Galectin-3: několik poznámek k novému biomarkeru srdeční fibrózy

Dokončení z minulého čísla

A. Jabor, J. Franeková

V první části jsme popsali galectin-3 jako mediátor a imunomodulátor s vlivem na proliferaci fibroblastů a rozvoj fibrózy tkání. Jedním z poškozených orgánů může být myokard a galectin-3 se stal kandidátním biomarkerem rizika budoucího selhání srdce. Popsali jsme dále výsledky klinických studií, které hodnotily diagnostický a prognostický význam stanovení galectinu-3 a upozornili na guidelines, která zařadila galectin-3 mezi biomarkery rizika chronického srdečního selhání.

Vlastní zkušenosti se stanovením galectinu-3

Oddělení klinické biochemie Pracoviště laboratorních metod IKEM Praha využívá soupravu ARCHITECT Galectin-3 i2000SR kit (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA). Navržený 95. a 97,5. percentil zdravých dospělých osob je 25,2 µg/l, resp. 28,4 µg/l. Primární patent pro vývoj této soupravy poskytla firma BG Medicine (platforma ELISA), z velkých diagnostických firem uvedla firma Abbott automatizovanou soupravu pro analyzátor Architect jako první, další aplikace jiných platforem budou pravděpodobně následovat. Laboratoř OKB PLM IKEM se podílela na mezinárodní validační studii této diagnostické soupravy (Gaze, 2014), některé analytické znaky jsou v tabulce 1.

Biologická variabilita galectinu-3

Při měření koncentrací galectinu-3 v různých souvislostech (závažné abdominální operační zákroky, kardiochirurgické výkony) se ukázalo, že koncentrace jsou poměrně stabilní v čase (při odběrech před výkonem, +3 hod, +1 den, +3 dni, +7 dní). Proto jsme ve studii sledující 44 pacientů po transplantaci srdce sledovali koncentrace galectinu-3 po dobu 12 měsíců po transplantaci. Intraindividuální biologická variabilita byla u těchto pacientů 28,2 %, interindividuální 35,6 %, index individuality 0,79 (Franeková, 2015a). Hodnoty byly tedy vyšší než uváděl Wu (CVi 16 % pro studii variability v hodinách a 20 % 2 měsíční studii variability), je ale nutné vzít v úvahu, o jaký typ sledované populace šlo (v IKEM pacienti po transplantaci srdce, podle studie Wu šlo o zdravé dobrovolníky). Relativní stabilita koncentrace galectinu-3 v plazmě tedy umožňuje pro posouzení rizika fibrotizace myokardu využít jedné hodnoty a zdá se, že monitorování koncentrací v čase nepřináší další informaci.

Korelace kardiomarkerů

Pro posouzení korelace mezi kardiálními biomarkery jsme použili hodnoty ze 12. měsíce po transplantaci srdce (tabulka 2). Vazby mezi kardiomarkery jsou sice významné ze statistického hlediska, ale z klinického hlediska je při nízké hodnotě korelačního koeficientu vidět nezastupitelnost jednotlivých biomarkerů – troponinů pro posouzení poškození kardiomyocytů, natriuretických peptidů pro posouzení funkce myokardu a galectinu-2 pro hodnocení rizika.

Galectin-3 a prognóza pacientů po transplantaci srdce

Prospektivně jsme sledovali 121 pacientů po transplantaci srdce (vyhodnocení jsme provedli v intervalu od 5. 10. 2010 do 24. 6. 2014). V souboru bylo 102 mužů a 19 žen, hlavní diagnózy byly dilatační kardiomyopatie (60x), konečné stadium ischemické choroby srdeční (45x), dále se vyskytovaly hypertrofická kardiomyopatie (5x), restriktivní kardiomyopatie (4x), kongenitální onemocnění srdce (3x) a jiná onemocnění srdce (4). Tabulka 3 ukazuje rozdíl mezi koncentracemi biomarkerů odebraných 10 dnů po transplantaci z hlediska přežití 12 měsíců (Franeková, 2015b). Signifikantně vyšší koncentrace galectinu-3, cystatinu C (Abbott) a hs-cTnT (Roche) jsou u pacientů, kteří zemřeli do 12 měsíců po transplantaci.

Tabulka 1: Vybrané analytické charakteristiky diagnostické soupravy pro stanovení koncentrace galectinu-3 v plazmě (Abbott Architect). Podle Gaze, 2014.

Vzorek	N	Průměr	Opakovatelnost		Celková nepřesnost	
		µg/l	SD	CV %	SD	CV %
Low control	20	8.82	0.48	5.5	0.48	5.5
Medium control	20	19.47	0.34	1.7	0.59	3
High control	20	71.56	1.58	2.2	1.86	2.6

Tabulka 2: Korelace mezi kardiomarkery, uveden je neparametrický Spearmanův korelační koeficient s hladinou významnosti. Hodnoty z 12. měsíce po transplantaci srdce (N=97).

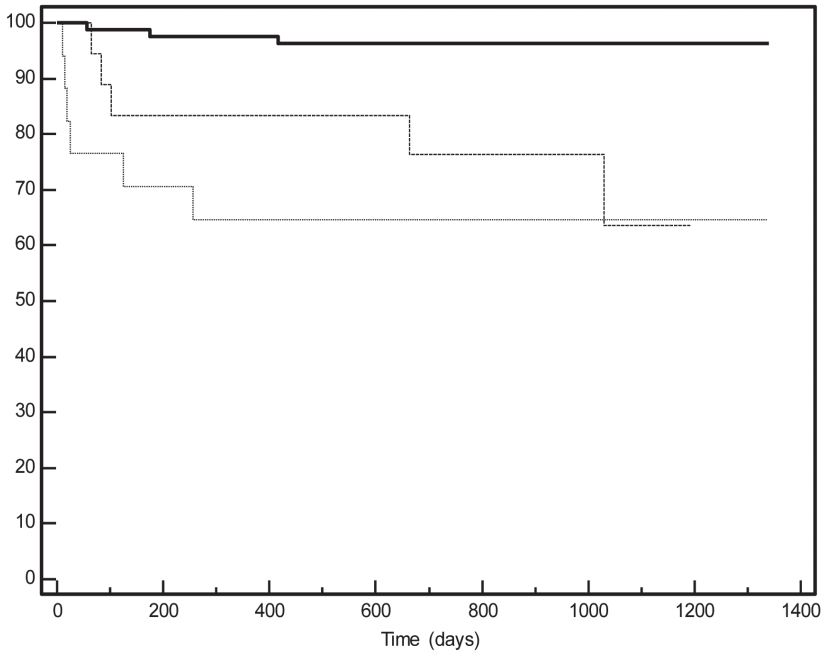
	BNP	Galectin-3	hs-cTnT
BNP	-	0.342 (p<0.001)	0.295 (p<0.01)
Galectin-3		-	0.313 (p<0.01)
hs-cTnT			-

Tabulka 3: Vztah biomarkerů odebraných 10 dnů po transplantaci srdce k roční mortalitě

Biomarkery měřené 10 dnů po HTx	**Úmrtí do 12. měsíce (N = 13)**		**Přežívající 12 měsíců (N = 108)**		**p**
	Medián	**IQR**	**Medián**	**IQR**	
Galectin-3	31.6	18.4 – 46.8	18.3	14.6 – 24.2	0.007
Cystatin C	2.65	1.52 – 3.53	1.47	1.23 – 1.88	0.001
hs-cTnT	739.9	408.8 – 1242.1	335.0	250.0 – 535.7	0.008
NT-proBNP	1623.0	1493.2 – 3803.8	1985.0	1050.8 – 3890.8	N.S.

Obrázek 1 ukazuje follow-up těchto pacientů, znázorněny jsou křivky přežívání pro kombinaci cystatinu C a galectinu-3 (měřeno 10 dnů po transplantaci srdce). Použit byl cut-off cystatinu C 2,34 mg/l, cut-off galectinu-3 25 µg/l. Linie shora dolů představují 3 skupiny: v první skupině jsou pacienti s oběma biomarkery pod cut-off (N = 81), ve druhé skupině je jeden z biomarkerů nad cut-off (N = 18; 16 pacientů se zvýšeným galectinem-3 a 2 pacienti se zvýšeným cystatinem C) a ve třetí skupině jsou oba biomarkery nad cut-off (N = 17). Skupina 1 (oba biomarkery pod cut-off) se významně liší od skupiny 2 (p<0.01, HR 7.8, 95% CI 1.8 – 33.8) i skupiny 3 (p<0.001, HR 13.1, 95% CI 2.4 – 70.2).

Obrázek 1: Kaplanova-Meierova analýza přežití pro 3 skupiny pacientů po transplantaci srdce. Skupiny jsou definovány podle vztahu cystatinu C a galectinu-3 k hodnotě cut-off (viz text). Horní linie má oba biomarkery pod cut-off, dolní line oba biomarkery nad cut-off.



Závěry

Galectin-3 je kandidátním biomarkerem rizika a prognózy srdečního selhání. Informuje o fibrotizaci, remodelaci, riziku srdečního selhání v ambulantní i akutní kardiologické péči, o riziku rehospitalizace pro srdeční selhání a mortalitě pacientů se srdečním selháním. Role galectinu-3 je nižší v diagnostice srdečního selhání (zde se lépe uplatní v kombinaci s natriuretickými peptidy), ale má vyšší roli v určení prognózy pacienta. Zdá se, že diagnostická role může být vyšší u srdečního selhání se zachovanou ejekční frakcí. Analytické charakteristiky soupravy pro stanovení galectinu-3 jsou velmi dobré, analyt má přijatelnou biologickou variabilitu umožňující správnou interpretaci hodnot. Data v literatuře se sbírají, ale přesto byl galectin-3 uveden jako biomarker fibrózy myokardu v recentních guidelines. Vzhledem k možnosti ovlivnění aktivity galectinu-3 přirozenými i syntetickými inhibitory je jeho stanovení v plazmě možným nástrojem pro monitorování terapie srdečního selhání

Literatura

- de Boer RA, Edelmann F, Cohen-Solal A, Mamas MA, Maisel A, Pieske B. Galectin-3 in heart failure with preserved ejection fraction. Eur J Heart Fail 2013;15:1095-101.
- de Boer RA, Lok DJ, Jaarsma T, van der Meer P, Voors AA, Hillege HL, et al. Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. Ann Med 2011;43:60-68.
- Franeková J., Kubíček Z., Hošková L., Kotrbatá M., Sečník Jr. P., Kautzner J., Jabor A.: Long-term biological variability of galectin-3 after heart transplantation. Clin Chem Lab Med, 2015 Jan 1;53(1):119-23.
- Franeková, J., Hošková, L., Sečník, P. Jr., Pazderník, M., Kotrbatá, M., Kubíček, Z., Jabor, A.: The role of timely measurement of galectin-3, NT-proBNP, cystatin C, and hsTnT in predicting prognosis and heart function after heart transplantation. Clin Chem Lab Med. ISSN (Online) 1437-4331, ISSN (Print) 1434-6621, DOI: 10.1515/cclm-2014-1218, July 2015
- Gaze, D. C., Prante, C., Dreier, J., Knabbe, C., Collet, C., Launay, J.M., Franekova, J., Jabor, A., Lennartz, L., Shih, J., Del Rey, J. M., Zaninotto, M., Plebani, M., Collinson, P. O.: Analytical evaluation of the automated galectin-3 assay on the Abbott ARCHITECT immunoassay instruments. Clin Chem Lab Med. 2014;52(6):919-26.
- Gruson, D., Ko, G.: Galectins testing: new promises for the diagnosis and risk stratification o chronic diseases? Clin. Biochem., 45, 2012, s. 719-726.
- Lok, D. J. A. Ven der Meer, P., Bruggink-André de la Porte, P. W., Lipsic, E. Wijngaarden, J. V, et al.: 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., 99, 2010, s. 323-328.
- Meijers WC, Januzzi JL, deFilippi C, Adourian AS, Shah SJ, van Veldhuisen DJ, et al. Elevated plasma galectin-3 is associated with near-term rehospitalization in heart failure: A pooled analysis of 3 clinical trials. Am Heart J 2014;167: 853-60.
- Meijers, W. C., van der Velde, R., Ruifrok, W. P., Schroten, N. F. et al.: Renal Handling of Galectin-3 in the General Population, Chronic Heart Failure, and Hemodialysis, J Am Heart Assoc 2014; 3:e000962
- 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 Aug;12(8):826-32.
- van der Velde AR, Gullestad L, Ueland T, Aukrust P, Guo Y, Adourian A, et al. Prognostic value of changes in galectin-3 levels over time in patients with heart failure: data from CORONA and COACH. Circ Heart Fail 2013;6:219-26.
- Wu AHB, Wians F, Jaffe A. Biological variation of galectin-3 and soluble ST2 for chronic heart failure: Implication on interpretation of test results. Am Heart J 2013;165:995-9.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. Circulation 2013;128: e240-327.