



O PAPEL DAS GALECTINAS NA INFLAMAÇÃO E MIELINIZAÇÃO EM DISFUNÇÕES COGNITIVAS DE DISTÚRBIOS NEUROLÓGICOS

The role of galectins in inflammation and myelination in cognitive dysfunctions of neurological disorders

Celina Cavalcante Muniz Gomes^{1*}, Joelson Germano Crispim², Ykaro Gabriel Menezes Bezerra³, Viviane Sibelly Pereira de Lima⁴, Michelle Melgarejo da Rosa⁵

INTRODUÇÃO

Os distúrbios neurológicos (DNs) envolvem alterações na quantidade, estrutura e/ou funções de neurônios, podendo associar-se a disfunções sinápticas e conseqüentemente gerar alterações na cognição, função que abrange a formação da memória, atenção e linguagem. Nos DNs podem ocorrer processos neuroinflamatórios e neurodegenerativos que comprometem outros sistemas e funções biológicas além do Sistema Nervoso Central (SNC) e periférico¹. Os processos centrais e periféricos podem ser mediados pela barreira hematoencefálica através da regulação de trocas moleculares e celulares entre os vasos sanguíneos e o parênquima cerebral².

Há uma tendência de aumento da carga global de DNs junto ao crescimento e envelhecimento da população mundial, principalmente em países de média e baixa renda³. Dentre os DNs que mais contribuem para a carga global estão infecções bacterianas e virais como o tétano e a meningite, doenças cerebrovasculares como a encefalite e o acidente vascular cerebral, a Doença de Alzheimer (DA) e a doença de Parkinson (DP)⁴. Além da idade avançada, fatores metabólicos, comportamentais e ambientais podem aumentar o risco de desenvolvimento de DNs, como elevação no índice de massa, tabagismo e exposição a agrotóxicos^{4,5,6}. Ainda é lento o processo de descoberta de alternativas para a prevenção e tratamento de DNs, e parte disso é devido à falta de nitidez quanto aos mecanismos de ações neurobiológicas relacionados a essas neuropatologias⁷. Um evento neurobiológico que ocorre nas DNs é a neuroinflamação pode ser regulada positivamente por receptores *toll like* (TLR) e via cascata do fator nuclear-kappa-beta (NF- κ)⁸.

As galectinas são uma família proteínas endógenas com homologia estrutural primária no seu domínio de reconhecimento de carboidrato (CRD, do inglês *carbohydrate recognition*

173

1 Mestranda no Núcleo de Pesquisa em Inovação Terapêutica- Suely Galdino, (NUPIT-SG/UFPE);


2 Pesquisador no Núcleo de Pesquisa em Inovação Terapêutica- Suely Galdino, (NUPIT-SG/UFPE);

3 Discente do Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE);

4 Bolsista no Núcleo de Pesquisa em Inovação Terapêutica- Suely Galdino, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE);

5 Docente no Departamento de Bioquímica, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

*celinagomes1999@outlook.com



domain), capaz de ligar-se especificamente a carboidratos com resíduos β -galactosídeos⁹. Evidências mostram seu envolvimento em diversas atividades biológicas como na regulação da adesão, compartimentalização e endocitose de glicoproteínas e glicolipídios da membrana plasmática, inflamação, resposta imune inata e na progressão de vários tipos de câncer^{9,10,11,12}. Estudos mostram que as galectinas -1, -3, -4, -8 e -9 são expressas no SNC e estão envolvidas na neuromodulação de alguns DNs, principalmente na DA^{9,12,13,14,15,16}.

A partir de um cenário de crescimento mundial da prevalência de algumas doenças e transtornos envolvendo alterações significativas no SNC que afetam a memória e a cognição, essa revisão tem o objetivo de compreender as associações entre as galectinas, mecanismos moleculares e celulares e os tipos de amostras biológicas para melhor compreensão da fisiopatologia de DNs.

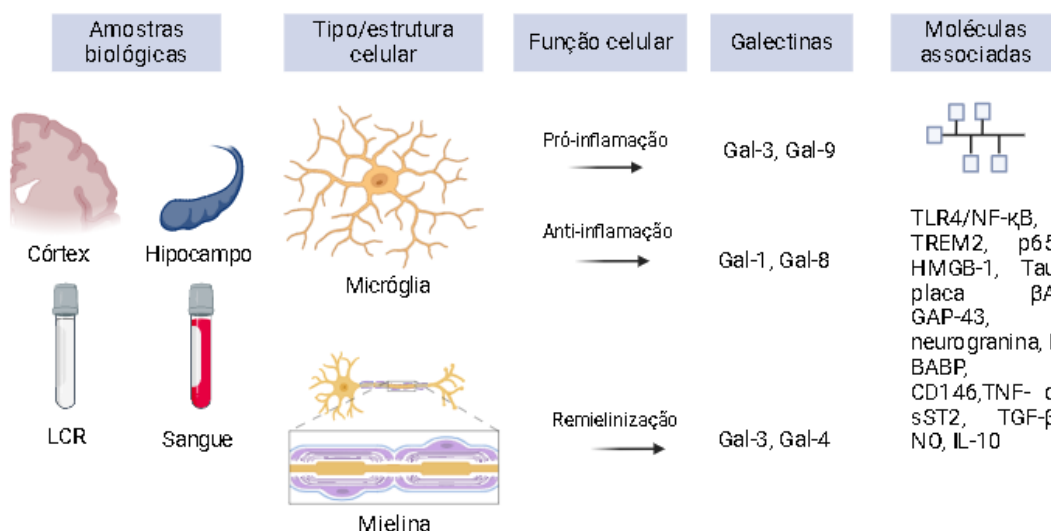
METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão narrativa de artigos publicados nas bases de dados PubMed, Science Direct e Scielo. Foram escolhidos os seguintes descritores em inglês e português “galectins” and “cognition”, de acordo com os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). Foram incluídos estudos *in vivo*, *in vitro* e *post-mortem*, publicados até dezembro de 2023, que atendessem ao objetivo definido.

RESULTADOS

Foram incluídos nesta revisão 23 artigos. Na figura 1 tem-se um resumo ilustrativo dos resultados encontrados nesta revisão.


Figura 1- Estruturas cerebrais, tipos e estruturas celulares e moléculas associadas as galectinas



Fonte: autores.

A associação entre galectinas e pró-inflamação

A regulação da gal-3 e gal-9 é essencial em diversos contextos neurodegenerativos que envolvem a micróglia e condições clínicas, evidenciando sua multifuncionalidade e relevância na fisiopatologia de diferentes doenças. Em amostras corticais humanas com DA e em camundongos, um estudo observou regulação positiva e expressão significativa da gal-3 em células microgliais posicionadas próximas a placas de agregados extracelulares de peptídeo beta amiloide (β A), resultados não observados no grupo controle¹⁷. Num estudo com amostras de tecido cortical de pacientes com demência frontotemporal, foi observado regulação positiva da gal-3, aumento significativo de níveis séricos e no LCR da gal-3 e correlação com a proteína tau¹⁸. A ativação microglial promove mecanismos pró-inflamatórios no SNC, como a produção de citocinas e estresse oxidativo, que contribuem com processos neurodegenerativos. Em amostras séricas de humanos com DA foi visto correlação positiva entre a gal-9 e a proteína de ligação ao ácido biliar ileal humano (I-BABP)¹⁹. Em um estudo com amostras *post-mortem*, foi visto associação entre níveis elevados de gal-9 no LCR e a ativação imunológica do SNC e baixo desempenho cognitivo em indivíduos mais velhos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)²⁰. Em camundongos com malária cerebral observou-se associação entre a gal-9 e o CD146 na agregação de hemácias e linfócitos infectados²¹.



O hipocampo é uma região associada a formação de memória e aprendizado, e a expressão hipocampal de gal-3 pode associar-se a neuroinflamação e disfunções sinápticas que comprometem essa região e levam a disfunções cognitivas. Um estudo observou que após silenciamento da gal-3 no hipocampo houve atenuação da neuroinflamação e apoptose neuronal em camundongos idosos com DA²². Em amostras *post-mortem* de tecido neocortical e hipocampal de pacientes com início precoce de DA, houve uma expressão significativa de gal-3, associação entre células microgлияis gal-3+ e placas amilóides de tamanho maior e formato mais irregular e a neurônios contendo inclusões da proteína tau²³. Nesse mesmo estudo, foi visto expressão elevada da gal-3 em amostras de líquido cefalorraquidiano (LCR) de pacientes com DA em comparação ao grupo controle. A expressão significativa da gal-3 concomitante a eventos de estresse oxidativo tem se associado a disfunções cognitivas. A inibição farmacológica da gal-3 melhorou o comprometimento cognitivo, o estresse oxidativo e a neuroinflamação em ratos diabéticos e em humanos com apneia obstrutiva do sono^{24, 25}. Num estudo prospectivo de coorte longitudinal de negros e brancos sem diabetes, foi visto associação entre o aumento dos níveis séricos de gal-3 e risco aumentado de comprometimento cognitivo incidente²⁶. Em uma pesquisa com ratos diabéticos foi vista uma correlação entre o aumento dos níveis séricos e cerebrais da gal-3 e o comprometimento da capacidade de aprendizagem e memória²⁷.

Na isquemia/reperfusão renal há no hipocampo uma regulação positiva do eixo molecular do grupo de alta mobilidade box-1, TLR e NF- κ B, que contribui para inflamação no tecido renal. Em um estudo com ratos submetidos à isquemia/reperfusão renal, observou-se uma expressão gênica hipocampal significativa de gal-3, NF- κ B, p65 e do grupo box-1 de alta mobilidade (HMGB-1), quando comparado ao placebo²⁸. Em um estudo com camundongos com DA observou-se que o silenciamento da gal-3 hipocampal gerou proteção contra a neurotoxicidade, inibindo a via TLR4/NF- κ B²⁹.

Vias moleculares associadas a imunidade inata no cérebro têm papel decisivo na progressão de doenças neurodegenerativas, havendo participação da via de TLR e de receptores de células mielóides 2 (TREM). Após deleção do gene da gal-3 em camundongos com DA, pesquisadores observaram uma redução da carga β A, melhoria do comportamento cognitivo e atenuação de respostas imunes associadas a micrógлия, principalmente relacionada a via de sinalização TLR e TREM/DAP12¹⁷.




A associação entre galectinas e anti-inflamação

A expressão de gal-1 e gal-8 na micróglia tem sido associada a imunomodulação no SNC acometido em doenças neurodegenerativas e transtornos psiquiátricos. Pesquisadores observaram correlação entre o envelhecimento cronológico e redução significativa da expressão da gal-1 num transcriptoma de uma subpopulação microglial em ratos³⁰. Um estudo observou redução do volume de infarto, melhoria de funções sensório-motoras e cognitivas e neuroproteção mais robusta, em camundongos com isquemia cerebral transitória após transplante de células-tronco neurais secretoras de gal-1³¹. Esse estudo também viu que a gal-1 modulou a função microglial *in vitro* a partir da atenuação da secreção de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α e óxido nítrico) em resposta à estimulação com lipopolissacarídeo e aumento da produção de citocinas anti-inflamatórias (IL-10 e TGF- β)³¹. Foi observado em amostras de LCR de pacientes com doença de Parkinson, níveis baixos de gal-1³⁴.

A expressão aumentada ou reduzida de galectinas pode influenciar na regulação de citocinas anti-inflamatórias. Foi visto uma correlação negativa significativa de gal-8 no hipocampo de amostras *post-mortem* de pacientes com esquizofrenia³². Em outro estudo envolvendo pacientes com esquizofrenia, foi visto que os níveis séricos de gal-3 correlacionaram-se positivamente com TNF- α , sST2 solúvel, e foi associado a regulação negativa da citocina TGF- β , no entanto não foi correlacionada com o funcionamento cognitivo³³.

A associação entre galectinas e a bainha de mielina

Alterações na bainha de mielina fazem parte da fisiopatologia de diversos distúrbios associados à substância branca. Em um estudo com ratos com lesão perinatal da substância branca induzida por hipóxico-isquemia, foi observado que a administração de gal-3 recombinante gerou atenuação de déficits cognitivos e remielinização, que está associada a melhoria da resiliência da mielina e da cognição³⁵. Nesse estudo também foi visto aumento de marcadores de micróglia Iba-1/Mrc1 e diminuição de Iba-1/iNOS³⁵.



Um estudo observou alta correlação da gal-3 com a proteína tau e os marcadores sinápticos GAP-43 e neurogranina, do que com a placa βA^{23} . Esses marcadores sinápticos são indicadores de crescimento axonal, na plasticidade sináptica e nas funções de aprendizagem e memória, e os resultados citados sugerem que a gal-3 tem papel significativo nesses processos.

Um estudo *in vitro* sugeriu que a gal-4 é a primeira molécula inibidora da mielinização identificado em axônios¹⁶. Outro estudo com camundongos com deficiência de gal-4 aponta papel insignificante dessa molécula na composição, organização e função da mielina hipocampal e cortical em camundongos¹⁵.


CONCLUSÃO


Os estudos que investigam a relação entre as galectinas e o SNC têm apresentado resultados promissores quanto ao seu papel na modulação celular e inflamatória em disfunções cognitivas de DNs, influenciando processos neurodegenerativos. A partir dessa revisão, é possível concluir que investigar o papel das galectinas -3, -4, -8, -9 e -1 pode contribuir para a formulação de novas hipóteses neurobiológicas acerca de mecanismos moleculares envolvidos no aprendizado e memória em DNs. São necessários mais estudos *in vitro* e *in vivo* que analisem o papel da galectina em outras regiões cerebrais envolvidas em processos cognitivos além da memória e do aprendizado, como na atenção, tomada de decisão e linguagem. Alguns modelos de teste comportamental em animais como o teste de medo condicionado contextual e o teste de campo aberto, assim como posterior análise quantitativa e qualitativa das galectinas a partir de técnicas *in vitro* como a de *western blott* e imunocitoquímica, podem contribuir para uma análise da associação entre galectinas e o comprometimento cognitivo presente em DNs. Além de serem necessários mais estudos que analisem a relação entre galectinas e vias moleculares e de sinalização nervosa associadas a neuroinflamação, neuroproteção e o comprometimento de outros sistemas biológicos, também é necessário entender quais fatores influenciam no aumento ou redução significativa das galectinas no cérebro. A reprodução ou não de resultados já existentes na literatura científica, pode contribuir para corroborar ou rejeitar hipóteses. Estudos *in silico* também são necessários para uma melhor compreensão do papel das galectinas em processos bioquímicos associados a disfunções cognitivas, assim como análise de seu potencial como alvo terapêutico.



REFERÊNCIAS

1. TELEANU, R. I.; et al. “Neurotransmitters-Key Factors in Neurological and Neurodegenerative Disorders of the Central Nervous System.” *International journal of molecular sciences*, v. 23, p. 11 5954, 2022.
2. HUANG, X.; et al. Peripheral inflammation and blood–brain barrier disruption: Effects and mechanisms. *CNS neuroscience & therapeutics*, v. 27, n. 1, p. 36-47, 2021.
3. DING, C.; et al. Global, regional, and national burden and attributable risk factors of neurological disorders: The Global Burden of Disease study 1990–2019. *Frontiers in Public Health*, v. 10, p. 952161, 2022.
4. FEIGIN, V. L.; et al. The global burden of neurological disorders: translating evidence into policy. *The Lancet Neurology*, v. 19, n. 3, p. 255-265, 2020.
5. RICHARDSON, J. R.; et al. Neurotoxicity of pesticides. *Acta neuropathologica*, v. 138, p. 343-362, 2019.
6. ZAGANAS, I.; et al. Linking pesticide exposure and dementia: what is the evidence?. *Toxicology*, v. 307, p. 3-11, 2013.
7. FEIGIN, V. L.; et al. The global burden of neurological disorders: translating evidence into policy. *The Lancet Neurology*, v. 19, n. 3, p. 255-265, 2020.
8. ZHAI, Y.; et al. Dexmedetomidine post-conditioning alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury in rats by inhibiting high mobility group protein B1 group (HMGB1)/toll-like receptor 4 (TLR4)/nuclear factor kappa B (NF-κB) signaling pathway. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, v. 26, p. e918617-1, 2020.
9. DA ROSA, M. M.; et al. Alzheimer's disease: Is there a role for galectins?. *European Journal of Pharmacology*, v. 909, p. 174437, 2021.
10. NABI, I. R.; et al. The galectin lattice at a glance. *Journal of cell science*, v. 128, n. 13, p. 2213-2219, 2015.
11. Galdino, L. V. Caracterização dos níveis séricos e expressão tecidual da galectina-12 em neoplasias HPB. 2021. Dissertação (Mestrado em Inovação Terapêutica) - Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2021.
12. Ferreira, M. A. Um estudo sobre galectinas 1, 3, 4 e PAR-4 na modulação da memória de medo. 2022. 63 folhas. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2022.

- 
13. STANCIC, M. et al. Galectin-4, a novel neuronal regulator of myelination. *Glia*, v. 60, n. 6, p. 919-935, 2012.
 14. CHEN, F. et al. Hippocampal Galectin-3 knockdown alleviates lipopolysaccharide-induced neurotoxicity and cognitive deficits by inhibiting TLR4/NF- κ B signaling in aged mice. *European Journal of Pharmacology*, v. 936, p. 175360, 2022.
 15. BROCCA, M. E.; et al. Normal Cortical Myelination in Galectin-4-Deficient Mice. *Cells*, v. 11, n. 21, p. 3485, 2022.
 16. DÍEZ-REVUELTA, N.; et al. Neurons define non-myelinated axon segments by the regulation of galectin-4-containing axon membrane domains. *Scientific Reports*, v. 7, n. 1, p. 12246, 2017.
 17. BOZA-SERRANO, A.; et al. Galectin-3, a novel endogenous TREM2 ligand, detrimentally regulates inflammatory response in Alzheimer's disease. *Acta neuropathologica*, v. 138, p. 251-273, 2019.
 18. BORREGO-ÉCIJA, S.; et al. Galectin-3 is upregulated in frontotemporal dementia patients with subtype specificity. *Alzheimer's & Dementia*, 2023.
 19. WANG, X.; et al. Increased ileal bile acid binding protein and galectin-9 are associated with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Journal of Psychiatric Research*, v. 119, p. 102-106, 2019.
 20. PREMEAUX, T. A.; et al. Elevated cerebrospinal fluid Galectin-9 is associated with central nervous system immune activation and poor cognitive performance in older HIV-infected individuals. *Journal of neurovirology*, v. 25, p. 150-161, 2019.
 21. DUAN, H.; et al. Targeting the CD146/Galectin-9 axis protects the integrity of the blood-brain barrier in experimental cerebral malaria. *Cell Mol Immunol* 18, 2443–2454 (2021).
 22. CHEN, Fang et al. Hippocampal Galectin-3 knockdown alleviates lipopolysaccharide-induced neurotoxicity and cognitive deficits by inhibiting TLR4/NF- κ B signaling in aged mice. *European Journal of Pharmacology*, v. 936, p. 175360, 2022.
 23. BOZA-SERRANO, A.; et al. Galectin-3 is elevated in CSF and is associated with A β deposits and tau aggregates in brain tissue in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathologica*, v. 144, n. 5, p. 843-859, 2022.
 24. YIN, Q.; et al. Pharmacological inhibition of galectin-3 ameliorates diabetes-associated cognitive impairment, oxidative stress and neuroinflammation in vivo and in vitro. *Journal of Inflammation Research*, p. 533-542, 2020.

- 
25. ZONG, D.; et al. Involvement of Galectin-3 in neurocognitive impairment in obstructive sleep apnea via regulating inflammation and oxidative stress through NLRP3. *Sleep Medicine*, v. 101, p. 1-10, 2023.
 26. VENKATRAMAN, A. et al. Galectin-3 and incident cognitive impairment in REGARDS, a cohort of blacks and whites. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, v. 4, p. 165-172, 2018.
 27. MA, S.; et al. Prevalence of mild cognitive impairment in type 2 diabetes mellitus is associated with serum galectin-3 level. *Journal of Diabetes Investigation*, v. 11, n. 5, p. 1295-1302, 2020.
 28. HASSAN, F. E.; et al. Evaluating the protective role of trimetazidine versus nano-trimetazidine in amelioration of bilateral renal ischemia/reperfusion induced neurodegeneration: Implications of ERK1/2, JNK and Galectin-3/NF- κ B/TNF- α /HMGB-1 signaling. *Tissue and Cell*, v. 85, p. 102241, 2023.
 29. CHEN, F.; et al. Hippocampal Galectin-3 knockdown alleviates lipopolysaccharide-induced neurotoxicity and cognitive deficits by inhibiting TLR4/NF- κ B signaling in aged mice. *European Journal of Pharmacology*, v. 936, p. 175360, 2022.
 30. KISS, T. et al. Galectin-1 as a marker for microglia activation in the aging brain. *Brain Research*, v. 1818, p. 148517, 2023.
 31. WANG, J.; et al. Galectin-1-secreting neural stem cells elicit long-term neuroprotection against ischemic brain injury. *Scientific reports*, v. 5, n. 1, p. 9621, 2015.
 32. PETRALIA, M. C.; et al. Transcriptomic data analysis reveals a down-expression of galectin-8 in schizophrenia hippocampus. *Brain Sciences*, v. 11, n. 8, p. 973, 2021.
 33. JANICIJEVIC, S. M.; et al. Galectin-3 mediated risk of inflammation in stable schizophrenia, with only possible secondary consequences for cognition. *World Journal of Psychiatry*, v. 12, n. 9, p. 1183, 2022.
 34. MARQUES, T. M.; et al. Cerebrospinal fluid galectin-1 levels discriminate patients with Parkinsonism from controls. *Molecular Neurobiology*, v. 56, p. 5067-5074, 2019.
 35. WANG, Q.; et al. Galectin-3 administration drives remyelination after hypoxic-ischemic induced perinatal white matter injury. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, v. 16, p. 976002, 2022.