

I.O.S.U.D. - Universitatea de Vest "Vasile Goldiș" din Arad  
ȘCOALA DOCTORALĂ DE MEDICINĂ

Arad, 2016



TEZA DE DOCTORAT

# **Fibroza miocardică: valoarea prognostică a galectinei-3 în insuficiența cardiacă**

Doctorand: **Ioan Radu Lala**

Conducător de doctorat: **Prof.Univ.Dr. Maria Pușchiță**



PhD THESIS

# **Myocardial fibrosis: prognostic value of galectin-3 in heart failure**

PhD Student: **Ioan Radu Lala**

Scientific supervisor: **Prof.Univ.Dr. Maria Puşchiţă**



# CUPRINS

INTRODUCERE.....	9
<b>PARTEA GENERALĂ</b>	
<b>STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII.....</b>	<b>11</b>
<b>CAPITOLUL I</b>	
<b>FIBROZA MIOCARDICĂ PROCES FIZIOPATOLOGIC ÎN REMODELAREA CARDIACĂ .....</b>	<b>12</b>
1.1. Conceptul de remodelare cardiacă în insuficiența cardiacă .....	12
1.2. Rolul fibroblastelor în remodelarea cardiacă .....	14
1.3. Fibroza miocardică veriga esențială din insuficiența cardiacă .....	16
<b>CAPITOLUL II</b>	
<b>ROLUL GALECTINEI - 3 ÎN PATOGENEZA FIBROZEI MIOCARDICE ȘI A EVOLUȚIEI ÎN INSUFICIENȚA CARDIACĂ .....</b>	<b>21</b>
2.1. Galectina -3: Biologia moleculară și expresia sa tisulară.....	21
2.2. Mecanismele potențiale ale Galectinei-3 de modulare a fibrozei .....	22
2.3. Galectina 3 și rolul acesteia în remodelarea cardiacă .....	25
2.4. Utilitatea clinică a Galectinei-3 în insuficiența cardiacă .....	26
<b>CAPITOLUL III</b>	
<b>RIGIDITATEA ARTERIALĂ ÎN INSUFICIENȚA CARDIACĂ .....</b>	<b>30</b>
3.1. Aspecte generale privind rigiditatea vasculară în insuficiența cardiacă .....	31
3.2. Galectina-3 mediator al fibrozei vasculare: o posibilă legătura între rigiditatea arterială și fibroza miocardică.....	33
<b>PARTEA SPECIALĂ</b>	
<b>CONTRIBUȚIA PERSONALĂ.....</b>	<b>36</b>
<b>CAPITOLUL IV</b>	
<b>IPOTEZA DE LUCRU/OBIECTIVE / METODOLOGIE GENERALĂ .....</b>	<b>37</b>
4.1. Motivația studiului.....	37
4.2. Obiective.....	37
4.3. Metodologie generală .....	38
<b>CAPITOLUL V</b>	
<b>STUDIUL 1 - VALOAREA PROGNOSTICĂ A GALECTINEI-3 ÎN INSUFICIENȚA CARDIACĂ DECOMPENSATĂ ȘI ROLUL ACESTEIA ÎN REMODELAREA CARDIACĂ .....</b>	<b>40</b>
5.1. Introducere .....	40
5.2. Ipoteza de lucru/obiective .....	41
5.3. Material și metodă .....	41
5.4. Rezultate .....	42
5.5. Discuții .....	49
5.6. Concluzii.....	53
<b>CAPITOLUL VI</b>	
<b>STUDIUL 2 - GALECTINA-3 O POSIBILĂ LEGĂTURĂ ÎNTRE RIGIDITATEA ARTERIALĂ ȘI FIBROZA MIOCARDICĂ LA PACIENȚII CU INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ DECOMPENSATĂ .....</b>	<b>55</b>
6.1. Introducere .....	55
6.2. Ipoteza de lucru/obiective .....	55
6.3. Material și metodă .....	56
6.4. Rezultate .....	58
6.5. Discuții .....	62
6.6. Concluzii.....	65

CONCLUZII GENERALE .....	66
ORIGINALITATE ȘI CONTRIBUȚIILE INOVATIVE ALE TEZEI.....	67
BIBLIOGRAFIE .....	68
LISTĂ DE PUBLICAȚII .....	84
ANEXE .....	85

# STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

## INTRODUCERE

Insuficiența cardiacă cronică (ICC) este principala cauză de spitalizare la persoanele în vârstă de peste 65 de ani. Insuficiența cardiacă este asociată cu o morbiditate și mortalitate crescută, atribuită în mare măsură schimbărilor structurale la nivel de miocard corelate cu defectul de pompă, aritmii, moarte subită prematură și alte complicații asociate, cum ar fi boala renală.

Remodelarea cardiacă reprezintă un proces fiziopatologic determinant al evoluției clinice în insuficiența cardiacă și care are la bază modificări moleculare, celulare și interstițiale ca rezultat al leziunii miocardice, activării neurohormonale, umplerii hemodinamice și altele. Toate aceste procese vor converge în modificarea structurii și dimensiunii cordului cu exteriorizarea în final a simptomatologiei specific [1].

Fibroza este unul din mecanismele responsabile și intens studiate ce stau la baza remodelării cardiace. Fibroza este un proces caracterizat prin acumularea de fibroblaste și depunerea extracelulară de proteine matriceale, ca răspuns al inflamației și având ca rezultat modificarea arhitecturii, structurii și funcției organului [2].

În procesul fiziopatologic al insuficienței cardiace, biomarkerii molekulari ar putea oferi o cale unică în îmbunătățirea capacității medicului de a prezice prognosticul și evoluția acestei boli, servind totodată ca targeturi pentru noile medicamente. Unii biomarkeri tradiționali, cum ar fi troponina, peptidele natriuretice și proteina C reactivă, au fost studiați la pacienții cu insuficiență cardiacă și sunt în prezent folosiți ca și parametri clinici, arătând nivelul de leziune miocitară, inflamație și remodelarea ventriculară.

Un biomarker în curs de dezvoltare este Galectina-3 (Gal-3), asociat în principal cu fibrogenza miocardică, și care este subiectul de studiu în lucrarea de față. Galectina-3 este exprimată în diferite tipuri de celule și țesuturi și este importantă în diverse procese fiziologice și patologice, cum ar fi răspunsurile imune și inflamatorii, dezvoltarea și progresia tumorală, degenerare neuronală, ateroscleroza, diabetul, precum și vindecarea rănilor. Galectina-3 a fost detectată în multe celule proliferative, inclusiv celule tumorale, eozinofile, neutrofile, macrofage și fibroblaste [3]. În special, multe dintre acestea tipuri de celule joacă un rol activ în răspunsul inflamator și dezvoltarea fibrozei. Studii recente arată că, galectina-3 ca și biomarker multifuncțional, joacă un rol cheie în procesul de

remodelare cardiacă prin participarea în homeostazia matricei extracelulare și a răspunsurilor inflamatorii [4]. Acesta este distribuit pe scară largă în mai multe organe, inclusiv inima, plămâni, ficat și rinichi [5]. În țesutul sănătos, expresia Galectinei-3 este absentă sau redusă. În condiții patologice, expresia Galectinei-3 este în mod substanțial exprimată, în special în condiții de inflamație și fibroză care sunt cruciale în remodelarea cardiacă [6]. Hibridizarea in situ și analizele imunohistochimice arată că Galectina-3 este extrem de distribuită în zonele fibroase ale miocardului și localizată împreună cu macrofagele [6]. Mai multe dovezi experimentale au constatat că, galectina-3 derivată din macrofage, a fost asociată cu activarea miofibroblastelor, sinteza și depunerea ulterioară a colagenului, jucând astfel un rol important în reglarea matricei extracelulare din zona cu țesut deteriorate [7].

Primele dovezi care arată o implicare a Galectinei-3 în insuficiența cardiacă provine de la un studiu efectuat de Sharma și colaboratorii [6]. Pe lângă studiile experimentale, diverse studii clinice au arătat, de asemenea, un potențial de utilitate clinică al Galectinei-3 ca și biomarker de prognostic în insuficiența cardiacă. Van Kimmenade și colaboratorii au evaluat, în primul rând, valoarea prognostică și predictivă a Galectinei-3, ca și biomarker în insuficiența cardiacă acută [8]. Galectina 3 poate fi atât un marker biologic, cât și un factor cauzal, pe scurt aceasta este asociată cu activarea miofibroblastelor, sinteza și depunerea de colagen, și joacă un rol central în remodelarea din insuficiența cardiacă.

Cercetarea de față își propune să arate importanța determinării seriate a Galectinei-3 și impactul acesteia asupra prognosticului bolii la un lot de pacienți cu insuficiență cardiacă acută, asocierea cu parametrii ecocardiografici ai remodelării cardiace și cu markeri ai rigidității arteriale.

Această cercetare a fost efectuată sub îndrumarea dnei Prof. dr. Maria Pușchiță. Cercetarea a fost parțial finanțată prin Fondul Social European, Programul Operațional Sectorial Dezvoltarea Resurselor Umane 2007-2013, contract nr. POSDRU 159/1.5/S/141531.

# CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

## Motivația studiului

Insuficiența cardiacă acută este un sindrom complex care afectează anual milioane de pacienți la nivel mondial și este responsabilă de o morbiditate și mortalitate crescută. Tocmai din acest motiv, este nevoie de noi biomarkeri, prin care să fie evaluați și depistați pacienții cu insuficiență cardiacă aflați la cel mai înalt risc de a dezvolta evenimente precum respitalizare sau deces. Unul din biomarkerii emergenți la ora actuală, este galectina-3. Aceasta a fost asociată în studii clinice recente cu progresia și severitatea insuficienței cardiace. De asemenea, studii experimentale plasează această moleculă ca o verigă esențială între procesul de inflamație și cel de fibroză. De altfel, atât inflamația cât și fibroza sunt considerate mecanisme determinante al procesului de remodelare cardiacă, responsabil în dezvoltarea insuficienței cardiace. Determinarea serică a galectinei-3 la pacienții cu insuficiență cardiacă acută ar putea servi la evaluarea prognosticului acestei boli, dar și impactul acesteia asupra remodelării cardiace și arteriale.

## Obiective

*Obiectivul general* al studiului este de a urmări evoluția unui lot de pacienți cu insuficiență cardiacă acută, pe o perioadă de 18 luni, prin determinarea nivelului galectinei - 3 serice în momentul spitalizării, respectiv după șase luni de la internare. Se va lua în considerare evoluția pacienților spre evenimentul primar (decesul de cauză cardiacă), respectiv cel secundar (respitalizarea prin agravarea sau decompensarea insuficienței cardiace).

*Obiectivele specifice:*

- Corelația galectinei-3 cu parametrii ai funcției sistolice și diastolice;
- Asocierea între determinarea seriată a galectinei-3 și progresia remodelării cardiace;
- Corelația galectinei-3 cu markeri ai rigidității arteriale, respectiv cuplarea ventriculo-arterială în insuficiența cardiacă.



## Metodologie specială

Acest studiu este unul prospectiv, desfășurat în cadrul Spitalului Clinic Județean de Urgență Arad, secția de Cardiologie și Terapie Intensivă Coronariană, pe un lot de 79 de pacienți înrolați consecutiv cu un diagnostic primar de insuficiență cardiacă acută în perioada 2013-2014. Durata de urmărire a lotului a fost de 18 luni.

Determinarea markerului seric Galectina-3 s-a efectuat în momentul înrolării, respectiv la șase luni (în timpul vizitei medicale) prin colaborare cu laboratorul Universității de Vest „Vasile Goldiș”. Probele au fost centrifugate, iar apoi depozitate la -80 C pentru analize ulterioare. Concentrația serică a galectinei-3 a fost determinată cu ajutorul tehnicii ELISA (galectina-3 umană NBP1-91275, NOVUS BIOLOGICALS, R&D Systems Europe, Germania), iar măsurătoarea s-a realizat folosind un cititor de microplăci Tecan Sunrise. Acesta este un test imunologic în care un anticorp biotină conjugat anti-galectina-3 umană se leagă de galectina-3 umană capturată de anticorpul de învelire. Calibrarea și standardizarea testului s-au realizat în conformitate cu protocolul producătorului.

Măsurarea parametrilor ecocardiografici (eco 2D, Doppler tisular și color) a fost efectuată în laboratorul de ecocardiografie al secției de Cardiologie din Spitalul Clinic Județean de Urgență Arad cu un aparat Siemens Acuson X300. Au fost evaluați următorii parametri: volumele și diametrele end-sistolice și diastolice ale ventriculului stâng, masa ventriculului stâng (ecuația Devereux), grosimea relativă parietală (RWT), volumul atriului stâng indexat, presiunea sistolică în artera pulmonară (PSAP). Funcția sistolică a fost determinată prin măsurarea fracției de ejeție a ventriculului stâng (prin metoda Simpson modificată), fracția de scurtare și rata de creștere a presiunii în VS în protosistolă (dp/dt). De asemenea, au fost determinați markeri ai disfuncției diastolice: velocitățile transmitrale diastolice (E, A), viteza transmitrală de propagare a fluxului (Vp), timpul de decelerare precoce (TDE), velocitățile septale proto-diastolice ale inelului mitral (e', a') prin Doppler tisular, raporturile diastolice E/A, E/e' și E/Vp.

De asemenea, au fost evaluate: caracteristici demografice (vârstă, gen), parametrii clinici (greutate, înălțime, indice de masă corporală, tensiune arterială, frecvență cardiacă), parametrii de laborator (hemoleucogramă, ionogramă, creatinină serică, glicemie), parametrii electrocardiografici (durata complexului QRS, durata timpului de repolarizare cardiacă, durata transmiterii impulsului prin nodul atrioventricular), gravitatea insuficienței cardiace la internare și externare (clasa NYHA), tratamentul urmat și la externare.

S-a intentat măsurarea vitezei undei pulsului folosind ca metodă ecografia Doppler. Practic, s-a măsurat timpul dintre vârful undei R al înregistrării electrocardiografice, concomitent cu începutul anvelopei spectrale al undei pulsului, reprezentate ecografic la nivelul arterei carotide comune, respectiv femurale comune. În final, s-a măsurat diametrul dintre cele două puncte de pe artere. S-a calculat, pentru fiecare pacient, coeficientul de distensibilitate arterială și complianța arterială, prin măsurarea ecografică mod M a diametrului sistolic și diastolic al arterei carotide comune. Mai apoi, s-au folosit formule matematice preexistente, pentru calcularea acestor parametri. S-a determinat elastața arterială cu ajutorul formulei de aproximare:  $0.9 \times$  tensiunea brahială sistolică, iar elastața ventriculară pe baza ecuației:  $EVs = \text{presiunea tele-sistolică} / \text{volumul tele-sistolic} - V_0$ , unde  $V_0$  este volumul teoretic la o presiune egală cu zero, și considerat ca fiind neglijabil în comparație cu volumul tele-sistolic. Cuplarea ventriculo-arterială a fost evaluată prin determinarea raportului dintre elastața arterială și cea ventriculară. Datele au fost introduse și analizate statistic în programul SPSS, versiunea 20.0.

Variabilele continue cu distribuție normală sunt prezentate ca medii și deviații standard, iar semnificația diferențelor a fost testată prin testul t Student. Variabilele continue cu distribuție neuniformă sunt exprimate ca mediane (interval interquartile, IQR), iar semnificația diferențelor a fost testată prin testul Kruskal-Wallis sau testul Mann-Whitney U. Variabilele categorice sunt exprimate ca procente. Normalitatea de distribuție a variabilelor a fost evaluată prin testul Shapiro-Wilk. Pentru corelații între variabile nedistribuite normal, s-a aplicat coeficientul de corelație Spearman, iar testul Pearson hi-pătrat s-a folosit pentru compararea valorilor categorice. Regresia logistică multivariată s-a realizat pentru a evalua relația dintre variabilele dependente categorice și variabilele independente. Analiza de supraviețuire a fost realizată pentru a investiga relația dintre nivelurile ridicate ale galectinei-3 și timpul până la evenimentul primar sau secundar, folosind curbele Kaplan-Meier și testul log-rank. Pentru a calcula raportul de risc pentru evenimentul primar (mortalitatea cardiovasculară pe o perioadă de 18 luni) în funcție de galectina-3, a fost utilizat modelul Cox de regresie al riscului proporțional.

Semnificația statistică a fost evaluată printr-un test two-tailed și un  $p < 0,05$  a fost considerat semnificativ statistic.

# STUDIU 1: VALOAREA PROGNOSTICĂ A GALECTINEI-3 ÎN INSUFICIENȚA CARDIACĂ DECOMPENSATĂ ȘI ROLUL ACESTEIA ÎN REMODELAREA CARDIACĂ

## Obiective

Insuficiența cardiacă este responsabilă pentru o morbiditate și mortalitate ridicată, astfel încât biomarkeri noi serici sunt testați pentru evaluarea prognosticului acestei entități. Galectina-3 a fost sugerată ca un potențial biomarker în medierea și progresia insuficienței cardiace. Acest studiu a urmărit în primul rând, valoarea prognostică a galectinei-3 pe termen scurt și lung, la subiecții cu insuficiență cardiacă acută. În al doilea rând, s-a urmărit relația dintre galectina-3 și evoluția în timp a remodelării cardiace.

## Metode

Au fost înrolați un total de 69 de pacienți, internați cu un diagnostic primar de insuficiență cardiacă acută, care au fost urmăriți timp de 18 luni. Pentru fiecare pacient, s-a determinat galectina-3 serică și parametrii ecocardiografici în momentul spitalizării, respectiv după șase luni.

## Rezultate

Pacienții cu valori inițiale ale Galectinei-3 mai mari de 16,5 ng/ml au prezentat un risc HR de 5,3 (95% CI [1.3-22];  $p = 0,022$ ) pentru deces cardiovascular pe o perioadă de 18 luni. Analiza Kaplan-Meier a arătat un timp mediu mai redus până la reinternarea în spital pentru subiecții cu creșterea în dinamică a galectinei-3 (log-rank  $p = 0,002$ ). S-a găsit o asociere semnificativă între nivelurile ridicate ale galectinei-3 din momentul spitalizării și durata QRS peste 120 ms ( $p$  Chi-pătrat = 0,008). Testul Mantel-Haenszel a arătat asociere foarte semnificativă între evoluția patologică a diametrelor și volumelor telediastolice sau a grosimii parietale relative și nivelurile crescute sau în creștere (la 6 luni) a galectinei-3 ( $p < 0,001$ ). Niveluri inițiale crescute ale galectinei-3 au fost asociate cu o viteză transmitrală a undei E scăzută ( $68,59 \pm 20,5$ ;  $p = 0,021$ ).

## Concluzii

Nivelurile ridicate ale galectinei-3 prezic mortalitatea pe termen lung, la pacienții cu insuficiență cardiacă acută. Determinarea seriată a acestei molecule adaugă, în timp, semnificație prognostică pentru evoluția insuficienței cardiace. Nivelele crescute ale galectinei-3 determină, de asemenea, asincronism ventricular prin asocierea cu blocul major de ramură stângă, respectiv contribuie la evoluția procesului de remodelare cardiacă.

# STUDIU 2: GALECTINA-3 O POSIBILĂ LEGĂTURĂ ÎNTRE RIGIDITATEA ARTERIALĂ ȘI FIBROZA MIOCARDICĂ LA PACIENȚII CU INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ DECOMPENSATĂ

## Obiective

Insuficiența cardiacă este însoțită de anomalii ale interacțiunii ventriculo-vasculare prin creșterea rigidității miocardice și arteriale. Galectina-3 este un biomarker descoperit recent, cu un rol important în fibroza miocardică și vasculară, dar și în progresia insuficienței cardiace.

## Scop

Scopul acestui studiu a fost de a determina dacă există vreo corelație între galectina-3 și markerii de rigiditate arterială dar și cu o cuplare ventriculo-arterială alterată, la pacienții cu insuficiență cardiacă decompensată.

## Metode

Au fost evaluați în total 79 de pacienți internați cu insuficiență cardiacă decompensată. Galectina-3 serică a fost determinată în momentul spitalizării. Pe parcursul internării, s-a efectuat fiecărui pacient ecocardiografie transtoracică și măsurători ai indicilor vasculari prin ecografie Doppler.

## Rezultate

O viteză a undei pulsului crescută, respectiv o distensibilitate redusă carotidiană au fost asociate cu insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție păstrată ( $p = 0,04$ ,  $p = 0,009$ ). Viteza undei pulsului, distensibilitatea carotidiană și modulul lui Young nu s-au corelat cu nivelele serice ale galectinei-3. Pe de altă parte, nivele crescute ale galectinei-3 s-au corelat cu un raport de cuplare ventriculo-arterial crescut (Ea / ELV),  $p = 0,047$ , OR = 1,9, 95% CI (1.0-3.6). Nivelele crescute ale galectinei-3 au fost asociate cu rate mai mici de creștere a presiunii protosistolice în ventriculul stâng ( $dp / dt$ ) ( $p = 0,018$ ) și cu o presiune sistolică în artera pulmonară crescută ( $p = 0,046$ ). Galectina-3 ( $p = 0,038$ , HR = 3,07) și presiunea sistolică din artera pulmonară ( $p = 0,007$ , HR = 1,06) s-au dovedit a fi factori de risc independent pentru mortalitatea de orice cauză și reinternări.

## Concluzii

Acest studiu nu a arătat nicio corelație semnificativă între nivelele serice ale galectinei-3 și markerii ai rigidității arteriale. În schimb, concentrații crescute ale galectinei-3 au prezis o cuplare ventriculo-arterială anormală. Galectina-3 poate fi predictivă pentru presiuni crescute în artera pulmonară. Niveluri ridicate ale galectinei-3 se corelează cu disfuncția sistolică severă și împreună cu hipertensiunea pulmonară sunt markeri independenți ai evoluției nefavorabile în insuficiența cardiacă acută.

## CONCLUZII GENERALE

- Acest studiu prospectiv demonstrează că nivelurile crescute ale galectinei-3 în momentul spitalizării prezintă o valoare predictivă pentru mortalitatea cardiovasculară, pe o perioadă de 18 luni de urmărire, la pacienții cu insuficiență cardiacă acută.
- Am demonstrat importanța determinării seriate (la șase luni) a galectinei-3. Astfel, o creștere în timp a nivelurilor galectinei-3 față de valoarea inițială din momentul spitalizării, s-a dovedit a fi un factor important de predicție, nu doar al mortalității cardiovasculare, dar și a respitalizărilor prin agravarea insuficienței cardiace.
- Creșterea în dinamică a galectinei-3 este, de asemenea, un factor de prognostic al end-pointului compozit în insuficiența cardiacă.
- În această cercetare s-a evidențiat implicarea galectinei-3 atât în funcția diastolică, cât și cea sistolică a ventriculului stâng. Cel mai important, am arătat existența unei corelații puternice între valorile crescute ale acestei molecule și disfuncția sistolică severă reflectată prin rate scăzute de creștere a presiunii în ventriculul stâng. Relația galectinei-3 cu disfuncția diastolică s-a observat prin asocierea semnificativă a acestei molecule cu alterarea relaxării miocardice (sau tipul I de disfuncție diastolică).
- Un element esențial, relevat prin această lucrare, este implicarea galectinei-3 în procesul evolutiv al remodelării cardiace, prin creșterea în timp a acesteia. Tot în contextul remodelării cardiace, am demonstrat că galectina-3 contribuie, de asemenea, la asincronismul ventricular, prin asocierea puternică a moleculei cu durata prelungită a intervalului QRS.
- Rezultatele cercetării de față evidențiază faptul că nivelurile ridicate ale galectinei-3 sunt responsabile pentru o cuplare ventriculo-arterială anormală, respectiv valori crescute ale presiunii arteriale pulmonare la pacienții cu insuficiență cardiacă acută.
- Luând în considerare toate aceste lucruri expuse, pe lângă rolul evident al galectinei-3 în prognosticul insuficienței cardiace, se pare că aceasta poate fi incriminată ca o verigă esențială în fiziopatologia remodelării cardiace și vasculare. Fără îndoială, galectina-3 poate fi considerată atât un biomarker al prognosticului, cât și al fibrozei miocardice și vasculare în insuficiența cardiacă.

## BIBLIOGRAFIE

1. Cohn J.N., Ferrari R., Sharpe N. (2000 Vol. 35, No. 3). Cardiac Remodeling—Concepts and Clinical Implications: A Consensus Paper From an International Forum on Cardiac Remodeling. Journal of the American College of Cardiology.
2. Krenning G., Zeisberg E.M., Kalluri R. (2010 November). The Origin of Fibroblasts and Mechanism of Cardiac Fibrosis. J Cell Physiol. 225(3): 631–637.
- 3 Hughes R.C. (1997) The galectin family of mammalian carbohydrate-binding molecules. Biochem Soc Trans 25:1194-1198
4. Ahmad T., Fiuzat M., Felker G.M., O'Connor C. (2012) Novel biomarkers in chronic heart failure. Nat Rev Cardiol 9:347-359
5. Yang R.Y., Rabinovich G.A., Liu F.T. (2008) Galectins: structure, function and therapeutic potential. Expert Rev Mol Med 10:e17
6. Sharma U.C., Pokharel S., van Brakel T.J, et al. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. Circulation 110:3121-3128, 2004.
7. Henderson N.C., Mackinnon A.C., Farnworth S.L., Kipari T., Haslett C., Iredale J.P., Liu F.T., Hughes J., Sethi T. (2008) Galectin-3 expression and secretion links macrophages to the promotion of renal fibrosis. Am J Pathol 172:288-298
8. 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. (2006) 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 48:1217-1224
9. ***Număr total referințe în text 208***