

Efectos Transitorios y en Estado Estacionario del Bloqueo del Canal SK y de la Estimulación Adrenérgica para Contrarrestar los Efectos Arritmogénicos Inducidos por Acetilcolina en la Aurícula Humana: un Estudio Computacional

Chiara Celotto, Carlos Sánchez, Konstantinos A. Mountris, Pablo Laguna, Esther Pueyo

Afiliación: BSICoS

Instituto de Investigación en Ingeniería de Aragón (I3A)
Universidad de Zaragoza, Mariano Esquillor s/n, 50018, Zaragoza, Spain.
Tel. +34-976762707, e-mail: chiaracelotto@unizar.es

Resumen

En este estudio se utiliza la simulación computacional para evaluar los efectos individuales y combinados del bloqueo de los canales iónicos SK y de la estimulación β -adrenérgica para contrarrestar los efectos proarrítmicos inducidos por la estimulación colinérgica en la electrofisiología auricular humana, tanto a nivel celular como tisular.

Introducción

Hay cada vez mayores evidencias acerca del papel del sistema nervioso autónomo en la patogenia de las arritmias auriculares. En particular, la hiperactividad de la rama parasimpática del sistema nervioso se ha relacionado con la aparición de fibrilación auricular (FA) paroxística [1]. La acetilcolina (ACh), que es el neurotransmisor colinérgico, provoca un acortamiento heterogéneo de la duración del potencial de acción (DPA) y aumenta la vulnerabilidad a la reentrada [2]. Además, recientes investigaciones han demostrado que la inhibición farmacológica de los canales de potasio activados por calcio de pequeña conductancia (SK) resultan útiles para compensar los efectos colinérgicos adversos en las aurículas [2, 3]. También se ha descrito que la estimulación β -adrenérgica mediante la administración de Isoproterenol (Iso) puede actuar como un freno para disminuir los efectos colinérgicos sobre el tejido auricular [4, 5].

Métodos

En este estudio se ha utilizado el modelado y la simulación *in silico* para investigar los efectos individuales y combinados del bloqueo de los canales SK y de la estimulación β -adrenérgica para contrarrestar los efectos perjudiciales inducidos por

la ACh en la electrofisiología auricular humana. Se han construido modelos de células y tejidos que incorporan descripciones de los canales SK, así como de la regulación del potencial de acción auricular (PA) mediada por isoproterenol (Iso) y ACh. Para describir la electrofisiología de las células auriculares humanas se utilizaron tres modelos diferentes (Courtemanche [6], Grandi [7] y Skibsbbye [8]), que representan una gama de formas fisiológicas de PA. Los efectos en estado estacionario de la aplicación de Iso y/o del bloqueo de canales SK (SKb) se evaluaron en términos de la prolongación del DPA al 90% de repolarización (DPA₉₀). Se realizaron simulaciones numéricas tanto a nivel celular como en tejido auricular cuadrado bidimensional, donde se consideraron distribuciones de ACh homogéneas y heterogéneas. También se evaluó la capacidad de Iso y SKb para terminar un rotor estable en un modelo de FA colinérgica. En este caso, se simuló concentraciones uniformes de ACh de 0.01 y 0.1 μ M. Después de haberse iniciado los rotores, se aplicó progresivamente 1 μ M Iso y/o SKb siguiendo diferentes cinéticas de aplicación. Las simulaciones se realizaron durante un total de 12 segundos.

Resultados

La estimulación colinérgica por acetilcolina (ACh) hiperpolarizó el AP y acortó el DPA con efectos más acentuados según se incrementó la dosis de ACh. A nivel celular, se demostró que SKb logró revertir parcialmente el acortamiento del DPA mediado por ACh, mientras que 1 μ M Iso tuvo una respuesta variable dependiendo de la forma del PA (Figura 1). La combinación de SKb e Iso fue en todos los casos capaz de llevar DPA a niveles basales, revirtiendo entre 82% y 120% el acortamiento de DPA inducido por 0.01 μ M ACh. Con 0.1 μ M ACh pudo revertir entre 80% y 102% en el modelo Skibsbbye y Courtemanche, pero no tuvo efectos en el modelo de

Grandi (Figura 1). A nivel tisular, la combinación de SKb e Iso resultó capaz de revertir notablemente el acortamiento del DPA mediado por ACh, aumentando así la longitud de onda y por tanto requiriendo mayores dimensiones para la reentrada, lo que contribuye a reducir la vulnerabilidad a la FA. Con respecto a la terminación de los rotores, la aplicación de Iso y de Iso combinado con SKb demostraron ser capaces de terminar un rotor para todas las concentraciones de ACh analizadas, mientras que SKb solo detuvo el rotor para la concentración de ACh más baja (0.01 μM). Las diferentes dinámicas simuladas para la administración de Iso y SKb no tuvieron impacto en el resultado final en términos de terminación del rotor, con la única excepción de SKb sobre 0.1 μM ACh, que terminó el rotor durante la simulación solo con las tres cinéticas de aplicación más rápidas.

Conclusiones

La inhibición de los canales SK combinada con la estimulación β -adrenérgica tiene potencial para contrarrestar los efectos colinérgicos en miocitos auriculares humanos.

REFERENCIAS

- [1]. ISO, K., OKUMURA, Y., WATANABE, I., NAGASHIMA, K., TAKAHASHI, K., ARAI, M., WATANABE, R., WAKAMATSU, Y., OTSUKA, N., YAGYU, S., KUROKAWA, S., NAKAI, T., OHKUBO, K., HIRAYAMA, A. Is Vagal Response During Left Atrial Ganglionated Plexi Stimulation a Normal Phenomenon? *Circulation Arrhythmia and Electrophysiology*, October 2019; 12(10):e007281.
- [2]. SKIBSBY, L., POULET, C., DINESS, J.G., BENTZEN, B.H., YUAN, L., KAPPERT, U., MATSCHKE, K., WETTWER, E., RAVENS, U., GRUNNET, M., CHRIST, T., JESPERSEN, T. Small-Conductance Calcium-Activated Potassium

(SK) Channels Contribute to Action Potential Repolarization in Human Atria. *Cardiovascular Research* July 2014; 103(1):156–167. ISSN 1755-3245.

- [3]. CELOTTO, C., SÁNCHEZ, C., LAGUNA, P., PUEYO, E. Calcium-Activated Potassium Channel Inhibition in Autonomically Stimulated Human Atrial Myocytes. *Proceedings of the Computing in Cardiology Conference*. Rimini: IEEE, 2019.
- [4]. SOSUNOV, E.A., ANYUKHOVSKY, E.P., ROSEN, M.R. Adrenergic-Cholinergic Interaction that Modulates Repolarization in the Atrium is Altered with Aging. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* April 2002; 13(4):374–379. ISSN1045-3873.
- [5]. CELOTTO, C., SÁNCHEZ, C., MOUNTRIS, K.A., LAGUNA, P., PUEYO, E. SK Channel Block and Adrenergic Stimulation Counteract Acetylcholine-Induced Arrhythmogenic Effects in Human Atria. *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society (EMBC)*. Montreal, QC, Canada: IEEE, 2020, pp 2303–2306.
- [6]. COURTEMANCHE, M., RAMIREZ, R.J., NATTEL, S. Ionic Mechanisms Underlying Human Atrial Action Potential Properties: In-sights from a Mathematical Model. *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology* July 1998; 275(1):H301–H321. ISSN 0363-6135, 1522-1539.
- [7]. GRANDI, E., PANDIT, S.V., VOIGT, N., WORKMAN, A.J., DOBREV, D., JALIFE, J., BERS, D.M. Human Atrial Action Potential and Ca^{2+} Model: Sinus Rhythm and Chronic Atrial Fibrillation, *Circ Res.*, vol.109, no. 9, pp. 1055-1066, xx. 2011.
- [8]. SKIBSBY, L., JESPERSEN, T., CHRIST, T., MALECKAR, M.M., VAN DEN BRINK, J., TAVI, P., KOIVUMAKI, J.T., Refractoriness in human atria: Time and voltage dependence of sodium channel availability, *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, vol. 101, pp. 26-34, Dec. 2016.

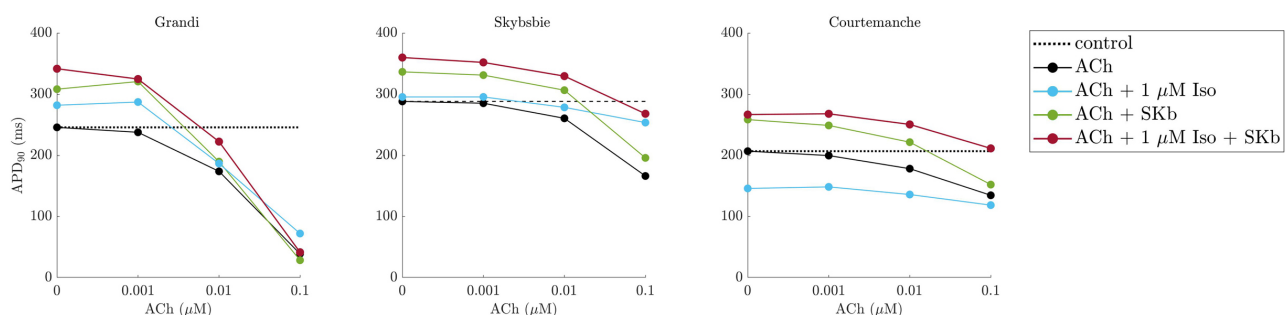


Figura 1: Dosis de ACh frente al DPA_{90} estimulados a un cycle length de 1000 ms, individualmente y en combinación con 1 μM Iso y / o SKb, para los modelos de Grandi, Courtemanche y Skybsbye.