

lek. Agata Tymińska

**Galektyna-3 oraz białko ST2 w zawale serca i w obserwacji
pozawałowej**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne

Promotor: prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak

I Katedra i Klinika Kardiologii,
Uniwersyteckie Centrum Kliniczne, Centralny Szpital Kliniczny,
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Grzegorz Opolski



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2020

Pomimo ciągłego rozwoju metod rewaskularyzacji, leczenia farmakologicznego i elektroterapii, niewydolność serca (ang. heart failure, HF) wiąże się ze znaczną śmiertelnością i jednocześnie stanowi najczęstszą przyczynę hospitalizacji osób dorosłych w Polsce generując znaczne obciążenie dla systemu opieki zdrowotnej. Ryzyko rozwinięcia HF jest szczególnie wysokie po przebytych zawale serca, który prowadzi do niekorzystnej przebudowy mięśnia sercowego i pełnoobjawowej HF. Uwzględniając niekorzystne rokowanie po zawale serca popularność zyskują nowe markery biologiczne, które mogłyby pomóc w przewidywaniu ryzyka rozwoju HF oraz stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego. Galektyna-3 (ang. Galectin-3, Gal-3) to białko wydzielane przez aktywowane makrofagi biorące udział w reakcjach zapalnych i procesach włóknienia. Rozpuszczalna postać receptora IL-1 typu 1 (ang. soluble interleukin-1 receptor-like 1, sST2) to rozpuszczalna izoforma białka ST2 należąca do rodziny receptorów interleukiny-1, która służy jako wabik dla interleukiny 33 zaburzając jej zdolność do ochrony przed przerostem i włóknieniem mięśnia sercowego. Liczne wcześniejsze prace wykazały wartość diagnostyczną i prognostyczną Gal-3 i sST2 w HF. Ponadto testy do ich oznaczenia zostały zatwierdzone przez Agencję Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration, FDA) do użycia klinicznego. Dane na temat zastosowania Gal-3 i sST2 u pacjentów po zawale serca są jednak ograniczone.

Głównym celem podjętym w prezentowanej pracy doktorskiej jest ocena roli prognostycznej Gal-3 i sST2 u pacjentów po zawale serca z uniesieniem odcinka ST (ang. ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI) leczonym pierwotną przezskórną interwencją wieńcową (ang. primary percutaneous coronary intervention, pPCI). W tym celu zostało przeprowadzone prospektywne, obserwacyjne badanie kliniczne o akronimie BIOSTRAT (Biomarkers for Risk Stratification After STEMI; NCT03735719). Do badania zostało włączonych 117 kolejnych pacjentów po pierwszym w życiu STEMI leczonym pPCI. Kryteria wyłączenia uwzględniały m.in. wcześniejszy wywiad zawału serca, HF lub uszkodzenia lewej komory serca. U wszystkich pacjentów zebrano szczegółowe informacje dotyczące wyjściowej charakterystyki klinicznej, wyników badań diagnostycznych wykonanych podczas hospitalizacji i stosowanej farmakoterapii. W ciągu 48 godzin od przyjęcia do szpitala zostało przeprowadzone badanie echokardiograficzne ze szczegółową oceną funkcji skurczowej oraz rozkurczowej lewej komory. U wszystkich chorych oznaczono Gal-3 oraz sST2 w surowicy wykorzystując test immunoenzymatyczny. Następnie po 12 miesiącach od pPCI odbyła się wizyta kontrolna, podczas której zebrano dokładny wywiad pod kątem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, ze szczególnym uwzględnieniem HF.

Ponadto wykonano kontrolne badanie echokardiograficzne oraz ponownie oznaczono stężenia biomarkerów. Wyniki pracy doktorskiej zostały przedstawione w dwóch pracach oryginalnych oraz dwóch pracach poglądowych.

W Publikacji 1. poddano ocenie związek pomiędzy Gal-3 oraz sST2 z wczesnym i odległym rokowaniem u pacjentów po przebytych STEMI leczonym pPCI. Wśród włączonych do badania 117 pacjentów średni wiek wyniósł 61 lat, mężczyźni stanowili 70% badanej populacji a mediana frakcji wyrzutowej lewej komory wynosiła 48%. Oba biomarkery istotnie korelowały z N-końcowym fragmentem peptydu natriuretycznego typu B (ang. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP; Gal-3 korelowała ze starszym wiekiem. Podczas rocznej obserwacji 9 pacjentów (8,7%) osiągnęło pierwotny punkt końcowy (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu zaostrzenia HF). Pacjenci, którzy doświadczyli pierwotnego punktu końcowego mieli wyższe wyjściowe stężenia Gal-3 i sST2 (dla sST2 różnica ta nie osiągnęła istotności statystycznej). W analizie jednoczynnikowej obydwie biomarkery (zarówno ich stężenia podane jako zmienne ciągłe, a także nowo ustalone wartości odcięcia przewidujące wystąpienie punktu końcowego ($\geq 9,57$ ng/ml dla Gal-3 i $\geq 45,99$ ng/ml dla sST2) były predyktorami wystąpienia pierwotnego punktu końcowego i hospitalizacji z powodu zaostrzenia HF. Ponadto Gal-3, w przeciwieństwie do sST2, była predyktorem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Co więcej, pacjenci ze stężeniem biomarkerów powyżej ustalonych punktów odcięcia dłużej przebywali w szpitalu, w tym na oddziale intensywnej opieki kardiologicznej. Co ważne, obydwie biomarkery pozostawały niezależnymi predyktorami pierwotnego punktu końcowego po uwzględnieniu w analizie wieloczynnikowej wieku i NT-proBNP.

W Publikacji 2. oceniano związek pomiędzy Gal-3 oraz sST2, a także zmianami ich stężeń w rocznej obserwacji, z echokardiograficznymi parametrami oraz rozwojem HF u pacjentów po STEMI leczonym pPCI. Oceniane parametry obejmowały m.in. frakcję wyrzutową lewej komory, wielkość przedsionków i komór serca, przerost lewej komory, prędkości napływu mitralnego oraz prędkości rozkurczowego ruchu pierścienia mitralnego. Pierwotnym punktem końcowym było wystąpienie HF w rocznej obserwacji. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały związek pomiędzy stężeniami biomarkerów ze wskaźnikami echokardiograficznymi dysfunkcji skurczowej i rozkurczowej ocenianymi wyjściowo i po roku. Wyjściowe wartości stężeń Gal-3 i sST2 (odpowiednio 7,5 ng/ml i 26,4 ng/ml) istotnie wzrosły po roku (odpowiednio 8,5 ng/ml; $p < 0,001$ i 31,4 ng/ml; $p = 0,001$). Pacjenci, którzy osiągnęli pierwotny punkt końcowy (50 pacjentów (48%)) mieli znacząco wyższe wyjściowe stężenia obu biomarkerów i wyższe stężenie Gal-3 po roku w porównaniu do pacjentów,

którzy nie rozwinęli HF w rocznej obserwacji. Zarówno Gal-3, jak i sST2 były predyktorami pierwotnego punktu końcowego w analizie jednoczynnikowej, ale tylko Gal-3 pozostawała istotna w analizie wieloczynnikowej. Nie stwierdzono wyraźnego związku między biomarkerami a parametrami echokardiograficznymi.

W publikacji 3. i 4. dokonano przeglądu aktualnych danych dotyczących Gal-3 oraz sST2 i na ich podstawie przedstawiono charakterystykę, mechanizm działania oraz kliniczne wykorzystanie biomarkerów: 1) w HF wraz z opisem roli innych biomarkerów (Publikacja 3.) oraz 2) w innych sytuacjach klinicznych, przede wszystkim w chorobie wieńcowej (Publikacja 4.).

Podsumowując:

- Wyższe wyjściowe stężenia Gal-3 i sST2 w populacji pacjentów ze STEMI leczonym pPCI korelują z gorszym stanem klinicznym przy przyjęciu, wyższym stężeniem NT-proBNP i dłuższą hospitalizacją.

- Wyjściowe stężenia Gal-3 i sST2 przewidują zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizację z powodu HF w rocznej obserwacji. Ponadto, Gal-3 przewiduje zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych i wystąpienie HF w rocznej obserwacji.

- W całej populacji stężenia Gal-3 i sST2 były istotnie wyższe po roku. Jednak wyjściowe stężenia obydwu biomarkerów wykazują większe znaczenie kliniczne niż wartości uzyskane po roku lub zmiany stężeń biomarkerów.

- Nie wykazano związku pomiędzy stężeniami Gal-3 i sST2 z parametrami dysfunkcji rozkurczowej.

- W oparciu o analizę piśmiennictwa wykazano istotną wartość diagnostyczną i prognostyczną Gal-3 i sST2 w HF, szczególnie w połączeniu z NT-proBNP. Co więcej, Gal-3 i sST2 mogą okazać się kluczowymi markerami u pacjentów z chorobą wieńcową i po przebytych zawałach serca. Ponadto mogą przynieść dodatkowe informacje na temat rokowania pacjentów po przeszłokrwotnej wymianie zastawki aortalnej (sST2) czy w populacji pacjentów z terapią resynchronizującą serce (Gal-3).

- Analiza badanej grupy oraz ocena wartości biomarkerów ST2 i Gal-3 może poprawić stratyfikację ryzyka sercowo-naczyniowego w obserwacji długoterminowej.

Agata Tymńska
LEKARZ
3168958

Prof. dr hab. n. med.
KRZYSZTOF J. FILIPIAK
specjalista chorób wewnętrznych
specjalista hipertensjolog
farmakolog kliniczny
KARDIOLOG
9714796