

Klinická biochemie v transplantační medicíně Galectin-3 jako příklad

MUDr. Janka Franeková, Ph.D., Oddělení klinické biochemie, Pracoviště laboratorních metod, IKEM Praha a Ústav imunologie a klinické biochemie, 3. lékařská fakulta UK, Praha

Klinická biochemie není pro transplantace (Tx) klíčovým oborem, ale Tx představují pro klinickou biochemii výzvu ve všech fázích vyšetřování pacientů před i po transplantaci: jde o specifickou populaci pacientů, u které mohou mít biochemické markery modifikovanou výpovědní hodnotu (vliv polymorbidity, operačního zákroku, použití mimotělního oběhu, vliv imunosuprese). Sledovali jsme běžné biomarkery ve specifických situacích i novější biomarkery (FGF23, calprotectin v séru, NGAL, copeptin, myeloperoxidáza, TIMP-1, PIINP, galectin-3). U novějších biomarkerů jsme se věnovali analytické a klinické validaci; jako příklad uvádíme galectin-3 (Gal-3).

Galectiny tvoří rodinu solubilních neglykosylovaných lektinů (14-39 kDa) s afinitou k beta-galaktosidovým strukturám intracelulárně i extracelulárně. Zvýšená exprese Gal-3 je spojena se vznikem profibrotického prostředí ve tkáni. Klinické studie s Gal-3 po roce 2006 se týkají především patofyziologie fibrózy a remodelace. Byl opakovaně prokázán aditivní účinek Gal-3 k natriuretickým peptidům a vztah Gal-3 k prognóze u pacientů se srdečním selháním (HF). Stanovení Gal-3 v séru bylo pro klinické využití schváleno v roce 2010 (FDA), Gal-3 byl zakotven v roce 2013 a 2017 v guidelines amerických kardiologických společností pro HF.

Podíleli jsme se na mezinárodní multicentrické studii (Gaze, 2014) ověřující analytické charakteristiky stanovení Gal-3 na automatickém analyzátoru (chemiluminiscenční imunoanalýza). Byla konstatována vysoká analytická spolehlivost: rozsah měření 5,5-103,1 $\mu\text{g/l}$, preciznost 3,0-5,3%, rozhodovací meze 17,5 $\mu\text{g/l}$ a 25,2 $\mu\text{g/l}$ (75., resp. 95. percentil). Součástí validace bylo odvození základních parametrů pro interpretaci u zdravých osob (CV_I , variabilita intraindividuální 13 %, CV_G , interindividuální 27 %). V další studii u pacientů po transplantaci srdce (HTx) jsme určili CV_I 28 % a CV_G 36 % a konstatovali jsme stabilitu koncentrací během prvního roku po HTx (Franeková, 2015). Odvozený index individuality (CV_I/CV_G) umožňuje použití populačních rozhodovacích limitů.

V dalším sledování jsme ověřovali hypotézu o vlivu profibrotického prostředí na stav orgánů a prognózu pacientů po HTx a transplantaci jater (LTx). V pilotní studii jsme zjistili minimální vliv mimotělního oběhu (kardiochirurgické zákroky) a operační zátěže (velké břišní operace) na koncentrace Gal-3 v prvním týdnu po zákroku. Klinickou validaci Gal-3 jsme provedli na souboru 121 pacientů po HTx sledovaných od roku 2010 (medián věku 57 let, 84 % muži, 22 % diabetiků, HTx provedena 2010-2013). Vztah ejekční frakce levé komory (EFLK) a Gal-3 jsme sledovali 12 a 90 měsíců po HTx, prokázali jsme asociaci vyšší koncentrace Gal-3 před HTx a v 10. dnu po HTx ke snížené ejekční frakci levé komory 12 měsíců po HTx (Franeková, 2016), v období 90 měsíců po HTx byla asociace hraniční. V prvním hodnocení prognózy v roce 2015 měl Gal-3 před HTx vztah k přežití pacientů (HR 1,27; 95% CI 1,08-1,44), adjustace na další biomarkery prognostickou sílu Gal-3 oslabil. V roce 2021 (medián follow-up 7,5 roku) byly zvýšené koncentrace Gal-3 před HTx asociovány s celkovou mortalitou (HR 2,25; 95% CI 1,20-4,23); asociace byla významná i po adjustaci na troponin a klinické parametry. Význam stanovení Gal-3 u LTx (transplantace v období 2014-2017) jsme hodnotili na souboru 216 pacientů (medián věku 58 let, 63 % muži, medián follow-up 5,5 roku). Vztah mezi mortalitou po LTx a Gal-3 (HR 2,86; 95% CI 1,00-8,16) byl oslaben po adjustaci na věk. Galectin-3 považujeme za perspektivní biomarker s kvalitní možností stanovení, s dostatkem údajů pro interpretaci a klinické rozhodování, další studie jsou však potřebné.

V další práci se chceme zaměřit na subanalýzy výpovědní hodnoty galectinu-3 u pacientů po LTx podle vstupních diagnóz, rozpracováno je experimentální určení biologické variability calprotectinu a PCSK9 v séru s cílem doplnit evropskou databázi variabilit a ve spolupráci s klinickými partnery ověřujeme klinickou výpovědní hodnotu těchto markerů u septických pacientů s imunosupresí. Očekáváme, že se klinická biochemie bude rozvíjet směrem k zavádění nových, objektivizovaných a robotizovaných postupů s nutností multioborové spolupráce a těsné vazby na klinická pracoviště.

FRANEKOVÁ J, PROTUŠ M, KIESLICHOVÁ E, BŘEZINA A, KOMRSKOVÁ J, VYMĚTALÍK J, JABOR A. Changes in Sepsis Biomarkers after Immunosuppressant Administration in Transplant Patients. *Mediators Inflamm.* 2021 Jan 5;2021:8831659. IF 3,758

FRANEKOVÁ, J., HOŠKOVÁ, L., SEČNÍK, P., 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. *Clinical chemistry and laboratory medicine.* 2016, **54**(2), 339-344. IF 3,432.

FRANEKOVÁ, J., KUBÍČEK, Z., HOŠKOVÁ, L., KOTRBATÁ, M., SEČNÍK, P., KAUTZNER, J., JABOR, A. Long-term biological variability of galectin-3 after heart transplantation. *Clinical chemistry and laboratory medicine.* 2015, **53**(1), 119-123. IF 3,017.