

COMMUNICATION

La fibrose cardiaque

MOTS-CLÉS : FIBROSE CARDIAQUE. DÉRÉGULATION NEUROHORMONALE. GALECTINE-3

Cardiac fibrosis

KEY-WORDS: GALECTINE-3. ALDOSTERONE. MYOFIBROBLASTE.

Jane-Lise SAMUEL * et Claude DELCAYRE *

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

RÉSUMÉ

La fibrose cardiaque est un des évènements délétères qui survient lors de l'adaptation du cœur à une agression (ischémie, infarctus du myocarde, hypertension artérielle) et favorise la transition vers l'insuffisance cardiaque, une des premières causes de morbi-mortalité dans le monde. L'inclusion dans les schémas thérapeutiques de l'insuffisance cardiaque d'inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone a montré les effets bénéfiques sur la prévention du développement de la fibrose. Cette communication sera axée sur des résultats récents, soulignant le rôle pro-inflammatoire de l'aldostérone, qui ont permis d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques de la fibrose cardiaque, telle la galectine –3.

SUMMARY

Cardiac fibrosis is one of the deleterious events that occurs when the heart adapts to an attack (ischemia, myocardial infarction, hypertension) and promotes the transition to heart failure, one of the leading causes of morbimortality in the world. The inclusion in the therapeutic scheme of heart failure, of inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system has shown beneficial effects on the prevention of fibrosis development. This commu-

* UMR-S942 Inserm, Université Paris Diderot. Hôpital Lariboisière, Paris F75010

Tirés à part : Professeur Jane-Lise SAMUEL, même adresse

Article reçu et accepté le 5 juin 2017

nication will focus on recent findings, highlighting the pro-inflammatory role of aldosterone, which have identified new therapeutic targets for cardiac fibrosis, such as galectin -3.

INTRODUCTION

L'insuffisance cardiaque, manifestation clinique évolutive de nombreuses formes de maladie cardiaque, est consécutive à des altérations moléculaires et fonctionnelles des myocytes (voir revue¹) mais aussi à une fibrose cardiaque, l'ensemble conduisant à une diminution de la compliance ventriculaire et des risques d'arythmie, (revue [2]). Les maladies cardiaques demeurent une des causes prédominantes de mortalité, en particulier dans les pays développés. De plus, l'insuffisance cardiaque représente un coût majeur qui pourrait atteindre aux USA 918 milliards de dollars dans moins de 10 ans³. En dépit des progrès thérapeutiques immenses réalisés, le fait que les maladies cardiovasculaires demeurent une des premières causes de mortalité impose un besoin urgent de stratégies thérapeutiques innovantes.

En réponse à une agression, le cœur se remodèle aux plans structural et fonctionnel. Sont inclus dans le remodelage cardiaque, l'hypertrophie des cardiomyocytes, élément déterminant de l'hypertrophie cardiaque, et un dépôt excessif de matrice extracellulaire cardiaque (MEC) ou fibrose. La complexité fonctionnelle de la MEC a émergé au cours de ces dernières années, (revue⁴). Dans un myocarde sain, la MEC forme un maillage architectural et un réservoir de cytokines, grâce à l'interaction étroite entre les composants de la matrice tels les hyaluronanes, CD44, collagènes, protéoglycanes, fibronectine et les intégrines, récepteurs des protéines de la MEC.

La fibrose cardiaque est généralement classée comme l'un de ces 2 types: fibrose réactive et fibrose de remplacement. La fibrose réactive, qui se développe dans les espaces périvasculaires et interstitiels, correspond aux réponses fibrogéniques similaires à celles observées dans d'autres tissus ; la fibrose de remplacement se développe sur le site de la perte de myocytes (nécrose de myocytes, infarctus du myocarde). Dans cette présentation nous axerons notre propos sur les mécanismes physiopathologiques conduisant à ces différents types de fibroses cardiaques et aux nouvelles pistes thérapeutiques.

Mécanismes physiopathologiques de la fibrose cardiaque.

La fibrose cardiaque est le résultat de la prédominance de la synthèse de collagène par rapport à sa dégradation. En cas de lésions cardiaques, les macrophages envahissent le myocarde via des interactions avec des composants de la MEC (hyaluronanes, fibronectine), qui à leur tour sécrètent des protéases qui dégradent la MEC et libèrent des cytokines, (revue [2]). Les produits de dégradation de la MEC peuvent encore amplifier la réponse immunitaire soit en stimulant des récepteurs « signal de danger » tels que TLR-4, ou la production de chimiokines pour le recrutement de leucocytes. Ces réponses inflammatoires et/ou immunes vont activer

les cellules clés de la synthèse du collagène. Ces cellules proviennent de fibrocytes résidents du myocarde, des fibroblastes circulants et de ceux issus de la transition épithélio/endothélio-mésenchymateuse [5, 6]. Tous ces types cellulaires prolifèrent et se différencient en myofibroblastes en réponse à ces stimuli [7]. Le myofibroblaste, défini par Gabbiani, se caractérise au plan moléculaire par l'expression d'actine α de muscle lisse (α -SM-actin) et de fibronectine cellulaire (cFN), de collagènes, et au plan morphologique par de nombreuses fibres de stress, donnant au plan fonctionnel un pouvoir de contraction [8, 9]. La différenciation en myofibroblaste est pilotée par des facteurs de croissance pro-fibrosants tels le TGF- β 1, des peptides vasoactifs tels l'endothéline-1, l'angiotensine II, mais aussi l'aldostérone, (revue [10]). Le myofibroblaste est la cellule déterminante de la synthèse du collagène, et donc du développement de la fibrose. Les échanges intercellulaires tels ceux entre les fibroblastes activés et les cardiomyocytes favorisent la fibrogenèse [11]. La contraction des myofibroblastes est une étape primordiale de la rétraction de la fibrose de remplacement, (revue [2]). Lors de la cicatrisation de l'infarctus, une des réponses précoces (1-4 jours) est la co-expression de cFN ou FN-EDA et d' α -SM-actine, c'est à dire la différenciation de myofibroblastes, qui perdure jusqu'à la phase de cicatrisation complète (>4 semaines) [12]. L'expression de cFN ou de ses ARNm *FN-EDA* est un des marqueurs les plus précoces du développement de la fibrose. Notre équipe avait démontré l'expression des ARNm *FN-EDA* dès 48h après une coarctation de l'aorte chez le rat [13]. Parmi les facteurs inducteurs de cFN, les contraintes mécaniques apparaissent comme majeures car l'expression de FN était détectée principalement dans les artères coronaires soumises à la surcharge de pression et non dans les veines, et dans le myocarde ventriculaire sous-endocardique subissant un étirement maximal [13]. Outre les facteurs mécaniques, l'angiotensine 2 a été montrée être un puissant inducteur de FN dans le cœur, (revue [14]). L'expression de FN précède celle des collagènes et participe à l'organisation tridimensionnelle de la fibrose.

Facteurs déclenchants de la fibrose cardiaque

Comme cité précédemment, les facteurs mécaniques, tels l'étirement associé à toute augmentation des contraintes pariétales, activent les voies de mécanotransduction et, au niveau cardiovasculaire, le développement de fibrose. Il importe de rappeler, comme indiqué ci-dessus, que l'augmentation de pression est un déterminant majeur de la fibrose périvasculaire [13].

Des altérations de la perfusion coronaire secondaires à une augmentation de la fréquence cardiaque, symptôme fréquemment associé à l'insuffisance cardiaque sévère [15] mais aussi des défauts de l'arbre coronarien tels ceux engendrés par un défaut génétique de la voie Notch3 [16] des cellules musculaires artérielles conduisent au développement d'une fibrose cardiaque importante.

Les dérégulations neurohormonales, au premier rang desquelles celles du système rénine-angiotensine-aldostérone, ont un rôle majeur dans le développement de la fibrose périvasculaire et interstitielle. L'angiotensine 2 via son récepteur AT1 est

responsable de l'activation des fibroblastes [17], et l'inhibition de l'angiotensine 2 via les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou les antagonistes des récepteurs AT1 se sont montrés efficaces pour réduire le développement de la fibrose dans les modèles expérimentaux comme chez l'Homme, (revue [7]). Mais c'est l'aldostérone, via l'activation de son récepteur minéralocorticoïde (MR), qui apparaît de plus en plus comme un déterminant majeur du développement de la fibrose interstitielle et péricardique dans le myocarde [18-21]. Ce concept a été étayé par deux travaux, réalisés sur des sous-populations des études cliniques RALES et EPHESUS, qui démontrent les effets bénéfiques du blocage du MR sur la diminution de la fibrose cardiaque et de la morbi-mortalité [22, 23]. Des études récentes ont fait apparaître le macrophage comme une des cellules déterminantes de l'effet profibrosant de l'aldostérone, car c'est le MR de ces cellules qui est partiellement responsable de leur activation [24], ce qui conduit à l'expression intense de galectine3 et d'ostéopontine, des médiateurs clefs de la fibrose cardiaque [25].

Médiateurs clefs de la fibrose cardiaque

Parmi les cellules inflammatoires, les macrophages, qu'ils soient résidents ou infiltrés, jouent un rôle majeur. En présence d'un stress chronique, le maintien de l'infiltration macrophagique engendre une production constante de divers facteurs de croissance (au premier rang desquels TGF β , CTGF/CCN2, revue[7]) et autres cytokines, qui devient finalement pathologique. L'inflammation chronique résulte en une fibrose et une perte de l'architecture tissulaire, conduisant à des altérations fonctionnelles. Plusieurs acteurs interviennent dans ce processus parmi lesquels les macrophages et ses protéines sécrétées telles la galectine-3 et l'ostéopontine.

La galectine-3, une lectine de 30 kDa, est une molécule clef de défense contre l'agression. Dans la famille des galectines, la galectine-3 est remarquable car il s'agit d'une protéine chimérique, (revue ²⁶). Après liaison à ses ligands glycanes à la surface cellulaire, la conformation de la galectine-3 est modifiée par l'oligomérisation. Les facteurs qui sont susceptibles de contrôler la fonction des galectines *in vivo* incluent le processus d'auto-association et ses interactions avec d'autres biomolécules extra- et intra-cellulaires. Il est suggéré que la galectine-3 module les réponses inflammatoires par ses actions sur l'activation, la migration et la régulation de l'apoptose des cellules immunitaires. Toutefois, la fonction précise de la galectine-3 dans la régulation des différents processus physiopathologiques, en particulier cardiaques, n'était pas établie. Dans le cœur, Sharma *et al.* [27] ont été les premiers à :

- démontrer l'induction précoce du gène *Gal-3* dans un cœur de rat développant une IC sévère secondaire à une HTA et,
- proposer sur la base de données *in vitro* que la présence de galectine-3 induisait la prolifération des fibroblastes cardiaques et la synthèse de collagène.

Plus récemment, notre équipe a démontré que la galectine-3 était exprimée dans différents modèles de pathologie cardiaque [25, 16, 28] et que l'inhibition de la

galectine-3 prévenait le développement de la fibrose et la survenue d'une dysfonction cardiaque chronique [28]. Parmi les facteurs inducteurs de galectine-3 dans le cœur [25, 28, 29] et dans les vaisseaux [30], la présence d'un taux élevé d'aldostérone est déterminante (Figure 1).

L'augmentation de la galectine-3, dans diverses pathologies cardiaques, a conduit à des études cliniques pour déterminer si la galectine-3 était un biomarqueur d'intérêt de la maladie cardiaque pouvant servir à évaluer les bénéfices d'un protocole de réadaptation ou à prédire la mortalité à court ou long terme [31-33], les réponses ne sont pas encore parfaitement établies.

L'ostéopontine (OPN) est une cytokine, protéine multifonctionnelle, d'environ 32 kDa dont l'activité est augmentée dans les myocytes, les fibroblastes et les macrophages en réponse à une agression, (revue [34]). Si en condition basale, le cœur exprime de faibles niveaux d'OPN [34], l'expression de l'OPN augmente dans le myocarde lors de situations pathologiques telles que l'infarctus du myocarde [35] ou l'hypertension artérielle sévère [25]. Dans la zone infarctée l'OPN est de localisation interstitielle (macrophages), alors que dans le myocarde non-infarcté sa distribution est restreinte aux vaisseaux. En pathologie cardiovasculaire, l'expression d'OPN serait sous le contrôle de l'angiotensine 2, mais aussi de l'aldostérone. En effet, l'inhibition de l'Ang II ou de l'aldostérone réduisent l'expression d'OPN dans le cœur pathologique [36]. Fait intéressant, l'inhibition de la synthèse d'OPN à l'aide d'aptameres ARN, qui ciblent la structure tridimensionnelle de l'OPN a permis de prévenir le développement de la fibrose et la survenue de l'IC induite par une surcharge de pression chez la souris [37]. Ainsi, galectine-3 et ostéopontine apparaissent au plan cardiovasculaire comme des cibles thérapeutiques potentielles.

Les réponses profibrosantes à un stress ou à une surcharge hémodynamique incluent l'activation de multiples voies intracellulaires de signalisation et de médiateurs transcriptionnels. Parmi eux, les microARN ou miRs ont fait l'objet d'intenses recherches au cours des dernières années. Les miRs, molécules courtes d'ARN non codantes, agissent comme des régulateurs subtils de l'expression génique. Dans le contexte des pathologies cardiaques, outre le contrôle de l'induction de l'hypertrophie des cardiomyocytes, les miRs modulent l'expression de gènes participants aux altérations de la MEC. Ainsi, un sous-ensemble des miRs incluant les miR-21 et les miR-29 [38] est préférentiellement détecté dans les fibroblastes cardiaques. Il est proposé que l'induction de miR-21 dans les fibroblastes cardiaques pathologiques contribuerait, du moins partiellement, à leur prolifération. Si c'est exact, l'inhibition de miR-21, en bloquant la prolifération des fibroblastes, préviendrait le développement de la fibrose cardiaque. Fait intéressant, l'expression de miR21 par les fibroblastes est stimulée par l'angiotensine 2, et l'activité du miR21 est stimulée par l'ostéopontine [39], soulignant les interactions entre modulation d'hormones et de cytokines. Les miR-29 sont réprimés dans la zone bordante de l'infarctus [40], ce qui entrainerait l'induction de collagènes, et donc, contribuerait activement à la fibrose post-infarctus. Les miR-29 sont également réprimés dans les modèles d'hypertrophie et d'insuffisance cardiaques. Ainsi toute action thérapeutique visant à une

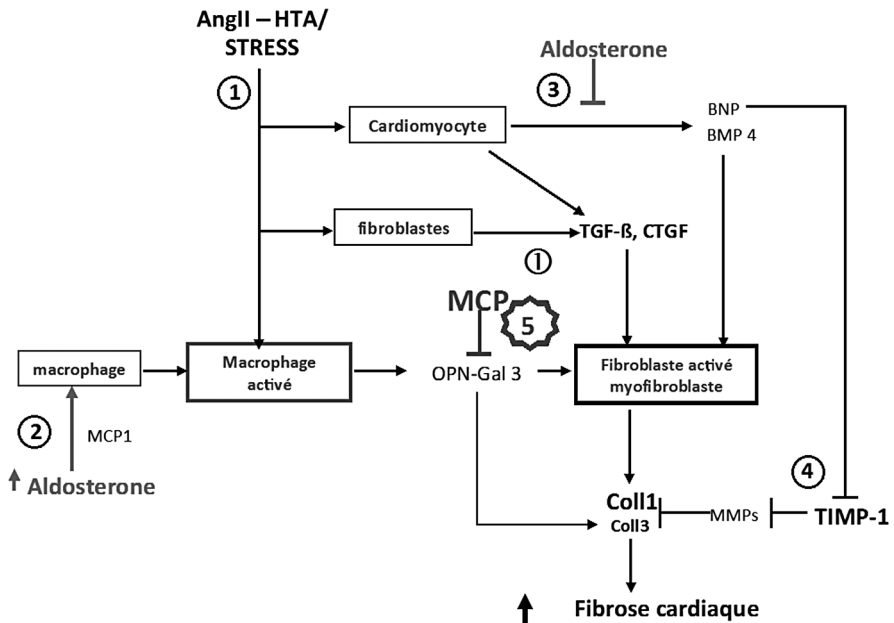


FIG. 1.— Schéma illustrant comment l'aldostérone aggrave la fibrose cardiaque. **1**, l'hypertension artérielle induite par l'angiotensine 2 (Ang II), ou un stress ischémique stimule l'expression de CTGF (facteur de croissance du tissu conjonctif), de TGF- β 1 et l'activité de TGF- β 1 dans les cellules cardiaques et, par conséquent active la transcription des gènes de la MEC. **2**, l'aldostérone stimule l'infiltration macrophagique et leur activation, conduisant à la sécrétion d'ostéopontine et de galectine 3 responsables de la transcription accrue de collagène. **3**, l'aldostérone inhibe le BMP4 (bone morphogenic protein 4) et le BNP (peptide natriurétique de type B) induits par l'HTA. **4**, l'aldostérone via l'inhibition du BNP stimule l'expression d'un inhibiteur tissulaire des métalloprotéinases (TIMP-1) dans le myocarde. **5**. Le traitement par MCP (*modified citrus pectin*, inhibiteur de la galectine-3) bloque significativement les effets délétères liées à l'activation des macrophages.

régulation positive des miR-29 dans le myocarde préviendrait l'apparition de la fibrose cardiaque et ainsi maintiendrait la fonction cardiaque. Il émerge donc un potentiel des miR en tant que cibles et/ou agents des nouvelles pistes thérapeutiques de prévention de la fibrose cardiaque.

Conséquences de la fibrose cardiaque.

La fibrose participe au dysfonctionnement contractile diastolique puis systolique et aux arythmies (Figure 2). Les effets pro-arythmiques sont les plus importants. Les travées de collagènes de la fibrose interstitielle d'un cœur défaillant contribuent à l'arythmogénèse en ralentissant la conduction. Les zones de fibrose entraînent une conduction hétérocellulaire via les connexines qui couplent fibroblastes et cardiomyocytes, substrat d'extrasystoles ventriculaires et de réentrées, pouvant conduire à des tachycardies ventriculaires [41].

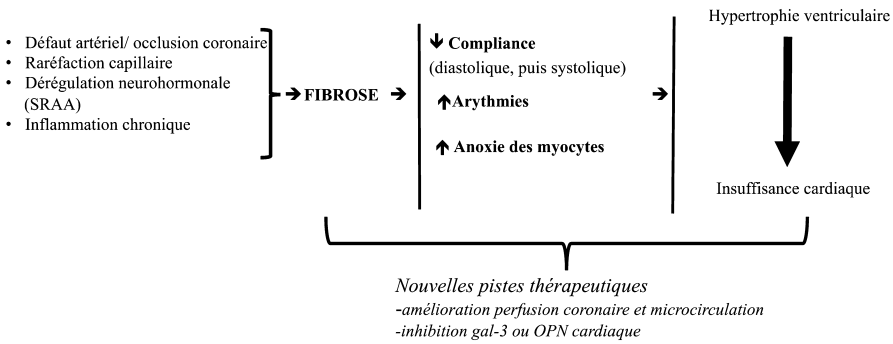


FIG. 2. — Schéma récapitulatif des causes majeures de fibrose cardiaque, de ses conséquences cardiaques, et de nouvelles pistes thérapeutiques. Abréviations : Gal-3 : galectine-3 ; OPN: ostéopontine.

La cicatrisation fibreuse du cœur après infarctus est fortement corrélée à une incidence accrue d'arythmies et à une mort soudaine. Ainsi, une augmentation de 3 % de la fraction volumique du tissu fibreux (mesurée par imagerie par résonance magnétique après administration de gadolinium) est associée à une augmentation de 50 % du risque d'événements cardiaques défavorables [41].

Nouvelles pistes thérapeutiques.

Il est apparu au cours de ces dernières années que les antagonistes du MR étaient encore largement sous-utilisés [42], le développement de nouvelles molécules spécifiques et de haute affinité pourrait pallier ce déficit. Comme nous l'avons souligné précédemment, la galectine-3 est un des médiateurs-clef de la fibrose, en particulier celle induite par l'activation des MR. Fait intéressant, l'inhibition de galectine-3 par des composés tels que le MCP (*modified citrus pectin*) prévient le développement de la fibrose et la survenue d'une dysfonction cardiaque chronique [28]. Le développement de nouvelles molécules inhibitrices de Gal-3 ou de l'OPN est en cours dans plusieurs entreprises, attestant de l'intérêt de cette cible thérapeutique.

En parallèle, l'utilisation de l'ivabradine dans un modèle d'insuffisance cardiaque sévère et chronique après un infarctus de myocarde, a permis à Milliez et *al.* [15] de démontrer que le ralentissement de la fréquence cardiaque, en assurant une meilleure perfusion du myocarde, prévenait l'aggravation au cours du temps de la fibrose et stabilisait ainsi la fonction cardiaque. Ainsi l'association bêta-bloquant et antagoniste du MR apparaît particulièrement bénéfique pour prévenir le développement de la fibrose et la survenue de troubles du rythme cardiaque [43].

En conclusion, la fibrose cardiaque est un déterminant important de la survenue d'une insuffisance cardiaque et de morts prématurées. Si ces dernières années, les

pistes thérapeutiques ont ciblé les dérégulations neurohumorales, avec le succès que l'on sait, le développement de molécules plus spécifiques pourrait permettre d'améliorer le devenir des patients.

RÉFÉRENCES

- [1] Swynghedauw B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling. *Physiol Rev.* 1999;79:215-62.
- [2] Travers JG, Kamal FA, Robbins J, Yutzey KE and Blaxall BC. Cardiac Fibrosis: The Fibroblast Awakens. *Circ Res.* 2016;118:1021-40.
- [3] Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al., American Heart Association Statistics C and Stroke Statistics S. Heart disease and stroke statistics-2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2015;131:e29-322.
- [4] Rienks M, Papageorgiou AP, Frangogiannis NG and Heymans S. Myocardial extracellular matrix: an ever-changing and diverse entity. *Circ Res.* 2014;114:872-88.
- [5] Zeisberg EM, Tarnavski O, Zeisberg M, Dorfman AL, McMullen JR, Gustafsson E, et al. Endothelial-to-mesenchymal transition contributes to cardiac fibrosis. *Nat Med.* 2007;13:952-61.
- [6] Moore-Morris T, Cattaneo P, Puceat M and Evans SM. Origins of cardiac fibroblasts. *J Mol Cell Cardiol.* 2016;91:1-5.
- [7] Leask A. Getting to the heart of the matter: new insights into cardiac fibrosis. *Circ Res.* 2015;116:1269-76.
- [8] Gabbiani G, Chaponnier C and Huttner I. Cytoplasmic filaments and gap junctions in epithelial cells and myofibroblasts during wound healing. *J Cell Biol.* 1978;76:561-8.
- [9] Bochaton-Piallat ML, Gabbiani G and Hinz B. The myofibroblast in wound healing and fibrosis: answered and unanswered questions. *F1000Res.* 2016;5.
- [10] Weber KT, Sun Y, Bhattacharya SK, Ahokas RA and Gerling IC. Myofibroblast-mediated mechanisms of pathological remodelling of the heart. *Nat Rev Cardiol.* 2013;10:15-26.
- [11] Martin ML and Blaxall BC. Cardiac intercellular communication: are myocytes and fibroblasts fair-weather friends? *J Cardiovasc Transl Res.* 2012;5:768-82.
- [12] Ulrich MM, Janssen AM, Daemen MJ, Rappaport L, Samuel JL, Contard F, et al. Increased expression of fibronectin isoforms after myocardial infarction in rats. *J Mol Cell Cardiol.* 1997;29:2533-43.
- [13] Samuel JL, Barrieux A, Dufour S, Dubus I, Contard F, Koteliansky V, et al. Accumulation of fetal fibronectin mRNAs during the development of rat cardiac hypertrophy induced by pressure overload. *J Clin Invest.* 1991;88:1737-46.
- [14] Corda S, Samuel JL and Rappaport L. Extracellular matrix and growth factors during heart growth. *Heart Fail Rev.* 2000;5:119-30.
- [15] Milliez P, Messaoudi S, Nehme J, Rodriguez C, Samuel JL and Delcayre C. Beneficial effects of delayed ivabradine treatment on cardiac anatomical and electrical remodeling in rat severe chronic heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2009;296:H435-41.
- [16] Ragot H, Monfort A, Baudet M, Azibani F, Fazal L, Merval R, et al. Loss of Notch3 Signaling in Vascular Smooth Muscle Cells Promotes Severe Heart Failure Upon Hypertension. *Hypertension.* 2016;68:392-400.

- [17] Sabri A, Levy BI, Poitevin P, Caputo L, Faggin E, Marotte F, Rappaport L and Samuel JL. Differential roles of AT1 and AT2 receptor subtypes in vascular trophic and phenotypic changes in response to stimulation with angiotensin II. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997 ; 17:257-64.
- [18] Messaoudi S, Azibani F, Delcayre C and Jaisser F. Aldosterone, mineralocorticoid receptor, and heart failure. *Mol Cell Endocrinol.* 2012;350:266-72.
- [19] Jaisser F, Swynghedauw B and Delcayre C. The mineralocorticoid receptor in heart: different effects in different cells. *Hypertension.* 2011;57:679-80.
- [20] Delcayre C, Silvestre JS, Garnier A, Oubenaissa A, Cailmail S, Tatara E, et al. Cardiac aldosterone production and ventricular remodeling. *Kidney Int.* 2000 ; 57:1346-51.
- [21] Brilla CG. Aldosterone and myocardial fibrosis in heart failure. *Herz.* 2000;25:299-306.
- [22] Zannad F, Alla F, Dousset B, Perez A and Pitt B. Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure: insights from the randomized aldactone evaluation study (RALES). *Rales Investigators. Circulation.* 2000;102:2700-6.
- [23] Iraqi W, Rossignol P, Angioi M, Fay R, Nuee J, Ketelslegers JM, et al. Extracellular cardiac matrix biomarkers in patients with acute myocardial infarction complicated by left ventricular dysfunction and heart failure: insights from the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS) study. *Circulation.* 2009;119:2471-9.
- [24] Usher MG, Duan SZ, Ivaschenko CY, Frieler RA, Berger S, Schutz G, et al. Myeloid mineralocorticoid receptor controls macrophage polarization and cardiovascular hypertrophy and remodeling in mice. *J Clin Invest.* 2010;120:3350-64.
- [25] Azibani F, Benard L, Schlossarek S, Merval R, Tournoux F, Fazal L, et al Aldosterone inhibits antifibrotic factors in mouse hypertensive heart. *Hypertension.* 2012;59:1179-87.
- [26] Henderson NC and Sethi T. The regulation of inflammation by galectin-3. *Immunol Rev.* 2009 ; 230:160-71.
- [27] 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.
- [28] Vergaro G, Prud'homme M, Fazal L, Merval R, Passino C, Emdin M, et al. Inhibition of Galectin-3 Pathway Prevents Isoproterenol-Induced Left Ventricular Dysfunction and Fibrosis in Mice. *Hypertension.* 2016;67:606-12.
- [29] Martinez-Martinez E, Calvier L, Fernandez-Celis A, Rousseau E, Jurado-Lopez R, Rossoni LV, et al. Galectin-3 blockade inhibits cardiac inflammation and fibrosis in experimental hyperaldosteronism and hypertension. *Hypertension.* 2015;66:767-75.
- [30] Calvier L, Miana M, Reboul P, Cachofeiro V, Martinez-Martinez E, de Boer RA, et al. Galectin-3 mediates aldosterone-induced vascular fibrosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013;33:67-75.
- [31] Lopez-Andres N, Rossignol P, Iraqi W, Fay R, Nuee J, Ghio S, 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 ; 14:74-81.
- [32] Miro O, Gonzalez de la Presa B, Herrero-Puente P, Fernandez Bonifacio R, Mockel M, Mueller C, et al. The GALA study: relationship between galectin-3 serum levels and short- and long-term outcomes of patients with acute heart failure. *Biomarkers.* 2017:1-9.
- [33] Billebeau G, Vodovar N, Sadoune M, Launay JM, Beauvais F and Cohen-Solal A. Effects of a cardiac rehabilitation programme on plasma cardiac biomarkers in patients with chronic heart failure. *Eur J Prev Cardiol.* 2017:2047487317705488.

- [34] Singh M, Dalal S and Singh K. Osteopontin: At the cross-roads of myocyte survival and myocardial function. *Life Sci.* 2014;118:1-6.
- [35] Trueblood NA, Xie Z, Communal C, Sam F, Ngoy S, Liaw L, et al. Exaggerated left ventricular dilation and reduced collagen deposition after myocardial infarction in mice lacking osteopontin. *Circ Res.* 2001;88:1080-7.
- [36] Matsui Y, Jia N, Okamoto H, Kon S, Onozuka H, Akino M, et al. Role of osteopontin in cardiac fibrosis and remodeling in angiotensin II-induced cardiac hypertrophy. *Hypertension.* 2004;43:1195-201.
- [37] Li J, Yousefi K, Ding W, Singh J and Shehadeh LA. Osteopontin RNA aptamer can prevent and reverse pressure overload-induced heart failure. *Cardiovasc Res.* 2017;113:633-643.
- [38] Thum T, Gross C, Fiedler J, Fischer T, Kissler S, Bussen M, et al. MicroRNA-21 contributes to myocardial disease by stimulating MAP kinase signalling in fibroblasts. *Nature.* 2008;456:980-4.
- [39] Lorenzen JM, Schauerte C, Hubner A, Kolling M, Martino F, Scherf K, et al. Osteopontin is indispensable for AP1-mediated angiotensin II-related miR-21 transcription during cardiac fibrosis. *Eur Heart J.* 2015;36:2184-96.
- [40] van Rooij E, Sutherland LB, Thatcher JE, DiMaio JM, Naseem RH, Marshall WS, et al. Dysregulation of microRNAs after myocardial infarction reveals a role of miR-29 in cardiac fibrosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105:13027-32.
- [41] Nguyen TP, Qu Z and Weiss JN. Cardiac fibrosis and arrhythmogenesis: the road to repair is paved with perils. *J Mol Cell Cardiol.* 2014;70:83-91.
- [42] Samuel JL and Delcayre C. Heart failure: aldosterone antagonists are underused by clinicians. *Nat Rev Cardiol.* 2010;7:125-7.
- [43] Milliez P, Gomes S, Champ-Rigot L, Callebert J, Samuel JL and Delcayre C. Effects of spironolactone alone and in addition to a beta-blocker on myocardial histological and electrical remodeling in chronic severe failing rat hearts. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2012;60:315-21.