



NOVOS BIOMARCADORES PARA A DETECÇÃO PRECOCE DE CARDIOTOXICIDADE

Andreia Magalhães MD

Manuela Fiúza, MD, PhD

Cardiotoxicidade

Lesão cardíaca induzida por fármacos utilizados no tratamento das doenças oncológicas

Hipertensão
arterial

Arritmias

Disfunção sistólica
VE subclínica

Isquémia
miocárdica

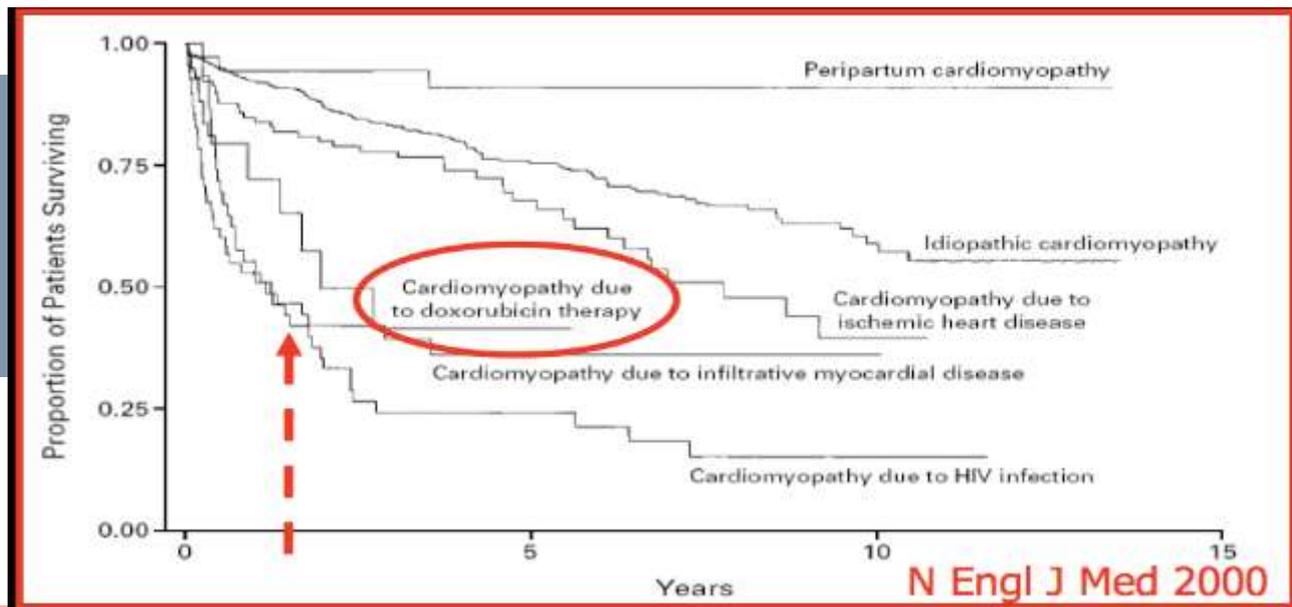
Miocardite
pericardite

Insuficiência
cardíaca

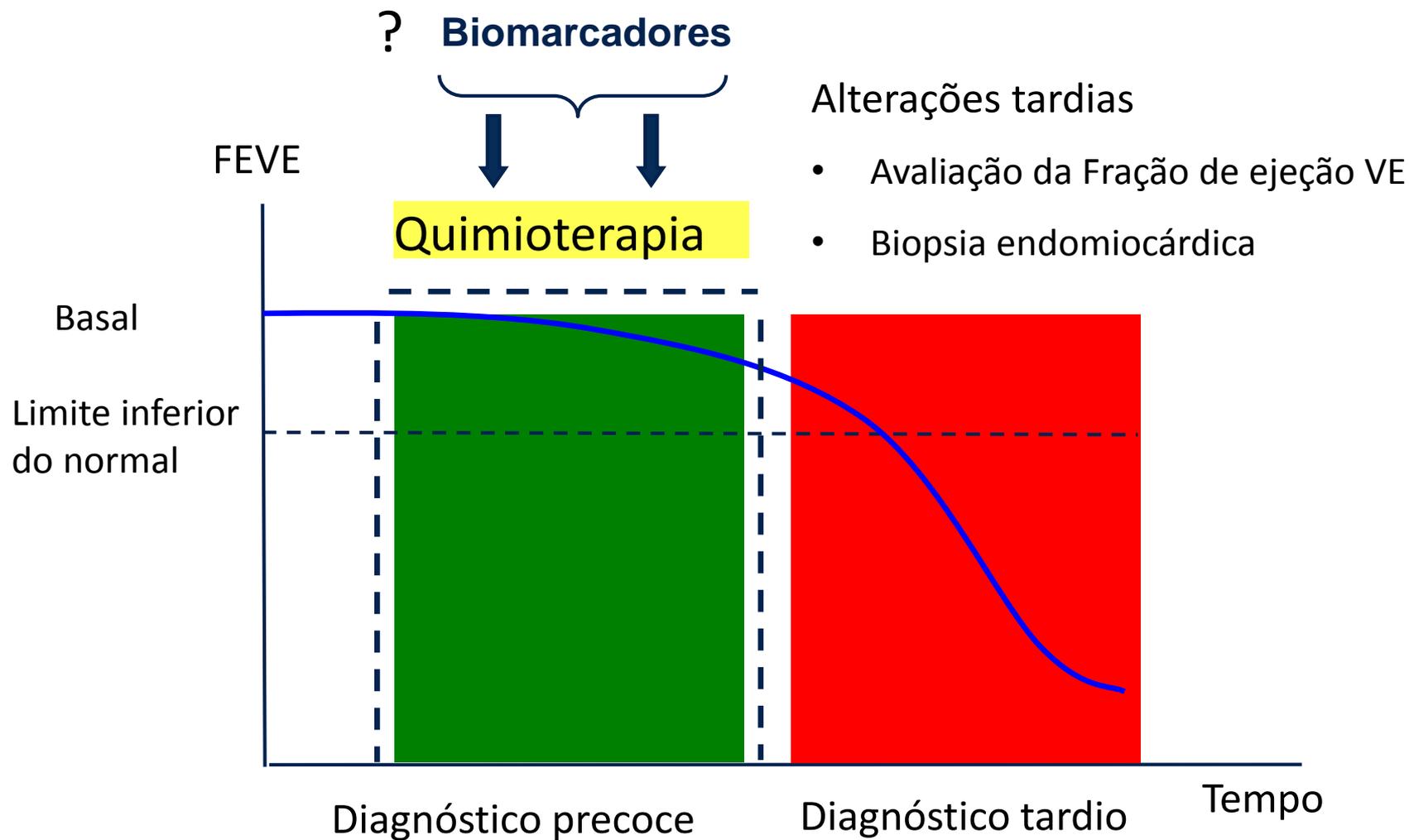
Cardiotoxicidade

Porque é importante detectar precocemente?

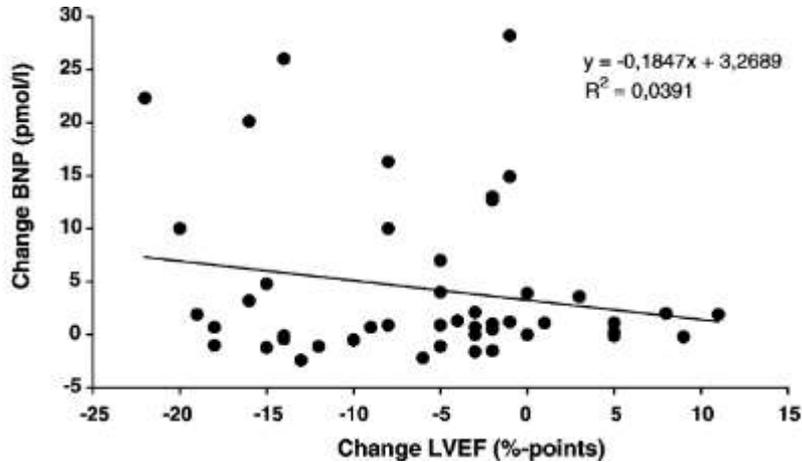
- O número de sobreviventes de doenças oncológicas é progressivamente maior
- Diminuir o risco cardiovascular destes doentes
- Tratar precocemente a disfunção sistólica ventricular esquerda



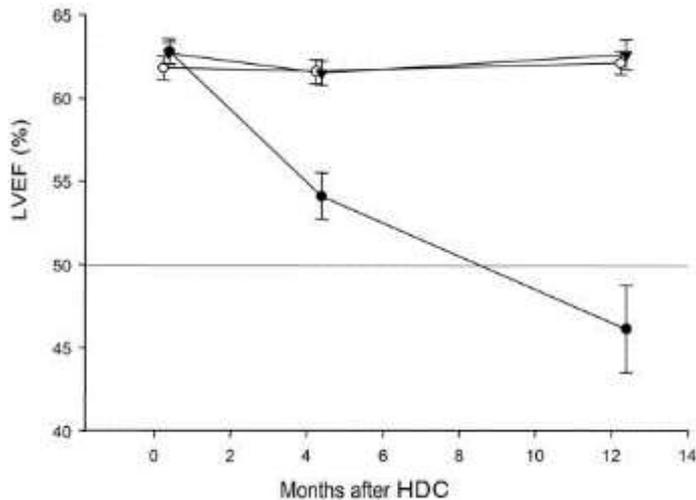
gica



NT-proBNP

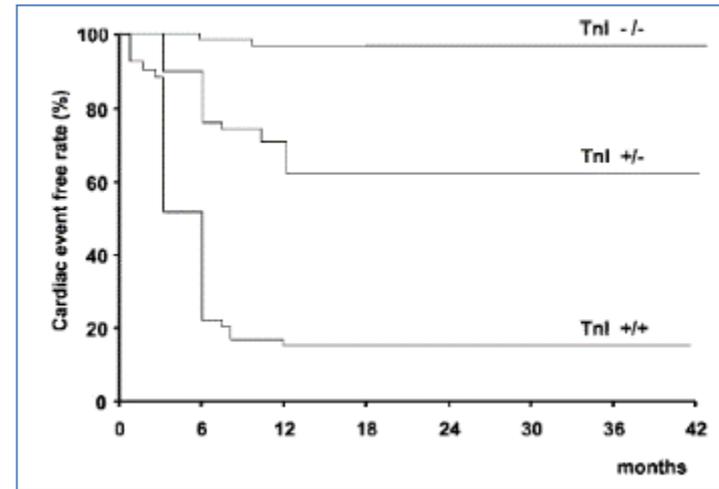


Daugaard, G. *European Journal of Heart Failure*, 2005; 7: 87–93



Sandri, M. *Clinical Chemistry*. 2005; 51:8 1405–1410

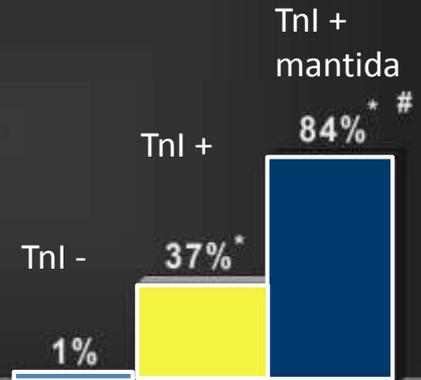
Troponina I



Cardiac Events

3.5 year-follow-up

- Sudden death
- Cardiac death
- Acute pulmonary edema
- Heart failure
- Asymptomatic ↓ LVEF >25%
- Life-threatening arrhythmias
- Conduction disturbances requiring PM implantation



Positive predictive value = 84%

Negative predictive value = 99%

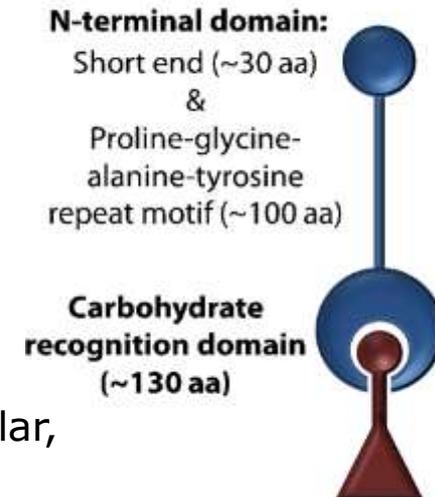
* = p < 0.001 vs. TnI - # = p < 0.001 vs. TnI +

Circulation 2004

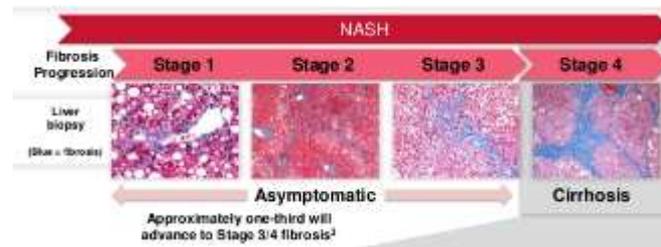
Cardinale, D. *Circulation* 2004, 109:2749-2754

■ Galectina-3

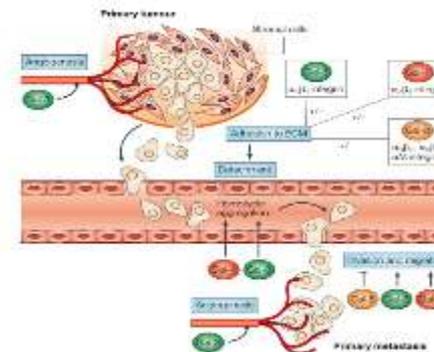
- Proteína da família das lectinas
- Secretada por vários tipos celulares especialmente células do sistema imunitário
- Tem localização citoplasmática, nuclear e extracelular
- Envolvida em vários processos fisiopatológicos: crescimento celular, apoptose, inflamação, fibrose e regulação imunológica



Fibrogénese



Papel biologia tumoral

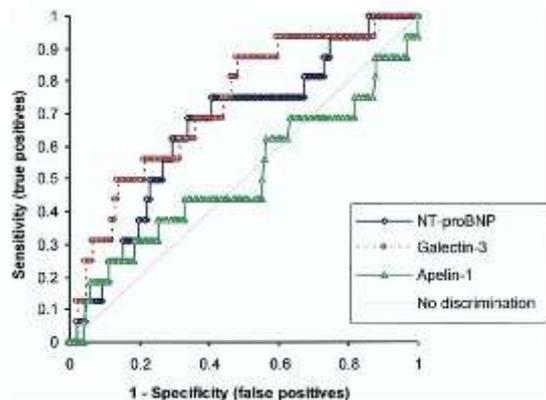


■ Galectina-3

Insuficiência cardíaca

Vários estudos demonstram que a Gal3 tem valor prognóstico na IC

Mortalidade por IC aos 60 dias



Van Kimmenade *et al.* JACC
2006

Associada com a gravidade da IC e risco de mortalidade

Galectin-3 in Ambulatory Patients With Heart Failure Results From the HF-ACTION Study

G. Michael Felker, MD, MHS; Mona Fiuzat, PharmD; Linda K. Shaw, MS; Robert Clare, MS;
David J. Whellan, MD, MHS; Luca Bettari, MD; Shailesh C. Shirolkar, MD; Mark Donahue, MD;
Dalane W. Kitzman, MD; Faiez Zannad, MD, PhD; Ileana L. Piña, MD; Christopher M. O'Connor, MD

Circ Heart Fail. 2012;5:72-78

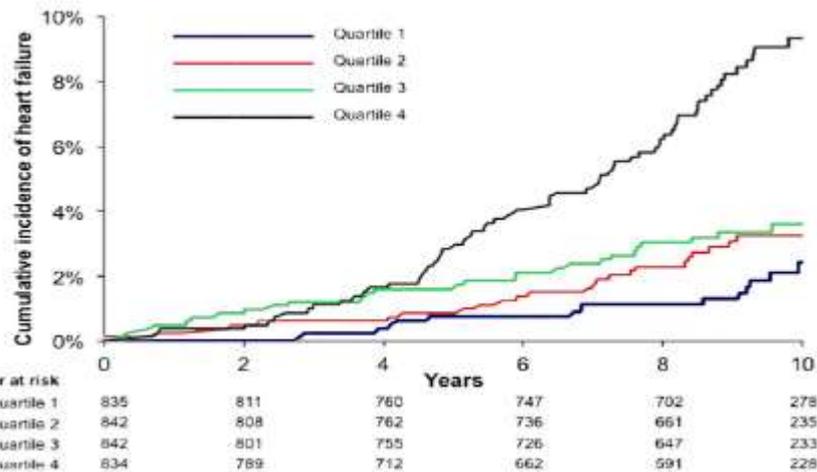
E o seu papel na predição do desenvolvimento de disfunção ventricular esquerda?

Galectin-3 and the Development of Heart Failure after Acute Coronary Syndrome: Pilot Experience from PROVE IT-TIMI 22

- Doentes que desenvolveram IC após SCA tinham valores de Gal-3 mais elevados 16.7 ug/L vs. 14.6 ug/L, $p=0.004$
- Doentes com Gal-3 acima da média tiveram risco duas vezes superior de IC OR 2.1, IC95% 1.2-3.6, $p=0.010$

Grandin et al. Clinical Chemistry, 2012; 58:267-73

Galectin-3, a Marker of Cardiac Fibrosis, Predicts Incident Heart Failure in the Community



Outcome	Model	HR (95% CI)	p Value
Incident HF	Age and sex adjusted	1.39 (1.17-1.65)	0.0002
	Multivariable adjusted*	1.27 (1.06-1.52)	0.01

Ho et al. JACC, 2012; 60:1249-56

Estudos pré-clínicos

- A **elevação de Galectina-3** identifica animais que evoluem com disfunção ventricular esquerda em modelo de cardiopatia hipertensiva
- A injeção de Gal3 no saco pericárdico de ratos saudáveis levou ao desenvolvimento de disfunção ventricular esquerda
- A disfunção ventricular esquerda parece associada à activação de macrófagos, proliferação de fibroblastos e deposição de colágeno induzida pela Gal3

Sharma et al. Circulation 2004;110:3121-3128

- A **inibição** genética e farmacológica **da Galectina-3** previne o *remodeling* cardíaco e a disfunção ventricular esquerda, interferindo na fibrogénese miocárdica

Yu et al. Circulation Heart Failure 2013; 6:107-117



ESTABELECEM PREDITORES DE DESENVOLVIMENTO DE CARDIOTOXICIDADE

Equipa de Investigadores

Dr^a Andreia Magalhães, Dr. Miguel Menezes, Dr. Nuno Cortez-Dias, CPL Paula Costa, CPL Laura Santos, Dr^a Ana Costa, Dr^a Ana Rita Santos, Prof. Dr. Luís Costa

Orientadores Científicos

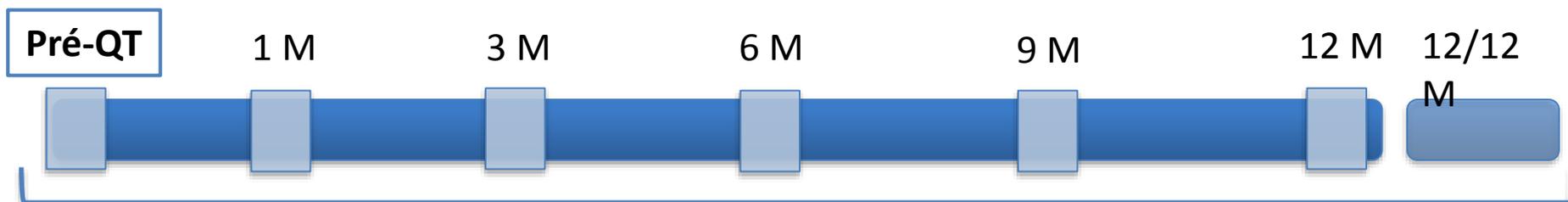
Prof.^a Doutora Manuela Fiúza
Prof. Doutor Fausto Pinto
Prof^a Susana Constantino

Serviço de Cardiologia I, Hospital de Santa Maria
Serviço de Oncologia, Hospital de Santa Maria
Instituto de Medicina Molecular de Lisboa

Objectivo

Avaliar o papel dos biomarcadores cardíacos, Galectina, Troponina I e NT-proBNP, como marcadores precoces do desenvolvimento de lesão cardíaca induzida pela quimioterapia em doentes com neoplasia da mama

- **Estudo prospectivo de doentes com neoplasia da mama com indicação para realizar quimioterapia avaliados em Consulta Multidisciplinar da Mama no CHLN**
- **Critérios de exclusão:** doença cardíaca, sinais ou sintomas de insuficiência cardíaca ou Fej. <55%; realização prévia de QT ou RT; TFG<60 mL/min (MDRD), ausência de consentimento informado



Avaliação Clínica

Biomarcadores séricos: Troponina I, NT-proBNP e de Galectina-3

Avaliação Ecocardiográfica - Fracção de ejeção (método *Simpson* biplano)

Cardiotoxicidade: redução da fracção de ejeção ventricular esquerda em pelo menos 5% para um valor inferior a 55%

- 92 doentes do sexo feminino
- Idade média 53 ± 13 anos

Factores de Risco Cardiovascular	N (%)
Hipertensão arterial	28 (30,4%)
Dislipidemia	17 (18,5%)
Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2	10 (10,9%)
Hábitos tabágicos	13 (14,1%)
Obesidade	10 (10,9%)

Características da neoplasia	N (%)
Localização	
Mama esquerda	47 (51%)
Mama direita	45 (49%)
Bilateral	0 (0%)
Tipo histológico	
Carcinoma ductal invasivo	66 (71,7%)
Carcinoma ductal in situ	6 (6,5%)
Carcinoma lobular	9 (9,8%)
Outro	11 (11,9%)

Seguimento mediano de 12 meses

Quimioterapia	N (%)
Antraciclinas	85 (92,4%)
Ciclofosfamida	88 (95,7%)
Taxanos	71 (77,2%)
5-Fluoracilo	12 (13,0%)
Trastuzumab	29 (31,5%)
Outros	5 (5,4%)

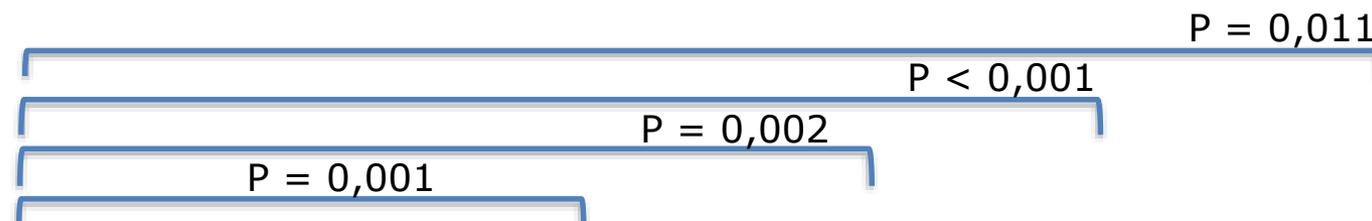
Estratégias de tratamento	N (%)
Cirurgia	52 (56,5%)
Conservadora	14 (15,2%)
Mastectomia total	38 (41,3%)
Radioterapia	22 (23,9%)
Mama esquerda	9 (9,8%)
Mama direita	13 (14,1%)

Dose cumulativa média de antraciclinas
 $280 \pm 60 \text{ mg/m}^2$

- 4 mortes relacionadas com a doença oncológica
- Ausência de sintomas ou sinais de insuficiência cardíaca
- Sem internamentos relacionados com doença cardiovascular

Fracção de ejeção ventricular esquerda

Globalmente, a FEVE diminuiu de forma consistente durante o seguimento, sendo a diferença significativa a partir do 3º mês



FEVE (%)	Basal	1 M	3M	6 M	9 M	12 M
	68±5; n=92	67±5; n=92	65±5; n=79	65±5; n=70	64±4; n=55	64±5; n=47

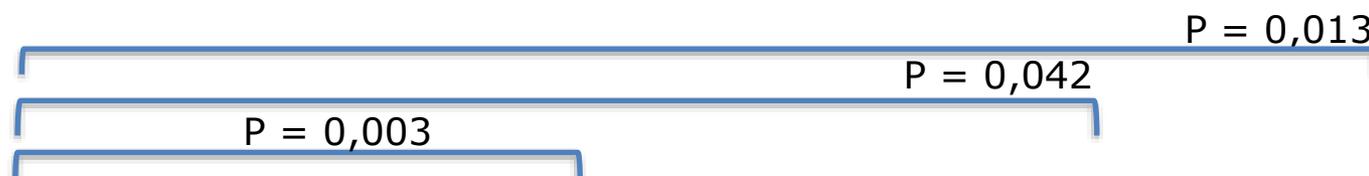
Detectou-se Cardiotoxicidade em 5 doentes (6,8%)

- **Evolução dos valores de Troponina I**

Troponina I (ng/mL)	Basal (n=92)	1 M (n=84)	3 M (n=62)	6 M (n=59)	9 M (n=51)	12 M (n=44)
	0,02±0,01	0,02±0,02	0,04±0,06	0,02±0,005	0,02±0,002	0,02±0,002

Não se verificou elevação dos valores de Troponina I durante o seguimento

- Evolução dos valores de NT-proBNP**



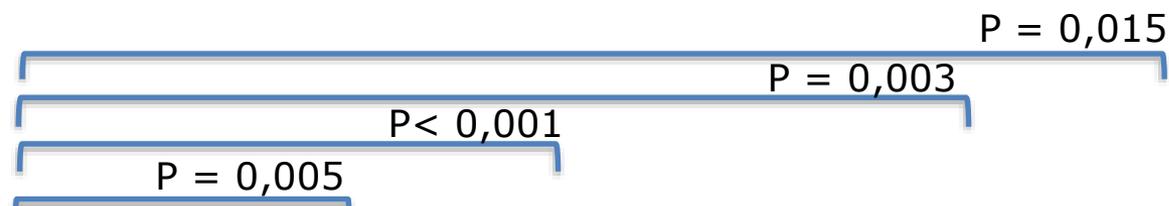
NT-proBNP (pg/mL)	Basal (n=92)	1 M (n=92)	3 M (n=79)	6 M (n=70)	9 M (n=55)	12 M (n=47)
	52; 29-109*	70; 37-130*	75; 42-158*	78; 34-123*	77; 44-116*	73; 48-166*

*Mediana; Distribuição Interquartil

- Durante o seguimento verificou-se um aumento progressivo dos valores de NT-proBNP

No entanto, este biomarcador não foi preditor da ocorrência de Cardiotoxicidade

- Evolução dos valores de Galectina-3**



Galectina-3 (ng/mL)	Basal (n=50)	1 M (n=48)	3 M (n=50)	6 M (n=42)	9 M (n=49)	12 M (n=47)
	11,9±4,3	13,0±4,3	14,3±5,6	13,1±5,9	12,3±3,9	12,8±4,8

Os valores de Galectina-3 elevaram-se precocemente após o início da quimioterapia, sendo o seu aumento significativo a partir do 1º mês

- **Galectina-3 na predição de cardiotoxicidade**

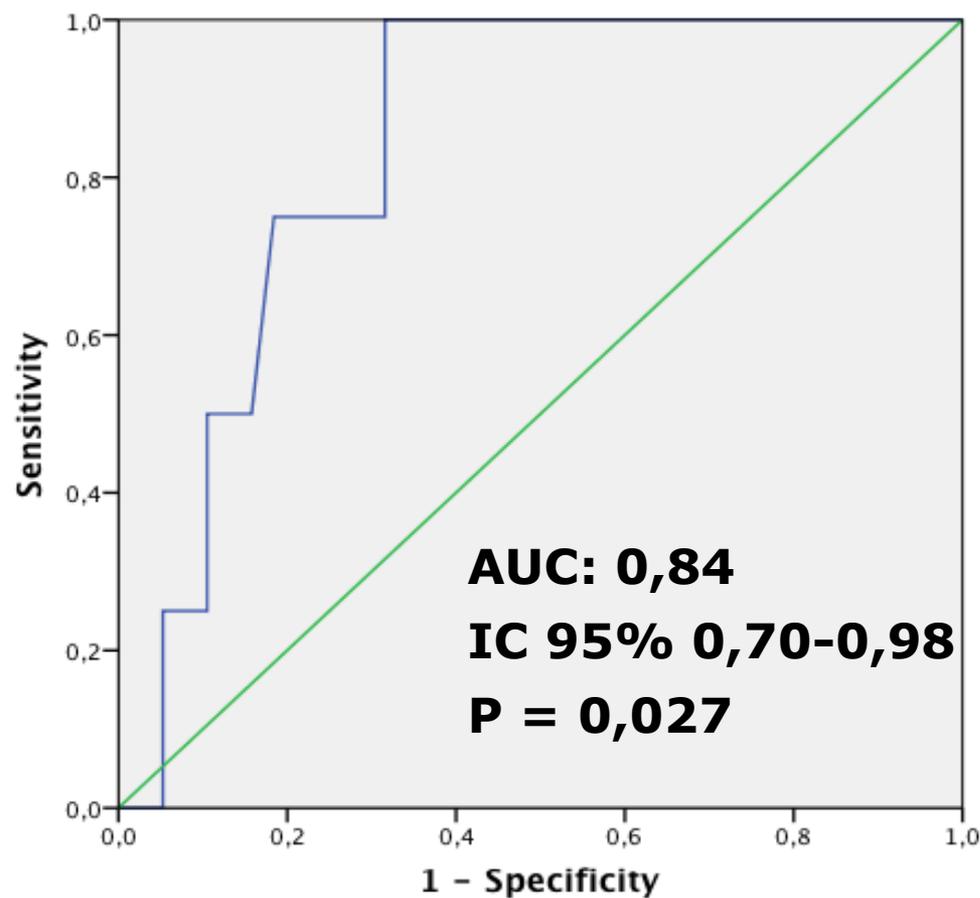
	Sem Cardiotoxicidade	Cardiotoxicidade	Valor-P
Galectina-3 aos 3 M	13,8 ± 5,5	19,5 ± 5,5	0,023

A Galectina-3 aos 3 meses foi significativamente mais elevada nos doentes que desenvolveram subsequentemente Cardiotoxicidade

- Não se verificou correlação dos valores de Galectina-3 com as características da neoplasia, nomeadamente tipo e grau histológico, estadiamento ou com realização de cirurgia ou radioterapia

- **Galectina-3 na predição de cardiotoxicidade**

A Galectina-3 aos 3 meses exibiu elevada acuidade na predição de Cardiotoxicidade



- **Galectina-3 na predição de cardiotoxicidade**

Cut-off: 17,8 ng/mL

Sensibilidade: 75%

Especificidade: 82%

O **risco de Cardiotoxicidade** foi treze vezes superior nos doentes com valor de **Gal-3 aos 3 meses superior a 17,8 ng/mL**

Galectina-3

(> 17,8 ng/mL)

OR: 13.3 (IC 95% 1,2-147,5)

p=0.035

CONCLUSÕES

- **A Galectina-3 determinada 3 meses após o início de quimioterapia mostrou ser preditora do desenvolvimento de Cardiotoxicidade em doentes com neoplasia da mama**
- **Estes resultados deverão ser confirmados em estudos com maior número de doentes e tempo de seguimento mais prolongado**
- **Potenciais implicações da Galectina-3 como alvo terapêutico**





■ **Investigação translacional**

Elevação da Gal3 – relacionada com cancro ou com lesão miocárdica da quimioterapia?

Potencial alvo terapêutico na lesão miocárdica induzida pelas antraciclinas?



■ Inibição da Galectina-3

Genetic and Pharmacological Inhibition of Galectin-3 Prevents Cardiac Remodeling by Interfering With Myocardial Fibrogenesis

Lili Yu, MD*; Willem P.T. Ruifrok, MD, PhD*; Maxi Meissner, PhD; Eelke M. Bos, MD; Harry van Goor, PhD; Bahram Sanjabi, MSc; Pim van der Harst, MD, PhD; Bertram Pitt, MD; Irwin J. Goldstein, PhD; Jasper A. Koerts, MSc; Dirk J. van Veldhuisen, MD, PhD; Ruud A. Bank, PhD; Wiek H. van Gilst, PhD; Herman H.W. Silljé, PhD; Rudolf A. de Boer, MD, PhD

Circ Heart Fail. 2013;6:107-117

A inibição da Gal3 num modelo animal de lesão miocárdica diminuiu a fibrose miocárdica e preveniu o desenvolvimento de disfunção VE



Desenvolveu inibidor da Gal3 – GR-MD-02

Clinical Focus		Stage of Development				
Drug	Indication	Discovery	Preclinical	Phase 1	Phase 2	Phase 3
Fibrosis						
GR-MD-02	NASH cirrhosis	[Progress bar from Discovery to Phase 2]				
	NASH advanced fibrosis	[Progress bar from Discovery to Phase 2]				
	Lung, Kidney, Cardiovascular fibrosis	[Progress bar from Discovery to Preclinical]				
Cancer Immunotherapy (combination therapy)						
GR-MD-02 + Yervoy	Melanoma	[Progress bar from Discovery to Phase 1]				
GR-MD-02 + Keytruda	Melanoma	[Progress bar from Discovery to Phase 1]				



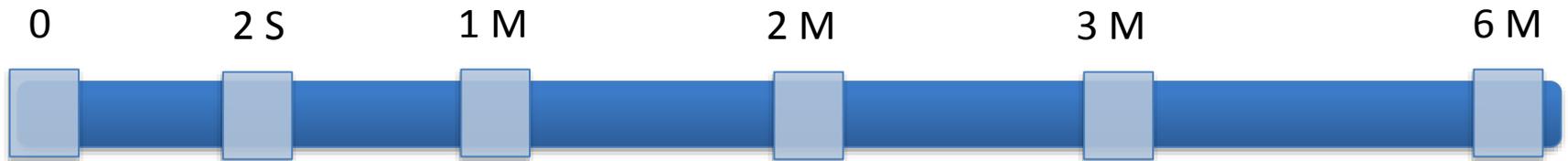
■ Tarefa 1

Confirmar a associação entre a Gal3 e a lesão miocárdica induzida pela terapêutica com antraciclinas

Modelo animal: ratos com cancro da mama, divididos em 2 grupos

Grupo 1 (tratamento): doxorrubicina ev (1,0 mg/kg/s durante 7 semanas)

Grupo 2 (controlo): soro fisiológico ev



Avaliação ecocardiográfica: diâmetros e fracção de encurtamento VE (2/2 semanas)

Avaliação laboratorial: doseamento de Gal3

Avaliação histopatológica e imunohistoquímica: alterações estruturais, quantificação de colagéneo; localização e distribuição da Gal3; quantificação de macrófagos e miofibroblastos

Western blotting: quantificação da Gal3 miocárdica



■ Tarefa 2

Avaliar o valor terapêutico da inibição da Gal3

Modelo animal: ratos, divididos em 2 grupos

Grupo A (prevenção): **ratos sem lesão miocárdica**

Doxorrubicina ev (1,0 mg/kg/s durante 7 semanas) + Inibidor Gal3

Grupo B (tratamento): **ratos com disfunção VE** (F. Encurt. <27%) induzida por doxorubicina

Inibidor Gal3 durante 4 semanas

Avaliação ecocardiográfica

Avaliação laboratorial

Avaliação histopatológica e imunohistoquímica

Western blotting

■ Outro biomarcador em estudo

Breast cancer chemotherapy: sympathetic overexcitation as an earlier complementary biomarker of cardiotoxicity?



Andreia Magalhães, MD; Manuela Fiúza, MD, PhD;
Vera Geraldes PhD, Isabel Rocha PhD



Será que a descompensação hemodinâmica progressiva e a disfunção cardíaca induzida pelas antraciclinas e trastuzumab pode ser precedida por aumentos compensatórios da actividade simpática ?

Será que a actividade física poderá ter um papel na redução do tónus simpático durante o tratamento?



NOVOS BIOMARCADORES PARA A DETECÇÃO PRECOCE DE CARDIOTOXICIDADE

Andreia Magalhães MD

Manuela Fiúza, MD, PhD