

# Níveis Séricos de Glicogênio Sintase 3 Beta: Um Marcador Promissor para Pacientes com Insuficiência Cardíaca

*Serum Glycogen Synthase 3 Beta Levels: A Promissory Marker for Patients with Heart Failure*

Claudia Aznar Alesso,<sup>1</sup> João Queada,<sup>2</sup> Dania Mohty,<sup>3,4</sup> Vera Maria Cury Salemi<sup>5</sup> 

Centro Universitário Fieo - UNIFIEO,<sup>1</sup> São Paulo, SP – Brasil

Faculdade de Medicina de Santo Amaro,<sup>2</sup> São Paulo, SP – Brasil

Departamento de Cardiologia, Hospital Universitário Dupuytren,<sup>3</sup> Limoges – França

Centro do Coração, Hospital Especializado e Centro de Pesquisa King Faisal,<sup>4</sup> Riad – Arábia Saudita

Hospital Sírio Libanês,<sup>5</sup> São Paulo, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Determinação dos Níveis Séricos de Glicogênio Sintase 3 Beta em Pacientes com Insuficiência Cardíaca, um Novo Marcador para Diagnóstico e Definição da Gravidade da Doença?

A insuficiência cardíaca (IC) envolve inflamação sistêmica e alterações metabólicas. A prevalência está aumentando devido a melhorias nos tratamentos de IC e maior expectativa de vida na população.<sup>1</sup> Além disso, a abordagem diagnóstica de pacientes com IC aumentou significativamente com o desenvolvimento de novos algoritmos para promover o diagnóstico mais precoce.<sup>1</sup>

O uso cuidadoso de biomarcadores pode ajudar a refinar o diagnóstico e o tratamento e melhorar ainda mais o prognóstico de pacientes com IC. O termo “biomarcador” (de marcador biológico) foi cunhado em 1989 para identificar um parâmetro biológico mensurável e quantificável usado para avaliar a saúde e a fisiologia dos pacientes em termos de risco de doença e diagnóstico.<sup>2</sup> Desde os primeiros estudos de Braunwald na década de 1950 sobre a proteína C-reativa (PCR) na IC, centenas de moléculas foram estudadas, mas apenas o peptídeo natriurético tipo B (BNP) e o pró-peptídeo natriurético tipo B N-terminal se aproximam das características do biomarcador ideal da IC.<sup>2</sup> No entanto, confiar em biomarcadores de congestão facilmente mensuráveis, como BNP, deixa de detectar aproximadamente um terço de todos os pacientes afetados, podendo ser desproporcionalmente alto para pacientes com insuficiência renal, hipertensão pulmonar, embolia pulmonar e hipoxia crônica.<sup>3-5</sup>

Na última década, o otimismo tem sido alto quanto ao potencial significado clínico da glicogênio sintase quinase-3 (GSK-3) como um alvo farmacológico para isquemia e IC.<sup>6</sup> É uma serina-treonina quinase, que foi identificada pela primeira vez como um regulador do metabolismo do glicogênio e da homeostase da glicose.

## Palavras-chave

Glicogênio; Biomarcadores; Insuficiência Cardíaca; Diagnóstico; Prognóstico.

**Correspondência:** Vera Maria Cury Salemi •

Av. Jandira, 185 apt. 41B. CEP 04080-000, São Paulo, SP - Brasil

E-mail: verasalemi@icloud.com, verasalemi@cardiol.br

Artigo recebido em 15/10/2024, revisado em 16/10/2024, aceito em 16/10/2024

**DOI:** <https://doi.org/10.36660/abc.20240684>

Além disso, está envolvida em uma variedade de processos biológicos para manter a homeostase cardíaca normal, incluindo proliferação celular, apoptose, sinalização de insulina, fibrose, hipertrofia, controle da divisão celular e desenvolvimento cardíaco da resposta imune. Em pacientes com IC, sua inibição induz inibição da apoptose e pode apresentar um mecanismo protetor.<sup>7-10</sup> GSK3 é codificada por dois genes diferentes, alfa ( $\alpha$ ) e beta ( $\beta$ ). Além disso, esses genes codificam um conjunto de uma variante de splicing alfa ( $\alpha$ ) e duas beta ( $\beta 1$  e  $\beta 2$ ).

Vários mecanismos podem regular a GSK3, e sua atividade basal está sujeita à ativação ou inibição.<sup>11</sup> Em resposta a um infarto do miocárdio, um objetivo imediato é restringir a expansão da cicatriz e preservar a função. Além disso, fortes evidências agora apoiam um papel para a inibição da GSK-3 mediando o poro de transição da permeabilidade mitocondrial no mecanismo de proteção do pré-condicionamento isquêmico. No coração, a ênfase foi colocada particularmente na GSK3 $\beta$  em vez da GSK3 $\alpha$ , pois a GSK-3 $\beta$  é regulada negativamente na hipertrofia e na IC e atua como um regulador negativo.<sup>9,12</sup>

O elegante estudo prospectivo publicado no ABC-2024-0155 da presente edição mostra que 112 pacientes com IC crônica apresentam níveis aumentados de GSK3 $\beta$  em comparação com 50 controles saudáveis. À medida que a fração de ejeção do ventrículo esquerdo reduz, os níveis de GSK3 $\beta$  também diminuem para prevenir a apoptose e a morte dos miócitos, mostrando um mecanismo protetor.<sup>13</sup> Os autores sugerem que ele poderia ser usado como um marcador de IC em associação com BNP. No entanto, o BNP apresenta um aumento importante na IC com fração de ejeção reduzida, enquanto a GSK3 $\beta$  aumenta em pacientes com IC com fração de ejeção preservada. A avaliação da diástole neste estudo não incluiu o volume do átrio esquerdo, que apresenta um papel importante em pacientes com IC. Por outro lado, marcadores de inflamação como PCR, razão neutrófilo-linfócito e razão plaquetas/linfócitos não apresentaram diferenças estatísticas em comparação ao grupo controle. Concluímos que mais estudos são necessários para mostrar o valor da GSK3 $\beta$  em pacientes com IC e a associação de biomarcadores na prática clínica.

## Referências

1. Beghini A, Sammartino AM, Papp Z, von Haehling S, Biegus J, Ponikowski P, et al. 2024 Update in Heart Failure. *ESC Heart Fail.* 2024. doi: 10.1002/ehf2.14857.
2. Castiglione V, Aimo A, Vergaro G, Saccaro L, Passino C, Emdin M. Biomarkers for the Diagnosis and Management of Heart Failure. *Heart Fail Rev.* 2022;27(2):625-643. doi: 10.1007/s10741-021-10105-w.
3. Obokata M, Reddy YNV, Melenovsky V, Sorimachi H, Jarolim P, Borlaug BA. Uncoupling between Intravascular and Distending Pressures Leads to Underestimation of Circulatory Congestion in Obesity. *Eur J Heart Fail.* 2022;24(2):353-61. doi: 10.1002/ehf.2377.
4. Borlaug BA, Jensen MD, Kitzman DW, Lam CSP, Obokata M, Rider OJ. Obesity and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: New Insights and Pathophysiological Targets. *Cardiovasc Res.* 2023;118(18):3434-50. doi: 10.1093/cvr/cvac120.
5. Zhou SL, Zhang J, Song TT, Li X, Wang HX. Diagnostic Accuracy of Natriuretic Peptides for Acute Heart Failure: A Review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018;22(8):2415-20. doi: 10.26355/eurerv\_201804\_14834.
6. Haq S, Choukroun G, Lim H, Tymitz KM, del Monte F, Gwathmey J, et al. Differential Activation of Signal Transduction Pathways in Human Hearts with Hypertrophy versus Advanced Heart Failure. *Circulation.* 2001;103(5):670-7. doi: 10.1161/01.cir.103.5.670.
7. Rocha J, Figueira ME, Barateiro A, Fernandes A, Brites D, Pinto R, et al. Inhibition of Glycogen Synthase Kinase-3 $\beta$  Attenuates Organ Injury and Dysfunction Associated with Liver Ischemia-reperfusion and Thermal Injury in the Rat. *Shock.* 2015;43(4):369-78. doi: 10.1097/SHK.0000000000000298.
8. Li J, Zhang Y, Tang R, Liu H, Li X, Lei W, et al. Glycogen Synthase Kinase-3 $\beta$ : A Multifaceted Player in Ischemia-Reperfusion Injury and Its Therapeutic Prospects. *J Cell Physiol.* 2024. doi: 10.1002/jcp.31335.
9. Tariq U, Uppulapu SK, Banerjee SK. Role of GSK-3 in Cardiac Health: Focusing on Cardiac Remodeling and Heart Failure. *Curr Drug Targets.* 2021;22(13):1568-76. doi: 10.2174/1389450122666210224105430.
10. Weiss RC, Pyles KD, Cho K, Brennan M, Fisher JS, Patti GJ, et al. Loss of Mitochondrial Pyruvate Transport Initiates Cardiac Glycogen Accumulation and Heart Failure. *bioRxiv.* 2024.06.06.597841. doi: 10.1101/2024.06.06.597841.
11. Garrido JJ, Simón D, Varea O, Wandosell F. GSK3 Alpha and GSK3 Beta are Necessary for Axon Formation. *FEBS Lett.* 2007;581(8):1579-86. doi: 10.1016/j.febslet.2007.03.018.
12. Sugden PH, Fuller SJ, Weiss SC, Clerk A. Glycogen Synthase Kinase 3 (GSK3) in the Heart: A Point of Integration in Hypertrophic Signalling and a Therapeutic Target? A Critical Analysis. *Br J Pharmacol.* 2008;153(Suppl 1):S137-53. doi: 10.1038/sj.bjpp.0707659.
13. Altunbas G, Kaplan M, Duzen V, Kaya EE, Gokdeniz HG, Taysi S. Determination of Serum Glycogen Synthase 3 Beta Levels in Patients with Heart Failure, a Novel Marker for Diagnosis and Defining Disease Severity? *Arq Bras Cardiol.* 2024; 121(11):e20240155. doi: <https://doi.org/10.36660/abc.20240155>.

