

УДК 577.112.042.2:615.277.3:615.015.23:616-006-092.19

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-3-155-162>

Галектины: потенциальная фармакологическая мишень

Серебрякова В.А., Ваизова О.Е., Головина Е.Л., Кочубей В.В.

Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)

Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

РЕЗЮМЕ

Целью работы является рассмотрение использования ингибиторов галектина-1 и галектина-3 как потенциальных лекарственных средств противоопухолевой и антифибротической терапии.

Лекция разработана на основе анализа экспериментальных и обзорных статей, представленных в базе данных PubMed. Дана краткая характеристика строения галектинов, представлены их общепринятая классификация и особенности структурной организации углевод-распознающего домена галектина-1 и галектина-3. В основной части лекции описаны результаты исследований по разработке молекул-ингибиторов углеводной (производные или аналоги β -галактозида) и неуглеводной (на основе пептидов, производные карбоксиамида) структуры, способных взаимодействовать с галектином-1 и галектином-3.

Результаты экспериментов, выполненных на лабораторных животных и культурах опухолевых клеток, демонстрируют, что противоопухолевое действие антагонистов галектинов реализуется через подавление пролиферации, метастазирования, активацию апоптоза опухолевых клеток и модуляцию противоопухолевого иммунного ответа. Антагонисты галектина-1 и галектина-3 потенцируют действие противоопухолевых лекарственных средств и оказывают антифибротический эффект. Ряд рассмотренных соединений проходит фазу клинических исследований. Представленные в лекции данные открывают возможности для разработки и синтеза новых молекул – потенциальных ингибиторов галектина-1 и галектина-3.

Ключевые слова: галектин-1, галектин-3, ингибиторы галектина, противоопухолевый иммунитет, опухоль, фиброз

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Для цитирования: Серебрякова В.А., Ваизова О.Е., Головина Е.Л., Кочубей В.В. Галектины: потенциальная фармакологическая мишень. *Бюллетень сибирской медицины*. 2024;23(3):155–162. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-3-155-162>.

Galectins: a potential pharmacological target

Serebryakova V.A., Vaizova O.E., Golovina E.L., Kochubey V.V.

Siberian State Medical University

2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To consider the use of galectin-1 and galectin-3 inhibitors as potential pharmacological targets in antitumor and antifibrotic therapy.

The lecture includes the analysis of experimental research and review articles presented in the PubMed database. A brief description of the structure of galectins is given. Their generally accepted classification and features of the

✉ Серебрякова Валентина Александровна, serebryakova-val@mail.ru

structure of the carbohydrate recognition domain in galectin-1 and galectin-3 are presented. The main part of the lecture describes the results of research on the development of carbohydrate-based (β -galactoside derivatives or analogues) and non-carbohydrate-based (peptide-based, carboxamide derivatives) inhibitors capable of interacting with galectin-1 and galectin-3.

The results of experiments performed on animal models and tumor cell cultures demonstrate that the antitumor effect of galectin antagonists is realized through the suppression of proliferation and metastasis, activation of tumor cell apoptosis, and modulation of the antitumor immune response. Antagonists of galectin-1 and galectin-3 potentiate the effect of antitumor drugs and have an antifibrotic effect. Some of the compounds discussed in the lecture are undergoing clinical trials. The data presented in the lecture open up opportunities for the development and synthesis of new molecules of potential galectin-1 and 3 inhibitors.

Keywords: galectin-1, galectin-3, galectin inhibitors, antitumor immunity, tumor, fibrosis

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

For citation: Serebryakova V.A., Vaizova O.E., Golovina E.L., Kochubey V.V. Galectins: a potential pharmacological target. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2024;23(3):155–162. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-3-155-162>.

ВВЕДЕНИЕ

Результаты исследований молекулярных механизмов противоопухолевого иммунитета обосновывают рациональность разработки таргетных подходов терапии рака. Одной из перспективных мишеней, поддерживающих иммуносупрессивное микроокружение опухолевых клеток, являются галектины [1–7]. Галектин-опосредованные механизмы дисрегуляции иммунных реакций, способствующие опухолевому росту и метастазированию, включают угнетение активации и индукцию апоптоза *T*-лимфоцитов, экспансию популяции Foxp3⁺ *T*-регуляторных клеток и их иммуносупрессивной активности, стимуляцию дифференцировки толерогенных дендритных клеток, подавление пула естественных киллеров и поляризацию макрофагов в сторону M2-фенотипа [3, 8–11].

Участие галектинов в пролиферации фибробластов и их высокая экспрессия в тканях при фиброзе легких, печени, миокарда также позволяют рассматривать галектины в качестве мишеней антифибротической терапии [12–15]. Роль галектина-3 в активации фибробластов включает синтез коллагена I типа и снижение активности матриксных металлопротеиназ с подавлением деградации компонентов внеклеточного матрикса [12]. Избыточная экспрессия галектина-1 усиливает ангиогенез и продукцию компонентов внеклеточного матрикса через активацию пути PI3K/Akt, что приводит к образованию келоидной ткани [16].

Целью настоящей лекции является рассмотрение современного состояния проблемы разработки инги-

биторов галектина-1 и галектина-3 как потенциальных лекарственных средств противоопухолевой и антифибротической терапии.

ГАЛЕКТИНЫ

Углеводсвязывающие белки – галектины – экспрессируются широким спектром клеток, имеют ядерную, цитоплазматическую или внеклеточную локализацию и играют центральную роль в воспалении, онкогенезе, ангиогенезе и дифференцировке фибробластов. Общим структурным элементом молекул галектинов выступает домен распознавания углеводов (CRD) с высококонсервативной аминокислотной последовательностью (около 135 аминокислотных остатков), связывающий β -галактозиды в составе гликопротеиновых и гликолипидных рецепторов. В зависимости от количества и структурной организации CRD галектины классифицируют на галектины-прототипы – содержат один CRD и могут присутствовать в виде мономеров или гомодимеров (галектин-1, -2, -5, -7, -10, -11, -13, -14 и -15); галектин химерного типа – состоит из N-концевого коллагеноподобного домена и C-концевого домена, содержащего единственный CRD (галектин-3); галектины с тандемным повтором – содержат два CRD, соединенных линкерным пептидом (галектин-4, -6, -8, -9, -12) [1, 3, 10, 17–20].

Среди семейства галектинов особого внимания заслуживают галектины 1 и 3, высокая экспрессия которых ассоциирована с фиброзом и неблагоприятным прогнозом при разных видах рака – раке толстой кишки, щитовидной железы, поджелудочной железы, мочевого пузыря, желудка, почек, плоско-

клеточном раке, меланоме, лимфомах, нейробластоме [2, 10, 21–24].

Галектины специфически распознают ветви Gal-GlcNAc (LacNAc) N-гликанов, прикрепленных к гликопротеинам клеточной поверхности [19, 24]. CRD галектина-1 преимущественно распознает последовательности галактоза- β 1-4-N-ацетил-глюкозамина на N- или O-связанных гликанах [25]. CRD галектина-1 состоит из пяти субсайтов (A–E). Субсайт C высококонсервативен и является основным сайтом распознавания остатков β -галактопиранозида. В распознавании галактозной части молекул ключевое значение имеет остаток триптофана (Trp68), устанавливающий гидрофобные взаимодействия между ароматическим кольцом и СН-группами галактозы. Специфические водородные связи устанавливаются между гидроксильными группами углеводного лиганда и аминокислотными остатками (His44, Arg48, Asn46, Asn61 и Glu71) субсайтов C и D [26, 27]. CRD галектина-3 состоит из восьми аминокислот – Arg144, His158, Asn160, Arg162, Asn174, Trp181, Glu184 и Arg186, обуславливающих его взаимодействие с углеводами. Взаимодействие галектина-3 с природными дисахаридными лигандами (Lac/LacNAc) осуществляется посредством водородных связей и взаимодействий Ван-дер-Ваальса. Водородные связи устанавливаются между OH-группами галектина (C-4 и C-6) и Glc/GlcNAc (C-3) через His158, Asn160, Arg162, Glu184 и Asn174, силы Ван-дер-Ваальса связывают остатки галектина и Glc/GlcNAc через Trp181 и Arg186 [28, 29].

Иммунорегуляторная активность вне- и внутриклеточных галектинов указывает на возможность разработки терапевтических подходов, основанных на устранении эффектов этих молекул путем изменения их экспрессии или прямой блокады с помощью специфических молекул-ингибиторов.

ИНГИБИТОРЫ ГАЛЕКТИНОВ

Исследования по разработке потенциальных ингибиторов – разных подтипов галектинов – направлены на получение селективных соединений с высокой биодоступностью [17]. Основными условиями перспективности синтезируемых молекул являются: высокое сродство к галектину-мишени (значения константы диссоциации (K_d) в низком наномолярном диапазоне, способность к конкуренции с эндогенными лигандами в биологически значимых концентрациях), селективность в отношении различных доменов распознавания углеводов галектина-мишени, возможность поглощения клетками и стабильность в биологических средах [30].

Большинство известных антагонистов галектина являются гликомиметиками и представляют собой

производные или аналоги β -галактозида, нацеленные на канонический сайт связывания углеводов галектинов. К ним относятся арил-O- и S-галактозиды и лактозиды, триазолы и изоксазолы на основе углеводов, O-галактозилалдоксимы, фенилтио- β -d-галактопиранозидные аналоги, производные тиоуреидо-N-ацетиллактозамина, талозиды и различные соединения на основе многовалентных сахаров [31–33]. Моноклональные антитела, полимеры на основе галактозы, синтетические многовалентные и малые лиганды, как правило, обладают низким аффинитетом и ограниченной биодоступностью при введении внутрь [17].

В.А. Salameh и соавт. удалось синтезировать коллекцию стабильных 3-(1H-[1,2,3]-триазол-1-ил)-1-тио-галактозидов, содержащую ингибиторы галектина-3 ($K_d = 107$ мкМ), сопоставимые по силе эффекта с естественными дисахаридными ингибиторами – лактозой и N-ацетиллактозамином [34]. Известно, что полярность молекулам тиодигалактозидов придает гидроксильные группы. Замена или удаление любой гидроксильной группы, не участвующей во взаимодействии с галектином-3, может повысить сродство к лиганду и биодоступность при пероральном приеме [35].

В перевиваемой модели меланомы (культура клеток меланомы B16/F10) и ортотопической модели опухоли молочной железы (линия клеток опухоли молочной железы 4T1) внутриопухолевое введение тиодигалактозида сопровождалось увеличением числа CD8⁺-Т-лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль, уменьшением количества CD31⁺-эндотелиальных и пролиферации опухолевых клеток [21, 36]. Установлено, что тиодигалактозид ингибирует антиоксидантный защитный эффект галектина-1 на индуцированный пероксидом водорода апоптоз эндотелиальных клеток [36].

К. Peterson и соавт. синтезировали фторированные производные фенилтриазолилтиодигалактозида и изучили их ингибирующее действие на галектины 1 и 3. Симметрично замещенные фенилтриазолилтиодигалактозиды показали значительную аффинность к галектину-3 (K_d до 1–2 нМ), асимметричные тиодигалактозиды, содержащие один трифторфенилтриазольный и один кумарильный фрагменты, продемонстрировали сильное сродство ($K_d = 7,5$ нМ) и в 46 раз более высокую селективность в отношении галектина-3 по сравнению с галектином-1 [37].

В эксперименте на ксенотрансплантатах сингенной модели аденокарциномы легкого мышей линии C57/Bl/6 было показано, что пероральное введение низкомолекулярного ингибитора галектина-3 GB1107 (3,4-дихлорфенил-3-дезоксигалакто-3-4 (3,

4, 5-трифторфенил)-1H-1, 2, 3-триазол-1-ил]-1-тио- α -D-галактопиранозид) подавляет рост аденокарциномы и блокирует метастазирование. Соединение GB1107 способствовало поляризации макрофагов опухолевой стромы в сторону фенотипа M1 и инфильтрации опухолевой ткани CD8⁺T-клетками. Дополнительная блокада PD-L1 (лиганда программируемой смерти опухолевых клеток) моноклональными антителами способствовала повышению экспрессии IFN γ , гранзима B, перфорина 1, Fas-лиганда цитотоксическими CD8⁺T-лимфоцитами и апоптозу опухолевых клеток, оцениваемому по увеличению экспрессии каспазы-3 [22].

F. Nogue и соавт. с использованием метода спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР) оценили K_d трех симметричных производных тиодигалактозида – бис-(β -D-галактопиранозил)-сульфана, модифицированного различными ароматическими заместителями. Согласно полученным результатам, бис-{3-O-[(нафталин-2-ил)метил]- β -D-галактопиранозил}-сульфан, бис-{3-O-[(хинолин-2-ил)метил]- β -D-галактопиранозил}-сульфан и бис-(3-O-бензил- β -D-галактопиранозил)-сульфан связываются с галектином-3 в 94, 30 и 24 раза сильнее, чем эталонное соединение – бис-(β -D-галактопиранозил)-сульфан. Авторы указывают на ключевое значение катион- π -взаимодействий в связывании производных аралкилтиодигалактозидов с лигандом [38].

D. Vrbata и соавт. синтезировали многовалентные аналоги ингибиторов C-3 арилзамещенных тиодигалактозидов на основе N-(2-гидроксипропил) метакриламида. Методами иммуноферментного анализа и бислойной интерферометрии было отобрано четыре соединения – с замещением 4-ацетофенила, 4-цианофенила, 4-фторфенила и тиофен-3-ила, обладающие высоким аффинитетом к галектину-3. Эксперименты на культурах опухолевых клеток показали, что наибольшую антипролиферативную, антимиграционную, антиангиогенную и иммунопротекторную активность продемонстрировал цианофенилзамещенный гликополимер [6].

Установлено, что 1,4-дизамещенные триазолы являются высокоаффинными ингибиторами галектина-3. Конформационный анализ 1,4-ди- и 1,4,5-тризамещенных галактозных C3-триазолов показал, что триазольный C5-заместитель интерферирует с белками галектина и тем самым обуславливает их меньший аффинитет по сравнению с соответствующими 1,4-дизамещенными триазолами. Введение двух 1,4-дизамещенных триазольных фрагментов в тиодигалактозид сопровождается уменьшением его сродства к галектину-3 [39].

В работе M.F. Marchiori и соавт. с применением технологии поверхностного плазмонного резонанса (surface plasmon resonance, SPR) установлено, что синтетические гликоконъюгаты – метил 3-O-метил-[(3-фенил)-2-пропан-1-оил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил]- α -d-галактопиранозид и метил 3-O-метил-[(6-аминогексан-2-оил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]- α -d-галактопиранозид с высокой аффинностью ($K_d = 7,96$ мкМ и $K_d = 4,56$ мкМ соответственно) связываются с галектином-3 через специфические катион- π (Arg144) и ионные (Asp148) взаимодействия. Гликоконъюгат метил-{1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-[2-(2-этокси)этокси]этил-4-O-(β -d-галактопиранозил)- β -d-глюкопиранозид}-4-O-(β -d-галактопиранозил)- β -d-глюкопиранозид, соединяя два независимых CRD галектина-3 и создавая нековалентную поперечную связь между двумя мономерами, достигает субмикромольного сродства к галектину-3 ($K_{d1} = 0,15$ мкМ и $K_{d2} = 19$ мкМ) [28].

J. Stegmaуr и соавт. провели оценку абсорбции синтезированных ранее ингибиторов галектина-3 – производного 1H-1,2,3-триазол-1-илтиодигалактозида и производного α -D-галактопиранозида *in vitro* на культуре клеток аденокарциномы толстого кишечника (Caco-2). Авторы показали, что производное 1H-1,2,3-триазол-1-илтиодигалактозида поглощается клетками незначительно и, вероятно, оказывает действие во внеклеточном компартменте. Производное α -D-галактопиранозида характеризуется высокой проницаемостью через клеточные мембраны [30]. Модификация молекул гликомиметиков путем введения бензильных заместителей в 3-гидроксильные группы β -d-галактопиранозил-(1 \rightarrow 1)-тио- β -d-галактопиранозид (TDG) позволила получить соединения, подавляющие связывание галектинов-1 и 3 на поверхности клеток [40].

Относительно новый класс перспективных лекарственных структур потенциальных ингибиторов галектина-3 – 1,3-замещенных α -d-моногалактопиранозидов удалось разработать F. Zetterberg и соавт. Увеличение аффинитета молекул моносахарида к лиганду достигалось за счет комбинации взаимодействий ортогональных многополярных фторамидных, фениларгининовых, серо- π - и галогенкарбонильных связей [35]. Соединение GB1490 (галектин-1: $K_d = 0,4$ мкМ; галектин-3: $K_d = 2,7$ мкМ) – ингибитор галектина-1, полученное путем замены шестичленных арилтриазолильных заместителей в молекуле α -d-тиогалактозида, препятствует индуцированному галектином-1 апоптозу клеток линии Jurkat и в эксперименте на мышах обладает высокой биодоступностью ($F\% > 99\%$) при приеме внутрь [41].

Высокий аффинитет к галектину-3 продемонстрировали дважды 3-О-кумарилметилзамещенные тиодигалактозиды на модели блеомицин-индуцированного фиброза легких у мышей [42]. Тиодигалактозиды GB0139 и GB1211, полученные на основе дизамещенных моногалактозидов и обладающие высоким сродством к галектину-3, снижают экспрессию профибротических генов в миофибробластах печени и проявляют антифибротическую активность в модели тетраклорметан-индуцированного фиброза печени и блеомицин-индуцированного фиброза легких у мышей линии C57BL/6. В настоящее время тиодигалактозид GB0139 (NCT03832946) проходит клинические испытания фазы IIb как средство лечения идиопатического легочного фиброза для ингаляционного применения. Соединение GB1211 (5-бромпиридин-3-ил-3-дезоксид-3-[4-(3,4,5-трифторфенил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио- α -*D*-галактопиранозид) проходит клинические испытания фазы IIa как потенциальное лекарственное средство терапии цирроза печени (NCT03809052) и рака (NCT05240131) [17].

M. Filipová и соавт. синтезировали мультивалентные гликополимерные ингибиторы вне- и внутриклеточного галектина-3 путем комбинации олигосахаридов, полученных из поли-LacNAc (Gal β 4GlcNAc), с сополимерами *N*-(2-гидроксипропил) метакриламида. Исследователи показали, что синтезированные гликополимеры значительно подавляют галектин-3-индуцированный апоптоз Т-лимфоцитов и миграцию опухолевых клеток при меланоме, раке толстой кишки, молочной и предстательной желез [43].

Мультивалентные гликановые лиганды, синтезированные на основе β -циклодекстрина, продемонстрировали в 153 раза более выраженный аффинитет к галектину-3 в сравнении с мономерным гликановым лигандом. Максимальное сродство к галектину-3 было установлено для семивалентного лиганда, содержащего GalNAc (Tn-антиген). Показано, что синтетические мультивалентные лиганды на основе β -циклодекстрина подавляют связывание галектина-3 с эпителиальными клетками дыхательных путей человека [44].

Типичным дисахаридным лигандом галектинов является *N*-ацетиллактозамин (LacNAc, Gal β 4GlcNAc). Исследование взаимосвязи «структура – аффинность», основанное на иммуноферментном анализе серии из 15 гликополимеров на основе *N*-(2-гидроксипропил) метакриламида с разным числом LacNAc, показало, что архитектура и тип презентации LacNAc (индивидуальный или кластеризованный на двух- или трехвалентных линкерах)

обеспечивают 300-кратное увеличение avidности к галектину-1 в сравнении с галектином-3 [45].

M. Raics и соавт. провели исследование связывания двух селенсодержащих ингибиторов галектина-3 – ди(β -*D*-галактопиранозил) селенида, в котором два галактозных кольца связаны одним атомом селена и ди(β -*D*-галактопиранозил) диселенида с диселеновой связью между двумя сахарными единицами. Методом ЯМР-спектроскопии и титрования анизотропии флуоресценции было установлено, что изучаемые соединения связываются с каноническим S-образным сайтом галектина-3. Ди(β -*D*-галактопиранозил) селенид обладает более выраженным аффинитетом к галектину-3, чем ди(β -*D*-галактопиранозил) диселенид, но более низким, чем известный ингибитор галектина-3 – тиодигалактозид [46].

Установлено, что ингибиторы галектинов способны потенцировать действие противоопухолевых лекарственных средств. Так, ингибитор галектина-3 – GCS-100 (NCT01843790) – индуцирует p53-опосредованный апоптоз клеток острого миелоидного лейкоза (линии клеток миеломы U266 и RPMI8226) и усиливает действие ВНЗ-миметиков (препаратов, ингибирующих антиапоптотические белки семейства Bcl-2 и Mcl-1, способствующие выживанию и химиорезистентности опухолевых клеток) [47]. Ингибирование галектина-3 антагонистом GCS-100 увеличивает апоптоз клеток линии аденокарциномы простаты (PC3), индуцированный цисплатином [48]. В смешанной культуре клеток острого лимфобластного лейкоза (BCP-ALL) и стромальных клеток костного мозга (OP9) ингибиторы галектина-1 и -3 – GM-CT-01 и GR-MD-02 – повышают чувствительность опухолевых клеток к винкрестину и нилотинибу, оцениваемую по подавлению пролиферации и снижению количества жизнеспособных клеток [24].

Одним из перспективных ингибиторов галектина-3 является соединение, полученное из природных углеводных полимеров, сложный полисахарид беллапектин (GR-MD-02). В перевиваемой модели саркомы (клетки MCA-205), аденокарциномы предстательной железы (клетки TRAMP-C1) и карциномы молочной железы (клетки 4T1) на мышцах линий C57BL/6 и BALB/c установлено, что беллапектин в сочетании с aOX40 (моноклональное антитело против OX40 (CD134)) более эффективно, чем при монотерапии aOX40, снижает содержание в опухолевой ткани миелоидных супрессорных клеток (myeloid derived suppressor cells, M-MDSC), пролиферацию регуляторных Foxp3⁺ CD4⁺ Т-лимфоцитов и увеличивает плотность эффекторных CD8⁺ Т-клеток, что сопровождается подавлением роста опухоли и увеличением выживаемости экспериментальных

животных [49]. В клиническом исследовании I фазы установлено, что внутривенное введение белапектина в комплексе с приемом пембролизумаба (МАТ анти-PD-1) у пациентов с метастатической меланомой и плоскоклеточным раком головы и шеи приводит к увеличению пролиферирующих активированных эффекторных CCR7⁺CD45RA⁺CD4⁺T-клеток памяти и снижению количества моноцитарных миелоидных клеток-супрессоров в крови [50].

Альтернативой антагонистам галектинов на основе углеводов являются молекулы-ингибиторы неуглеводной структуры – гетероциклические соединения, ингибиторы на основе пептидов и пептидомиметики (ОТХ008/РТХ008 и Anginex (β -pep25)) [33]. Аллостерический ингибитор галектина-1 РТХ008 подавляет агрегацию, адгезию, миграцию клеток острого лимфобластного лейкоза (early B-cell precursor ALL, ВР-ALL) и повышает их чувствительность к винкристину [51]. Ингибитор галектина-1 ОТХ008 (РТХ008) снижает рост и увеличивает оксигенацию опухолевых клеток плоскоклеточного рака гортани человека (SQ20В) в экспериментальной модели у мышей (athymic nude, *Nu/Nu*) [31], усиливает угнетающее действие сорафениба на пролиферацию клеток гепатоцеллюлярной карциномы (МНСС97L) [52]. В сочетании с химиотерапевтическим средством ирофульвеном РТХ008 вызывает регресс роста опухоли яичников, вызванный в эксперименте у мышей (athymic nude, *Nu/Nu*) путем введения линии клеток эпителиальной карциномы яичников человека (МА148) [32].

Недавно предложены новые неуглеводные соединения, связывающие С-концевые домены галектина-3 и галектина-8С – производные N-арилсульфонил-5-арилокси-индол-2-карбоксамиды – соединения Spd53 (галектин-3: $K_d = 4,12$ мкМ, галектин-8С: $K_d = 6,04$ мкМ) и Spd57 (галектин-3: $K_d = 12,8$ мкМ, галектин-8С: $K_d = 2,06$ мкМ). Методом молекулярного докинга установлено, что аминокислоты Arg144 галектина-3 и Ser213 галектина-8С способствуют повышению селективности [5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Участие галектинов в процессе опухолевой трансформации клеток, метастазировании, стимуляции ангиогенеза и подавлении реакций противоопухолевого иммунитета позволяет рассматривать эти углеводсвязывающие белки как многофункциональные мишени для терапии онкологических заболеваний. Результаты многочисленных исследований по оценке влияния молекул разной структуры на галектин-опосредованные эффекты указывают на перспективность работ в направлении разработки селективных

антагонистов отдельных представителей семейства галектинов и рациональность их совместного применения с противоопухолевыми препаратами с целью усиления химиотерапевтического эффекта. Высокий риск фиброза тканей разной локализации, ассоциированный с повышением экспрессии галектина-1 и -3, свидетельствует о возможности модулирующего влияния на пролиферацию фибробластов путем устранения эффектов галектинов с помощью антагонистов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Kandel S., Adhikary P., Li G., Cheng K. The TIM3/Gal9 signaling pathway: An emerging target for cancer immunotherapy. *Cancer Lett.* 2021;510:67–78. DOI: 10.1016/j.canlet.2021.04.011.
2. Laderach D.J., Compagno D. Unraveling how tumor-derived galectins contribute to anti-cancer immunity failure. *Cancers (Basel)*. 2021;13(18):4529. DOI: 10.3390/cancers13184529.
3. Hattori T. Galectins: their network and roles in infection/immunity/tumor growth control 2021. *Biomolecules*. 2022;12(9):1255. DOI: 10.3390/biom12091255.
4. Mariño K.V., Cagnoni A.J., Croci D.O., Rabinovich G.A. Targeting galectin-driven regulatory circuits in cancer and fibrosis. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2023;22(4):295–316. DOI: 10.1038/s41573-023-00636-2.
5. Zhang H., Wang X., Wan Y., Liu L., Zhou J., Li P. et al. Discovery of N-arylsulfonyl-indole-2-carboxamide derivatives as galectin-3 and galectin-8 C-terminal domain inhibitors. *ACS Med. Chem. Lett.* 2023;14(9):1257–1265. DOI: 10.1021/acsmchemlett.3c00261.
6. Vrbata D., Filipová M., Tavares M.R., Červený J., Vlachová M., Šírová M. et al. Glycopolymers decorated with 3-O-Substituted thiodigalactosides as potent multivalent inhibitors of galectin-3. *J. Med. Chem.* 2022;65(5):3866–3878. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.1c01625.
7. Elliott W.Jr., Tsung A.J., Guda M.R., Velpula K.K. Galectin inhibitors and nanoparticles as a novel therapeutic strategy for glioblastoma multiforme. *Am. J. Cancer. Res.* 2024;14(2):774–795. DOI: 10.62347/MKIV1986.
8. Thijssen V.L., Rabinovich G.A., Griffioen A.W. Vascular galectins: regulators of tumor progression and targets for cancer therapy. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2013;24(6):547–558. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2013.07.003.
9. Cerliani J.P., Dalotto-Moreno T., Compagno D., Dergan-Dylon L.S., Laderach D.J., Gentilini L. et al. Study of galectins in tumor immunity: strategies and methods. *Methods Mol. Biol.* 2015; 1207: 249–268. DOI: 10.1007/978-1-4939-1396-1_16.
10. Elola M.T., Ferragut F., Méndez-Huergo S.P., Croci D.O., Bracalente C., Rabinovich G.A. Galectins: Multitask signaling molecules linking fibroblast, endothelial and immune cell programs in the tumor microenvironment. *Cell. Immunol.* 2018;333:34–45. DOI: 10.1016/j.cellimm.2018.03.008.
11. Li J., Pan Y., Yang J., Wang J., Jiang Q., Dou H. et al. Tumor necrosis factor- α -primed mesenchymal stem cell-derived exosomes promote M2 macrophage polarization via Galectin-1 and modify intrauterine adhesion on a novel murine

- model. *Front. Immunol.* 2022;13:945234. DOI: 10.3389/fimmu.2022.945234.
12. Blanda V., Bracale U.M., Di Taranto M.D., Fortunato G. Galectin-3 in cardiovascular diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(23):9232. DOI: 10.3390/ijms21239232.
 13. Hirani N., MacKinnon A.C., Nicol L., Ford P., Schambye H., Pedersen A. et al. Target inhibition of galectin-3 by inhaled TD139 in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2021;57(5):2002559. DOI: 10.1183/13993003.02559-2020.
 14. Mathur T., Singh I. Novel approaches for the treatment of pulmonary fibrosis with emphasis on the role of galectin-3 inhibitors as a potential therapeutic approach. *Curr. Drug. Res. Rev.* 2023. DOI: 10.2174/0125899775269970231218100959.
 15. Sherpa M.D., Sonkawade S.D., Jonnala V., Pokharel S., Khazaeli M., Yatsynovich Y. et al. Galectin-3 is associated with cardiac fibrosis and an increased risk of sudden death. *Cells.* 2023;12(9):1218. DOI: 10.3390/cells12091218.
 16. Hermenean A., Oatis D., Herman H., Ciceu A., D'Amico G., Trotta M.C. Galectin 1-A key player between tissue repair and fibrosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(10):5548. DOI: 10.3390/ijms23105548.
 17. Zetterberg F.R., MacKinnon A., Brimert T., Gravelle L., Johnsson R.E., Kahl-Knutson B. et al. Discovery and optimization of the first highly effective and orally available galectin-3 inhibitors for treatment of fibrotic disease. *J. Med. Chem.* 2022;65(19):12626–12638. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.2c00660.
 18. Dimitrijevic Stojanovic M., Stojanovic B., Radosavljevic I., Kovacevic V., Jovanovic I., Stojanovic B.S. et al. Galectin-3's complex interactions in pancreatic ductal adenocarcinoma: from cellular signaling to therapeutic potential. *Biomolecules.* 2023;13(10):1500. DOI: 10.3390/biom13101500.
 19. Liu F.T., Stowell S.R. The role of galectins in immunity and infection. *Nat. Rev. Immunol.* 2023;23(8):479–494. DOI: 10.1038/s41577-022-00829-7.
 20. Pinho S.S., Alves I., Gaifem J., Rabinovich G.A. Immune regulatory networks coordinated by glycans and glycan-binding proteins in autoimmunity and infection. *Cell. Mol. Immunol.* 2023;20(10):1101–1113. DOI: 10.1038/s41423-023-01074-1.
 21. Cedeno-Laurent F., Dimitroff C.J. Galectins and their ligands: negative regulators of anti-tumor immunity. *Glycoconj. J.* 2012;29(8–9):619–25. DOI: 10.1007/s10719-012-9379-0.
 22. Vuong L., Kouverianou E., Rooney C.M., McHugh B.J., Howie S.E.M., Gregory C.D. et al. An orally active galectin-3 antagonist inhibits lung adenocarcinoma growth and augments response to PD-L1 blockade. *Cancer Res.* 2019;79(7):1480–1492. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-18-2244.
 23. Goud N.S., Bhattacharya A. Human galectin-1 in multiple cancers: a privileged molecular target in oncology. *Mini Rev. Med. Chem.* 2021;21(15):2169–2186. DOI: 10.2174/1389557521666210217093815.
 24. Fei F., Zhang M., Tarighat S.S., Joo E.J., Yang L., Heisterkamp N. Galectin-1 and galectin-3 in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(22):14359. DOI: 10.3390/ijms232214359.
 25. Pasmatzis E., Papadionysiou C., Monastirli A., Badavanis G., Tsambaos D. Galectin 1 in dermatology: current knowledge and perspectives. *Acta. Dermatovenerol. Alp. Pannonica. Adriat.* 2019;28(1):27–31. DOI: 10.15570/actaapa.2019.6
 26. Porciúncula-González C., Cagnoni A.J., Fontana C., Mariño K.V., Saenz-Méndez P., Giacomini C. et al. Structural insights in galectin-1-glycan recognition: Relevance of the glycosidic linkage and the N-acetylation pattern of sugar moieties. *Bioorg. Med. Chem.* 2021;44:116309. DOI: 10.1016/j.bmc.2021.116309.
 27. Massaro M., Cagnoni A.J., Medrano F.J., Pérez-Sáez J.M., Abdullayev S., Belkhadem K. et al. Selective modifications of lactose and N-acetylglucosamine with sulfate and aromatic bulky groups unveil unique structural insights in galectin-1-ligand recognition. *Bioorg. Med. Chem.* 2023;94:117480. DOI: 10.1016/j.bmc.2023.117480.
 28. Marchiori M.F., Souto D.E., Bortot L.O., Pereira J.F., Kubota L.T., Cummings R.D. et al. Synthetic 1,2,3-triazole-linked glycoconjugates bind with high affinity to human galectin-3. *Bioorg. Med. Chem.* 2015;23(13):3414–3425. DOI: 10.1016/j.bmc.2015.04.044.
 29. Campo V.L., Marchiori M.F., Rodriguez L.C., Dias-Baruffi M. Synthetic glycoconjugate inhibitors of tumor galectin-3: updated information. *Glycoconj. J.* 2016;33(6):853–876. DOI: 10.1007/s10719-016-9721-z
 30. Stegmayr J., Zetterberg F., Carlsson M.C., Huang X., Sharma G., Kahl-Knutson B. et al. Extracellular and intracellular small-molecule galectin-3 inhibitors. *Sci. Rep.* 2019;9(1):2186. DOI: 10.1038/s41598-019-38497-8.
 31. Koonce N.A., Griffin R.J., Dings R.P.M. Galectin-1 inhibitor OTX008 induces tumor vessel normalization and tumor growth inhibition in human head and neck squamous cell carcinoma models. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18(12):2671. DOI: 10.3390/ijms18122671.
 32. Dings R.P.M., Miller M.C., Griffin R.J., Mayo K.H. Galectins as molecular targets for therapeutic intervention. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(3):905. DOI: 10.3390/ijms19030905.
 33. Martin-Saldaña S., Chevalier M.T., Pandit A. Therapeutic potential of targeting galectins – A biomaterials-focused perspective. *Biomaterials.* 2022;286:121585. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2022.121585.
 34. Salameh B.A., Leffler H., Nilsson U.J. 3-(1,2,3-Triazol-1-yl)-1-thio-galactosides as small, efficient, and hydrolytically stable inhibitors of galectin-3. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005;15(14):3344–3346. DOI: 10.1016/j.bmc.2005.05.084.
 35. Zetterberg F.R., Peterson K., Johnsson R.E., Brimert T., Håkansson M., Logan D.T. et al. Monosaccharide derivatives with low-nanomolar lectin affinity and high selectivity based on combined fluorine-amide, phenyl-arginine, sulfur- π , and halogen bond interactions. *Chem. Med. Chem.* 2018;13(2):133–137. DOI: 10.1002/cmdc.201700744.
 36. Ito K., Scott S.A., Cutler S., Dong L.F., Neuzil J., Blanchard H. et al. Thiodigalactoside inhibits murine cancers by concurrently blocking effects of galectin-1 on immune dysregulation, angiogenesis and protection against oxidative stress. *Angiogenesis.* 2011;14(3):293–307. DOI: 10.1007/s10456-011-9213-5.
 37. Peterson K., Kumar R., Stenström O., Verma P., Verma P.R., Håkansson M. et al. Systematic tuning of fluoro-galectin-3 interactions provides thiodigalactoside derivatives with single-digit nM affinity and high selectivity. *J. Med.*

- Chem.* 2018;61(3):1164–1175. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.7b01626.
38. Hőgye F., Farkas L.B., Balogh Á.K., Szilágyi L., Alnukari S., Bajza I. et al. Saturation transfer difference NMR and molecular docking interaction study of aralkyl-thiodigalactosides as potential inhibitors of the human-galactin-3 protein. *Int. J. Mol. Sci.* 2024;25(3):1742. DOI: 10.3390/ijms25031742.
39. Salameh B.A., Cumpstey I., Sundin A., Leffler H., Nilsson U.J. 1H-1,2,3-triazol-1-yl thiodigalactoside derivatives as high affinity galactin-3 inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* 2010;18(14):5367–5378. DOI: 10.1016/j.bmc.2010.05.040.
40. Vašíček T., Spiwok V., Červený J., Petrásková L., Bumba L., Vrbata D. et al. Regioselective 3-O-substitution of unprotected thiodigalactosides: direct route to galactin inhibitors. *Chemistry.* 2020;26(43):9620–9631. DOI: 10.1002/chem.202002084.
41. Zetterberg F.R., Diehl C., Håkansson M., Kahl-Knutson B., Leffler H., Nilsson U.J. et al. Discovery of selective and orally available galactin-1 inhibitors. *J. Med. Chem.* 2023;66(24):16980–16990. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.3c01787.
42. Rajput V.K., MacKinnon A., Mandal S., Collins P., Blanchard H., Leffler H. et al. A selective galactose-coumarin-derived galactin-3 inhibitor demonstrates involvement of galactin-3-glycan interactions in a pulmonary fibrosis model. *J. Med. Chem.* 2016;59(17):8141–8147. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.6b00957.
43. Filipová M., Bojarová P., Rodrigues Tavares M., Bumba L., Elling L., Chytil P. et al. Glycopolymers for efficient inhibition of TILymphocyte apoptosis and tumor cell migration. *Biomacromolecules.* 2020;21(8):3122–3133. DOI: 10.1021/acs.biomac.0c00515.
44. Ou C., Li C., Feng C., Tong X., Vasta G.R., Wang L.X. Synthesis, binding affinity, and inhibitory capacity of cyclodextrin-based multivalent glycan ligands for human galactin-3. *Bioorg. Med. Chem.* 2022 72:116974. DOI: 10.1016/j.bmc.2022.116974.
45. Tavares M.R., Bláhová M., Sedláková L., Elling L., Pelantová H., Konefał R. et al. High-affinity N-(2-Hydroxypropyl)methacrylamide copolymers with tailored N-acetylglucosamine presentation discriminate between galectins. *Biomacromolecules.* 2020;21(2):641–652. DOI: 10.1021/acs.biomac.9b01370.
46. Raics M., Balogh Á.K., Kishor C., Timári I., Medrano F.J., Romero A. et al. Investigation of the molecular details of the interactions of selenoglycosides and human galactin-3. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(5):2494. DOI: 10.3390/ijms23052494.
47. Ruvolo P.P., Ruvolo V.R., Benton C.B., AlRawi A., Burks J.K., Schober W. et al. Combination of galactin inhibitor GCS-100 and BH3 mimetics eliminates both p53 wild type and p53 null AML cells. *Biochim. Biophys. Acta.* 2016;1863(4):562–571. DOI: 10.1016/j.bbamer.2015.12.008.
48. Wang Y., Nangia-Makker P., Balan V., Hogan V., Raz A. Calpain activation through galactin-3 inhibition sensitizes prostate cancer cells to cisplatin treatment. *Cell. Death. Dis.* 2010;1(11):e101. DOI: 10.1038/cddis.2010.79.
49. Sturgill E.R., Rolig A.S., Linch S.N., Mick C., Kasiewicz M.J., Sun Z. et al. Galactin-3 inhibition with belapectin combined with anti-OX40 therapy reprograms the tumor microenvironment to favor anti-tumor immunity. *Oncoimmunology.* 2021;10(1):1892265. DOI: 10.1080/2162402X.2021.1892265.
50. Curti B.D., Koguchi Y., Leidner R.S., Rolig A.S., Sturgill E.R., Sun Z. et al. Enhancing clinical and immunological effects of anti-PD-1 with belapectin, a galactin-3 inhibitor. *J. Immunother. Cancer.* 2021;9(4):e002371. DOI: 10.1136/jitc-2021-002371.
51. Paz H., Joo E.J., Chou C.H., Fei F., Mayo K.H., Abdel-Azim H. et al. Treatment of B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia with the Galactin-1 inhibitor PTX008. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2018;37(1):67. DOI: 10.1186/s13046-018-0721-7.
52. Leung Z., Ko F.C.F., Tey S.K., Kwong E.M.L., Mao X., Liu B.H.M. et al. Galactin-1 promotes hepatocellular carcinoma and the combined therapeutic effect of OTX008 galactin-1 inhibitor and sorafenib in tumor cells. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2019;38(1):423. DOI: 10.1186/s13046-019-1402-x.

Информация об авторах

Серебрякова Валентина Александровна – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры фармакологии СибГМУ, г. Томск, serebryakova-val@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7078-4988>.

Ваизова Ольга Евгеньевна – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры фармакологии СибГМУ, г. Томск, vaizova@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4083-976X>

Головина Евгения Леонидовна – канд. мед. наук, доцент кафедры фармакологии СибГМУ, г. Томск, golovina.el@ssmu.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6132-9617>

Кочубей Вероника Владимировна – студентка, педиатрический факультет, СибГМУ, г. Томск, veronica.kochubey@gmail.com, <http://orcid.org/0009-0003-8743-5022>

(✉) **Серебрякова Валентина Александровна**, serebryakova-val@mail.ru

Поступила в редакцию 15.03.2024;
одобрена после рецензирования 20.04.2024;
принята к публикации 25.04.2024