Review

Galectin-3 in fibrosis and heart failure

Roya Atabakhshian[1,*], Fariba Raygan[2], Faranak Kazerouni[1]

1. Department of Laboratory Medicine, Faculty of Paramedical Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
2. Heart Department, Shahid Beheshti Hospital, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran
*Corresponding Author: E-mail: royaatabakhshian@yahoo.com

(Received 11 May 2014; Accepted 22 August 2014)

Abstract

Heart failure (HF) is the most common cardiovascular disorder as a chronic, progressive and disabling disease. The prevalence and incidence of the disease rises with age, so that in Western countries, about 1 to 2% of adults suffer from this disease. Because of advances in surgical and medical therapy for patients who have survived a myocardial infarction, heart failure can develop subsequently. Therefore, finding new and effective laboratory tests for early detection and monitoring of the disease is important.

In this review, heart failure, Galectin-3 and fibrosis keywords were searched in the PubMed, SID, Google Scholar, Science Direct, Springer and Iranmedex databases. Five and more than fifty articles were found in English and Persian language, respectively during 1992 to 2014. Finally two Persian and fifty English articles were selected. The results of these studies was suggested that Galectin-3 is involved in numerous physiological and pathological processes some of which, inflammation and fibrosis, are pivotal contributing pathophysiological mechanisms to the development and progression of HF. Because galectin-3 expression is maximal at peak cardiac fibrosis and virtually absent after recovery, routine measurement in patients with HF may prove valuable to identify those patients at highest risk for readmission or death. This review summarizes the most recent advances in galectin-3 research, with an emphasis on the role galectin-3 plays in the development and progression of HF.

Keywords: Heart failure, Galectin-3, Fibrosis

J Clin Exc 2014; 2(2): 36-49 (Persian).

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-19]

نقش Galectin-3 در ایجاد فیبروز و نارسایی قلبی

رؤیا عطابخشیان[1*]، فریبا رایگان[2]، فرانک کازرونی[1]

چکیده

نارسایی قلبی یکی از شایع‌ترین اختلالات قلبی عروقی است که به‌عنوان یک اختلال مزمن، پیش‌رونده و ناتوان‌کننده مطرح می‌باشد. شیوع و بروز این بیماری با افزایش سن بالا رفته، به‌طوری‌که در کشورهای غربی حدود ۱ تا ۲ درصد بزرگسالان از این بیماری رنج می‌برند. از سوی دیگر پیشرفت در اقدامات درمانی و جراحی سبب شده بیمارانی که از مرگ در اثر سکته قلبی جان سالم به درمی‌برند متعاقباً به نارسایی قلبی مبتلا شوند. لذا یافتن آزمون‌های آزمایشگاهی جدید و کارآمد برای تشخیص زودهنگام و پایش این بیماری حائز اهمیت می‌باشد.

در این مطالعه مروری با کلیدواژه‌های نارسایی قلبی، Galectin-3 و فیبروز از پایگاه‌های PubMed، SID، Google Scholar، Science Direct، Springer و Iranmedex ۵ مقاله فارسی و بیش از ۵۰ مقاله انگلیسی مورد بررسی قرار گرفتند که درنهایت ۲ مقاله فارسی و ۵۰ مقاله انگلیسی در فاصله سال‌های ۱۹۹۲ تا ۲۰۱۴ انتخاب شدند. نتیجه این مطالعات پیشنهاد می‌کنند که Galectin-3 در فرایندهای فیزیولوژیکی و پاتولوژیکی زیادی ازجمله التهاب و فیبروز درگیر می‌باشد که این فرآیندها از مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژی اساسی درگیر در پیشروی نارسایی قلبی می‌باشند. ازآنجایی‌که بیان Galectin-3 در هنگام فیبروز قلبی به حداکثر میزان خود رسیده و بعد از بهبود بیمار، میزان آن کاهش می‌یابد اندازه‌گیری آن به‌طورمعمول در بیماران با نارسایی قلبی می‌تواند به تشخیص بیماران در معرض خطر بستری مجدد یا مرگ، کمک شایانی نماید. در این مطالعه خلاصه‌ای از مطالعات اخیر در مورد Galectin-3 با تأکید بر نقش آن در پیشروی نارسایی قلبی مورد بررسی قرار می‌گیرد.

واژه‌های کلیدی: نارسایی قلبی، Galectin-3، فیبروز

مقدمه

در حال حاضر در بیشتر نقاط دنیا بیماری‌های قلبی عروقی در زمره گسترده‌ترین بیماری مزمن قرارگرفته‌اند. پیش‌بینی‌شده‌است که تا سال ۲۰۲۰ میلادی این بیماری‌ها ۲۵ میلیون قربانی خواهند داشت و به عامل شماره یک مرگ و میر و ناتوانی تبدیل خواهند شد (۱ و۲).

۱. گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۲. گروه قلب و عروق، بیمارستان شهید بهشتی کاشان، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، ایران
*. نویسنده مسئول: کارشناس ارشد بیوشیمی بالینی، میدان قدس، ابتدای خیابان دربند، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران
E mail: royaatabakhshian@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۳/۲/۲۱ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۹۳/۴/۱ تاریخ پذیرش: ۹۳/۵/۳۱

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-19]

به‌طور معمول بسیاری از اختلالات قلبی عروقی به نارسایی قلبی (Heart Failure: HF) ختم می‌شوند که با ناتوانی قلب در تأمین اکسیژن لازم جهت اکسیداسیون بافتی همراه است (۱ و۳). HF در اثر عواملی که منجر به کاهش کارآیی میوکارد یا عضله قلب در پمپاژ و پذیرش خون می‌شوند ایجاد می‌گردد، ازجمله این عوامل می‌توان آسیب میوکارد، هیپوکسی و ایسکمی که باعث سکته قلبی می‌شوند، فشار خون بالا و تنگی آئورت را نام برد. این عوامل باعث اختلال در قابلیت انقباض عضله قلب می‌شوند درنتیجه میوکارد نیازمند اتساع بیشتری برای ایجاد حجم ضربه‌ای بیشتر خواهد بود و نخواهد توانست همانند یک میوکارد سالم برون ده قلب را به حداکثر میزان لازم برساند (۴).

نارسایی قلبی یک مشکل بهداشتی عمده محسوب می‌گردد (۵،۱ و۶). درمان‌های جدید پزشکی و جراحی با افزایش طول عمر بیماران مبتلا به بیماری‌های قلبی عروقی باعث افزایش تعداد مبتلایان به نارسایی احتقانی قلب شده‌اند(۷ و۸).

پیشرفت نارسایی قلبی اغلب یک فرایند بالینی بی‌سروصدا همراه با تغییر وضعیت قلب است که درنهایت باعث بروز علائم، در حین پیشرفت بیماری می‌شود. پس از تشخیص نارسایی قلبی تقریباً ۶۰٪ مردان و ۴۵٪ زنان در طی ۵ سال جان خود را از دست می‌دهند (۹و۱۰). اساس درمان نارسایی قلبی شامل رفع عوامل ایجادکننده، درمان دارویی و تغییرات سبک زندگی است(۷و۱۱). ازآنجایی که تصویربرداری قلبی برای کل جمعیت توصیه نمی‌گردد استفاده از بیومارکرها برای غربالگری و تشخیص بیماری می‌توانند مفید واقع شوند (۹ و۱۲) که منجر به سهولت در تشخیص زودهنگام تغییر عملکرد بدون علامت بطن چپ شده، درنتیجه با شروع زودتر درمان می‌توان پیشروی بیماری را به‌طور مناسب‌تری کنترل کرد. درواقع، بیومارکرها نقش مهمی در شناسایی بیماران در معرض HF ایفا می‌کنند(۱۳و۱۴). BNP (Brain Natruretic Peptide) و NT–Pro BNP(Amino Terminal pro- BNP) که در پاسخ به استرس عضله قلب ترشح می‌شوند نشانگر مفیدی برای پیش‌آگهی نارسایی قلبی هستند (۱۳و۱۵). بااین‌وجود نیاز به بیومارکرهای جدیدتر برای تشخیص و ارزیابی بیماری وجود دارد که منعکس‌کننده مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیکی متفاوت جهت پیشرفت غربالگری و همچنین درمان‌های اختصاصی باشند (۱۳). Galectin-3 (Gal-3) بیومارکری است که توسط ماکروفاژهای فعال‌شده قلبی ترشح می‌شود و نقش مهمی در تغییر وضعیت پاتوفیزیولوژیکی بطن چپ در مدل‌های حیوانی دارد (۱۳و۱۶). مطالعات نشان داده‌اند که بیان Gal-3 در ماکروفاژهای میوکارد موش‌های مبتلا به هایپرتروفی قلبی، حتی قبل از بروز اولین علائم نارسایی قلبی به میزان قابل توجهی افزایش یافته است (۱۶و۱۷).

ما امیدواریم این مطالعه مروری با اشاره به مطالعات گوناگونی که در ارتباط با نارسایی قلبی و Gal-3 انجام‌شده‌اند زمینه‌ای را برای انجام پژوهش‌های بیشتر توسط محققین در مورد موضوعات مذکور فراهم کند.

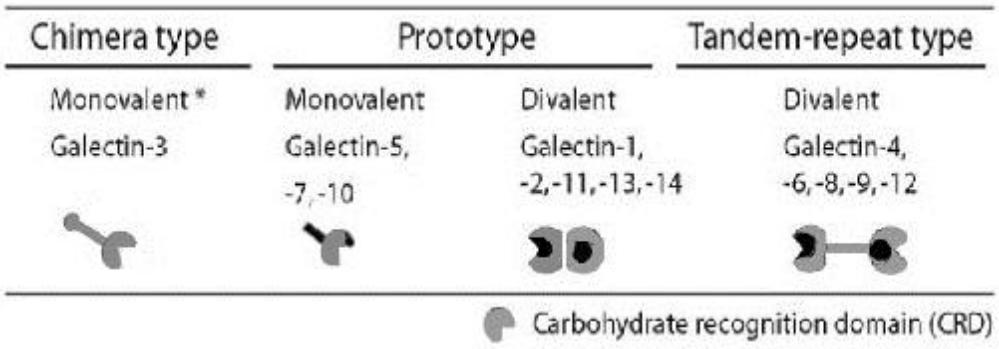
مواد و روش‌ها

کلیدواژه‌های نارسایی قلبی، Galectin-3 و فیبروز در پایگاه‌های PubMed، SID، Google Scholar، Science Direct، Springer و Iranmedex مورد جستجو قرار گرفت. همچنین از منابع و کتب انگلیسی در مورد نارسایی قلبی استفاده شد. در این مطالعه ۵۰ مقاله انگلیسی از سال‌های ۱۹۹۲ تا ۲۰۱۴ و دو مقاله فارسی درمورد نارسایی قلبی و Gal-3 مورد بررسی قرارگرفتند.

Galectin-3

گلکتین‌ها خانواده‌ای از لکتین‌ها هستند که به پیوندهای β- گالاکتوزیدی متصل می‌شوند(۱۸). گلکتین‌ها در مهره‌دارانی مثل ماهی، پرندگان، دوزیستان و پستانداران بیان می‌شوند، به‌طوری‌که ۱۵ نوع گلکتین در مهره‌داران شناسایی شده‌اند(۱۸).

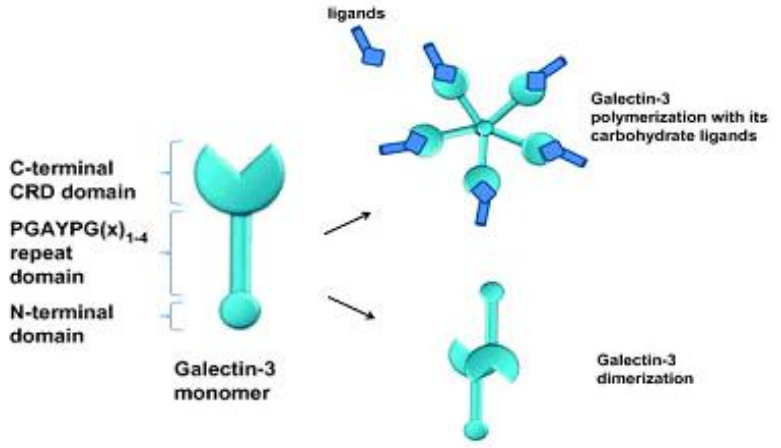
[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-19]



شکل شماره ۱: اعضای خانواده گلکتین‌ها. گلکتین‌ها را می‌توان به سه زیرگروه تقسیم کرد: ۱) Gal-3: یک chimera-type galectin ۲) گلکتین‌های اولیه: دارای یک CRD (Carbohydrate Recognition Domain)، ۳) گلکتین‌های با جفت تکراری: دارای دو CRD و یک ناحیه رابط (۲۱).

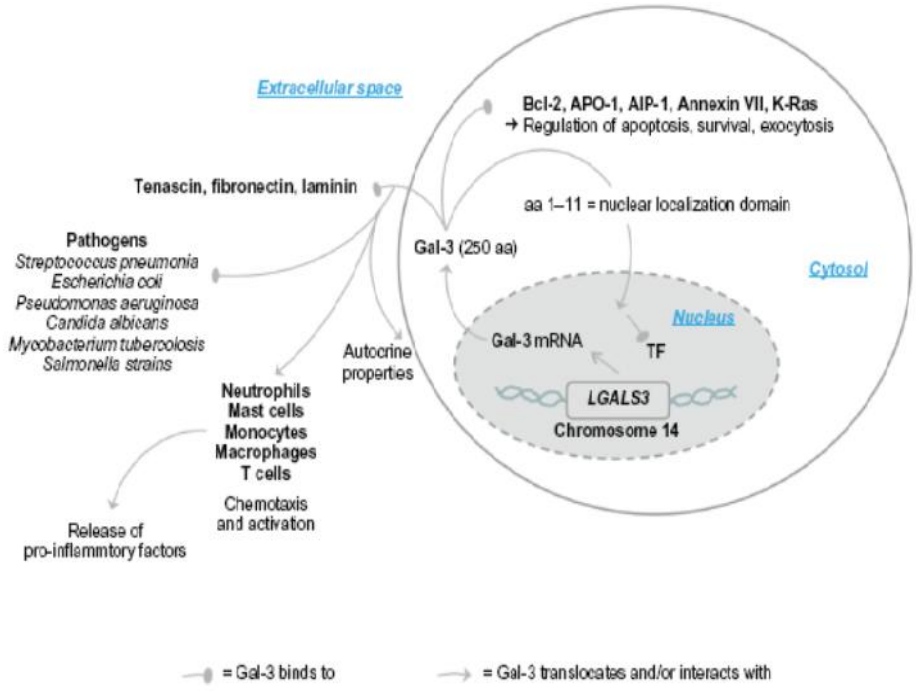
همچنین در بی‌مهرگانی مثل کرم‌ها، حشرات و ارگانیسم‌های کوچک‌تر مثل اسفنج و قارچ نیز این پروتئین‌ها وجود دارند (۱۹ و۲۰) که نشان‌دهنده اهمیت نقش بیولوژیک آن‌ها می‌باشد.

Gal-3 (Mac-2، CBP-35، EBP، RL-29، HL-29، L-34، LBP) عضوی از خانواده گلکتین‌هاست که ترجیحاً به لاکتوز و N–استیل لاکتوز آمین متصل می‌شود (۲۱و۲۲). Gal-3 توسط ژن LGLAS3 که روی کروموزم ۱۴ انسان قرار دارد کد شده و حاوی ۲۵۰ اسیدآمینه می‌باشد که وزن مولکولی آن ۲۹ تا ۳۶ KD است (۲۲). همه گلکتین‌ها از طریق دومین شناسایی کربوهیدرات (CRD: Carbohydrate Recognition Domain) به کربوهیدرات‌ها متصل می‌شوند که توالی آن به‌شدت حفاظت شده است و حدود ۱۳۰ آمینواسید دارد(۲۱). بعضی از گلکتین‌ها تنها یک CRD و بعضی دو CRD همولوگ دارند اما Gal-3 دارای یک N–ترمینال با ۱۰۰ تا ۱۵۰ آمینواسید که غنی از پرولین، گلیسین، تیروزین و گلوتامین است و توسط قطعات کوتاه آمینواسیدی غیر لکتینی که درمجموع ۱۲۰ آمینواسید دارند به CRD ناحیه C– ترمینال متصل می‌شود. به همین دلیل Gal-3 به‌عنوان یک Chimera Like Galectin در نظر گرفته می‌شود (شکل شماره ۱)(۲۱).



شکل شماره ۲: :تشکیل شبکه گلکتین۳ – گلیکان (۲۳)

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-19]



شکل شماره۳: خلاصه‌ای از عملکردهای Gal-3 (۲۲)

Gal-3 حاوی دومین‌های شناسایی کربوهیدرات و دومین مشابه کلاژن است که باعث اتصال به طیف وسیعی از سلول‌ها و مولکول‌ها می‌شود (۲۱ و۱۸).

زمانی که CRD در Gal-3 به لاکتوز یا N– استیل لاکتوزآمین متصل می‌شود به‌صورت صفحات β پنتامر یا هگزامر درمی‌آید (شکل شماره ۲) (۱۹). دومین C– ترمینال آن به‌عنوان لکتین عمل کرده، درحالی‌که دومین N– ترمینال آن برای تمام اعمال بیولوژیک Gal-3 ضروری است(۲۱).

Gal-3 با لیگاندهای متفاوتی تعامل دارد که شامل موارد زیر می‌باشند:

۱–کربوهیدرات‌ها مثل N–استیل لاکتوز آمین و لاکتوز: تمایل Gal-3 برایN-استیل لاکتوز آمین ۵ برابر بیشتر از لاکتوز است(۲۱)، لیگاندهای حاوی توالی پلی N– استیل لاکتوز آمین به‌عنوان گیرنده برای Gal-3 عمل می‌کنند(۱۸). ۲– مولکول‌های غیرگلیکوزیله مثل گیرنده‌های سطح سلول (CD11b /CD18 ماکروفاژها) و گیرنده‌های خارج سلولی(کلاژن IV) (۲۳).

اتصال به کربوهیدرات‌ها از طریق C– ترمینال و به مولکول‌های غیرگلیکوزیله از طریق N– ترمینال صورت می‌گیرد. Gal-3 به‌طور عمده به پروتئین‌های گلیکوزیله ماتریکس همچون لامینین، فیبرونکتین و تنسین متصل می‌شود(۱۸).

Gal-3 عمدتاً در سیتوپلاسم وجود دارد اما باوجود ۱۱ آمینواسید ابتدای آن‌که به‌عنوان دومین قرارگیری در هسته عمل می‌کنند در هسته نیز دیده می‌شود(۲۲). انتقال Gal-3 از سیتوزل به هسته از طریق انتقال فعال و غیر فعال صورت می‌گیرد (۱۸). Gal-3 در هسته از طریق تعامل با فاکتورهای رونویسی یا تثبیت آن‌ها باعث تغییر بیان ژن‌ها شده و همچنین در پردازش pre– mRNA نیز شرکت می‌کند(۲۲و۲۳). بیان هسته‌ای Gal-3 با اثرات تکثیری آن مرتبط می‌باشد (۱۸). در سیتوزل Gal-3 از طریق تعامل با طیف وسیعی از پروتئین‌های سیتوزلی منجر به مهار آپوپتوز، کنترل بقا و تنظیم اگزوسیتوز می‌شود (شکل شماره ۳)(۲۲).

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-19]

گرچه Gal-3 به دلیل نداشتن پپتید نشانه نمی‌تواند از مسیر کلاسیک شبکه آندوپلاسمی – دستگاه گلژی به خارج سلول ترشح شود اما در ترکیبات خارج سلولی مثل سرم، پلاسما، روی سطح سلول‌ها و ماتریکس خارج سلولی به مقدار قابل توجهی وجود دارد. تصور می‌شود که Gal-3 به‌وسیله یک پروتئین شوک حرارتی در سطح سیتوپلاسمی غشا قرارگرفته و در طی یک فرایند اگزوسیتوزی به خارج سلول ترشح می‌شود. این فرضیه با مشاهده اگزوزوم‌های مشتق شده از دندرتیک سل‌ها که حاوی Gal-3 بودند تقویت می‌شود، این اگزوزم‌ها به‌وسیله آنزیم‌هایی مثل فسفولیپازها شکسته شده و Gal-3 از وزیکول انتقالی رها می‌شود(۲۲).

اعضای مختلف خانواده گلکتین‌ها الگوهای خاصی را برای بیان در سلول‌ها و بافت‌های متفاوت نشان می‌دهند. این لکتین‌ها در ماکروفاژها، ائوزینوفیل‌ها، نوتروفیل‌ها، ماست سل‌ها و بافت‌هایی مثل ریه، طحال، معده، کولون، غدد آدرنال، رحم و تخمدان به مقدار زیاد بیان می‌شوند(۲۴). Gal-3 به مقدار خیلی کم در کلیه، قلب، پانکراس و کبد بیان‌شده (۲۴) اما در شرایط پاتولوژیک مقدار بیان این لکتین تغییر می‌کند و حتی مقدار کم بیان این پروتئین نیز نمی‌تواند مانع پیشبرد عملکردهای آن شود.

بیان Galectin-3 در قلب

بیان Gal-3 در میوسیت‌های قلبی بسیار ناچیز است درحالی‌که در میوفیبروبلاست‌ها بیان آن بیشتر است (۱۶). در حالت عادی Gal-3 به مقدار کم در قلب وجود دارد اما با پیشروی HF بیان آن به‌سرعت افزایش می‌یابد (۲۱)، به‌طوری‌که در بیماران با نارسایی حاد جبران نشده و ناپایدار به مقدار قابل توجهی وجود دارد (۲۵). هنوز مکان دقیق قرارگیری Gal-3 در میوکارد مشخص نشده اما بررسی‌های ایمنوهیستوشیمی و میکروسکوپ confocal در موش‌های هایپرتونیک نشان داده‌اند که جایگاه‌های اتصال Gal-3 عمدتاً در ماتریکس میوکارد، فیبروبلاست‌ها و ماکروفاژها قرار دارند (۱۶و۲۱).

Schoren و همکارانش مشاهده کردند در رت‌هایی که به دلیل بیان زیاد ژن رنین دچار فشار خون بالا شده بودند، بیان ژن Gal-3 به مقدار زیادی افزایش یافته بود (۲۶).Sharma و همکاران در مطالعه بر روی همان مدل‌های آزمایشگاهی مشاهده کردند گروهی از آن‌ها بعد از حدود ۱۵ هفته دچار HF آشکار با علائمی مثل تنگی نفس و خستگی شدند درحالی‌که بقیه موش‌ها به این عارضه مبتلا نشدند. RNA های قلبی هر دو گروه از موش‌ها به‌طور کامل استخراج و توسط DNA micro array بررسی شدند. نتایج نشان داد که ۴۸ ژن به شکل متفاوتی بیان شدند و می‌توان گفت عمده این ژن‌ها، ژن‌های پروتئین‌های ماتریکس از قبیل کلاژن، استئواکتیوین، فیبرونکتین و Gal-3 بودند که بیان آن‌ها برخلاف پپتید ناتریورتیک سلولی به‌شدت افزایش یافته بود. در این مطالعه بیوپسی‌های تهیه‌شده از میوکارد نشان دادند، موش‌هایی که قبل از بروز نشانه‌های HF در لحظه بیوپسی میزان Gal-3 بالاتری داشتند، فیبروز و نارسایی شدیدتری داشتند(۱۶). یافته‌های Sharma و همکارانش در بیوپسی‌های به‌دست‌آمده از میوکارد قلب انسان نیز تأیید شد، به‌طوری‌که در افراد با کسر جهشی(Ejection Fraction: EF) پایین‌تر مقادیر Gal-3 به‌طور قابل توجهی بالاتر بود(۲۷). همچنین بیان Gal-3 در بیماران با تنگی آئورت همراه با کاهش EF و هایپرتروفی قلب به میزان چشمگیری افزایش یافته بود(۲۷). این یافته‌ها نشان می‌دهد که میزان Gal-3 متناسب با شدت بیماری افزایش می‌یابد.

لازم به ذکر می‌باشد که در حال حاضر کیت مربوط به اندازه‌گیری Gal-3 به‌صورت تجاری توسط کمپانی‌های مختلف تهیه‌شده و در دسترس می‌باشد (۲۵ و ۲۷). تکنیک مورد استفاده در این کیت‌ها، تکنیک الایزا (enzyme – linked immunosorbent assay: ELISA) بوده که یک روش ایمنواسی آنزیماتیک

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-19]

کمی ساندویچی است. با توجه به این‌که احتمالاً هنوز ناشناخته‌های زیادی در مورد Gal-3 وجود دارد و مطالعات بیشتری در مورد جنبه‌های مختلف این بیومارکر لازم است انجام شود، لذا در حال حاضر کیت مربوط به این بیومارکر صرفاً یک کیت تحقیقاتی بود و هنوز امکان استفاده آن به شکل روتین در آزمایشگاه‌های بالینی وجود ندارد.

Galectin-3 و فیبروز قلبی

فیبروز قلبی با افزایش ضخامت غیرطبیعی حفره‌های قلبی که ناشی از تکثیر نابجای فیبروبلاست‌های قلب و رسوب کلاژن همراه است. این افزایش ضخامت باعث کاهش خاصیت ارتجاعی و درنهایت باعث کاهش عملکرد سیستولیک و دیاستولیک قلب می‌شود. مطالعات مختلف نشان داده‌اند که Gal-3 می‌تواند عاملی برای ایجاد فیبروز قلبی باشد(۹ و۱۶).

محققین در آزمایش‌هایی که بروی نمونه‌های موشی انجام دادند مشاهده کردند که تزریق Gal-3 به پریکارد قلب موش‌های سالم در مقایسه با موش‌هایی که دارونما دریافت کرده بودند باعث کاهش EF، افزایش وزن قلب و افزایش کلاژن I شد که این آزمایش به‌منظور اثبات ارتباط فیبروز با Gal-3 صورت گرفت و در پایان این‌گونه نتیجه‌گیری شد که Gal-3 دارای اثرات مستقیم در ایجاد فیبروز میوکارد و پیشرفت HF می‌باشد (۲۷). فیبروز و شکل‌گیری اسکار از فرایندهای اساسی در تغییرات ناهنجار قلب می‌باشند و سلول‌های اصلی در ایجاد و پیشروی اسکار بافت‌ها، فیبروبلاست، میوفیبروبلاست و ماکروفاژ هستند (۱۸). بیان بیش‌ازحد Gal-3 منجر به شرایط فیبروتیک متعدد ازجمله سیروز کبد (۲۸و۲۹)، فیبروز آیدیوپاتیک ریه (۳۰) و پانکراتیت مزمن (۳۱) می‌شود. در مدل‌های حیوانی بیان زیاد Gal-3 در فیبروز کبد (۲۸)، فیبروز کلیه (۳۲) و فیبروز قلب (۱۶) مشاهده‌شده است.

مطالعات متعددی نشان داده‌اند که در تغییر وضعیت قلب، Gal-3 در قسمت‌های مختلف فیبروز قرارگرفته و با فیبروبلاست‌ها و ماکروفاژها کلونیزه می‌شود اما کاردیومیوسیت‌ها در این فرایند دخیل نیستند(۱۸).

تصور می‌شود جایگاه‌های اتصال Gal-3 با آنتی‌بادی‌های بیوتنیله پرشده و به‌طور عمده در مناطق فیبروتیک قرار می‌گیرند(۱۶) که طبق شواهد در اتصال با پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی می‌باشند. همچنین مشاهدات گوناگون نشان داده‌اند که Gal-3 نوترکیب در محیط کشت فیبروبلاست‌های قلب باعث تکثیر و تولید کلاژن می‌شود(۳۳).

همچنین در مطالعه انجام‌شده بر روی مدل‌های موشی مبتلا به فیبروز کلیه نشان داد که کاهش بیان Gal-3 منجر به محافظت در برابر فیبروز می‌شود، به‌طوری‌که تخلیه ماکروفاژها از Gal-3 باعث کاهش شدید فعالیت فیبروبلاست‌ها و درنهایت کاهش بیان کلاژن می‌گردد(۳۴). Gal-3 به‌عنوان یک واسطه مهم در برداشت ترکیبات AGE عمل می‌کند(۳۵).

AGE) Advanced Glycosylation End-products ها) مولکول‌هایی هستند که در طی یک واکنش غیرآنزیماتیک از ترکیب پروتئین و قند تشکیل می‌شوند. این ترکیبات با بالا رفتن سن در بدن انباشته‌شده و طی شرایط استرس اکسیداتیو و HF جذب این مواد به‌طور قابل‌توجه افزایش یافته و می‌توانند باعث سفت شدن میوکارد شوند(۳۶). یک کمپلکس گیرنده‌ای ویژه (AGE-R) باعث برداشت AGE ها می‌شود. Gal-3 از طریق تعامل با این گیرنده‌ها به حذف این ترکیبات پاتوژنیک کمک می‌کند، به‌طوری‌که عدم وجود Gal-3 باعث افزایش بروز بیماری‌های کلیوی ناشی از AGE ها می‌شود. این یافته‌ها بیان‌کننده این موضوع است که Gal-3 در بدن به‌عنوان یک گیرنده AGE عمل کرده و باعث محافظت در برابر آسیب‌های بافتی ناشی از این ترکیبات می‌گردد (۳۷ و ۳۸). لازم به

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-19]

ذکر می‌باشد که هنوز عملکرد Gal-3 بر بیولوژی AGE ها در قلب ناشناخته است.

نقش Galectin-3 در تغییر وضعیت قلب

تغییر وضعیت قلب (Cardiac Remodeling) اشاره دارد به تغییر در اندازه، شکل، ساختار و فیزیولوژی قلب بعد از آسیب یا افزایش حجم میوکارد. محققین نشان داده‌اند که در کنار عوامل شناخته‌شده‌ای که باعث تغییر وضعیت بطن چپ می‌شوند مثل هایپرتروفی، فیبروز و آپوپتوز، بیان زیاد Gal-3 نیز در بروز این عارضه می‌تواند دخیل باشد (۳۹). تغییر وضعیت قلب و به دنبال آن کاهش عملکرد قلب یک یافته کلینیکی مهم در HF می‌باشد که نشان‌دهنده پیشروی بیماری و پیش‌آگهی بد است. کاهش عملکرد قلب به‌صورت کاهش EF حین اکوکاردیوگرافی بیمار مشخص می‌شود. EF تعیین‌کننده قدرت پمپاژ قلب بوده و مقدار نرمال آن بر اساس برخی منابع ۴۵ تا ۷۵ درصد می‌باشد (۴۰).Liu و همکاران نشان دادند که تزریق N-acetyl-seryl-) ac– SDKP aspartyl-lysyl-proline is a naturally occurring (anti-inflammatory and antifibrotic peptide همراه با Gal-3 به پریکارد نه‌تنها باعث مهار فیبروز و التهاب شده بلکه مانع کاهش عملکرد قلب نیز می‌گردد، درواقع ac – SDKP یک تتراپپتید مشتق از مونوسیت‌ها است که توسط آنزیم مبدل آنژیوتانسین ACE تجزیه می‌شود. این پپتید با مهار بیان Gal-3 در بطن چپ منجر به کاهش مهاجرت و فعال شدن ماکروفاژها می‌شود (۴۱).

بنابراین می‌توان این‌گونه نتیجه‌گیری کرد که اگرچه دلایل محکمی برای ارتباط تغییر وضعیت قلب و بیولوژی Gal-3 وجود دارد اما دلیل محکم و قطعی که Gal-3 عامل دخیل در پاتوفیزیولوژی تغییر وضعیت قلب باشد وجود ندارد.

لازم به ذکر می‌باشد که Gal-3 در پاسخ‌های التهابی نیز نقش مهمی ایفا کرده و از این طریق نیز در تغییر وضعیت قلب دخیل می‌باشد (۴۲) در یک مدل مبتلا به التهاب کلیه Gal-3 به‌طور بارزی با فیبروز و آسیب مرتبط بود (۳۲ و ۴۳).Henderson و همکاران نشان دادند که در مدل‌های موشی مبتلا به فیبروز کلیه، تخلیه ماکروفاژها منجر به کاهش فعالیت میوفیبروبلاست‌ها و فیبروز می‌شود (۳۴) اما بر اساس مطالعه Sharma و همکاران هیچ مدرکی مبنی بر ایجاد اثرات التهابی توسط Gal-3 در قلب وجود ندارد شاید دلیل این امر را این‌گونه می‌توان توجیه کرد که در مطالعه مذکور در کنار Gal-3 دیگر ژن‌های کد کننده فاکتورهای ایمنی نیز به شکل متفاوتی بیان‌شده بودند.

همان‌گونه که قبلاً نیز اشاره شد در ارتباط با Gal-3 و نارسایی قلبی مطالعات گوناگونی هم بر روی مدل‌های آزمایشگاهی و هم بر روی انسان انجام‌شده است، در جدول شماره ۱ خلاصه‌ای از برخی از مطالعات بالینی انجام‌شده در این زمینه آورده شده است. همان‌طور که در این جدول مشاهده می‌شود این مطالعات در زمینه‌های مختلف ازجمله کاربرد این بیومارکر در تشخیص یا پیش‌آگهی نارسایی قلبی و همین‌طور جنبه‌های درمانی آن در جمعیت‌های مختلفی از بیماران انجام‌شده‌اند و نتایج قابل‌تأملی را به دنبال داشته‌اند.

نتیجه‌گیری: در پایان نتیجه‌گیری می‌شود که در آینده‌ای نزدیک، در بیماران مبتلا یا در معرض ابتلا به نارسایی قلبی اندازه‌گیری Gal-3 می‌تواند کاربرد کلینیکی داشته باشد و در تقابل با BNP و NT – pro BNP، Gal-3 می‌تواند برای تشخیص زودهنگام بیماران در معرض خطر برای بستری مجدد یا مرگ مورد استفاده قرار گیرد و باعث جلوگیری از پیشروی بیماری گردد.

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-19]

جدول شماره ۱: برخی از مطالعات بالینی انجام‌شده در ارتباط با Gal-3

موضوع مطالعه	نویسنده	تعداد بیماران	مدت مطالعه	نتیجه مطالعه
تشخیص نارسایی قلبی و پیش‌آگهی کوتاه‌مدت	Van Kimmemand et al (44)	۵۹۹	۶۰ روز	امکان استفاده از Gal-3 به‌عنوان یک بیومارکر برای شناسایی بیماران در معرض خطر نارسایی قلبی
ارتباط بین Gal-3 و ساختار قلب	Shah et al (17)	۱۱۵	۴ سال	مرتبط بودن Gal-3 با پارامترهای اکوکاردیوگرافی مربوط به عملکرد بطن‌ها
کاربرد Gal-3 برای پیشگویی پاسخ به درمان با روزوواستاتین	Gullestad et al (45)	۱۴۹۲	۳۲٫۸ ماه	امکان تجویز رزوواستاتین در بیماران با نارسایی سیستولیک که Gal-3<19.0 ng.ml دارند
ارزش پیشگویی‌کنندگی Gal-3 در HFPEF و HFREF	de Boer et al (46)	۵۹۲	۱۸ ماه	کاربرد Gal-3 به‌عنوان یک بیومارکر مستقل در نارسایی قلبی به‌ویژه در بیماران HFPEF
ارتباط بین Gal-3 پیشروی نارسایی قلبی بعد از ACS	Grandin et al (47)	۱۰۰	۲ سال	افزایش مقادیر Gal-3 به دنبال ابتلا به ACS مرتبط است با بروز و پیشروی نارسایی قلبی
ارزش پیشگویی‌کننده Gal-3	Lok et al (25)	۲۳۲	۶/۵ سال	اثبات ارزش پیشگویی‌کنندگی Gal-3 در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی مزمن
ارتباط Gal-3 با بستری شدن و مرگ‌ومیر	Felker et al (13)	۸۹۵	۲/۵ سال	اثبات ارتباط Gal-3 با پارامترهای تعیین‌کننده شدت نارسایی و وجود ارتباط ضعیف با NT-proBNP
پاسخ Gal-3 به درمان‌های حمایتی قلب	Milting et al (48)	۵۵	۳۰ روز	تعیین بیومارکرهای ویژه‌ای که مرتبط با فیبروز و تغییر وضعیت قلب می‌باشند و مشاهده تفاوت در مقادیر Gal-3 پس از درمان بیماران
ارتباط Gal-3 با EF و FC	RoyaAtabakhshian et al (49)	۷۶	–	عدم وجود ارتباط معنی‌دار میان Gal-3 و EF و FC در بیماران مبتلا به نارسایی سیستولیک جبران شده قلبی

HF: Heart Failure; HFPEF: Heart Failure with Preserved Ejection Fraction; HFREF: Heart Failure with Reduced Ejection Fraction; ACS: Acute Coronary Syndrome; MI: Myocardial Infarction; EF: Ejection Fraction; FC: Functional Capacity

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-19]

References

1. Yuosefi P, Sabzevare S, Mohammadalizade S, Haghdoost AA. Study of quality of life in heart failure hospitalized patients in Kerman Medical University hospitals. Iran J Nurs Res. 2011; 6;59-67(Persian)
2. Libby Z. Braunwald B. Heart Disease, 7th ed. Philadelphia: Elsevier, 2005.
3. Sehares K, Kathleen E. The effect of tailored message intervention on heart failure readmission rates, quality of life and benefit and barrier beliefs in persons with heart failure. Heart Lung. 2004; 33(4):249-60.
4. McMurray JJ, Pfeffer MA. Heart failure. *Lancet*. 2005; 365(9474): 1877–89
5. Coelho R, Ramos S, Prata J, Bettencourt P, Ferreira A, Gomes M. Heart failure and heart related quality of life. Clin Pract Epidemol Ment Health. 2005; 1(19): 1-7.
6. Wielega RT, Erdman R, Huisveid I. Effect of exercise training on quality of life in patients with chronic heart failure. J Psychosom Res. 2000; 45(5): 459-64.
7. Salehetale Sh, Mehraliyan HA, Emani R, Khaledifar A, Hatamipoor Kh. Effect of continuous caring and educational intervention (home visit) on quality of life in patients with congestive heart failure. Sha Med Sci J. 2008;10;14-9 (Persian)
8. Goodwin BA. Home cardiac rehabilitation for congestive heart failure: a nursing case management approach. Rehabil Nurs. 2000; 24(4): 143-7.
9. Ho JE, Liu C, Lyass A, Courchesne P, Pencina MJ, Vasan RS, et al. Galectin-3, a Marker of Cardiac Fibrosis, Predicts Incident Heart Failure in the Community. JACC. 2012; 1249–56.
10. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Camethon M, Dia SH, Simone G, et al. Heart disease and stroke statistics—2010 update. AHA Circulation. 2010; 121:e46–e215.
11. Vavouranakis I, Lambrogiannakis E, Markakis G, Dermitzakis A, Haroniti Z, Ninidaki C, et al. Effect of home-based intervention on hospital readmission and quality of life in middle-aged patients with severe congestive heart failure: a 12-month follow up study. Eur J Cardiovasc Nurs. 2003; 2(2): 105-11.
12. De Couto G, Ouzounian M, Liu PP. Early detection of myocardial dysfunction and heart failure. Nat Rev Cardiol. 2010; 7:334–44.
13. Felker GM, Fiuzat M, Shaw LK, Clare R, Whellan DJ, Bettari L, et al. Galectin-3 in Ambulatory Patients With Heart Failure: Results From the HF-ACTION Study. Circ Heart Fail. 2012; 5; 72-8.
14. Braunwald E. Biomarkers in heart failure. N Engl J Med. 2008; 358: 2148–59.
15. Doust JA, Pietrzak E, Dobson A, Glasziou P. How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure: systematic review. BMJ. 2005; 330:625.
16. Sharma UC, Pokharel S, van Brakel TJ, van Berlo JH, Cleutjens JP, Schroen B, et al. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. Circulation. 2004; 110:3121–8.
17. Shah RV, Chen-Tournoux AA, Picard MH, Van Kimmenade RRJ, Januzzi JL. Galectin-3, cardiac structure and function, and long-term mortality in patients with acutely decompensated heart failure. Eur J Heart Fail. 2010; 12, 826–32.
18. De Boer RA, Yu L, Van Veldhuisen DJ. Galectin-3 in Cardiac Remodeling and Heart Failure. Curr Heart Fail Rep. 2010; 7:1–8.
19. Barondes SH, Cooper DNW, Gitt MA, Leffler H. Galectins: structure and function of a large family of animal lectins. J Biol Chem. 1994; 269:20807–10.
20. Cooper DN. Galectinomics: finding themes in complexity. Biochim Biophys Acta. 2002; 1572:209–31.
21. De Boer RA, Voors1 AA, Muntendam P, Van Gilst1 WH, Van Veldhuisen DJ. Galectin-3: a novel mediator of heart failure development and progression. Eur J Heart Fail. 2009; 11, 811–7
22. Kramer F. Galectin-3: clinical utility and prognostic value in patients with heart failure. Res Rep Clin Cardiol. 2013; 4, 13-22
23. Yang RY, Rabinovich GA, Liu FT. Galectins: structure, function and therapeutic potential. Expert Rev Mol Med. 2008; 10: e17
24. Kim H, Lee J, Hyun JW, Park JW, Joo HG, Shin T. Expression and immunohisto chemical localization of galectin-3 in various mouse tissues. Cell Biol Int. 2007; 31:655–62.
25. Lok DJ, Van Der Meer P, de la Porte PW, Lipsic E, Van Wijngaarden J, Hillege HL, 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. 2010; 99:323–8

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-19]

26. Schroen B, Heymans S, Sharma U, Blankestejn WM, Pokharel S, Cleutjens JP, et al. Thrombospondin-2 is essential for myocardial matrix integrity: increased expression identifies failure-prone cardiac hypertrophy. Circ Res. 2004; 95(5):515–22.
27. De Filippi CR, Felker GM. Galectin-3 in Heart Failure—Linking Fibrosis, Remodeling, and Progression. ECR. 2010; 6(2): 33-6
28. Hsu DK, Dowling CA, Jeng KC, Chen JT, Yang RY, Liu FT. Galectin-3 expression is induced in cirrhotic liver and hepatocellular carcinoma. Int J Cancer. 1999; 81:519–26.
29. Henderson NC, Mackinnon AC, Farnworth SL, Poirier F, Russo FP, Iredale JP, et al. Galectin-3 regulates myofibroblast activation and hepatic fibrosis. Proc Natl Acad Sci USA. 2006; 103:5060–5.
30. Nishi Y, Sano H, Kawashima T, Okada T, Kuroda T, Kikkawa K, et al. Role of galectin-3 in human pulmonary fibrosis. Allergol Int. 2007; 56:57–65.
31. Wang L, Friess H, Zhu Z, Friqeri L, Zimmermann A, Korc M, et al. Galectin-1 and galectin-3 in chronic pancreatitis. Lab Invest. 2000; 80:1223–41.
32. Sasaki S, Bao Q, Hughes RC. Galectin-3 modulates rat mesangial cell proliferation and matrix synthesis during experimental glomerulonephritis induced by anti-Thy1.1 antibodies. J Pathol. 1999; 187:481–9.
33. Sharma U, Rhaleb NE, Pokharel S, Harding P, Rasoul S, Peng H, et al. Novel anti-inflammatory mechanisms of N-Acetyl-Ser-Asp-Lys-Pro in hypertension induced target organ damage. Am J Physiol. 2008; 294:H1226–32.
34. Henderson NC, Mackinnon AC, Farnworth SL, Kipari T, Haslett C, Iredale JP, et al. Galectin-3 expression and secretion links macrophages to the promotion of renal fibrosis. Am J Pathol. 2008; 172(2):288–98.
35. Vlassara H, Li YM, Imani F, Wojciechowicz D, Yang Z, Liu FT, et al. Identification of galectin-3 as a high-affinity binding protein for advanced glycation end products (AGE): a new member of the AGE-receptor complex. Mol Med. 1995; 1:634–46.
36. Hartog JW, Voors AA, Bakker SJ, Smit AJ, Van Veldhuisen DJ. Advanced glycation endproducts (AGEs) and heart failure: pathophysiology and clinical implications. Eur J Heart Fail. 2007; 9:1146–55.
37. Iacobini C, Oddi G, Menini S, Amadio L, Ricci C, Di Pippo C, et al. Development of agedependent glomerular lesions in galectin-3/AGE-receptor-3 knockout mice. Am J Physiol. 2005; 289:F611–21.
38. Iacobini C, Menini S, Oddi G, Ricci C, Amadio L, Pricci F, et al. Galectin-3/AGE-receptor 3 knockout mice show accelerated AGE-induced glomerular injury: evidence for a protective role of galectin-3 as an AGE receptor. FASEB J. 2004; 18:1773–5.
39. Thandavarayan RA, Watanabe K, Ma M, Veeraveedu PT, Gurusamy N, Palaniyandi SS, et al. 14-3-3 protein regulates Ask1 signaling and protects against diabetic cardiomyopathy. Biochem Pharmacol. 2008; 75:1797–806.
40. Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 9th ed. Philadelphia: Elsevier.2012.
41. Liu YH, D'Ambrosio M, Liu YD, Peng H, Rhaleb NE, Sharma U, et al. N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline prevents cardiac remodeling and dysfunction induced by galectin-3, a mammalian adhesion/growth-regulatory lectin. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2009; 296: H404–12.
42. Frangogiannis NG. The immune system and cardiac repair. Pharmacol Res. 2008; 58:88–111.
43. Eis V, Luckow B, Vielhauer V, Siveke JT, Linde Y, Seqerer S, et al. Chemokine receptor CCR1 but not CCR5 mediates leukocyte recruitment and subsequent renal fibrosis after unilateral ureteral obstruction. J Am Soc Nephrol. 2004; 15:337–47.
44. van Kimmenade RR, Januzzi JL, Ellinor PT, Sharma UC, Bakker JA, Low AF, et al. 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. 2006; 48(6):1217-24.
45. Gullestad L, Ueland T, Kjekshus J, Nymo SH, Hulthe J, Muntendam P, et al. Galectin-3 predicts response to statin therapy in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA). Eur Heart J. 2012; 33, 2290–6.
46. 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. An Med. 2011;43(1):60-8.
47. Grandin EW, Jarolim P, Murphy SA, Ritterova L, Cannon CP, Braunwald E, et al. Galectin-3 and the development of heart failure after acute coronary syndrome: pilot experience from PROVE IT-TIMI 22. AACC. 2012; 58(1):267-73.

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-19]

48. Milting H, Ellinghaus P, Seewald M, Cakar H, Bohms B, Kassner A, et al. Plasma biomarkers of myocardial fibrosis and remodeling in terminal heart failure patients supported mechanical circulatory support devices. J Heart Lung Transplant. 2008; 27:589–96

49. Atabakhshian R, Kazerouni F, Rayga F, Amirrasouli H, Rahimipour A, Shakeri N. Assessment of the relationship between Galectin-3 with ejection fraction and functional capacity in patients with compensated systolic heart failure. ICVR. 2014;8(4): In Press

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-19]

سؤالات

۱- اساس درمان نارسایی قلبی چیست؟

الف) دفع عوامل ایجادکننده

ب) درمان دارویی

ج) تغییرات سبک زندگی

د) همه موارد

۲- بیان Gal-3 در قلب‌های هایپرتروفیک سبب کدام‌یک از اعمال زیر **نمی‌شود**؟

الف) تکثیر فیبروبلاست‌ها

ب) مهار آپوپتوز

ج) اثر تحریکی بر مهاجرت ماکروفاژها

د) پیشروی فیبروز

۳- انتقال Gal-3 از سیتوزل به هسته از چه طریق صورت می‌گیرد؟

الف) انتشار ساده

ب) انتقال فعال

ج) انتقال غیر فعال

د) ب و ج

۴- AGE از ترکیب چه موادی حاصل می‌شوند؟

الف) ترکیب کربوهیدرات‌ها

ب) ترکیب پروتئین‌ها

ج) ترکیب قند و پروتئین

د) ترکیب لیپید و فسفولیپید

۵- سلول‌های اصلی در ایجاد و پیشروی اسکار بافت‌ها کدامند؟

الف) فیبروبلاست

ب) میوفیبروبلاست

ج) ماکروفاژ

د) هر ۳ گزینه

۶- Gal-3 توسط کدام‌یک از سلول‌های زیر ترشح می‌شود؟

الف) سلول‌های میوکارد

ب) ماکروفاژهای ساکن قلب

ج) فیبروبلاست‌ها

د) ماکروفاژهای فعال‌شده قلبی

۷- Gal-3 عمدتاً در کدام قسمت قرار می‌گیرد؟

الف) غشاء سلول

ب) سیتوپلاسم

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-19]

ج) هسته

د) ماتریکس خارج سلولی

۸ – کدام‌یک از اعمال Gal-3 در سیتوزول می‌باشد؟

الف) مهار آپوپتوز

ب) کنترل بقا

ج) تنظیم اگزوسیتوز

د) همه موارد

۹– مهارکننده اثرات Gal-3 کدام است؟

الف) رنین

ب) ACE

ج) ac –SDKP

د) کربوهیدرات‌ها

۱۰– تمایل Gal-3 برای اتصال به کدام‌یک از لیگاندهای زیر بیشتر است؟

الف) کربوهیدرات‌ها

ب) N استیل لاکتوز آمین

ج) مولکول‌های غیر گلیکوزیله

د) پروتئین‌ها

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-19]