

# Galektin-3: Klinik Önemi, Terapötik Potansiyeli ve Ölçüm Yöntemleri

## Galectin-3: Clinical Significance, Therapeutic Potential, and Measurement Methods

Özben Özden Işıklar 

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya A.D, Eskişehir, Türkiye

Received / Başvuru Tarihi: 28.02.2025

Accepted / Kabul Tarihi: 22.03. 2025

### ÖZET

Galektin-3, inflamasyon, apopitoz ve fibrozis süreçlerinde kritik rol oynayan çok işlevli bir proteindir. Kardiyovasküler, nörodejeneratif hastalıklar ile pulmoner, hepatik ve renal fibroziste biyobelirteç ve terapötik hedef olarak değerlendirilmektedir. Ayrıca, diyabet ve komplikasyonlarıyla ilişkilidir. Bu derleme, Galektin-3'ün klinik önemini, terapötik potansiyelini ve ölçüm yöntemlerini ele almaktadır. Literatür taraması, PubMed, Scopus ve Web of Science veritabanlarında 2000-2024 yılları arasındaki insan çalışmalarını içerecek şekilde yapılmıştır. Bulgular, Galektin-3'ün biyobelirteç ve terapötik hedef olarak klinik pratikteki önemini vurgulamaktadır.

**Anahtar sözcükler:** Galektin-3, Kalp Yetmezliği, Fibrozis, Diyabetes Mellitus, Nörodejeneratif Hastalıklar, Biyolojik Analiz

### ABSTRACT

Galectin-3 is a multifunctional protein that plays a critical role in inflammation, apoptosis, and fibrosis. It is considered a biomarker and therapeutic target in cardiovascular and neurodegenerative diseases, as well as pulmonary, hepatic, and renal fibrosis. Additionally, it is associated with diabetes and its complications. This review examines the clinical significance, therapeutic potential, and measurement methods of Galectin-3. A literature search was conducted using PubMed, Scopus, and Web of Science databases, including human studies published between 2000 and 2024. Findings highlight the importance of Galectin-3 as a biomarker and therapeutic target in clinical practice.

**Keywords:** Galectin-3, Heart Failure, Fibrosis, Diabetes Mellitus, Neurodegenerative Diseases, Biological Assay

**Yazışma adresi:** Özben Özden Işıklar

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya A.D, Eskişehir, Türkiye

e-posta: oozden.isiklar@ogu.edu.tr

## GİRİŞ

Galektin-3 (Gal-3),  $\beta$ -galaktosid bağlayan bir lektin olup, inflamasyon, apoptoz, adezyon ve doku yeniden yapılanması gibi pek çok biyolojik sürecin merkezi bir oyuncusudur. Çok yönlü yapısı ve glikanlara bağlanabilme yeteneği ile hem akut hem de kronik inflamatuvar hastalıklarda önemli bir düzenleyici rol oynar. Bu derlemede, Gal-3'ün çeşitli klinik durumlar ile ilişkisi, terapötik hedef olarak rolü ve ölçüm yöntemleri ele alınmıştır.

### Yapısı ve Fonksiyonları

Gal-3,  $\beta$ -galaktosid bağlayan ve evrimsel olarak korunan bir hayvan lektini olup, yaklaşık 30-31 kDa büyüklüğündedir. Ağırlıklı olarak makrofajlar tarafından sentezlenir ve salgılanır, ancak fibroblastlar, mast hücreleri ve nötrofillerde de eksprese edilmektedir (1,2). Gal-3, galektin ailesinin kimerik tipi olarak sınıflandırılan tek üyesidir (1,3). Bu protein, hücre dışı matriks ve hücre-hücre etkileşimlerini düzenleyerek inflamasyon, apoptoz, fibrozis ve hücresele adezyon gibi birçok biyolojik sürece katılmaktadır.

Gal-3, üç ana fonksiyonel bölgeye sahiptir: Karbonhidrat Tanıma Bölgesi (CRD), Kollajen Benzeri Sekans ve N-terminal Bölge (Şekil 1) (3).

**Karbonhidrat Tanıma Bölgesi (CRD):** CRD, Gal-3'ün glikokonjugatlarla spesifik etkileşimlerinden sorumlu bölgedir. Yaklaşık 135 amino asitten oluşur ve  $\beta$ -galaktosid ve türevlerine bağlanarak sinyal iletim mekanizmalarını aktive eder (3).

**Kollajen Benzeri Sekans:** CRD'yi N-terminal bölgeye bağlayan prolin/glisin açısından zengin bir bölgedir. Bu sekans, matriks metalloproteinazlar tarafından parçalanabilir ve Gal-3'ün biyolojik aktivitesini düzenleyebilir (4).

**N-Terminal Bölge:** Gal-3'ün N-terminal bölgesi, uzun ve esnek bir yapıya sahiptir. N-terminal bölgenin bu özelliği, Gal-3'ün oligomerizasyon kapasitesini artırarak hücre

adezyonu, sinyal iletimi ve inflamatuvar yanıt gibi çeşitli biyolojik olaylarda önemli roller üstlenmesini sağlar. Ayrıca, bu bölgede serin kalıntılarının fosforilasyonu gerçekleşir ve bu biyokimyasal modifikasyonlar Gal-3'ün hücre içi taşınmasını etkileyebilir (4,5).

**Hücresele Lokalizasyon ve Salgılanma Mekanizması:** Gal-3, sitoplazmada, nükleusta, hücre yüzeyinde ve ekstrasellüler ortamda bulunabilir. Klasik olmayan bir mekanizma ile endoplazmik retikulum/Golgi yolundan bağımsız olarak salgılanır ve bu durum, Gal-3'ün sekresyonunun düzenlenmesinde özgün bir yolak sunar (5).

Sitoplazmada anti-apoptotik aktiviteleri ve sinyal iletim yollarındaki rolleri ile hücre hayatta kalımını düzenlerken, nükleusta pre-mRNA işlenmesi ve gen ekspresyonuna katkıda bulunur. Ekstrasellüler ortamda ise galaktoz içeren glikoproteinlere yüksek afiniteli bağlanarak inflamasyon, apoptoz, hücre migrasyonu ve adezyon gibi biyolojik süreçlerde çok yönlü bir rol oynar (6). Bu çoklu lokalizasyon özelliği, Gal-3'ün fonksiyonel esnekliğini artırarak patofizyolojik süreçlerdeki önemini vurgular.

## GALEKTİN-3 VE KLİNİK ÖNEMİ

### Kardiyovasküler hastalıklardaki rolü

Gal-3, inflamasyon ve fibrozis süreçlerini düzenleyen çok yönlü bir moleküldür ve bu özellikleri sayesinde kardiyovasküler hastalıklarda kritik bir role sahiptir. Özellikle kalp yetmezliği (7-15), akut koroner sendrom (16), atriyal fibrilasyon (17) ve kardiyak remodeling (18) gibi klinik durumlarda Gal-3'ün biyobelirteç olarak kullanımı geniş çapta araştırılmıştır. Yüksek Gal-3 seviyelerinin, kardiyovasküler mortalite ve morbidite ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu pek çok çalışma ile kanıtlanmıştır (Tablo 1). Bunun yanı sıra, bu molekülün ventriküler remodeling, inflamatuvar yanıtlar ve miyokardiyal fibrozis süreçlerindeki düzenleyici etkisi, onu yalnızca bir prognostik belirteç değil, aynı zamanda terapötik bir hedef olarak da önemli kılmaktadır.



Şekil 1.  
Figure 1.

**Tablo 1.** Galektin-3 Seviyelerinin Kalp Yetmezliği ve Kardiyovasküler Sonuçlarla İlişkisi: Klinik Çalışmaların Karşılaştırmalı Analizi

**Table 1.** Relationship of Galectin-3 Levels with Heart Failure and Cardiovascular Outcomes: A Comparative Analysis of Clinical Studies

ÇALIŞMA	HASTA GRUBU	GALEKTİN-3 SEVİYESİ	SONUÇLAR	n
ARIC	Kalp Yetmezliği	Erkekler: ≥ 15.3 ng/mL; Kadınlar: ≥ 17.6 ng/mL	Yüksek galektin-3 seviyeleri kalp yetmezliği riski ile ilişkilidir (Obez: HR, 1.49; Obez olmayan: HR, 1.71).	8687
ARIC	Kalp Yetmezliği ve Obezite	Normal kilo: Medyan 13.9 ng/ml; Şiddetli obez: Medyan 15.7 ng/mL	Şiddetli obezite ve yüksek galektin-3 seviyelerinde kalp yetmezliği riski 4 kat daha yüksek (HR, 4.19; 95% CI, 2.98–5.88).	8687
COACH	Kronik Kalp Yetmezliği	25.9–66.6 ng/mL	Yüksek ölüm riski (HR = 3.34).	324
CORONA Substudy	Kronik Kalp Yetmezliği	25.9–66.6 ng/mL	Yüksek galektin-3 seviyeleri ölüm ve kardiyovasküler olaylarla ilişkili (HR = 1.70–1.83), ancak NT-proBNP eklenince anlamlılık kayboluyor.	1329
DEAL-HF	Kronik Kalp Yetmezliği	Medyan: 15.0 ng/mL (IQR: 11.6–19.7 ng/mL)	Yüksek galektin-3 seviyeleri, tüm nedenlere bağlı ölüm ile ilişkilidir. Prognostik değeri NT-proBNP ve eGFR'den bağımsız olarak anlamlı kalmıştır (HR 1.24, 95% CI 1.03–1.50, p=0.026).	232
PRIDE	Akut Kalp Yetmezliği (Acil Servise Dispne ile Başvuran Hastalar)	Medyan: 12.9–16.5 ng/mL	Galektin-3 seviyeleri, 60 günlük ve 4 yıllık mortalite ile ilişkili. Medyanın üzerinde olan hastalarda 4 yıllık mortalite %63, medyanın altında olanlarda %37 (p = 0.003).	115
Val-HeFT	Kronik Kalp Yetmezliği	Medyan: 16.2 ng/mL (IQR: 13.0–20.7 ng/mL)	4 ay içinde galektin-3 seviyelerindeki artış, tüm nedenlere bağlı ölüm, ilk morbid olay ve KY hastaneye yatış riskiyle bağımsız olarak ilişkili. Valsartan, başlangıçta düşük galektin-3 seviyesine sahip hastalarda KY nedeniyle hastaneye yatışları %44 azalttı, ancak yüksek seviyelerde etki göstermedi.	1650
Van der Velde (CORONA Substudy)	Kronik Kalp Yetmezliği	≥ 17.8 ng/mL veya %15 artış	Galektin-3 seviyelerinde artış olanlarda KY hospitalizasyon ve mortalite riski yüksek (HR = 1.60, p = 0.007)	1329
Van der Velde (COACH Substudy)	Akut Decompense Kalp Yetmezliği	≥ 17.8 ng/mL veya %15 artış	Galektin-3 artışı olanlarda mortalite riski 2,38 kat fazla (HR = 2.38, p = 0.046)	324

**KY:** Kalp Yetmezliği, **HR:** Hazard Ratio, **CI:** Confidence Interval, **IQR:** Interquartile Range, **NT-proBNP:** N-Terminal pro-Brain Natriuretic Peptide, **eGFR:** Estimated Glomerular Filtration Rate

Koroner kalp hastalığı (KKH), tüm gelişim sürecinde inflamasyonun önemli bir rol oynadığı iskemik bir kalp hastalığıdır. Gal-3, bu süreçte başlıca inflamatuvar sinyal ve düzenleyici olarak görev yapar. Gal-3; hem nötrofil süperoksit üretimini artırarak hem de oksidatif stres reaksiyonlarını tetikleyerek oksitlenmiş LDL'nin (ox-LDL) vasküler endotel hücreleri, makrofajlar ve düz kas hücreleri tarafından alımını artırır. Bu mekanizma, köpük hücrelerinin oluşumunu ve aterosklerozun gelişimini destekler (16).

Miyokard enfarktüsü (MI), koroner arterde kan akışının ani şekilde kesilmesi sonucu oluşan miyokard nekrozu ile karakterizedir. MI sonrası sol ventrikülde fonksiyonel ve yapısal değişiklikler (LVR) meydana gelir. Gal-3, enfarkt alanında onarım süreçlerine katkıda bulunur; ekspresyonu MI sonrası erken dönemde maksimuma ulaşır ve bu süreçte kollajen I, kollajen III ve TIMP-1 gibi fibrotik belirteçlerin ekspresyonunda da artış gözlenir. Ancak geç dönemde Gal-3, kronik inflamasyonu ve kardiyak fibrozisi tetikleyerek olumsuz ventriküler yeniden şekillenmeye neden olabilir (19).

### **Fibrotik süreçlerdeki rolü**

#### **Kardiyak fibrozis**

Gal-3, kardiyak fibrozisin gelişiminde merkezi bir rol oynayan önemli bir moleküldür. Bu protein, inflamasyon ve fibrozis süreçlerini tetikleyen bir mediyatör olarak görev yapar. Gal-3, makrofajların aktive edilmesiyle kollajen I ve kollajen III gibi fibrotik belirteçlerin üretimini artırır (20). Aynı zamanda, matriks metalloproteinaz inhibitörleri (TIMP-1 gibi) aracılığıyla ekstraselüler matriks yeniden şekillenmesini düzenler. Bu süreçler, kardiyak doku sertliğinin artmasına ve miyokard fonksiyonlarında bozulmalara yol açar (8). Kardiyak fibrozisin ilerlemesi, elektriksel iletimde düzensizliklere ve ventriküler aritmilere zemin hazırlar. Gal-3 seviyelerinin artışı, kardiyak yapının yeniden şekillenmesine katkıda bulunarak miyokardiyal elektriksel instabilite riskini artırır (21). Bu durum, ventriküler fibrilasyon ve ani kardiyak ölümlerle sonuçlanabilir. Klinik çalışmalar, Gal-3 seviyelerinin yüksek olduğu

hastalarda ani kardiyak ölüm riskinin anlamlı derecede arttığını göstermiştir (22). Gal-3 seviyelerinin yüksek olması, yalnızca kardiyak fibrozisle değil, aynı zamanda diğer kardiyovasküler komplikasyonlarla da ilişkilidir.

#### **Hepatik fibrozis**

Gal-3 (Gal-3), karaciğer fibrozisinin gelişiminde kritik bir role sahip bir proteindir. Gal-3, kronik karaciğer hasarı sırasında aktive olur ve inflamasyonun düzenlenmesi ile hepatik stellat hücrelerin (HSC) myofibroblast benzeri fenotipe dönüşümünü tetikleyerek ekstraselüler matriks (ECM) moleküllerinin aşırı birikimine yol açar. Bu süreç, özellikle TGF- $\beta$  sinyal yolunun Gal-3 aracılığıyla aktif hale gelmesiyle ilişkilidir ve fibrozisin progresyonunu hızlandırır. Ek olarak, Gal-3'ün IL-33/ST2/IL-13 sinyal yollarını düzenleyerek inflamatuvar yanıtları ve fibrojeniz sürecini kolaylaştırdığı vurgulanmıştır. Fibrotik alanlarda Gal-3 ekspresyonunun artması, prokollajen üretimi ve HSC aktivasyonunda doğrudan bir artışla ilişkilendirilmiştir (23). Gal-3'ün inflammasom aktivasyonu, parakrin ve otokrin sinyalleşme mekanizmaları üzerinden fibrojenize katkıda bulunduğu belirtilmiştir. Karaciğere verilen hepatotoksik bir hasar sonrası, Gal-3 NLRP3 inflammasomunu aktive ederek makrofajlarda proinflamatuvar sitokinlerin salınımını artırır. Yaralanmış hepatositler ve bağımsızlık hücreleri tarafından salgılanan Gal-3, HSC'lerin aktivasyonunu parakrin bir mekanizma ile tetikler. Bu hücreler, ECM üretimini artıran kollajen üretici bir fenotipe dönüşür. Ayrıca, fibrotik karaciğerde HSC'ler tarafından salgılanan Gal-3, otokrin sinyal yoluyla fibrojeniz ve ECM birikimini daha da şiddetlendirir. Klinik olarak, NASH, fibrozis/siroz ve hepatoselüler karsinom (HCC) hastalarının karaciğer dokusunda ve serumunda artmış Gal-3 seviyeleri gözlemlenmiştir (24).

#### **Renal fibrozis**

Gal-3, böbrek fibrozisinin gelişiminde merkezi bir rol oynayan önemli bir moleküldür. Gal-3, inflamasyonun düzenlenmesi, makrofaj

aktivasyonu ve epitel-mezenkimal geçiş (EMT) gibi mekanizmalar aracılığıyla renal fibrozisi teşvik eder (25). İdrar Gal-3 seviyesi, tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) ile ters, kreatinin ve idrar protein/kreatinin oranı (UPCR) ile pozitif korelasyon göstermektedir. Yüksek idrar Gal-3 düzeyine sahip hastaların ( $\geq 510.8$  pg/mL), böbrek hastalığı progresyon riski 4.6 kat daha fazladır. Histopatolojik analizler, yüksek idrar Gal-3 seviyelerinin glomerüler skleroz, interstisyel fibrozis ve tübüler atrofi ile güçlü bir ilişki gösterdiğini ortaya koymuştur (26).

Moleküler düzeyde, LGALS3 (Gal-3'ü kodlayan gen), insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 7 (IGFBP7), doku metaloproteinaz inhibitörü 2 (TIMP-2), prostaglandin D2 sentaz (PTGDS) ve transformasyon büyüme faktörü beta 1 (TGFB1) gibi renal fonksiyon ve fibrozis belirteçleriyle korele bulunmuştur. Özellikle TGFB1, renal fibrozisi Smad sinyal yolları aracılığıyla teşvik eden temel bir faktör olarak öne çıkmaktadır. Smad sinyal yolu, TGFB1'in hücre içine iletilmesini sağlayan bir sinyal mekanizması olup, fibroblast aktivasyonunu ve kollajen sentezini artırarak renal fibrozisi ilerletir (25).

Gal-3 blokajının renal fibrozisi azalttığı deneysel olarak kanıtlanmıştır. Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda, farmakolojik Gal-3 inhibisyonu ile inflamasyonun ve fibrotik belirteçlerin (TGF- $\beta$ , kollajen I ve III) düzeylerinde anlamlı azalmalar gözlenmiştir (27). Ayrıca, Gal-3 inhibisyonu, renal fonksiyon bozukluğunu ve böbrek hasarını geriletirerek progresyonu yavaşlatmıştır (25).

Klinik veriler, serum Gal-3 seviyelerinin KBH (Kronik böbrek hastaları)'nda mortalite ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu ancak böbrek fonksiyon kaybı ve kardiyovasküler hastalık ile ilişkisinin net olmadığını göstermektedir (28). Bununla birlikte, Gal-3 seviyelerinin renal fibrozisin erken evrelerinde arttığı ve bu süreçte biyobelirteç olarak kullanılabileceği önerilmektedir (26).

Bu bulgular, Gal-3'ün yalnızca renal fibrozis biyobelirteci olarak değil, aynı zamanda

terapötik hedef olarak da değerlendirilebileceğini göstermektedir.

### **Pulmoner fibrozis**

Gal-3 (Gal-3), interstisyel akciğer hastalıkları, özellikle idiyopatik pulmoner fibrozis (IPF) ve kollajen vasküler hastalıklarla ilişkili interstisyel pnömoni (CVD-IP) gibi durumlarda belirgin şekilde artış gösterir. Bu artış, makrofaj aktivasyonu ve fibroblast proliferasyonu ile doğrudan ilişkilidir (29). IPF ve CVD-IP hastalarının bronkoalveoler lavaj sıvısında (BALF) bulunan Gal-3 seviyeleri belirgin şekilde yükselmiştir. Özellikle kortikosteroid tedavisi alan hastalarda Gal-3 seviyelerinin daha düşük olduğu gözlemlenmiştir, bu da inflamasyon ile Gal-3 seviyeleri arasındaki doğrudan ilişkiyi desteklemektedir (30). Gal-3, tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- $\alpha$ ) ve interferon-gama (IFN- $\gamma$ ) tarafından indüklenerek makrofaj aktivasyonunu artırır. Bunun sonucunda pro-inflamatuar bir ortam oluşturur ve TNF- $\alpha$  ve interlökin-8 (IL-8) üretimini uyararak fibrotik süreci tetikler (29,30). Gal-3, fibroblastların miyofibroblastlara dönüşümünü (FMD) destekler ve kollajen sentezini artırarak akciğer dokusunda fibrozis gelişimini hızlandırır. TGF- $\beta$ 1 tarafından uyarılan fibroblast hücrelerinde (HFL1) Gal-3 ekspresyonu artarken, Gal-3 susturulduğunda FMD süreci ve reaktif oksijen türleri (ROS) birikimi azalmıştır (31).

### **Apoptoz ve inflamasyondaki rolleri**

Gal-3, inflamasyonun farklı aşamalarında hem koruyucu hem de patojenik roller üstlenebilir. Akut inflamasyonda bağışıklık sistemini aktive ederken, kronik inflamasyonda fibrozis sürecini destekleyerek doku skarlaşmasına katkıda bulunabilir. Akut inflamasyonda makrofaj aktivasyonu ve nötrofil işlevlerini modüle eder. Nötrofillerin yüzeyinde CD66a ve CD66b ile etkileşime girerek NADPH oksidaz aktivasyonunu artırabilir. Makrofajlar tarafından fagosite edilen apoptotik nötrofillerin temizlenmesini destekleyerek inflamasyonun çözünmesine yardımcı olur. Tekrarlayan doku hasarlarında kronik inflamasyonun gelişimine katkıda

bulunur. Makrofaj fenotip değişiminde (M1 ↔ M2) kritik rol oynayabilir. Makrofajların alternatif aktivasyonunu (M2) destekleyerek fibrotik süreçleri hızlandırabilir. Extracellular matrix (ECM) ile etkileşerek fibroblast aktivasyonuna katkı sağlar. Alternatif makrofaj aktivasyonunu teşvik eden IL-4 ve IL-13 ile sinerjik çalışır (2). Gal-3'ün NLRP3 inflammasomunun aktivasyonunu teşvik ederek makrofajlarda IL-1β üretimini artırdığı ve bu yolla inflamatuvar yanıtları güçlendirdiği belirtilmiştir (32).

Gal-3'ün apoptozdaki rolü üzerine yapılan çalışmalar, bu proteinin apoptotik uyarılara maruz kaldığında sitozolden veya çekirdekten mitokondriye transloke olduğunu göstermektedir. Bu süreç, mitokondriyal membran potansiyelindeki değişiklikleri bloke ederek apoptozun önlenmesine yardımcı olur. Gal-3'ün mitokondride işlev gören diğer apoptoz düzenleyicileriyle etkileşime girerek anti-apoptotik aktivite gösterebileceği öne sürülmektedir (33).

İntraselüler Gal-3, anti-apoptotik etki gösterir. Bcl-2 ailesi proteinleriyle etkileşerek mitokondriyal apoptotik yolları baskılayabilir. PI3K/Akt ve ERK1/2 sinyal yollarını aktive ederek hücre proliferasyonunu artırabilir. Ekstraselüler Gal-3 ise, T hücrelerinde apoptozu indükleyebilir (33,34).

### **Diyabet ve komplikasyonları ile ilişkisi**

Tip 2 diyabet (T2D) hastalarında Gal-3 seviyeleri önemli ölçüde artmıştır (35,36). Makrofajlardan salınan Gal-3, insülin reseptörü ile doğrudan etkileşime girerek insülin sinyal yolunu bozar. Yağ dokusu, karaciğer ve kas gibi insülin hedef organlarında insülin duyarlılığını olumsuz etkiler (37). Gal-3'ün pankreatik β-hücrelerde apoptozu artırdığı gösterilmiştir. Yüksek yağlı diyetle (HFD) indüklenen T2D modellerinde, Gal-3 ekspresyonunun artması, β-hücre iltihabını (insülitis) tetiklemiştir. Pankreatik β-hücrelerde nitrik oksit (NO<sub>2</sub>) üretimini artırarak oksidatif strese neden olduğu bunun da insülin direncine katkıda bulunduğu

düşünülmektedir (37). Metformin tedavisi Gal-3 seviyelerini düşürmüştür, bu mekanizmanın metforminin oksidatif stresi ve gelişmiş glikasyon son ürünleri (AGEs) oluşumunu azaltmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (35).

Tip 1 Diyabet (T1D), pankreatik β-hücrelerin otoimmün mekanizmalarla yıkımı sonucu gelişen kronik bir hastalıktır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, Gal-3'ün T1D'de önemli bir immün düzenleyici molekül olduğunu göstermektedir. Gal-3'ün otoimmün süreçleri tetikleyerek β-hücre hasarına katkıda bulunduğu ve hastalığın ilerleyişinde kilit bir rol oynadığı düşünülmektedir. Karlson ve ark., 257 T1D ailesinde LGALS3 geninde altı polimorfizm belirlemiş ve üç SNP (Single Nucleotide Polymorphism) içeren haplotipin hastalık riskini artırdığını göstermiştir (38). Gal-3, G protein bağlantılı sinyal yolu aracılığıyla monositleri ve makrofajları kemotaktik olarak çekerek pankreas adacıklarına göçlerini artırır.

Makrofajlar, pankreatik adacıklara ilk invaze olan hücreler olup burada hem antijen sunan hücreler (APC) hem de efektör hücreler olarak otoimmün diyabetin patogeneziye katkıda bulunurlar. Ayrıca, Gal-3 nötrofillerin inflamasyon bölgelerine göçünü teşvik eder, aktivasyonlarını artırır ve hücre adezyonunu güçlendirir (37). Gal-3, mitokondriyal apoptotik yolları upregüle ederek β-hücre ölümünü teşvik eder. Genetik olarak Gal-3 ekspresyonunun baskılanması veya farmakolojik inhibisyonu, β-hücrelerin korunmasını sağlamış ve otoimmün süreçleri yavaşlattığı gösterilmiştir (39).

Gal-3, yalnızca Tip 1 ve Tip 2 Diyabet ile değil, aynı zamanda diyabetin makrovasküler komplikasyonları, diyabetik nefropati, diyabetik ayak ve diyabetik kardiyomyopati ile de ilişkilendirilmiştir (Tablo 2). Bu tablo, Li ve arkadaşlarının "*Emerging roles of Galectin-3 in diabetes and diabetes complications: A snapshot.*" (37) başlıklı makalesinden uyarlanmıştır.

**Tablo 2.** Galektin-3'ün Diyabet ve Komplikasyonları ile İlişkisi  
**Table 2.** Relationship of Galectin-3 with Diabetes and Its Complications

ÇALIŞMA	HASTA GRUBU	ANA BULGULAR
Karlsen ve ark. (2006)	257 T1D ailesinden sağlıklı çocuklar	Galektin-3'ü kodlayan LGALS3 geni, Tip 1 Diyabet için bir yatkınlık geni olarak tanımlanmıştır.
Weigert ve ark. (2010)	23 sağlıklı, 30 fazla kilolu, 30 T2D hastası	Galektin-3 seviyeleri fazla kilolu bireylerde ve T2D hastalarında artmıştır. HbA1c ile negatif korelasyon gösterdi.
Lin ve ark. (2021)	270 sağlıklı, 135 T2D hastası	Galektin-3, diyabet progresyonu ile ilişkilendirildi.
Ohkura ve ark. (2014)	20 T2D hastası	Düşük Galektin-3 seviyeleri, insülin direnci ve hiperinsülinemi ile güçlü ilişkilidir.
Atalar ve ark. (2019)	41 sağlıklı, 34 prediyabet, 84 T2D hastası	HbA1c, FPG ve hs-CRP ile pozitif korelasyon gösterdi.
Vora ve ark. (2019)	6586 kişi (çok etnisiteli kohort)	Galektin-3, diyabet prevalansı ve insidansı ile ilişkili bulundu.
Seferovic ve ark. (2014)	189 T2D ve/veya hipertansiyon hastası	Galektin-3, hipertansiyon ve sol ventrikül hipertrofisi olan T2D hastalarında daha yüksekti.
Ozturk ve ark. (2015)	157 DM hastası (80 koroner arter hastalığı olmayan, 77 olan)	Koroner arter hastalığı olanlarda Galektin-3 daha yüksekti.
Saeed ve ark. (2021)	295 T1D hastası	Galektin-3, T1D hastalarında gelecekteki koroner kalp hastalığı riskiyle ilişkilendirildi.
Tan ve ark. (2018)	1320 T2D hastası (9 yıl takip)	Galektin-3 seviyeleri, böbrek fonksiyon kaybı ve proteinüri ile ilişkiliydi.
Hodeib ve ark. (2019)	300 T2D hastası (farklı ACR grupları)	ACR > 300 mg/g olanlarda Galektin-3 seviyeleri belirgin şekilde daha yüksekti.
Iacoviello ve ark. (2016)	61 mikroalbuminüri, 133 normoalbuminüri hastası	Mikroalbuminüri hastalarında Galektin-3 seviyeleri yüksekti.
Gunes ve ark. (2018)	91 kişi (30 sağlıklı, 30 T2D, 31 diyabetik ayak)	Galektin-3, VEGF-A düzeyleriyle birlikte diyabetik ayak hastalarında artmıştır.
Bolotskykh ve Rudyk (2014)	74 kalp yetmezliği hastası (korunmuş EF ile, T2D olan ve olmayan)	Kalp yetmezliği olan hastalarda Galektin-3 seviyeleri yüksek bulundu.

**T1D:** Tip 1 Diyabet, **T2D:** Tip 2 Diyabet, **ACR:** Albumin/Kreatinin Oranı, **HbA1c:** Glikozile Hemoglobin, **FPG:** Açlık Plazma Glukozu, **hs-CRP:** Yüksek Duyarlılık C-Reaktif Protein, **VEGF-A:** Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü-A  
 \* Bu tablo, Li ve arkadaşlarının "Emerging roles of Galectin-3 in diabetes and diabetes complications: A snapshot" (37) başlıklı makalesinden uyarlanmıştır.

### Nörodejeneratif hastalıklardaki rolleri

Gal-3, nörodejeneratif hastalıklarla ilişkili önemli bir lektindir ve özellikle Alzheimer hastalığı (AD), Parkinson hastalığı (PD), amiyotrofik lateral skleroz (ALS) ve Huntington hastalığı (HD) gibi hastalıklarda belirgin şekilde artmış seviyelerde bulunmaktadır. Ramos-Martínez ve arkadaşları tarafından yapılan sistematik derleme ve meta-analiz, nörodejeneratif hastalıklarda Gal-3 ekspresyonunun sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir (40).

### Mikroglia aktivasyonundaki rolü

Gal-3, mikroglia aktivasyonu ile yakından ilişkilidir. Beyin hasarı, iskemi, demiyelinizasyon ve ensefalit gibi durumlarda mikroglia tarafından salınarak diğer mikroglial hücrelerin aktivasyonunu tetikler. Aktive mikroglia, Gal-3 salgılayarak beta-amiloid (A $\beta$ ) agregasyonunu destekler, fagositozu kolaylaştırır ve inflamatuvar yanıtı artırır (40). Gal-3'ün inflamatuvar süreçleri tetikleyerek nörodejenerasyonu hızlandırdığını belirtmiştir. Gal-3, oligomerleşerek inflamatuvar sinyalleri artırabilir ve inflamma-zom aktivasyonu

nuna katkıda bulunabilir. Özellikle TREM2 ile etkileşimi, Alzheimer hastalığındaki mikroglia yanıtını belirleyen kritik bir faktör olarak görülmektedir (41). Gal-3'ün M1 mikroglia fenotipini desteklediğini ve anti-inflamatuvar M2 fenotipe geçişi engelleyerek nörodejenereasyonu hızlandırdığını göstermiştir. Bu nedenle, Gal-3'ün inhibisyonu nöroinflamasyonun baskılanmasına ve hastalık progresyonunun yavaşlatılmasına yardımcı olabilir (42).

### **Alzheimer hastalığındaki rolü**

Gal-3, Alzheimer hastalığındaki A $\beta$  birikimi ile doğrudan ilişkilidir. Transgenik fare modelinde yapılan çalışmalarda, Gal-3 ekspresyonunun baskılanmasının bilişsel performansı iyileştirdiği, mikroglial inflama-tuvar gen ekspresyonunu azalttığı ve amiloid plakların yoğunluğunu düşürdüğü bildirilmiştir (40).

Gal-3'ün Alzheimer hastalarının beyin dokusunda ve beyin omurilik sıvısında (CSF) yüksek seviyelerde bulunduğunu ve TREM2/DAP12 sinyal yollarını etkileyerek inflamasyonu artırdığını rapor etmiştir. Ayrıca, Gal-3 inhibisyonunun beta-amiloid patolojisini hafiflettiği belirtilmiştir (41).

### **Huntington hastalığındaki rolü**

Huntington hastalığında Gal-3 ekspresyonunun artış gösterdiği ve bunun inflamatuvar süreçleri yönlendirdiği belirlenmiştir(40). Huntington hastalığı modeli olan R6/2 farelerinde Gal-3'ün NF- $\kappa$ B ve NLRP3 inflammatör yolları üzerinden inflamasyonu tetiklediği ve huntingtin agregasyonunu artırarak hastalığın ilerlemesine katkıda bulunduğu gözlemlenmiştir (41). Gal-3'ün baskılanmasının motor disfonksiyonunu iyileştirdiği ve hayatta kalımı artırdığı gösterilmiştir (42).

### **Parkinson Hastalığındaki rolü**

Gal-3'ün Parkinson hastalarında  $\alpha$ -sinüklein agregasyonu ve Lewy cisimcikleri ile ilişkili olduğunu ve mikroglia aktivasyonunu artırarak nöroinflamasyonu şiddetlendirdiğini

bildirilmiştir (41). Ayrıca, Gal-3'ün hücre dışı  $\alpha$ -sinüklein salınımını artırarak hastalığın ilerleyişine katkı sağlayabileceği gösterilmiştir (42).

### **TERAPÖTİK POTANSİYELİ**

Gal-3, fibrozis, inflamasyon, kanser, kardiyovasküler hastalıklar ve nörodejenereatif bozukluklar gibi birçok patolojik süreçte önemli düzenleyici rol oynamaktadır (43,44). Son yıllarda yapılan çalışmalar, Gal-3'ün hücre sinyalleşmesi, immün yanıt ve doku yeniden şekillenmesi üzerindeki etkilerini ortaya koymuş ve bu proteini potansiyel bir terapötik hedef haline getirmiştir (45,46). Bu doğrultuda, Gal-3 inhibitörleri farklı hastalık gruplarında anti-fibrotik, anti-inflamatuvar ve immünomodülatör etkiler gösterebilecek ajanlar olarak dikkat çekmektedir (23,47). Böbrek hastalıkları, karaciğer fibrozisi, kanser, miyokardiyal fibrozis, diyabet ve nörodejenereatif hastalıklar gibi geniş bir yelpazede tedavi edici potansiyele sahip olan bu inhibitörler, çeşitli prelinik ve klinik çalışmalarda test edilmiştir (25,43). Gal-3'ün patofizyolojik süreçlerdeki rolünü hedefleyen bu terapötik stratejiler farklı hastalık modellerinde umut verici sonuçlar vermektedir. Özellikle TD139, Belapectin, GB0139, Canakinumab ve MCP gibi Gal-3 inhibitörleri, fibrozis ve inflamasyonun azaltılması yoluyla hastalık progresyonunu yavaşlatma potansiyeli taşımaktadır (45,48). Gal-3 inhibitörlerinin çeşitli alanlardaki terapötik potansiyelleri Tablo 3'te özetlenmiştir.

### **ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ**

Gal-3 ölçüm yöntemleri, kullanılan analiz teknikleri, örnek hacmi, hassasiyet ve ölçüm aralıkları açısından farklılık göstermektedir. Bu yöntemler, Tablo 4'te karşılaştırmalı olarak sunulmuş olup, Meijers ve arkadaşlarının "The ARCHITECT Galectin-3 Assay: Comparison with Other Automated and Manual Assays for the Measurement of Circulating Galectin-3 Levels in Heart Failure" başlıklı makalesinden uyarlanmıştır (49).



Galektin-3 seviyeleri, bazı özel durumlarda yanlış pozitif sonuçlar verebilir. Özellikle görünür hemoliz içeren örneklerde, belirli kanser türleri bulunan hastalarda ve organ fibrozisi ile ilişkili rahatsızlıklarda ölçülen değerler gerçekte olduğundan yüksek çıkabilir. Ayrıca, gamma-globulin düzeyinin 2.5 g/dL'nin üzerinde olduğu örneklerde, HAMA (Heterofilik Anti-Fare Antikoru) ve romatoid faktör varlığında da benzer şekilde

hatalı yüksek sonuçlar gözlemlenebilir (50). Saklama koşulları açısından, -20°C veya -70°C'de muhafaza edilen serum ve plazma örneklerinin, dokuz kez dondurulup çözüldüğünde stabil kaldığı rapor edilmiştir (49).

Gal-3 ölçümünde hangi testin tercih edileceği, laboratuvarın test hacmi, işlem süresi, maliyet ve kullanım amacı gibi kriterlere bağlı olarak değişmektedir.

**Tablo 3.** Galektin-3 inhibitörleri ve terapötik kullanım alanları  
**Table 3.** Galectin-3 Inhibitors and Therapeutic Applications

ÇALIŞMA	HASTALIK / KULLANIM ALANI	TERAPÖTİK YAKLAŞIM	ANA BULGULAR
<b>Martinez-Martinez ve ark., 2016</b>	Böbrek Fibrozu	MCP (Modified Citrus Pectin, Galektin-3 inhibitörü)	Böbrek hasarını azalttı, fibrozisi engelledi
<b>Boutin ve ark., 2022</b>	Böbrek Hastalıkları (AKI, CKD, Fibrozis)	GCS100, MCP ve diğer Galektin-3 inhibitörleri	Böbrek fonksiyonlarını koruma potansiyeli, inflamasyonu ve fibrozisi azaltma etkileri
<b>Al Attar ve ark., 2021</b>	Non-alkolik Karaciğer Hastalığı (NASH)	Belapectin (GR-MD-02, Galektin-3 inhibitörü)	Fibrosis ilerlemesini yavaşlattı, portal hipertansiyonu azalttı
<b>Mackinnon ve ark., 2023</b>	Karaciğer Hastalıkları (Fibrozis, NASH, Hepatit, Siroz)	GB0139, Belapectin, GB1211	Fibrozis, inflamasyon ve hepatik hücre ölümünü azaltma potansiyeli
<b>Slack ve ark., 2021</b>	Fibrotik Hastalıklar (Akciğer, Karaciğer, Böbrek, Kalp)	TD139, GB1107, Belapectin	Galektin-3 inhibitörlerinin fibrotik hastalıklarda terapötik potansiyeli vurgulanmış; pro-fibrotik etkilerin azaltılabileceği belirtilmiştir.
<b>Capone ve ark., 2021</b>	Kanser (Çeşitli Türler)	LGALS3BP hedefleyen tedaviler	Kanser progresyonu ve metastazı ile ilişkili, potansiyel terapötik hedef
<b>Wang ve ark., 2023</b>	Miyokard Enfarktüsü (MI) ve Kalp Yetmezliği	Gal-3C (Galektin-3 inhibitörü)	Gal-3C tedavisi, MI sonrası aşırı fibrozisi engelleyerek kalp fonksiyonlarını iyileştirdi; pro-fibrotik sinyal yollarını düzenledi ve ventriküler genişlemeyi azalttı.
<b>Li ve ark., 2021</b>	Ateroskleroz	Kuersetin (Doğal Galektin-3 inhibitörü)	Galektin-3-NLRP3 inflamatuvar yolunu inhibe ederek inflamasyonu ve aterosklerotik plak oluşumunu azalttı
<b>Li ve ark., 2022</b>	Tip 2 Diyabet ve İnsülin Direnci	TD139 (Galektin-3 inhibitörü)	TD139 tedavisi insülin direncini azalttı, pankreatik β-hücre apoptozunu önledi ve inflamatuvar yanıtı baskılayarak metabolik fonksiyonları iyileştirdi.
<b>Ramírez Hernández ve ark., 2020</b>	Nörodejeneratif Hastalıklar (Alzheimer, Parkinson, Huntington, MS, Stroke)	Galektin-3 inhibitörleri	Nöroinflamasyonu azaltarak nöronal ölümü yavaşlattı, mikroglia aktivasyonu ve proinflamatuvar sitokinleri azalttı
<b>Sethi ve ark., 2021</b>	Farklı Hastalıklar (Kanser, Fibrozis, Alzheimer, Enfeksiyonlar, Otoimmün Bozukluklar)	GB0139, GR-MD-02, MCP, OTX008, MBG453	Galektin-3 inhibitörlerinin farklı hastalıklarda potansiyel kullanım alanları ve patentleri incelenmiş; ancak klinik etkinlik verileri sınırlı.

**Tablo 4.** Galektin-3'ün yaygın kullanılan ölçüm yöntemleri  
**Table 4.** Commonly Used Measurement Methods of Galectin-3

Yöntem	Test Adı	Teknik	Örnek	Hacim (µL)	Süre	Inter CV (%)	Intra CV (%)	Tespit Limiti (ng/mL)	Ölçüm Aralığı (ng/mL)
ELISA	BG Medicine Gal-3 ELISA	Sandwich	S, P	30	3.5 s	5.6	3.2	0.86	1.4 - 94.8
ELISA	R&D Systems Gal-3 ELISA	Sandwich	S, P	50	4.5 s	5.9	3.9	0.02	0.3 - 10.0
ELISA	Invitrogen Gal-3 ELISA	Sandwich	S, P	50	2.5 s	5.4	7.5	0.29	0.47 - 30.0
ELISA	Alere Gal-3 ELISA	Biyotinile Sandwich	S, P	10	-	5	12	0.5	0.5 - 86.2
ELISA	Abcam Gal-3 ELISA	SimpleStep, Rekombinant	S, E, H, C, HS, HL	B	1.5 s	1.6	3.4	0.013	0.058 - 2
İA	Abbott ARCHITECT Gal-3 - STAT	CLIA	S, P	25	18 dk	4.1	3.4	0.8	4.0 - 114.0
İA	Abbott ARCHITECT Gal-3 - Rutin	CLIA	S, P	25	28 dk	4.9	4.1	0.8	4.0 - 114.0
İA	BioMérieux VIDAS Gal-3	ELFA	S, P	200	20 dk	5.5	1.3	2.2	3.3 - 100

Gal-3: Galectin-3, İA: İmmünoanalizör, CLIA: Kemiluminesan İmmünoassay, ELFA: Enzim Bağlı Floresan Assay, S: Serum, P: Plazma, E: EDTA, H: Heparin, C: Sitrat, HS: Hücre Süpematantı, HL: Hücre Lizatı, Inter CV: Testler arası değişkenlik katsayısı (%), Intra CV: Aynı test içi değişkenlik katsayısı (%), s: Saat, dk: Dakika, B: Bilinmiyor  
\* Bu tablo, Meijers ve arkadaşlarının "The ARCHITECT Galectin-3 Assay: Comparison with Other Automated and Manual Assays for the Measurement of Circulating Galectin-3 Levels in Heart Failure" başlıklı makalesinden uyarlanmıştır (49).

### **Günlük Klinik Kullanım: Abbott ARCHITECT Testi**

Abbott ARCHITECT testi, hızlı ve entegre çalışabilen bir sistem olması nedeniyle günlük klinik pratikte önemli avantajlar sunmaktadır. Hızlı sonuç vermesi, testin klinik karar süreçlerine entegrasyonunu kolaylaştırır. Gal-3 ölçümünü, rutin kan testleriyle birlikte çalışma imkânı sağlar. Üçüncü basamak sağlık kuruluşlarında yer alan geniş çaplı laboratuvarlarda, farklı birimlere yaygın test hizmeti sunulmasına olanak tanır. Ancak, düzenli kalibrasyon ve kimyasal reaktiflerin israfını önlemek için belirli bir test hacminin korunması gerekir.

### **Düşük Test Hacimli Laboratuvarlar için Alternatif: bioMérieux VIDAS Testi**

Daha düşük test hacmine sahip laboratuvarlar için bioMérieux VIDAS testi, hızlı ve

esnek bir alternatif sunmaktadır. Hızlı numune analizine olanak tanır ve yatak başı test (POCT) olarak kullanılabilir. Ancak, numune başına maliyet yüksektir ve bu test, diğer kan testleriyle (hematoloji, biyokimya vb.) entegre şekilde çalıştırılmaz.

### **Büyük Ölçekli Araştırmalar için Alternatif: ELISA Yöntemleri**

Geniş çaplı klinik araştırmalar ve kohort çalışmalarında, ELISA testleri (BGM, R&D Systems, Invitrogen vb.) ekonomik ve güvenilir seçenekler sunmaktadır. Bu yöntemler, manuel iş gücü açısından esneklik sağlanabildiğinde düşük maliyetli ve yaygın olarak kullanılan test alternatifleri arasında yer almaktadır.

Günlük pratikte yaygın olarak kullanılan immünoanalizör ve ELISA yöntemlerinin aksine,

Western blot, immünohistokimya, LC-MS/MS ve flow sitometri gibi gelişmiş teknikler de Gal-3 ve fragmanlarının tespitinde kullanılmaktadır.

## SONUÇ

Gal-3, inflamasyon, fibrozis, apoptoz ve doku yeniden yapılanması gibi birçok biyolojik süreçte kilit rol oynayan çok işlevli bir proteindir. Kardiyovasküler hastalıklardan diyabete, nörodejeneratif hastalıklardan fibrotik bozukluklara kadar geniş bir yelpazede biyobelirteç ve terapötik hedef olarak klinik önemi giderek artmaktadır. Literatürdeki çalışmalar, yüksek Gal-3 seviyelerinin kalp yetmezliği, böbrek fonksiyon kaybı ve diyabet komplikasyonları gibi pek çok hastalıkta kötü prognoz ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu molekülün terapötik potansiyeli de dikkat çekmektedir; MCP, TD139 ve Belapectin gibi Gal-3 inhibitörleri çeşitli fibrotik ve inflamatuvar hastalıklarda umut verici sonuçlar vermiştir. Gal-3'ün güvenilir ölçümü, klinik karar süreçlerinde ve tedavi etkinliğinin izlenmesinde kritik bir öneme

sahiptir. Günlük klinik uygulamalarda en yaygın kullanılan yöntemler arasında Abbott ARCHITECT ve bioMérieux VIDAS gibi immünoanalizör sistemleri ile farklı ticari ELISA kitleri yer almaktadır. Bu yöntemler, test süreleri, hassasiyet düzeyleri ve ölçüm aralıkları bakımından çeşitlilik göstermektedir. Öte yandan, Western blot, immünohistokimya, flow sitometri ve LC-MS/MS gibi gelişmiş teknikler Gal-3 ve alt fraksiyonlarının daha detaylı analizine imkan tanımakta, ancak klinik uygulamalar için gerekli validasyon parametrelerinin eksikliği bu yöntemlerin rutin kullanımını kısıtlamaktadır.

Sonuç olarak, Gal-3'ün biyolojik işlevleri ve hastalık patogenezi üzerindeki rolü üzerine yapılan çalışmalar, bu molekülün hem tanı hem de tedavi süreçlerinde kritik bir yer edinebileceğini göstermektedir. Klinik pratikte kullanılacak ölçüm yöntemlerinin seçiminde laboratuvar kapasitesi, maliyet, işlem süresi ve ölçüm hassasiyeti gibi faktörler göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca, Gal-3'ün hedeflendiği terapötik yaklaşımlar gelecekte pek çok hastalığın yönetiminde yeni tedavi olanakları sunabilir.

## KAYNAKLAR

1. Dumić J, Dabelić S, Flögel M. Galectin-3: An open-ended story. *Biochim Biophys Acta- Gen Subj.* 2006;1760(4):616-35.
2. Henderson NC, Sethi T. The regulation of inflammation by galectin-3. *Immunol Rev.* 2009; 230:160-71.
3. Lak AKŠ, Ska ALŃ. Galectin-3 as a multifunctional protein. *Cell Mol Biol Lett.* 2004; 9:305-28.
4. Kasai KI, Hirabayashi J. Galectins: A family of animal lectins that decipher glycocodes. *J Biochem.* 1996;119(1):1-8.
5. Nangia-Makker P, Balan V, Raz A. Regulation of tumor progression by extracellular galectin-3. *Cancer Microenviron.* 2008;1(1):43-51.
6. Ochieng J, Furtak V, Lukyanov P. Extracellular functions of galectin-3. *Glycoconj J.* 2002;19(7-9):527-35.
7. Florido R, Kwak L, Echouffo-Tcheugui JB, Zhang S, Michos ED, Nambi V, et al. Obesity, Galectin-3, and Incident Heart Failure: The ARIC Study. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(9).
8. Lok DJA, Van Der Meer P, De La Porte PWBA, 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(5):323-8.
9. 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.
10. Lala RI, Lungeanu D, Darabantiu D, Pilat L, Puschita M. Galectin-3 as a marker for clinical prognosis and cardiac remodeling in acute heart failure. *Herz.* 2018;43(2):146-55.
11. Gullestad L, Ueland T, Kjekshus J, et al. The predictive value of galectin-3 for mortality and cardiovascular events in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA). *Am Heart J.* 2012;164(6):878-83.
12. Lopez-Andrés N, Rossignol P, Iraqi W, et al. Association of galectin-3 and fibrosis markers with long-term cardiovascular outcomes in patients with heart failure, left ventricular dysfunction, and dyssynchrony: insights from the CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure) trial. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(1):74-81.

13. de Boer RA, Lok DJ, Jaarsma T, et al. Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Ann Med*. 2011;43(1):60-68.
14. Anand IS, Rector TS, Kuskowski M, Adourian A, Muntendam P, Cohn JN. Baseline and serial measurements of galectin-3 in patients with heart failure: relationship to prognosis and effect of treatment with valsartan in the Val-HeFT. *Eur J Heart Fail*. 2013;15(5):511-18.
15. Seropian IM, Cassaglia P, Miksztovcz V, González GE. Unraveling the role of galectin-3 in cardiac pathology and physiology. *Front Physiol*. 2023;14:1304735.
16. Agnello L, Bivona G, Lo Sasso B, et al. Galectin-3 in acute coronary syndrome. *Clin Biochem*. 2017;50(13-14):797-803.
17. Clementy N, Piver E, Bisson A, et al. Galectin-3 in Atrial Fibrillation: Mechanisms and Therapeutic Implications. *Int J Mol Sci*. 2018;19(4):976.
18. He J, Yu Z. The role of galectin-3 in cardiac remodeling. *Cardiol Plus*. 2016;1(3):28.
19. Blanda V, Bracale UM, Di Taranto MD, Fortunato G. Galectin-3 in Cardiovascular Diseases. *Int J Mol Sci*. 2020;21(25):9232.
20. Sharma UC, Pokharel S, van Brakel TJ, et al. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. *Circulation*. 2004;110(19):3121-28.
21. de Boer RA, Yu L, van Veldhuisen DJ. Galectin-3 in cardiac remodeling and heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2010;7(1):1-8.
22. Sherpa MD, Sonkawade SD, Jonnala V, et al. Galectin-3 Is Associated with Cardiac Fibrosis and an Increased Risk of Sudden Death. *Cells*. 2023;12(9):1218.
23. Mackinnon AC, Tonev D, Jacoby B, Pinzani M, Slack RJ. Galectin-3: therapeutic targeting in liver disease. *Expert Opin Ther Pat*. 2023;27(9):779-91.
24. Ezhilarasan D. Unraveling the pathophysiologic role of galectin-3 in chronically injured liver. *J Cell Physiol*. 2023;238(4):673-86.
25. Boutin L, Dépret F, Gayat E, Legrand M, Chadjichristos CE. Galectin-3 in Kidney Diseases: From an Old Protein to a New Therapeutic Target. *Int J Mol Sci*. 2022;23(6).
26. Ou SM, Tsai MT, Chen HY, Li FA, Lee KH, Tseng WC, et al. Urinary Galectin-3 as a Novel Biomarker for the Prediction of Renal Fibrosis and Kidney Disease Progression. *Biomedicines*. 2022;10(3):1-13.
27. Martinez-Martinez E, Ibarrola J, Calvier L, Fernandez-Celis A, Leroy C, Cachofeiro V, et al. Galectin-3 blockade reduces renal fibrosis in two normotensive experimental models of renal damage. *PLoS One*. 2016;11(11):1-11.
28. Bellos I, Marinaki S, Lagiou P, Benetou V. Galectin-3 in chronic kidney disease. *Clin Chim Acta*. 2024;559:119727.
29. 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(1):57-65.
30. Jia Q, Yang Y, Yao S, Chen X, Hu Z. Emerging Roles of Galectin-3 in Pulmonary Diseases. *Lung*. 2024;202(4):385-405.
31. Lan YJ, Cheng MH, Ji HM, Bi YQ, Han YY, Yang CY, et al. Melatonin ameliorates bleomycin-induced pulmonary fibrosis via activating NRF2 and inhibiting galectin-3 expression. *Acta Pharmacol Sin*. 2023;44(5):1029-37.
32. Simovic Markovic B, Nikolic A, Gazdic M, Bojic S, Vucicevic L, Kosic M, et al. Galectin-3 plays an important pro-inflammatory role in the induction phase of acute colitis by promoting activation of NLRP3 inflammasome and production of IL-1 $\beta$  in macrophages. *J Crohn's Colitis*. 2016;10(5):593-606.
33. Nangia-Makker P, Nakahara S, Hogan V, Raz A. Galectin-3 in apoptosis, a novel therapeutic target. *Bone*. 2012;23(1):1-7.
34. Harazono Y, Kho DH, Balan V, Nakajima K, Zhang T, Hogan V, et al. Galectin-3 leads to attenuation of apoptosis through Bax heterodimerization in human thyroid carcinoma cells. *Oncotarget*. 2014;5(20):9992-10001.
35. Weigert J, Neumeier M, Wanninger J, Bauer S, Farkas S, Scherer MN, et al. Serum galectin-3 is elevated in obesity and negatively correlates with glycosylated hemoglobin in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(3):1404-11.
36. Atalar MN, Abuşoğlu S, Ünlü A, Tok O, İpekçi SH, Baldane S, et al. Assessment of serum galectin-3, methylated arginine and Hs-CRP levels in type 2 diabetes and prediabetes. *Life Sci*. 2019;231.
37. Li Y, Li T, Zhou Z, Xiao Y. Emerging roles of Galectin-3 in diabetes and diabetes complications: A snapshot. *Rev Endocr Metab Disord*. 2022;23(3):569-77.
38. Karlsen AE, Størling ZM, Sparre T, Larsen MR, Mahmood A, Størling J, et al. Immune-mediated  $\beta$ -cell destruction in vitro and in vivo-A pivotal role for galectin-3. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;344(1):406-15.
39. Saksida T, Nikolic I, Vujicic M, Nilsson UJ, Leffler H, Lukic ML, et al. Galectin-3 deficiency protects pancreatic islet cells from cytokine-triggered apoptosis in vitro. *J Cell Physiol*. 2013;228(7):1568-76.
40. Ramos-Martínez E, Ramos-Martínez I, Sánchez-Betancourt I, Ramos-Martínez JC, Peña-Corona SI, Valencia J, et al. Association between Galectin Levels and Neurodegenerative Diseases: Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomolecules*. 2022;12(8):1-15.
41. Lozinski BM, Ta K, Dong Y. Emerging role of galectin 3 in neuroinflammation and neurodegeneration. *Neural Regen Res*. 2024;19(9):2004-9.
42. Ramírez Hernández E, Alanis Olvera B, Carmona González D, Guerrero Marín O, Pantoja Mercado D, Valencia Gil L, et al. Neuroinflammation and galectins: a key relationship in neurodegenerative diseases. *Glycoconj J*. 2022;39(5):685-99.

43. Sethi A, Sanam S, Alvala R, Alvala M. An updated patent review of galectin-1 and galectin-3 inhibitors and their potential therapeutic applications (2016–present). *Expert Opin Ther Pat.* 2021;31(8):709-21.
44. Ramírez Hernández E, Sánchez-Maldonado C, Mayoral Chávez MA, Hernández-Zimbrón LF, Patricio Martínez A, Zenteno E, et al. The therapeutic potential of galectin-1 and galectin-3 in the treatment of neurodegenerative diseases. *Expert Rev Neurother.* 2020;20(5):439-48.
45. Li H, Xiao L, He H, Zeng H, Liu J, Jiang C, et al. Quercetin Attenuates Atherosclerotic Inflammation by Inhibiting Galectin-3-NLRP3 Signaling Pathway. *Mol Nutr Food Res.* 2021;65(15):1-10.
46. Capone E, Iacobelli S, Sala G. Role of galectin 3 binding protein in cancer progression: a potential novel therapeutic target. *J Transl Med.* 2021;19(1):1-18.
47. Slack RJ, Mills R, Mackinnon AC. The therapeutic potential of galectin-3 inhibition in fibrotic disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2021; 130:105881.
48. Al Attar A, Antaramian A, Noureddin M. Review of galectin-3 inhibitors in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2021;14(4):457-64.
49. Meijers WC, Van Der Velde AR, De Boer RA. The ARCHITECT galectin-3 assay: Comparison with other automated and manual assays for the measurement of circulating galectin-3 levels in heart failure. *Expert Rev Mol Diagn.* 2014;14(3):257-66.
50. French D, Wu AHB. Galectin-3. In: Wild DG, ed. *The Immunoassay Handbook: Theory and Applications of Ligand Binding, ELISA and Related Techniques.* 4th ed. Oxford: Elsevier; 2013. p.817-831.