

Investigación in silico sobre el papel de los canales SK en miocitos ventriculares de pacientes con insuficiencia cardiaca

Marta Gómez^{1,2}, Jesús Carro^{1,2}, Violeta Monasterio^{1,2}, Esther Pueyo^{1,3}

¹ Biomedical Signal Interpretation & Computational Simulation (BSICoS)

Instituto de Investigación en Ingeniería de Aragón (I3A)

Universidad de Zaragoza, Mariano Esquillor s/n, 50018, Zaragoza, Spain.

Tel. +34-976762707, e-mail: 611169@unizar.es

²Universidad San Jorge, ³Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER)

Resumen

En este trabajo se presenta la extensión de un modelo computacional electrofisiológico de miocito ventricular humano para representar la actividad de los canales SK en condiciones de insuficiencia cardiaca. Las simulaciones realizadas con el modelo permiten reproducir evidencias experimentales acerca del papel de estos canales en la actividad eléctrica ventricular.

Introducción

Recientemente, los canales de potasio activados por calcio de baja conductancia (~10 pS) (canales SK) han cobrado importancia en el campo de la electrofisiología cardiaca. Estudios con miocitos ventriculares han mostrado que el bloqueo de los canales SK tiene efectos notables en la repolarización ventricular en condiciones patológicas [1].

En particular, en condiciones de insuficiencia cardiaca (IC), se ha observado experimentalmente que el bloqueo de los canales SK produce una prolongación de la duración del potencial de acción (APD por sus siglas en inglés) ventricular. Esto sugiere que la actividad de los canales SK en condiciones patológicas podría ser una respuesta fisiológica adaptativa para acortar el APD ante una reserva de repolarización reducida [2]. Sin embargo, no se conoce con exactitud en qué situaciones el efecto de estos canales puede ser proarrítmico o antiarrítmico.

El objetivo de este estudio es analizar la contribución de los canales SK en la repolarización ventricular en miocitos humanos con IC. Para ello, se ha ampliado un modelo matemático celular de IC [3], incorporando la formulación para la corriente generada por los canales SK, I_{SK} , basada en datos experimentales disponibles en la literatura. Se han simulado APDs con y sin bloqueo de los canales SK y se ha investigado la aparición de posdespolarizaciones tempranas (EADs por sus siglas en inglés).

Métodos

Como base para este estudio se tomó el modelo de O'Hara et al. [4], modificado según [5] para representar condiciones de IC. Posteriormente se incluyó la formulación propuesta en [6] para la corriente I_{SK} . Los parámetros de la ecuación de I_{SK} se fijaron en concordancia con observaciones experimentales [6,7]: $\tau_0 = 4 \text{ ms}$, $\tau_1 = 20 \text{ ms}$, $n = 3,14$ y $K_d = 0,000345 \text{ mM}$.

La conductancia máxima G_{SK} se ajustó de forma que el modelo reprodujera la prolongación experimental del potencial de acción producida por el bloqueo de I_{SK} [1]. En los experimentos se midió APD al 50% y 90% de la repolarización, APD_{50} y APD_{90} , en células ventriculares del miocardio medio de siete pacientes con IC, con y sin bloqueo de I_{SK} a 0.5, 1 y 2 Hz. A partir de los valores experimentales, se calcularon los datos de referencia para el ajuste del presente estudio (Tabla 1, segunda columna) como:

$$R = \frac{APD_d - APD_b}{APD_b} \times 100$$

donde R representa el cambio relativo en cada marcador (APD_{50} o APD_{90}) producido por el bloqueo de los canales SK (APD_d) frente a la situación basal (APD_b). Los datos experimentales a 0.5 Hz se excluyeron del ajuste, ya que varias trazas del potencial de acción presentaban EADs. El valor óptimo de G_{SK} se calculó siguiendo la misma metodología de ajuste que en trabajos previos [8].

Tanto para el valor óptimo de G_{SK} como bajo condiciones de bloqueo completo ($G_{SK}=0$) se llevaron a cabo simulaciones con frecuencias de estimulación desde 0.5 a 2 Hz en pasos de 0.1 Hz. Todas las simulaciones fueron realizadas con el simulador de electrofisiología cardiaca DENIS [9]. Se utilizó el método de Forward Euler para la integración numérica con un paso de 0.002 ms. Se utilizaron pulsos monofásicos de amplitud -80 $\mu\text{A}/\mu\text{F}$. El modelo se estimuló durante 20 ciclos después de alcanzar el estado estacionario.

Se llevó a cabo un análisis de sensibilidad variando las conductancias iónicas del modelo un 5% y un 10% para caracterizar la aparición de EADs a 0.5 Hz, con y sin bloqueo de I_{SK} .

Resultados

El valor óptimo obtenido para G_{SK} fue 0,0038 μS . Tras simular con este valor, la diferencia entre los cambios relativos calculados con nuestro modelo en APD_{50} y APD_{90} y los cambios relativos experimentales, R, fue menor del 3,5% (Tabla 1). Al bloquear la corriente I_{SK} , se produjo una prolongación del APD_{50} y APD_{90} , coincidiendo con lo observado experimentalmente para frecuencias de estimulación superiores a 0.7 Hz (Figura 1). Para frecuencias inferiores a 0.7 Hz el bloqueo simulado condujo a la aparición de EADs.

En el análisis de sensibilidad no se observaron EADs para ninguna frecuencia de estimulación con los canales SK activos. Por el contrario, se observaron EADs para la mayoría de las variaciones con los canales SK bloqueados.

Discusión y conclusiones

En este estudio se ha ampliado un modelo existente de miocitos ventriculares humanos con IC añadiendo las ecuaciones de la corriente I_{SK} .

El valor de la conductancia G_{SK} se ha ajustado de forma que el modelo reproduzca la prolongación experimental del APD_{50} y APD_{90} producida por el bloqueo de los canales SK a frecuencias de estimulación de 1 y 2 Hz (Tabla 1).

Los resultados del análisis de sensibilidad sugieren que la corriente I_{SK} podría desempeñar un papel relevante en la prevención de EADs a frecuencias bajas de estimulación. Nuestras simulaciones muestran EADs al bloquear I_{SK} para la mayoría de las variaciones iónicas analizadas, mientras que cuando I_{SK} está activa no se generan EADs. Estos resultados son consistentes con las observaciones experimentales [1] y podrían reflejar un efecto antiarrítmico de los canales SK al compensar la baja reserva de repolarización en ventrículos con IC [7].

Tabla 1. Cambios relativos en APD_{50} y APD_{90} producidos por el bloque de I_{SK} en simulaciones y experimentos.

	Simulados	Referencia (R)	Error (%)
APD_{50} (1Hz)	27.27	26.43	0.84
APD_{50} (2Hz)	19.85	21.22	1.37
APD_{90} (1Hz)	21.77	25.26	3.49
APD_{90} (2Hz)	20.51	19.21	1.3

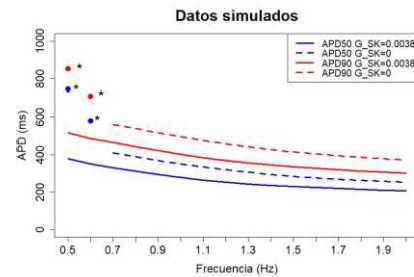


Figura 1. APD_{50} y APD_{90} simulado con y sin bloqueo de I_{SK} . EADs aparecen por debajo de 0.7 Hz (*).

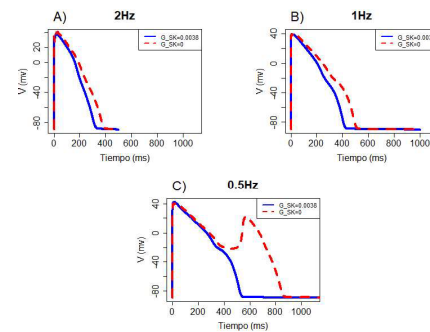


Figura 2. Potencial de membrana con y sin bloqueo de I_{SK} bajo estimulación de (A) 2 Hz, (B) 1 Hz y (C) 0.5 Hz.

REFERENCIAS

- [1]. BONILLA IM. et al. Calcium-activated potassium current modulates ventricular repolarization in chronic heart failure. PLoS ONE 2014; 9(10):1–11.
- [2]. GU M. et al. Small-conductance Ca^{2+} -activated K^{+} channels: insights into their roles in cardiovascular disease. Experimental molecular medicine 2018; 50(4):1–7.
- [3]. MORA, M. T. et al. Sensitivity analysis revealing the effect of modulating ionic mechanisms on calcium dynamics in simulated human heart failure. PLoS ONE 2017, vol.12, no.11.
- [4]. OHARA et al. Simulation of the undiseased human cardiac ventricular action potential: Model formulation and experimental validation. PLoS Computational Biology 2011;7(5).
- [5]. GOMEZ JF. et al. Electrophysiological and structural remodeling in heart failure modulate arrhythmogenesis. 1D simulation study. PLoS ONE 2014;9(9).
- [6]. LANDAW J. et al. Small-conductance Ca^{2+} -activated K^{+} channels promote J-wave syndrome and phase 2 reentry. Heart Rhythm 2020;17(9):1582–1590.
- [7]. CHANG et al. Heterogeneous upregulation of apamin-sensitive potassium currents in failing human ventricles. Journal of the American Heart Association 2013;2(1):1–9.
- [8]. GOMEZ M. et al. Modificación de un modelo de miocito ventricular humano para representar el papel de los canales SK en insuficiencia cardiaca. Congreso Anual de la Sociedad de Ingeniería Biomédica (CASEIB), Madrid, 2021, pp. 115-118.
- [9]. MONASTERIO V. et al. DeniS: Solving cardiac electrophysiological simulations with volunteer computing. PLoS ONE 2018 ; 13(10)