelos biológicos (5).

### El suero anti-Galectina: una herramienta para nuevos hallazgos

Por las limitaciones de obtener, a partir de la retina de pollo, cantidad suficiente de proteína para inmunizar conejos, y habiéndose estandarizado un método de purificación de Galectinas se decidió utilizar como antígeno una Galectina purificada de hígado de pollo (1). El suero anti-Galectina que se obtuvo permitió confirmar por técnicas de inmunoblot la reactividad contra la Galectina de retina de pollo, como así también por técnicas de inmunofluorescencia, describir su presencia en células de retina cultivadas in vitro y en cortes histológicos (2).

Estos resultados de microscopía óptica pusieron de manifiesto que la Galectina presentó un patrón de expresión diferente durante el desarrollo de la retina. En estadíos embrionarios tempranos,



Fotografía 2. Jovenes del CIQUIBIC, 1993

su expresión se observó en las capas celulares externas; y por el contrario, en estadíos embrionarios tardíos y adulto, se observó no sólo una fluorescencia difusa presente en todas las capas celulares, sino también una fluorescencia intensa en forma de gránulos en la capa de fotorreceptores de la retina (2).

Luego, se realizaron estudios de microscopía electrónica con el propósito de describir la localización de la Galectina a nivel de ultraestructura. Tomando como referencia un estadío adulto del desarrollo de la retina, la marcación sólo se observó en el citoplasma y núcleo de las células de Müller, células gliales que atraviesan toda la extensión de las capas celulares de la retina; y en este sentido, la Galectina podría asociarse a procesos inmunomoduladores. Por otra parte, también se observó en la capa de fotorreceptores una marcación en grupos de mitocondrias presentes en conos, y no en bastones; y en vista de ello, la Galectina podría participar en la modulación de algún proceso funcional de estas organelas asociado también a este tipo de células fotosensibles (6).

### Primeras Publicaciones y Tesis Doctoral

Pasaron 6 años desde la primera entrevista con el Dr. Landa en Septiembre de 1987 hasta la aceptación para publicar el primer trabajo en Septiembre de 1993, en el que se describió la

caracterización bioquímica de la Galectina de retina de pollo (1). Para celebrar este logro, con el Dr. Landa buscamos financiamiento para presentar en el ARVO (Association for Research in Vision and Ophthalmology, Mayo de 1994) los nuevos hallazgos sobre la localización celular y tisular de la Galectina, segundo trabajo que recién se aceptó para su publicación en Julio de 1994 (2 y 3). Este viaje nos permitió compartir la experiencia de conocer juntos diferentes universidades y centros de investigación en las ciudades de Baltimore, Washington, Frederick, Nueva York, y Chicago, aprovechando la oportunidad de tener amigos y conocidos en común. Finalmente el trabajo de tesis se presentó en Diciembre de 1994 con el título “Lectinas Endógenas en el Sistema Ocular – Caracterización Bioquímica y Distribución Tisular y Celular de una Lectina S-Lac en Retina de Pollo” (4). De esta manera cerrábamos con el Dr. Landa un año con grandes cosechas y la satisfacción compartida, de que a pesar de haber comenzado sólo con preguntas, alcanzamos los objetivos con dedicación, humildad, paciencia, esperanza, compromiso, y disciplina.

### Trabajos en colaboración, y nuevos horizontes

Todo el conocimiento que se adquirió durante el desarrollo de esta nueva línea de investigación, se compartió con entusiasmo, inquietud y generosidad con otros grupos de investigación, ya sea tanto la estandarización de un método para la purificación de Galectinas en general, como también el suero anti-Galectina que se obtuvo; y así se establecieron trabajos en colaboración que permitieron la caracterización y estudio de Galectinas en otros modelos biológicos (7, 8, 9, 10, 11, 12), e incluso en algunos casos resultando el inicio de otras líneas de investigación.

Sin duda alguna, la colaboración más importante y trascendente de todas la que se estableció a partir de estos primeros hallazgos de Galectinas, es que junto con el Dr. Gabriel Rabinovich, en ese momento estudiante de post-grado, se logró purificar e identificar una “Galectina” en “macrófagos activados de rata”, un modelo biológico de células inmunocompetentes (8, 9, 10). Así también a partir de estos hallazgos, tímidamente las Galectinas fueron tomando protagonismo en nuevos ámbitos del conocimiento (13); y entre tantos y valiosos logros, genuinamente pudo concretarse en el año 2023 la creación de GalTec (14), empresa de base tecnológica cuyo desafío se proyecta al campo de la salud en el tratamiento de patologías asociadas a desórdenes en el sistema inmunológico, como la autoinmunidad y el cáncer.



Fotografía 3. ARVO, May1994

## Agradecimientos

Junto con el Dr. Carlos Landa, siempre de nuestra parte hubo un gesto de gratitud hacia el Dr. Hugo Maccioni (1941-2022), no sólo por ser parte de la comisión de tesis de este trabajo de investigación y aportar sus críticas a las primeras publicaciones, sino también por su incondicional y desinteresado apoyo tanto para darnos un espacio en su laboratorio, como financiar económicamente el proyecto hasta que fuera posible disponer de fondos propios.

Agradecer a tantos integrantes del CIQUIBIC de ese entonces, que desde esa mística de hermandad también recibí durante mi formación el aporte de su experiencia generosa y aliento incondicional; y a quienes aún hoy recuerdo con especial cariño y respeto profesional.

Quiero mencionar de modo especial al Dr. José Luis Daniotti (1965-2020), con quien además de ser compañeros de la escuela primaria en Jesús María, entablamos una fuerte amistad a partir de nuestro reencuentro en la carrera de Bioquímica; y por otra parte, como los integrantes más jóvenes del Grupo de Maccioni, tuvimos a cargo el rediseño del “viejo bioterio” para transformarlo en el “Laboratorio del Fondo”, espacio común donde recibiríamos a los nuevos tesisistas del Dr. Maccioni.

Finalmente agradecer a Graciela, mi fiel e incondicional esposa, que junto con mi gran amigo el Dr. Daniotti, hace algunos años me alentaron a escribir este resumen, no sólo como un relato breve para darlo a conocer a mi familia, amigos y colegas, sino también a modo de una puesta en valor de los pioneros aportes de este trabajo de investigación que desde esta universidad resultaron claves para la “Historia de las Galectinas”.

---

## Referencias Bibliográficas

1. Castagna LF, Landa CA (1994): Isolation and Characterization of a Soluble Lactose-Binding Lectin from Postnatal Chicken Retina. *J Neurosci Res.* 37:750-758.
2. Castagna LF, Landa CA (1994): Distribution of an Endogenous 16-kd S-Lac Lectin in the Chicken Retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 35 (13):4310-4315.
3. Castagna L, Landa C (1994): Expression of a C-16 Type Soluble Binding Lectin by the Chicken Neural Retina. Annual Meeting of ARVO – May 1994
4. Castagna LF (1994). Lectinas Endógenas en el Sistema Ocular – Caracterización Bioquímica y Distribución Tisular y Celular de una Lectina S-Lac en la Retina de Pollo. Tesis de Doctorado – Universidad Nacional de Córdoba / Facultad de Ciencias Químicas / Departamento de Química Biológica / CIQUIBIC-CONICET (Centro de Investigaciones en Química Biológica de Córdoba).
5. Barondes SH, Castronovo V, Cooper DNW, Cummings RD, Drickamer K, Feizi T, Gitt AM, Hirabayashi J, Hughes K, Kasai K, Raz A, Rigby PWJ, Rini JM, Wang JL (1994): Galectins: a family of animal  $\beta$ -galactoside-binding lectins. *Cell* 76:597.
6. Maldonado CA, Castagna LF, Rabinovich GA, Landa CA (1999): Immunocytochemical Study of the Distribution of a 16 kDa Galectin in the Chicken Retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 40 (12): 2971-2977.
7. Castagna L, Beltramo D, Luna J, Landa C, Juarez P (1994): Immunocytochemical and Immunocytochemical Detection of a Soluble Lactose Binding Lectin in the Rabbit Cornea. Annual Meeting of ARVO – May 1994
8. Rabinovich GA, Castagna LF, Landa CA, Riera CM, Sotomayor CE (1966): Regulated Expression of a 16 kd Galectin-like Protein in Activated Rat Macrophages. *J Leukoc Biol* 59:1-8.
9. Rabinovich GA, Modesti NM, Castagna LF, Landa CA, Riera CM, Sotomayor CE (1997): Specific Inhibitor of Lymphocyte Proliferation and Induction of Apoptosis by CLL-I, a  $\beta$ -Galactoside-binding Lectin. *J Biochem* 122:365-373.
10. Rabinovich GA, Iglesias MM, Castagna LF, Modesti NM, Wolfenstein-Todel C, Riera CM, Sotomayor CE (1998): Activated Rat Macrophages Produce a Galectin-1-like Protein that Induces Apoptosis of T Cells: Biochemical and Functional Characterization. *J Immunol* 160:4831-4840.
11. Iglesias MM, Rabinovich GA, Ambrosio AL, Castagna LF, Sotomayor CE, Wolfenstein-Todel C (1998): Purification of Galectin-3 from Ovine Placenta: Developmentally Regulated Expression and Immunological Relevance. *Glycobiology* 8(1):1-7.

12. Gorski JP, Liu FT, Castagna LF, Osdoby P (2002): New Alternatively Spliced form of Galectin-3, a Member of  $\beta$ -Galactoside-binding Animal Lectin. *J Biol Chem* 277:18840-18848.
13. Rabinovich GA (1999): Caracterización bioquímica, molecular, y funcional de una lectina específica de azúcares  $\beta$ -galactósido en macrófagos activados, implicancias en la regulación inmune. Tesis de Doctorado - Universidad Nacional de Córdoba / Facultad de Ciencias Química / Departamento de Bioquímica Clínica / Cátedra de Inmunología.
14. Lanzamiento de GALTEC, una empresa de base tecnológica (2023). CONICET (Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas).

Para citación de este artículo: CASTAGNA, Leonardo (2024) "A 30 años de las primeras publicaciones de Galectinas desde la Universidad Nacional de Córdoba (1994–2024)", en *Revista Bitácora Digital* Volumen 11. N° 15. Pp. 95 - 100 (FCQ-UNC) Córdoba, Argentina.



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