

Lek. Katarzyna Pankiewicz

Streszczenie rozprawy doktorskiej

Udział galektyny 3 w rozwoju stanu przedrzucawkowego

Galektyna 3 należy do grupy białek lektynowych wiążących β -galaktozydazy. Jej główne funkcje biologiczne to udział w procesach włóknienia i odpowiedzi zapalnej, regulacji adhezji międzykomórkowej, angiogenezie, różnicowaniu komórek i ochronie przed apoptozą. Oznaczanie galektyny 3 w surowicy krwi, razem z oceną kliniczną, jest obecnie uznanym czynnikiem prognostycznym w niewydolności serca, zarówno przewlekłej, jak i ostrej. Galektyna 3 może pełnić funkcję biomarkera także w innych chorobach układu sercowo-naczyniowego, m.in. w chorobie niedokrwiennej serca oraz nadciśnieniu tętniczym.

Rola galektyny 3 w przebiegu ciąży nie została jeszcze wyjaśniona. Jak dotąd nie ma badań dotyczących stężenia galektyny 3 w surowicy krwi w przebiegu ciąży, zarówno fizjologicznej, jak i powikłanej stanem przedrzucawkowym. Niemniej jednak na podstawie dostępnych prac można przypuszczać, że galektyna 3 odgrywa istotną rolę w rozwoju stanu przedrzucawkowego i/lub jego powikłań.

Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego stan przedrzucawkowy jest definiowany klasycznie jako nadciśnienie tętnicze rozwijające się po 20-tym tygodniu ciąży z towarzyszącym znamienym białkomoczem ($\geq 0,3$ g/dobę w 24-godzinnej zbiorce moczu lub współczynnik albuminy:kreatynina ≥ 30 mg/mmol w przygodnej próbce moczu). Główną przyczyną rozwoju choroby jest nieprawidłowa inwazja trofoblastu w ścianę tętnic spiralnych macicy, która prowadzi do zmniejszenia perfuzji w rozwijającym się łożysku, a następnie do uwolnienia szeregu substancji, które uszkodzają śródbłonek naczyń, co skutkuje rozwojem uogólnionej choroby u matki pod postacią nadciśnienia tętniczego oraz zmian narządowych. U kobiet ze stanem przedrzucawkowym obserwuje się często powikłania kardiologiczne – przerost lewej komory serca oraz zaburzenia relaksacji, jak również zaburzenia czynności nerek.

Celem pracy była ocena potencjalnej roli galektyny 3 w rozwoju stanu przedrzucawkowego. Badanie zaplanowano tak, aby wyjaśnić czy u kobiet z preeklampsją galektyna 3 jest raczej markerem subklinicznej niewydolności serca, czy może jej udział w rozwoju choroby jest związany ze zwiększoną produkcją łożyskową. Postawiono hipotezę, że

u kobiet ciężarnych ze stanem przedrzucawkowym stężenie galektyny 3 w surowicy krwi może być nieprawidłowe, a ponadto w niewielkim stopniu związane z wczesnym uszkodzeniem nerek i mięśnia sercowego w przebiegu choroby i wynikać raczej z nieprawidłowych procesów zachodzących w łożysku, leżących u podstawy patomechanizmu preeklampsji.

Do badania włączono 77 pacjentek: 39 kobiet do grupy badanej (ze stanem przedrzucawkowym rozpoznany wg kryteriów ESC) oraz 38 zdrowych ciężarnych do grupy kontrolnej. U każdej pacjentki oceniano następujące parametry: - stężenie galektyny 3 w surowicy krwi; -ekspresja galektyny 3 w łożysku; - stężenie sFlt-1 i PIGF w surowicy krwi; - stężenie NTproBNP w surowicy krwi; - stężenie cystatyny C w surowicy krwi; - stężenie kreatyniny w surowicy krwi oraz eGFR; - funkcja skurczowa i rozkurczowa lewej komory serca pacjentki na podstawie parametrów echokardiograficznych. Dokumentowano także dane na temat chorób współistniejących, przebiegu ciąży i porodu, a także stanu urodzeniowego noworodka.

W grupie kobiet ze stanem przedrzucawkowym stwierdzono istotnie statystycznie wyższe stężenie galektyny 3 w surowicy krwi w porównaniu do zdrowych ciężarnych, a także większą ekspresję tego białka w łożysku, zarówno w trofoblaście pozakosmkowym (EVT), jak i w syncytiotrofoblaście (STB). U pacjentek z preeklampsją zwiększona ekspresja galektyny 3 w EVT korelowała ze stężeniem sFlt-1 w surowicy krwi, z kolei ekspresja w STB korelowała ze stężeniem galektyny 3 w surowicy krwi, a także ze stężeniem NT-proBNP w surowicy krwi (w tym wypadku ujemnie). Nie stwierdzono istotnych różnic w stężeniu galektyny 3 w surowicy krwi i jej ekspresji w łożysku pomiędzy kobietami z wczesną i późną postacią stanu przedrzucawkowego. Po wyodrębnieniu osobno pacjentek z zespołem HELLP ekspresja galektyny 3 w EVT różniła się pomiędzy grupami i była najmniejsza w grupie pacjentek z zespołem HELLP.

U ciężarnych z preeklampsją obserwowano znaczne zaburzenie równowagi pomiędzy czynnikami angio- i antyangiogennymi z przesunięciem w stronę procesów antyangiogennych: stężenie PIGF w surowicy krwi było znacząco niższe, a stężenie sFlt-1 w surowicy krwi oraz współczynnik sFlt-1/PIGF znacząco wyższe niż u kobiet w ciąży fizjologicznej. Zaburzenia te były również znacznie bardziej nasilone u pacjentek z wczesną postacią stanu przedrzucawkowego w porównaniu do ciężarnych z późną postacią choroby. Po wyodrębnieniu osobno pacjentek z zespołem HELLP, to właśnie u nich aktywność antyangiogenna była największa.

Kobiety ze stanem przedrzucawkowym charakteryzowały się gorszą czynnością serca niż zdrowe ciężarne, prezentując dyskretne zaburzenia struktury oraz funkcji rozkurczowej lewej komory. W badaniu echokardiograficznym u kobiet z grupy badanej stwierdzono istotnie większą grubość przegrody międzykomorowej oraz tylnej ściany lewej komory. Funkcja skurczowa lewej komory była zachowana, a frakcja wyrzutowa nie różniła się istotnie pomiędzy grupami. Funkcja skurczowa prawej komory również była zachowana, jednak nieco gorsza u ciężarnych z grupy badanej (wyższe wartości s'). U pacjentek z preeklampsją stwierdzono zaburzenia funkcji rozkurczowej lewej komory pod postacią podwyższonych wartości wskaźnika E/E' . Nie stwierdzono istotnych różnic w parametrach oceny echokardiograficznej serca pomiędzy pacjentkami z wczesną i późną postacią preeklampsji. Stężenie NT-proBNP w surowicy krwi było natomiast istotnie wyższe w grupie badanej niż w grupie kontrolnej, jak również u ciężarnych z wczesną postacią stanu przedrzucawkowego w porównaniu do późnej postaci choroby. Po wyodrębnieniu osobno pacjentek z zespołem HELLP to właśnie w tej grupie stężenie NT-proBNP było najwyższe. Stwierdzono wyraźny związek NT-proBNP, a także niektórych parametrów echokardiograficznych (PWs i E/e') z markerami nieprawidłowej implantacji – PIGF, sFlt-1 i współczynnikiem sFlt-1/PIGF. Badane markery dysfunkcji mięśnia sercowego (zarówno NT-proBNP, jak i parametry echokardiograficzne) nie zależały natomiast od stężenia galektyny 3 w surowicy krwi.

Pacjentki ze stanem przedrzucawkowym charakteryzowały się również gorszą czynnością nerek niż zdrowe ciężarne – miały one wyższe stężenia kreatyniny i cystatyny C w surowicy krwi oraz niższe wartości eGFR. Nie stwierdzono natomiast różnic pomiędzy wczesną a późną postacią stanu przedrzucawkowego. Dopiero po wyodrębnieniu osobno pacjentek z zespołem HELLP wykazano różnice w stężeniu kreatyniny w surowicy krwi i było ono największe właśnie u tych pacjentek. Parametry funkcji nerek wyraźnie korelowały ze stanem antyangiogennym i to zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej, nie zależały natomiast od stężenia galektyny 3 w surowicy krwi.

W dyskusji omówiono wyniki w odniesieniu do badań innych autorów. Zwrócono uwagę na fakt, iż przeprowadzone badanie jest pierwszym oceniającym stężenie galektyny 3 w surowicy krwi w grupie kobiet z preeklampsją, także w odniesieniu do zmian narządowych związanych z chorobą oraz ekspresji tego białka w łożysku. Otrzymane wyniki potwierdziły postawioną hipotezę badawczą i wykazały, że źródłem galektyny 3 u kobiet ze stanem przedrzucawkowym jest najprawdopodobniej produkcja łożyskowa tego białka, a nie dysfunkcja mięśnia sercowego i nerek. Co więcej, wydaje się, że galektyna 3 może być

transportowana z łożyska do krwioobiegu matki za pośrednictwem mikrocząsteczek syncytiotrofoblastu. Wysłano także teorię, że galektyna 3, dzięki swoim funkcjom biologicznym, stanowi najprawdopodobniej mechanizm kompensacyjny wobec nieprawidłowych zmian, jakie zachodzą na wczesnym etapie ciąży u kobiet, które rozwijają stan przedrzucawkowy i które stanowią przyczynę rozwoju choroby ogólnoustrojowej.