

Received: 2014.10.20
Accepted: 2015.05.19
Published: 2015.09.21

Rola galektyny-3 w niewydolności serca

The involvement of galectin-3 in heart failure

Maria Kałan¹, Agnieszka Witczak², Jerzy Mosiewicz², Helena Donica¹

¹ Zakład Diagnostyki Biochemicznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

² Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Streszczenie

Niewydolność serca (HF - heart failure) jest istotnym problemem medycznym, społecznym i ekonomicznym. Częstość występowania tego zespołu w populacji osób dorosłych szacuje się na 2-3%, przy czym zwiększa się ona z wiekiem. Mimo istotnego postępu jaki dokonał się w ostatnich latach w zakresie diagnostyki laboratoryjnej niewydolności serca użyteczność stosowanych markerów biochemicznych jest ograniczona. Jedynymi biomarkerami, w pełni zaakceptowanymi w diagnostyce niewydolności serca, są peptydy natriuretyczne, zwłaszcza typu B (BNP) i N-końcowy fragment pro-BNP (NT-proBNP). Ich stężenie wykazuje jednak zmienność związaną z wiekiem, płcią, funkcją nerek oraz rytmem dobowym, a także wolemią, odzwierciedlając raczej stan hemodynamiczny niż nieprawidłowości strukturalne serca. Ograniczenia w zastosowaniu peptydów natriuretycznych w niektórych grupach pacjentów wskazują na konieczność poszukiwania innych, bardziej stabilnych biomarkerów. Badania ostatnich lat wskazują galektynę-3 (gal-3), jako nowy obiecujący marker w kardiologii. Galektyna-3 należy do grupy białek lektynowych wiążących β -galaktozydy i jest wytwarzana przez aktywowane makrofagi. Jednym z głównych mechanizmów jej działania jest stymulacja proliferacji sercowych fibroblastów i wytwarzania kolagenu, co może prowadzić do patologicznego remodelingu mięśnia sercowego. Liczne badania doświadczalne wykazały, że stężenie galektyny-3 jest znacznie podwyższone u chorych z przewlekłą niewydolnością serca niezależnie od etiologii schorzenia. Ponadto niektóre badania kliniczne dowodzą, że podwyższone stężenie gal-3 jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym oraz czynnikiem predykcyjnym zgonu z jakiegokolwiek przyczyny u osób z HF. Dodatkową zaletą galektyny-3, jako markera włóknienia miokardium jest w przeciwieństwie do peptydów natriuretycznych, brak zależności od aktualnych warunków hemodynamicznych. W pracy przedstawiono poglądy na udział galektyny-3 w patogenezie niewydolności oraz możliwość wykorzystania jej oznaczeń w diagnostyce HF.

Słowa kluczowe:

galektyna-3 • niewydolność serca • włóknienie

Summary

Heart failure (HF) accounts for numerous serious problems: medical, social and financial. HF affects 2-3% adult population and its frequency increases with age. Despite advances in laboratory diagnostics of HF the use of biochemical markers remains limited. Currently, only natriuretic peptides, especially type B natriuretic peptides (BNP) and N-terminal fragment of pro-BNP (NT-proBNP) have been fully approved biomarkers employed in diagnosing HF. The concentration of those peptides fluctuates and largely depends on age, gender, renal function, day/night rhythm and volemia which reflects hemodynamic state rather than heart abnormal structure. As the application of natriuretic peptides is limited in certain groups of patients, it is necessary to search for other more stable biomarkers. Recent investigations have suggested galectin-3 (gal-3) to be a new promising cardiological marker. Gal-3 belongs to a family of lectins that demonstrate binding specificity for β -galactoside which are produced by activated macrophages. Its operative path involves stimulation of cardiac fibroblasts and collagen

	production which can result in pathological remodeling of the myocardium structure. Numerous research found substantially increased gal-3 level in patients with chronic HF disregarding the etiology of disease. Moreover, some clinical studies have proved that increased gal-3 concentration is a factor of poor prognosis and predicative of death due to any reason in patients with HF. Contrary to natriuretic peptides, gal-3 is hemodynamically stable which is an additional asset of gal-3 as a marker of myocardial fibrosis. The article presents current state of research into gal-3 involvement in HF pathogenesis and possible use of gal-3 as a diagnostic marker of HF.
Keywords:	galectin-3 • heart failure • fibrosis
Full-text PDF:	http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1170117
Word count:	2603
Tables:	1
Figures:	–
References:	33

Adres autorki: mgr Maria Kałan, Zakład Diagnostyki Biochemicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. S. Staszica 16 (SPSK Nr 1), 20-081 Lublin; e-mail: m.kalan@o2.pl

Wykaz skrótów: **Ac-SDKP** - N-acetylo-Ser-Asp-Lys-Pro; **AHA/ACC** - Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne (American Heart Association / American College of Cardiology); **AUC** - pole powierzchni pod krzywą ROC (area under the curve); **BMI** - wskaźnik masy ciała (Body Mass index); **BNP** - mózgowy peptyd natriuretyczny (brain natriuretic peptide); **CRD** - domena rozpoznająca węglowodany (carbohydrate recognition domain); **ECM** - macierz zewnątrzkomórkowa (extracellular matrix); **eGFR** - oszacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego (estimated glomerular filtration rate); **ESC** - Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (European Society of Cardiology); **gal-3** - galektyna-3 (galectin-3); **HF** - niewydolność serca (heart failure); **hsCRP** - wysokoczułe białko C-reaktywne (high-sensitivity C-reactive protein); **IL** - interleukina (interleukin); **LacNac** - N-acetylo-D-laktosamina (N-Acetyl-D-lactosamine); **Me** - mediana (median); **MMP-2** - metaloproteinaza macierzy-2 (matrix metalloproteinase-2); **MRA** - antagoniści receptora mineralokortykoidowego (mineralocorticoid receptor antagonists); **NT-proBNP** - N-końcowy fragment BNP (N-terminal of the prohormone brain natriuretic peptide); **NYHA** - skala służąca do klasyfikacji ciężkości objawów HF zaproponowana przez Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (New York Heart Association); **PIIINP** - N-końcowy propeptyd prokolagenu typu III (procollagen III N-terminal propeptide); **ROC** - krzywa ROC- technika analizy danych (receiver operating characteristic); **TGF-β** - transformujący czynnik wzrostu β (transforming growth factor beta); **TIMP-1** - tkankowy inhibitor metaloproteinazy 1 (tissue inhibitor of metalloproteinase 1); **WHO** - Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization).

WPROWADZENIE

Niewydolność serca (HF, heart failure) jest zespołem objawów, rozwijających się w wyniku niedostatecznego zaopatrzenia tkanek w krew, będącego skutkiem zaburzeń budowy lub funkcji serca. Upośledzenie perfuzji narządowej wynika albo z niewydolności serca jako pompy, czego przyczyną jest dysfunkcja skurczowa mięśnia, albo z podwyższonych ciśnień napełniania, co charakteryzuje dysfunkcję rozkurczową. Mimo znacznego postępu w profilaktyce, wczesnej diagnostyce i hybrydowej terapii niewydolności serca pozostaje ona jednym z największych wyzwań współczesnej medycyny. Niewydolność serca występuje u 2-3% dorosłej populacji krajów rozwiniętych. Szczególnie wysoka, bo sięgająca 10% chorobowość, jest obserwowana wśród osób powyżej 70 roku życia, co jest szczególnie ważne w aspekcie wydłuża-

nia się życia i wzrostu liczebności populacji osób starych i bardzo starych [18]. Przez długi czas niewydolność serca była drugą po raku płuca patologią, związaną ze szczególnie złym rokowaniem. Śmiertelność 5-letnia od chwili rozpoznania sięgała 70%. Nowoczesne metody diagnostyczne i terapeutyczne pozwoliły zmniejszyć liczbę hospitalizacji z powodu ciężkiej dekomensacji krążenia i poprawić przeżywalność. Największym osiągnięciem w zakresie prewencji niewydolności serca jest skuteczne leczenie choroby wieńcowej, a zwłaszcza interwencyjne leczenie ostrych zespołów wieńcowych. Jednocześnie należy zwrócić uwagę na rosnącą liczbę przypadków niewydolności serca, wtórnych do uszkodzenia serca w przebiegu nadciśnienia tętniczego, cukrzycy oraz chemioterapii przeciwnowotworowej. Ten trend, wraz z przyrostem populacji osób w wieku podeszłym, charakteryzującej się współistnieniem wielu chorób przewlekłych, wpływają-

cych zarówno na przebieg niewydolności serca, jak i na wybór terapii, spowoduje istotne zwiększenie chorobowości i śmiertelności z powodu niewydolności serca. Według danych WHO (World Health Organization) liczba zgonów z powodu przewlekłej niewydolności serca zwiększy się z 7 100 000 w 2002 r. do 11 000 000 w 2020 r. [2,7,15,25].

Rozwój niewydolności serca jest poprzedzony okresem bezobjawowej dysfunkcji przeważnie lewej komory, charakteryzującej się upośledzeniem funkcji skurczowej i/ lub rozkurczowej, ocenianej głównie w badaniu echokardiograficznym. Wczesna diagnostyka dysfunkcji lewej komory, jeszcze w stadium bezobjawowym, pozwoliłaby na profilaktykę rozwoju niewydolności serca, co stwarza potrzebę poszukiwania skutecznych metod badań przesiewowych [24,25].

Jedynymi biomarkerami, w pełni zaaprobowanymi w diagnostyce niewydolności serca, są obecnie peptydy natriuretyczne, zwłaszcza typu B (BNP) i N-końcowy fragment pro-BNP (NT-proBNP), wydzielane przez komórki mięśnia komór w odpowiedzi na przeciążenie ciśnieniowe i objętościowe. Stężenie tych peptydów wykazuje zmienność związaną z wiekiem, płcią, funkcją nerek oraz rytmem dobowym, a także wolemią, odzwierciedlając raczej stan hemodynamiczny niż nieprawidłowości strukturalne serca. Ograniczenia w zastosowaniu peptydów natriuretycznych w niektórych grupach pacjentów wskazują zatem na konieczność wyodrębnienia innych, bardziej stabilnych biomarkerów [24,25].

W ostatnich latach rośnie liczba badań oceniających użyteczność galektyny-3 (gal-3) jako biomarkera niewydolności serca. Wielu autorów sugeruje, że stężenie gal-3 w surowicy/ osoczu krwi może mieć szerokie zastosowanie kliniczne, zwłaszcza w stratyfikacji leczenia, monitorowaniu odpowiedzi na terapię oraz rokowaniu u pacjentów ze stwierdzoną niewydolnością serca [5,8,17,26].

GALEKTYNA-3 BUDOWA I FUNKCJE

Galektyna-3, znana również jako Mac-2, CBP-35, L29 lub eBP, jest jedynym przedstawicielem galektyn typu chimerowego [6,13]. Ludzka gal-3 jest białkiem o masie cząsteczkowej 35 kDa, kodowanym przez pojedynczy gen - *LGALS3* zlokalizowany na chromosomie 14 w pozycji q21- q22. *LGALS3* jest zbudowany z sześciu eksonów i pięciu intronów obejmujących łącznie ok. 17 kb [1,28].

Cząsteczka galektyny-3 wykazuje budowę domenową. Można w niej wyróżnić dwie strukturalne domeny: N-końcową, zawierającą miejsce fosforylacji, oraz C-końcową, w obrębie której występuje sekwencja rozpoznająca węglowodany- CRD (wg niektórych źródeł łańcuch polipeptydowy tworzy trzy odrębne domeny: krótką 12-aminokwasową domenę N-końcową, kolagenopodobną oraz C-końcową) [1,29]. Gal-3 oddziałuje ze znaczną liczbą ligandów. CRD wiąże wiele glikozylowanych białek oraz moduluje adhezję międzykomórkową. Ponadto CRD oraz domena kolagenopodobna oddziałują z białkami macierzy

zewnątrzkomórkowej (m.in. tenascyną, lamininą, fibronektyną), węglowodanami (N-acetylol-D-aktozaminą-LacNac), nieglikozylowanymi cząsteczkami np. receptory na powierzchni komórki (antygeny makrofagów CD11b/CD18) i zewnątrzkomórkowymi receptorami (kolagen typu IV) [19,36].

Podobnie jak inne galektyny, galektyna-3 nie ma sekwencji sygnałowej w związku z tym jest zlokalizowana głównie w cytoplazmie [5]. Ekspresję gal-3 wykazano w wielu typach komórek m.in. w neutrofilach, makrofagach, komórkach tłuszcznych, fibroblastach, osteoklastach, komórkach nowotworowych. Warto zwrócić uwagę, iż wiele z wymienionych typów komórek bierze udział w odpowiedzi zapalnej oraz procesach włóknienia [19,36]. W tkankach galektyna-3 najobficiej występuje w płucach, śledzionie, żołądku, okrężnicy, nadnerczach, macicy i jajnikach. Obecność lektyny wykazano także, chociaż w znacznie mniejszych ilościach w sercu, nerkach, mózgu, trzustce i wątrobie. Należy jednak podkreślić, iż w stanach patologicznych ekspresja galektyny-3 może się istotnie zmieniać w związku z tym niewielkie, konstytutywne stężenie galektyny-3 nie wyklucza jej istotnych funkcji w tych narządach [4].

Mimo że gal-3 nie ma sygnałowej sekwencji odpowiedzialnej za translokację do retikulum endoplazmatycznego, istnieją dowody eksperymentalne świadczące o jej zewnątrzkomórkowej lokalizacji. Uważa się, że galektyna-3 ulega sekrecji z komórki przez mechanizm nie do końca poznany, niezależny od klasycznej ścieżki sekrecyjnej, zwany ektocytozą. Badania immunohistochemiczne wykazały, że w początkowym etapie sekrecji cząsteczki galektyny-3 ulegają akumulacji przy cytoplazmatycznej stronie błony komórkowej. Następnym etapem jest uwypuklenie błony komórkowej i oderwanie się pęcherzyków zawierających białko [28,29]. Po wydzieleniu do przestrzeni pozakomórkowej gal-3 może oddziaływać z receptorami powierzchniowymi i glikoproteinami inicjując przezbłonowe szlaki przekazywania sygnałów, które regulują różne funkcje komórkowe. Galektyna-3 wykazuje także wiele właściwości auto- i parakrynych m.in. aktywuje neutrofile i limfocyty T, reguluje adhezję międzykomórkową, angiogenezę, wzrost i różnicowanie komórek oraz apoptozę [14,17].

GALEKTYNA-3 A NIEWYDOLNOŚĆ SERCA

Przebudowa (remodeling) miokardium jest ważnym czynnikiem determinującym kliniczny obraz przewlekłej niewydolności serca. Remodeling, jako jeden z mechanizmów kompensacyjnych przeciążenia ciśnieniowego lewej komory wiąże się z pogrubieniem jej ściany oraz zmianą kształtu związaną z wydłużeniem i przerostem kardiomiocytów. Niedostateczna w stosunku do rozrostu tkanki angiogeneza zmniejsza perfuzję wieńcową oraz zaburza metabolizm komórek mięśnia sercowego. Jednocześnie w fazie patologicznego przerostu, niezależnie od przyczyn, obserwuje się postępujące włóknienie, rośnie liczba i rozmiar włókien kolagenowych, które wypełniają

miejsca po martwych kardiomiocytach. Stopień przebudowy miokardium jest wyznacznikiem stanu klinicznego pacjentów z HF. Spowolnienie lub odwrócenie postępu przebudowy stało się w ostatnich latach ważnym celem interwencji terapeutycznych, a białka związane z procesami włóknienia rozpatrywane są jako potencjalne biomarkery niewydolności serca [5,8].

W świetle najnowszej wiedzy w procesie przebudowy miokardium istotną rolę może odgrywać galektyna-3 [3,4,6,12,27]. W wyniku działania na mięsień sercowy różnych czynników uszkodzających, gal-3 jest wydzielana przez aktywowane makrofagi, wpływając na wiele przemian zarówno wewnątrzkomórkowych, jak i w obrębie macierzy zewnątrzkomórkowej. Jednym z głównych szlaków jej działania jest wpływ na procesy włóknienia. Zwiększone wydzielanie galektyny-3 stymuluje uwalnianie różnych mediatorów m.in. transformującego czynnika wzrostu β (TGF- β) i interleukin: IL-1, IL-2 oraz nasila proliferację sercowych fibroblastów. Pobudzone fibroblasty syntetyzują białka macierzy zewnątrzkomórkowej (ECM - extracellular matrix), zwłaszcza kolagen [34]. W warunkach fizjologicznych fibrylarny typ kolagenu (typ I, III, V) tworzy delikatne osłonki, które łączą między sobą poszczególne pęczki jednostek kurczliwych mięśnia sercowego. Kolagen typu III formuje elastyczną sieć, która magazynuje energię kinetyczną w postaci sił sprężystości, natomiast kolagen typu I tworzy sztywne włókna białkowe zapewniające wytrzymałość na rozciąganie. Galektyna-3 stymuluje syntezę kolagenu zwłaszcza typu I przyczyniając się tym samym do zaburzenia homeostazy macierzy pozakomórkowej. Utrata równowagi między zawartością kolagenu typu I i III prowadzi do upośledzenia zarówno funkcji skurczowej, jak i rozkurczowej mięśnia sercowego i przyczynia się do progresji niewydolności serca [21,30,31,32].

Argumentów potwierdzających powyższe założenia dostarczyło badanie oceniające zależności między stężeniem gal-3 w surowicy krwi, a poziomem markerów obrotu macierzy zewnątrzkomórkowej u osób z niewydolnością serca, przeprowadzone przez Lin i wsp. [20]. Autorzy wykazali, że stężenie galektyny-3 jest znacznie skorelowane z markerami obrotu ECM, zwłaszcza z enzymami kontrolującymi szybkość syntezy kolagenu, tj. z metaloproteinazą macierzy 2 (MMP-2) oraz z tkankowym inhibitorem metaloproteinazy 1 (TIMP-1) oraz z N-końcowym propeptydem prokolagenu typu III (PIIINP) potwierdzając tym samym patofizjologiczną rolę galektyny-3 w aktywacji syntezy kolagenu i procesów włóknienia [20].

Wiele interesujących obserwacji wskazujących na udział gal-3 w procesach remodelingu mięśnia sercowego pochodzi również z badań eksperymentalnych przeprowadzonych przez Sharma i wsp. na homozygotycznych szczurach Ren-2, wykazujących nadekspresję genu reniny Ren-2d, u których w krótkim czasie rozwinęło się nadciśnienie tętnicze [32]. Po kilkunastotygodniowej obserwacji u części badanych zwierząt stwierdzono niewydolność serca wraz z typowymi objawami. Przeprowadzona ana-

liza mikromacierzy wykazała, iż większość genów o zmiennej regulacji to geny, które zwyczajowo kodują białka zewnątrzkomórkowe, takie jak kolagen i fibronektyna. Genem, który wykazywał najbardziej widoczną nadekspresję był gen galektyny-3. Wzrost ekspresji u zwierząt z objawową niewydolnością serca był ponad 5-krotnie wyższy niż u zwierząt bez cech niewydolności. Szczególnie wysoką ekspresję białka obserwowano u szczurów z najwyższym stopniem zwłóknienia mięśnia sercowego [32].

W celu określenia, czy galektyna-3 ma bezpośredni wpływ na włóknienie mięśnia sercowego w kolejnym etapie badań Sharma i wsp. podawali doosierdziowo, zdrowym szczurom 0,5 μ g biotylnowanej galektyny-3/na godzinę przez 4 tygodnie. Ciągły wlew małych dawek rekombinowanej galektyny-3 skutkowało zmniejszeniem frakcji wyrzutowej, przebudową oraz zwiększeniem masy mięśnia sercowego. Ponadto zaobserwowano znaczne nasilenie syntezy kolagenu typu I- trzykrotnie wyższe w porównaniu do kolagenu typu III. Barwienia immunohistochemiczne wykazały, iż galektyna3 była zlokalizowana w samych miejscach zwłóknienia, w sąsiedztwie makrofagów i fibroblastów naciekających mięsień sercowy. Ekspresji gal-3 nie stwierdzono natomiast w kardiomiocytach. Według autorów galektyna-3 jest czynnikiem indukującym rozwój niewydolności serca, a hamowanie jej działania może być czynnikiem, który należy brać pod uwagę, jako nowy cel terapeutyczny [4,32].

W modelu doświadczalnym nadciśnienia indukowanego angiotensyną II u myszy także wykazano, że uwalniania z makrofagów naciekających mięsień sercowy galektyna-3, prowadzi do śródmiąższowego odkładania kolagenu. W badaniu oceniano aktywność N-acetylo-Ser-Asp-Lys-Pro (Ac-SDKP) - terapeptydu o działaniu przeciwpalnym oraz hamującym włóknienie. Okazało się, iż podanie myszom Ac-SDKP zmniejsza aktywację makrofagów i ekspresję galektyny-3 oraz ogranicza włóknienie i przebudowę miokardium. Autorzy sugerują, że Ac-SDKP zapobiega indukowanemu gal-3 zapaleniu mięśnia sercowego, zwłóknieniu, przerostowi i zaburzeniom funkcji, prawdopodobnie przez hamowanie szlaku sygnalizacyjnego TGF- β /Smad3. Wyniki powyższych badań dodatkowo potwierdzają tezę o udziale gal-3 w regulacji procesów zapalnych [22, 33].

Jednocześnie warto zauważyć, iż wzrost ekspresji galektyny-3 wykazano także w innych schorzeniach przebiegających z włóknieniem, takich jak marskość wątroby czy postępujące zwłóknienie nerek (tabela 1) [10, 11].

KLINICZNE ZASTOSOWANIE OZNAČEN GALEKTYNY-3

Wyniki powyższych badań eksperymentalnych znalazły potwierdzenie w badaniach materiału pochodzącego z biopsji ludzkiego mięśnia sercowego, uzyskanych od pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej z zachowaną lub obniżoną frakcją wyrzutową. Najwyższą ekspresję mRNA galektyny-3 wykazano w biopsjach pochodzących

Tabela 1. Rola galektyny-3 w eksperymentalnych modelach włóknienia.

Narząd docelowy	Model eksperymentalny	Efekt działania	Piśmiennictwo
serce	Homozygotyczne szczury Ren-2 wykazujące nadekspresję genu reniny Ren-2d	5-krotnie wyższa ekspresja genu gal-3 u szczurów z objawową niewydolnością serca w stosunku do zwierząt bez cech niewydolności	[32]
serce	Homozygotyczne szczury Ren-2 4-tygodniowe doosierdziejowe podanie biotynylowanej galektyny-3	Zmniejszenie frakcji wyrzutowej, przebudowa oraz zwiększenie masy mięśnia sercowego Znaczne nasilenie syntezy kolagenu typu I Szczególnie wysoki poziom galektyny-3 wykazano w obszarach zwłóknienia miokardium oraz nacieczenia makrofagami Brak ekspresji gal-3 w kardiomiocytach	[32]
serce	Myszy z nadciśnieniem indukowanym angiotensyną II Badaną grupę podzielono na 3 podgrupy, w których podawano odpowiednio: Sól fizjologiczną Angiotensynę II Angiotensynę II + Ac-SDKP	Wzrost ekspresji galektyny-3 w miokardium zwierząt otrzymujących wyłącznie angiotensynę II Wlew Ac-SDKP znacząco obniżał indukowaną angiotensyną II produkcję gal-3	[33]
serce	Dorosłe samce szczurów Badaną grupę podzielono na 4 podgrupy, w których podawano odpowiednio: Sól fizjologiczną Ac-SDKP gal-3 Ac-SDKP+ gal-3	Zwiększona infiltracja makrofagów i komórek tucznych w lewej komorze, zwiększone śródmiąższowe i okołonaczyniowe zwłóknienie oraz przerost mięśnia sercowego u zwierząt otrzymujących wyłącznie gal-3 Ac-SDKP częściowo lub całkowicie antagonizowało wyżej wymienione efekty	[22]
wątroba	Szczurzy model odwracalnego zwłóknienia wątroby indukowanego czterochlorkiem węgla	Ekspresja galektyny-3 czasowo i przestrzennie związana ze zwłóknieniem (minimalna w prawidłowej wątrobie, maksymalna w szczytowym zwłóknieniu i ponownie praktycznie nieobecna po regresji zwłóknienia)	[11]
nerki	Myszy z postępującym zwłóknieniem nerek (jednostronna niedrożność moczowodów, UUO)	Znaczny wzrost ekspresji gal-3 w śródmiąższu i nabłonku cewek nerkowych Znaczne zmniejszenie odkładania się kolagenu w grupie zwierząt galektyna-3 ^{-/-} w porównaniu z typem dzikim Nieobecność galektyny-3 chroni przed akumulacją/aktywacją nerkowych miofibroblastów i rozwojem zwłóknienia	[10]

od osób ze słabszą frakcją wyrzutową lewej komory, najniższe u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej, z prawidłową frakcją wyrzutową i bez przerostu [32].

Wyniki doświadczeń eksperymentalnych, sugerujące istotny i bezpośredni udział galektyny-3 w procesach remodelingu mięśnia sercowego stały się przesłanką do podjęcia badań klinicznych. Jako jedni z pierwszych ocenę potencjalnej wartości galektyny-3, jako markera diagnostycznego w populacji ogólnej przeprowadzili de Boer i wsp [3]. W badaniu PREVENT (Prevention of RENal and Vascular ENd-stage Disease), obejmującym grupę 7968 osób obserwowanych przez średnio 10 lat wykazano silną korelację między stężeniem galektyny-3 a klasycznymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, tj. z cukrzycą, paleniem tytoniu, nadciśnieniem tętniczym, stężeniem lipidów w surowicy krwi, BMI, funkcją nerek oraz z poziomami aktualnie stosowanych biomarkerów, takich jak hs-CRP i NT-proBNP. Wykazano także istotną zależność między stężeniem gal-3, a wiekiem i płcią pacjentów. Ponadto, podwyższone stężenie gal-3

w populacji ogólnej korelowało ze zwiększonym ryzykiem zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Nie wykazano natomiast związku z ryzykiem zgonu z powodu chorób układu krążenia pozostawiając bez odpowiedzi pytanie czy oznaczanie gal-3 jest przydatne do identyfikacji osób ze zwiększonym ryzykiem rozwoju niewydolności serca [3].

Wartość prognostyczną gal-3 badano także u pacjentów ze zdiagnozowaną ostrą lub przewlekłą niewydolnością serca. Shah i wsp. oceniali stężenie gal-3 w surowicy krwi 115 pacjentów, z ostrą niewydolnością serca, w odniesieniu do funkcji i morfologii serca [31]. Wyższe stężenia gal-3 wiązały się z większym zaawansowaniem zaburzeń czynności rozkurczowej lewej komory oraz czynności skurczowej prawej komory, wyższym ciśnieniem w tętnicy płucnej, nasileniem niedomykalności zastawki mitralnej lub trójdzielnej oraz z wyższym stężeniem NT-pro-BNP. W analizie wieloczynnikowej metodą regresji Coxa, galektyna-3 pozostała znaczącym predyktorem 4-letniej śmiertelności niezależnie od echokardiograficznych wskaźników ryzyka. Śmiertelność u pacjentów ze stęże-

niem galektyny-3 w surowicy krwi powyżej mediany (Me = 15,0 ng/ml) wynosiła 63%, natomiast u pacjentów z wartościami poniżej mediany 37% ($p = 0,003$) [31].

Na podstawie badań przeprowadzonych u osób z zaawansowaną postacią HF (w III i IV klasie według NYHA) zakwalifikowanych do badania DEAL-HF (Deventer-Alkmaar Heart Failure Study) stwierdzono, że podwyższone wyjściowe stężenia galektyny-3 wiążą się z niekorzystnym rokowaniem u tych chorych (średni czas obserwacji $4,0 \pm 1,9$ roku). Zaobserwowano, że w kolejnych kwartylach stężeń galektyny-3 ryzyko zgonu pacjentów wzrastało proporcjonalnie, a wartość predykcyjna markera była niezależna od wieku, płci oraz poziomu NT-proBNP. Mimo iż podwyższone stężenia gal-3 były istotnie związane z nasileniem zaburzeń czynności nerek, po korekcie dla eGFR galektyna-3 zachowała swoją wartość prognostyczną [23].

Ciekawe dane na temat przydatności nowych biomarkerów w diagnostyce oraz krótkoterminowej ocenie rokowania u pacjentów z niewydolnością serca, interpretowanych samodzielnie lub wspólnie z NT-proBNP przedstawił van Kimmenade i wsp. [35]. Autorzy oceniali osoczowe stężenia NT-proBNP, apeliny i galektyny-3 u 599 pacjentów, którzy zgłosili się na izbę przyjęć z powodu duszności. Pacjenci, u których podłożem ostrej duszności była niewydolność serca (209 osób - 35%), cechowali się znacznie wyższym stężeniem galektyny-3 w surowicy krwi. Analiza krzywych ROC (receiver operating characteristic) wykazała, iż markerem o większej mocy diagnostycznej w rozpoznaniu niewydolności serca jest NT-proBNP [dla galektyny-3: AUC (area under the curve) = 0,72; $p < 0,0001$ oraz dla NT-proBNP: AUC = 0,94; $p < 0,0001$]. Jednak w odniesieniu do oceny ryzyka w tej grupie badanych (obserwacja 60-dniowa) okazało się, że galektyna-3 była silniejszym predykatorem zgonu i hospitalizacji z powodu niewydolności serca w porównaniu do NT-proBNP (AUC = 0,74; $p < 0,0001$ vs 0,67; $p < 0,009$). Ponadto analiza Kaplana-Meiera wykazała, że łączna interpretacja stężeń galektyny-3 i NT-proBNP była najlepszym narzędziem do oceny rokowania u pacjentów z HF. Autorzy sugerują, iż pomiary obu markerów pozwolą uzyskać bardziej precyzyjną diagnozę i wdrożyć bardziej ukierunkowane postępowanie terapeutyczne [35].

Zgodnie z zaleceniami ESC i AHA/ACC leki z grupy antagonistów receptora mineralokortykoidowego (MRA, mineralocorticoid receptor antagonists) stanowią dodatkową opcję terapeutyczną, zwłaszcza u pacjentów z utrzymującymi się objawami HF (w klasie II-IV wg NYHA) i EF $\leq 35\%$, w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu

HF oraz ryzyka przedwczesnego zgonu. MRA są lekami potencjalnie zmniejszającymi przerost mięśnia sercowego i ściany naczyń. Antyfibrotyczne właściwości MRA stały się przesłanką do podjęcia badań oceniających wpływ terapii na wartość prognostyczną galektyny-3 [25]. W badaniu IBLOMAVED stężenia galektyny-3 oznaczano w grupie 101 pacjentów z przewlekłą, stabilną niewydolnością serca przyjmujących MRA (MRA-Plus) w porównaniu do 101 osób nieotrzymujących leków z tej grupy (MRA-Neg). Co ciekawe stężenia Gal-3 w osoczu krwi pacjentów z obu grup były podobne: Me dla galektyny-3 w grypie MRA-Plus 14,4 ng/ml vs MRA-Neg 14,0 ng/ml; ($p=0,132$). Galektyna-3 zachowała swoją silną wartość prognostyczną również u pacjentów leczonych antagonistami receptora mineralokortykoidowego [16]. Podobnie Fiuzatet i wsp. w badaniach obejmujących znacznie większą grupę chorych, nie stwierdzili istotnego wpływu terapii MRA na wartość prognostyczną galektyny-3, nawet po uwzględnieniu istotnych zmiennych klinicznych [9]. Zgodnie z tymi obserwacjami zastosowanie kliniczne oznaczeń gal-3 w kontekście monitorowania terapii i oceny odpowiedzi na leczenie wymaga dalszych badań.

Przegląd najnowszej literatury pozwala stwierdzić, że galektyna-3 może w przyszłości odgrywać istotną rolę w procesie diagnostycznym niewydolności serca. W przeciwieństwie do markerów, takich jak peptydy natriuretyczne, istnieje wiele dowodów na to, że gal-3 bierze bezpośredni udział w patogenezie uszkodzenia mięśnia sercowego i progresji HF, co sprawia, że białko to może się stać także potencjalnym celem terapeutycznym. Warto zauważyć, iż rozpoczęto już pierwsze badania kliniczne mające na celu wykorzystanie inhibitora galektyny-3 (modyfikowane pektyny cytrusowe) w prewencji niewydolności serca u osób z nadciśnieniem tętniczym. Niemniej jednak wciąż istnieje kilka pól niepewności wokół klinicznego zastosowania galektyny-3. Zgodnie z definicją wprowadzoną w 2001 r. przez National Institute of Health biomarker to: „cecha, która daje się obiektywnie zmierzyć i może być zastosowana w ocenie fizjologicznych procesów biologicznych, procesów patologicznych lub odpowiedzi organizmu na działania terapeutyczne”. Podążając za tym terminem, mimo iż wyniki dotychczasowych prac wydają się bardzo obiecujące, obecnie nie jest jasne jak przełożyć je na codzienną praktykę kliniczną. Ponieważ badania nad rolą gal-3 w patogenezie niewydolności serca zostały podjęte stosunkowo niedawno, dostępne informacje są nadal zbyt fragmentaryczne, aby można było sformułować jednoznaczne wnioski na temat praktycznego zastosowania oznaczeń galektyny-3.

PIŚMIENNICTWO

[1] Argüeso P., Panjwani N.: Focus on Molecules: Galectin-3. *Experimental Eye Res.*, 2011; 9: 2-3

[2] Cowie M. R., Mosterd A., Wood D. A., Deckers J. W., Poole-Wilson P. A., Sutton G. C., Grobbee D. E.: The epidemiology of heart failure. *Eur. Heart J.*, 1997; 18: 208-225

[3] de Boer R. A., van Veldhuisen D.J., Gansvoort R. T., Muller-Kobold A.C., van Gilst W.H., Hillege H.L., Bakker S.J.L., van der Harst P.: The fibrosis marker galectin-3 and outcome in the general population. *J. Int. Med.* 2012; 272: 55-64

[4] de Boer R. A., Yu L., van Veldhuisen D.J.: Galectin-3 in Cardiac

- Remodeling and Heart Failure. *Curr. Heart Fail. Rep.*, 2010; 7: 1-8
- [5] de Boer R.A., Voors A. A., Muntendam P., van Gilst W.H., van Veldhuisen D.J.: Galectin-3: a novel mediator of heart failure development and progression. *Eur. J. Heart Fail.*, 2009; 11: 811-817
- [6] deFilippi C. R., Felker G. M.: Galectin-3 in Heart Failure – Linking Fibrosis, Remodelling and Progression *European Cardiology*, 2010; 6 (2): 33-36
- [7] Drożdż J.: Nowości w diagnostyce i leczeniu niewydolności serca 2009. *Kardiologia na co Dzień*, 2009; 4 (2): 63-66
- [8] Dumic J., Dabelic S., Flögel M.: Galectin-3: An open-ended story. *Biochim. Biophys. Acta*, 2006; 1760: 616-635
- [9] Fiuat M, Schulte PJ, Felker M, Ahmad T, Neely M, Adams KF, et al. Relationship between galectin-3 levels and mineralocorticoid receptor antagonist use in heart failure: analysis from HF-ACTION. *J Card Fail.* 2014; 20(1):38-44
- [10] Henderson N. C., Mackinnon A. C, Farnworth S. L., Kipari T, Haslett C., Iredale J. P., Liu F., Hughes J., Sethi T.: Galectin-3 Expression and Secretion Links Macrophages to the Promotion of Renal Fibrosis. *Am. J. Pathol.*, 2008, 172, 2, 288-298
- [11] Henderson N.C., Mackinnon A. C., Farnworth S. L., Poirier F., Russo F. P., Iredale J. P., Haslett C., Simpson K. J., Sethi T.: Galectin-3 regulates myofibroblast activation and hepatic fibrosis. *PNAS*, 2006; 103: 5060-5065
- [12] Ho J.E., Liu C., Lyass A., Courchesne P., Pencina M. J., Vasan R.S., Larson M. G., Levy D.: Galectin-3, a Marker of Cardiac Fibrosis, Predicts Incident Heart Failure in the Community. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2012; 60: 1249-56
- [13] Hughes R.C.: Mac-2: a versatile galactose-binding protein of mammalian tissues. *Glycobiology*, 1994; 4: 5-12
- [14] Hughes R.C.: Secretion of the galectin family of mammalian carbohydrate-binding proteins. *Biochim. Biophys. Acta.*, 1999; 1473: 172-185
- [15] Klecha A., Bacior B., Styczkiewicz K., Kawecka-Jaszcz K.: Trending fizyczny u chorych w podeszłym wieku z przewlekłą niewydolnością serca. *Medycyna Wieku Podeszłego*, 2011; 1: 77-81
- [16] Koukoui F., Desmoulin F., Galinier M., Barutaut M., Caub C., Evaristi M. F., Murat G., De Boer R., Berry M., Smih F., Rouet P.: The Prognostic Value of Plasma Galectin-3 in Chronic Heart Failure Patients Is Maintained when Treated with Mineralocorticoid Receptor Antagonists. *PLoS One*, 2015, 18 10 (3): e0119160. doi: 10.1371/journal.pone.0119160. eCollection 2015.
- [17] Kramer F.: Galectin-3: Clinical utility and prognostic Value in patients with heart failure. *Res. Reports Clin. Cardiol.*, 2013; 4: 13-22
- [18] Krasek D., Kubica A., Sinkiewicz W., Błażejowski J., Bujak R.: Epidemia niewydolności serca- problem zdrowotny i społeczny starzejących się społeczeństw Polski i Europy. *Fol. Card. Exc.*, 2008; 3: 242-248
- [19] Krześlak A., Lipińska A.A.: Galectin-3 as a multifunctional protein. *Cell Moll. Biol. Let.* 2004; 9: 305-328
- [20] Lin Y.H., Lin L.Y., Wu Y.W., Chien K. L., Lee C. M., Hsu R. B., Chao C. L., Wang S.S., Hsein Y. C., Liao L.C., Ho Y. L., Chen M.F.: The relationship between serum galectin -3 and serum markers of cardiac extracellular matrix turnover in heart failure patients. *Clin. Chim. Acta.*, 2009; 409: 96 -99
- [21] Lipka D., Boratyński J.: Metaloproteinazy MMP. Struktura i funkcja. *Postepy Hig. Med. Dosw.*, 2008; 62: 328-336
- [22] Liu Y., Ambrosio M. D., Liao T., Peng H., Rhaleb N., Sharma U., Andre A., Gabius H., Carretero O. A.: N-acetyl-seryl-aspartyl-lslyl-proline prevents cardiac remodeling and dysfunction induced by galectin-3, a mammalian adhesion/growth-regulatory lectin. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2009; 296: 404-412
- [23] Lok D. J., Van Der Meer P., de la Porte P. W., Lipsic E., Van Wijngaarden J., Hillege H. L., van Veldhuisen D. J.: Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study. *Clin. Res. Cardiol.*, 2010; 99: 323-328
- [24] Marchel M., Filipiak K. J.: Współczesna diagnostyka biochemiczna niewydolności serca- w poszukiwaniu nowych markerów. *Pol. Przegl. Kardiol.*, 2003; 4: 397-407
- [25] Mc Murray J.J.V., Adamopoulos S., Anker S.D., Auricchio A., Bohm M., Dickstein K., Falk V., Filippatos G., Fonseca C., Gomez-Sanchez M.A., Jaarsma T., Kober L., Parkhomenko A., Maggioni A.P., Lip G.Y.H. i wsp.: ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.*, 2012; 33: 1787-1847
- [26] Milting H., Ellinghaus P., Seewald M., Cakar H., Bohms B., Kassner A., Korfer R., Klein M., Krahn T., Kruska L., El Banayosy A., Kramer F.: Plasma biomarkers of myocardial fibrosis and remodeling in terminal heart failure patients supported by mechanical circulatory support devices. *J. Heart Lung Transplant.*, 2008; 27: 589-596
- [27] Morrow D. A., M.D., M.P.H., O'Donoghue M.L.: Galectin-3 in Cardiovascular Disease: A possible window into early Myocardial Fibrosis. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2012; 60: 1257-8
- [28] Pinnelli V., Sirsiker M., Silvia W. D.: Galectin-3: A Novel Biomarker. *International Journal of Chemical And Pharmaceutical Research*, 2013; 2: 81-94
- [29] Pokrywka M., Lityńska A.: Budowa i funkcje biologiczne galektyny-3. Część I. *Postępy Biol. Komórki*, 2010; 37: 677-684
- [30] Rojek A., Kosmala W.: Udział galektyn w patofizjologii schorzeń układu sercowo- naczyniowego. *Pol. Przegl. Kardiol.*, 2013; 15: 55- 59
- [31] Shah R.V., Chen-Tournoux A.A., Picard M.H., van Kimmenade R. R., Januzzi J. L.: Galectin-3, cardiac structure and function, and long-term mortality in patients with acutely decompensated heart failure. *Eur. J. Heart Fail.*, 2010; 12: 826-832
- [32] Sharma U. C., Pokharel S., van Brakel T. J., van Berlo J. H., Cleutjens J. P., Schroen B., Andre S., Crijns H. J., Gabius H. J., Maessen J., Pinto Y. M.: Galectin-3 Marks Activated Macrophages in Failure-Prone Hypertrophied Hearts and Contributes to Cardiac Dysfunction. *Circulation*, 2004; 110: 3121-3128
- [33] Sharma U., Rhaleb N., Pokharel S., Harding P., Rasoul, Peng H., Carretero O. A.: Novel anti-inflammatory mechanisms of N-Acetyl-Ser-Asp-Lys-Pro in hypertension-induced target organ damage. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2008; 294: 1226-1232
- [34] Szadkowska I., Wlazeł R., Paradowski M., Pawlicki L.: Galektyna-3. *Aktualności bioMerieux*, 2012; 63: 3-5
- [35] Van Kimmenade R. R., Januzzi J.L., Ellinor P. T., Sharma U. C., Bakker J. A., Low A. F., Martinez A., Crijns H. J., MacRae C. A., Menheere P. P., Pinto Y.M.: Utility of Amino-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide, Galectin-3, and Apelin for the Evaluation of Patients With Acute Heart Failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2006; 48: 1217- 1222
- [36] Yu L., de Boer R. A., Ph. D., F. E. S. C.: Role of Galectin-3 pathways in the pathogenesis of cardiac remodeling and heart failure. *W: Cardiac Remodeling Molecular Mechanisms*, t.5, red.: Jugdutt B.J, Dhalla N. S. Springer, New York 2013, 97-111

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.