

Význam stanovení galektinu 3 jako ukazatele myokardiální fibrózy v klinické kardiologii

Filip Málek

Kardiovaskulární centrum Nemocnice Na Homolce Praha, přednosta prim. MUDr. Ivo Skalský, MBA

Souhrn

Galektin 3 je protein secernovaný aktivovanými makrofágy a hraje důležitou úlohu v rozvoji fibrózy při tkáňovém poškození. Experimentální práce prokázaly zvýšenou koncentraci galektinu 3 u srdeční hypertrofie a v modelech srdečního selhání. Galektin 3 byl identifikován v řadě klinických studií jako biomarker kardiovaskulárních onemocnění v oblasti diagnostiky, stratifikace rizika, odpovědi na terapii a krátkodobé i dlouhodobé prognózy. Zejména byl prokázán aditivní prognostický význam stanovení galektinu 3 spolu s NT-proBNP u akutního a chronického srdečního selhání.

Klíčová slova: galektin 3 – myofibróza – předpověď prognózy – srdeční selhání

Impact of galectin 3 as myofibrosis marker in clinical cardiology

Summary

Galectin 3 is a protein secreted by activated macrophages and has a role in development of fibrosis in injured tissues. Experimental studies showed increased galectin 3 secretion in the context of cardiac hypertrophy and heart failure models. Several clinical studies identified galectin 3 to be a biomarker of cardiovascular diseases in the field of diagnosis, risk stratification, monitoring therapy response and predicting short-term and long-term prognosis. Particularly, the additional prognostic information of galectin 3 as assessed together with NT-proBNP was established in acute and chronic heart failure.

Key words: galectin 3 – heart failure – myofibrosis – outcome prediction

Úvod

Chronické srdeční selhání (CHSS) představuje závažný a narůstající medicínský problém. Podkladem srdečního selhání je podle současných poznatků komplex genetikých, neurohumorálních, biochemických a zánětlivých změn, které postihují jak kardiomyocyty, tak srdeční intersticiu. Stoupá proto klinický význam řady enzymů, hormonů, dalších biologických látek a ostatních ukazatelů srdečního přetížení, dysfunkce a myokardiálního poškození, které se u CHSS objevují ve zvýšené koncentraci v krvi nemocných a které jsou označovány jako biomarkery. Tyto biomarkery přispívají významnou měrou k posouzení a zhodnocení patogeneze srdečního selhání, identifikaci jedinců s vysokým rizikem rozvoje srdečního selhání, při stanovení diagnózy CHSS a monitoraci optimální terapie. Nejrozšířenější klinické uplatnění našly biomarkery ze skupiny natriuretických peptidů: B-natriuretický peptid (BNP) a N-terminální fragment prohormonu B-natriuretického peptidu (NT-proBNP), které jsou již rutinně používány k diagnostice srdečního selhání, diferenciální diagnostice akutní dušnosti, stratifikaci rizika nemocných v preklinických stádiích srdečního selhání a u nemocných s již rozvinutým a pokročilým CHSS

a k posouzení optimální léčby CHSS. Výzkum přinesl poznatky o dalších biomarkerech myokardiálního zatížení, které byly identifikovány ve zvýšené koncentraci u nemocných po infarktu myokardu a u pacientů s akutním a chronickým srdečním selháním [1].

Patofyziologie myokardiální fibrózy

Kromě biomarkerů myokardiálního poškození, přetížení a remodelace byla identifikována řada působků, které jsou zapojeny do procesu myofibrózy. Srdeční tkáň se skládá z části buněčné a z extracelulární matrix. Buněčnou část z větší míry reprezentují kardiomyocyty, dále jsou přítomny buňky intersticiálního prostoru (endoteliální buňky kapilár, fibroblasty, monocyty a buňky cévních stěn koronárních tepen a žil). Fibroblasty jsou odpovědné za syntézu hlavních komponent extracelulární matrix: kolagenu I a kolagenu III. Porucha regulace syntézy nebo degradace extracelulární matrix je spojena s rizikem rozvoje srdeční dysfunkce a srdečního selhání. Příkladem takové poruchy je srdeční remodelace při arteriální hypertenzi [2,3]. Tlakové zatížení při hypertenzi vede kromě hypertrofie kardiomyocytů také k hyperplazii fibroblastů s nadměrnou produkcí a ukládáním

patologických forem kolagenu (zejména kolagenu I) zpočátku v perivaskulárním prostoru. Rozvoj fibrózy je proces nezávislý na rozvoji hypertrofie kardiomyocytů. Při pokračujícím tlakovém přetížení expanduje fibróza z oblasti perivaskulární do celého intersticia. Tyto patologické procesy jsou podobné u dalších stavů, které jsou spojeny zejména s aktivací systému renin-angiotenzin-aldosteron: v rámci reparativních procesů po infarktu myokardu a u srdečního selhání [4].

Mezi faktory a působky, které se v procesu srdeční fibrózy uplatňují, byl jako perspektivní diagnostický a prognostický ukazatel identifikován galektin 3 (Gal3).

Biologický význam galektinu 3

Gal3 patří do skupiny lektinů. Jedná se o proteiny, které jsou navázány na β -galaktosidázu s preferencí k laktóze a N-acetylglukosaminu. Tím se spojují přednostně s proteiny extracelulární matrix (např. s tenascinem, fibronectinem a lamininem). Syntéza Gal3 byla prokázána v řadě buněk: neutrofilů, makrofágů, žírné buňky, fibroblasty, osteoklasty, ale také buňky plicní tkáně, žaludku, tlustého střeva, dělohy a varlů jsou schopny Gal3 secernovat. Vazba Gal3 na specifické proteiny je zprostředkována sacharidovou rozpoznávací doménou (carbohydrate recognition domain – CRD) a doménou podobnou kolagenu [5,6]. V cirkulaci má Gal3 řadu apokrinních a parakrinních aktivit. Gal3 aktivuje makrofágy a T-buňky, indukuje apoptózu a angiogenezi. V závislosti na typu buněk pak Gal3 inhibuje nebo naopak indukuje buněčný růst a diferenciaci [7]. Gal3 hraje rovněž důležitou úlohu v obraně organismu proti patogenům, zesiluje chemotaktické signály pro makrofágy a monocyty, přímo reaguje s látkami na povrchu patogenů (např. *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*) [8,9].

V myokardu se vyskytuje Gal3 v zanedbatelném množství v kardiomyocytech, vysoké množství je produkováno srdečními fibroblasty [10]. Zvýšená regulace Gal3 mRNA v myokardu laboratorních zvířat s renin-dependentní hypertenzí a u zvířat s rozvojem srdečního selhání [11]. Experimentální práce se zvířecími modely prokázaly, že Gal3 by mohl být biomarkerem procesu myokardiální fibrózy a remodelace [12].

Profibrotický efekt Gal3 byl prokázán u dalších experimentálně navozených chorob a chorobných procesů: u jaterní fibrózy a u progresivní renální fibrózy [13–15]. Dále byly vyšší koncentrace Gal3 prokázány u lidí s těmito patologickými procesy: s jaterní cirhózou, idiopatickou plicní fibrózou, chronickou pankreatitidou a srdeční fibrózou [16,17].

V současné době máme dostatek důkazů pro to, že Gal3 je významným biomarkerem srdečního selhání [18].

Význam stanovení galektinu 3 v klinické praxi

Gal3 byl identifikován v řadě klinických studií jako biomarker kardiovaskulárních onemocnění v oblasti diagnostiky, stratifikace rizika, odpovědi na terapii a předpovědi krátkodobé i dlouhodobé prognózy.

Ukazuje se, že v případě diagnózy srdečního selhání má Gal3 menší výpovědní hodnotu než stanovení koncentrace natriuretických peptidů. Koncentrace NT-proBNP měly vyšší specifitu a senzitivitu pro diagnózu srdečního selhání u pacientů s akutní dušností než koncentrace Gal3, ačkoli koncentrace Gal3 byly významně vyšší u pacientů se srdečním selháním než u jedinců bez srdečního selhání. Vyšší koncentrace Gal3 však byly významným a nezávislým ukazatelem 60denní mortality (poměr rizika – odds ratio 10,3; $p < 0,01$) a kombinace úmrtí a opakovaného srdečního selhání během následujících 60 dnů (odds ratio 14,3; $p < 0,001$). Tato práce prokázala významný fakt: kombinace zvýšené koncentrace NT-proBNP a Gal3 byla významnější pro předpověď rizika úmrtí než zvýšení koncentrace pouze jednoho z těchto dvou působků [19].

Využití stanovení koncentrace Gal3 v prognostické stratifikaci pacientů a při hodnocení efektu specifické terapie je možné uvést na příkladu subanalýzy studií CORONA a studie CARE-HF [20,21]. Ve studii CORONA byl u pacientů s koncentrací Gal3 pod hranici mediánu efekt terapie na snížení rizika kardiovaskulárních příhod při terapii rosuvastatinem významně vyšší než u pacientů s koncentrací Gal3 vyšší než medián. Rozdíl ve výskytu příhod byl 30,4 % ve srovnání s placebovou skupinou ($p = 0,019$). Naopak, u pacientů s koncentrací Gal3 vyšší než medián nebyl rozdíl mezi skupinou léčbou rosuvastatinem a placebovou skupinou [22]. Zvýšené koncentrace Gal3 a dalších ukazatelů myofibrózy byly ve studii CARE-HF spojeny s rizikem pozdějších kardiovaskulárních příhod, avšak nepředpovídaly pozitivní efekt srdeční resynchronizační léčby [23].

Význam stanovení Gal3 v krátkodobé prognóze u nemocných s akutní dušností byl součástí cíle studie PRIDE. Stanovení NT-proBNP mělo větší význam pro stanovení diagnózy srdečního selhání, koncentrace Gal3 však měly větší výpovědní hodnotu pro krátkodobou prognózu [24]. Dlouhodobý prognostický význam stanovení Gal3 byl součástí plánu např. studií COACH a DEAL-HF [25,26]. Konkrétně ve studii DEAL-HF prokázali Lok et al u souboru 232 pacientů s chronickým srdečním selháním (96 % nemocných bylo ve třídě NYHA III), že koncentrace Gal3 byla významným ukazatelem rizika úmrtí bez ohledu na věk, pohlaví, pokročilost srdečního selhání a funkce ledvin. Přitom koncentrace Gal3 byla nezávislá na ejekční frakci levé komory a na etiologii srdeční dysfunkce [27].

Z výsledků výše uvedených vědeckých důkazů vyplývá, že Gal3 je významným prognostickým ukazatelem u srdečního selhání nejen u pacientů se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí levé komory, ale i u nemocných se srdečním selháním a zachovalou EF LK [28].

Galektin 3 v epidemiologických studiích

Vztah mezi Gal3, rizikovými faktory kardiovaskulárních onemocnění a předpovědní hodnotou Gal3 pro kardiovaskulární a celkovou mortalitu byl předmětem studie

PREVEND (the Prevention of Renal and Vascular end stage disease trial). Studie zahrnovala soubor téměř 8 000 jedinců z obecné populace, kteří byli sledováni po dobu 10 let [29]. Plazmatické koncentrace Gal3 byly vyšetřeny na začátku sledování. Koncentrace Gal3 korelovaly s věkem a dále s body mass indexem, úrovní krevního tlaku, koncentrací lipidů a funkcí ledvin, tyto vztahy byly výrazněji vyjádřeny u žen. Gal3 byl nezávislým ukazatelem celkové mortality, ale ne kardi-ovaskulární mortality nebo rizika úmrtí na nádorová onemocnění.

Další významnou epidemiologickou studií Gal3 byla studie potomků Framinghamské studie (Framingham Offspring Cohort), která zahrnovala 3 353 jedinců [30]. Sledování souboru začalo v roce 1971. Koncentrace Gal3 byly měřeny v letech 1995–1998. Cílem studie bylo zjistit význam stanovení Gal3 pro předpověď rizika nového srdečního selhání u běžné populace. Koncentrace Gal3 korelovaly s masou levé komory (hodnocené echokardiograficky). Vyšší koncentrace Gal3 byly spojeny se zvýšeným rizikem vzniku nového srdečního selhání u zdravých jedinců při průměrné době sledování 11 let (poměr rizik – hazard ratio HR = 1,28; $p < 0,0001$). Koncentrace Gal3 byly rovněž spojeny s celkovou mortalitou (HR 1,15; $p = 0,01$).

Závěr

Preklinické, epidemiologické i klinické studie ukázaly, že Gal3 jako ukazatel myofibrózy může být hodnocen jako významný parametr srdečního selhání. Zvýšená produkce Gal3 byla prokázána u zvířecích modelů renin-dependentní hypertenze, zejména u zvířat s progresí hypertenze do srdečního selhání. V případě diagnostiky časných stadií srdečního selhání v klinické praxi a v diferenciální diagnostice akutní dušnosti měl Gal3 nižší senzitivitu a specifitu než koncentrace natriuretického peptidu B (NT-proBNP). Koncentrace Gal3 nekorelovaly s třídou NYHA a nepřispívaly k odlišení srdečního selhání s ischemickou nebo neischemickou etiologií srdeční dysfunkce či rozlišení srdečního selhání se sníženou nebo zachovalou ejekční frakcí levé komory. Ukazuje se také, že Gal3 nepřispívá k monitoraci efektu terapie např. u kandidátů srdeční resynchronizační léčby. Naproti tomu, velké množství studií prokázalo prognostický význam stanovení Gal3 z pohledu krátkodobého, střednědobého a dlouhodobého rizika úmrtí nebo hospitalizace pro srdeční selhání u jedinců v časných, pokročilejších i terminálních stádiích srdečního selhání. Epidemiologické studie pak ukázaly prognostický význam stanovení Gal3 pro předpověď rizika vzniku srdečního selhání u dosud zdravé populace. Budoucí studie by měly ukázat, zda individuální stanovení tohoto parametru může přispět k rozhodování v každodenní klinické praxi v procesu péče o nemocné se srdečním selháním. Na rozdíl od parametrů, jako jsou troponiny nebo natriuretické peptidy, které se objevují ve zvýšené koncentraci jako následek myokardiálního poškození nebo přetížení, Gal3 patří do skupiny parametrů, které hrají klíčovou roli

v procesu myofibrózy a remodelace. Léčebné ovlivnění zvýšených koncentrací Gal3 tak představuje nové terapeutické přístupy v budoucnosti.

Literatura

1. Braumwald E. Biomarkers in heart failure. *New Engl J Med* 2008; 358(20): 2148–2159.
2. Nicoletti A, Michel JB. Cardiac fibrosis and inflammation: interaction with hemodynamic and hormonal factors. *Cardiovasc Res* 1999; 41(3): 532–543.
3. Málek F. Arteriální hypertenze a chronické srdeční selhání. *Cor et Vasa* 2013; 55(3): 325–329.
4. Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac inter-expression and NADPH oxidase activity are increased in aortas from stitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. Circu-hypertensive rats. *Circulation* 1991; 83(6): 1849–1865.
5. Yang RY, Rabinovich GA, Liu FT. Galectins: structure, function and therapeutic potential. *Expert Rev Mol Med* 2008; 10: E17. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1017/S1462399408000719>.
6. Barboni EA, Bawumia S, Henrick K et al. Molecular modeling and mutagenesis studies of the N-terminal domains of galectin-3: evidence for participation with the C-terminal carbohydrate recognition domain in oligosaccharide binding. *Glycobiology* 2000; 10(11): 1201–1208.
7. Kramer F. Galectin-3: clinical utility and prognostic value in patients with heart failure. *Res Reports Clin Cardiol* 2013; 4: 13–22.
8. Nieminen J, St-Pierre C, Bhaumik P et al. Role of galectin-3 in leukocyte recruitment in a murine model of lung infection by *Streptococcus pneumoniae*. *J Immunol* 2008; 180(4): 2466–2473.
9. Gupta SK, Masinick S, Garrett M et al. *Pseudomonas aeruginosa* lipopolysaccharide binds galectin-3 and other human corneal epithelial proteins. *Infect Immun* 1997; 65(7): 2747–2753.
10. Sharma UC, Pokharel S, van Brakel TJ et al. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. *Circulation* 2004; 110(19): 3121–3128.
11. Schroen B, Heymans S, Sharma U et al. Thrombospondin-2 is Essential for myocardial matrix integrity: increased expression identifies silicone-prone cardiac hypertrophy. *Circ Res* 2004; 95(5): 515–522.
12. de Boer RA, Yu L, van Veldhuisen DJ. Galectin-3 in Cardiac Remodeling and Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep* 2010; 7(1): 1–8.
13. Henderson NC, Mackinnon AC, Farnworth SL et al. Galectin-3 regulates myofibroblast activation and hepatic fibrosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103(13): 5060–5065.
14. Friedman SL. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury. *J Biol Chem* 2000; 275(4): 2247–2250.
15. Henderson NC, Mackinnon AC, Farnworth SL et al. Galectin-3 expression and secretion links macrophages to the promotion of renal fibrosis. *Am J Pathol* 2008; 172(2): 288–298.
16. Nishi Y, Sano H, Kawashima T et al. Role of galectin-3 in human pulmonary fibrosis. *Allergol Int* 2007; 56(1): 57–65.
17. Wang L, Friess H, Zhu Z et al. Galectin-1 and galectin-3 in chronic pancreatitis. *Lab Invest* 2000; 80(8): 1233–1241.
18. de Boer RA, Voors AA, Muntendam P et al. Galectin-3: a novel mediator of heart failure development and progression. *Eur J Heart Fail* 2009; 11(9): 811–817.
19. van Kimmenade RR, Januzzi jr. JL, Ellinor PT et al. Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, galectin-3, and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure. *J Am Col Cardiol* 2006; 48(6): 1217–1224.
20. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V et al (for the CORONA Group). Rosuvastatin in Older Patients with Systolic Heart Failure. *N Engl J Med* 2007; 357(22): 2248–2261.
21. Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E et al. the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352(15): 1539–1549.

22. Gullestad L, Ueland T, Kjekshus J et al. CORONA Study Group. Galectin-3 predicts response to statin therapy in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA). *Eur Heart J* 2012; 33(18): 2290–2296.
23. Lopez-Andrés N, Rossignol P, Iraqi W et al. Association of galectin-3 and fibrosis markers with long-term cardiovascular outcomes in patients with heart failure, left ventricular dysfunction, and dyssynchrony: insights from the CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure) trial. *Eur J Heart Fail* 2012; 14(1): 74–81.
24. Januzzi Jr. JL, Camargo CA, Anwaruddin S et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 2005; 95(8): 948–954.
25. Jaarsma T, van der Wal MHL, Lesman-Leegte I et al (for the coordinating study evaluating outcomes of advising and counseling in heart failure – COACH). Effect of moderate or intensive disease management on outcome in patients with heart failure. Coordinating Study Evaluating Outcomes of Advising and Counseling in Heart Failure (COACH). *Arch Int Med* 2008; 168(3): 316–324.
26. Lok DJ, Van Der Meer P, de la Porte PW et al. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from DEAL-HF study. *Clin Res Cardiol* 2010; 99(5): 323–328.
27. Lok DJ, van der Meer P, de La Porte PB et al. Galectin-3, a Novel Marker of Macrophage Activity, Predicts Outcome in Patients With Stable Chronic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(9 Suppl 1): 98A.
28. de Boer RA, Lok DJ, Jaarsma T et al. Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Ann Med* 2011; 43(1): 60–68.
29. de Boer RA, va Veldhuisen DJ, Gansevoort RT et al. The fibrosis marker galectin-3 and outcome in the general population. *J Intern Med* 2012; 272(1): 55–64.
30. Ho JE, Liu Ch, Lyass A et al. Galectin-3, a Marker of Cardiac Fibrosis, Predicts Incident Heart Failure in the Community. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(14): 1249–1256.

doc. MUDr. Filip Málek, Ph.D., MBA

✉ Filip.Malek@homolka.cz

Kardiovaskulární centrum Nemocnice Na Homolce, Praha

www.homolka.cz

Doručeno do redakce: 14. 1. 2014