

Caracterización del remodelado del colágeno asociado a la edad en el ventrículo izquierdo humano de donantes vivos y sus implicaciones en la generación de arritmias

Laura García Mendivil¹, María Pérez Zabalza^{1,2}, Konstantinos Mountris¹, Francisco Javier Mancebón Sierra³, Alexander Sebastián Vaca Núñez³, Sam Duwé⁴, Laura Ordovás^{1,5}, Esther Pueyo^{1,2,6}

¹ Biomedical Signal Interpretation and Computational Simulation (BSiCoS) Instituto de Investigación en Ingeniería de Aragón (I3A)-Universidad de Zaragoza e Instituto de Investigación Sanitaria (IIS) Aragón, ² Centro Universitario de la Defensa (CUD), ³ Departamento de Cirugía Cardiovascular, Hospital Universitario Miguel Servet, ⁴ Advanced Optical Microscopy Centre, Biomedical Research Institute, Diepenbeek, Bélgica, ⁵ Fundación ARAID, ⁶ Centro de Investigación Biomédica en Red de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN)

lgmendivil@unizar.es

INTRODUCCIÓN

El envejecimiento está asociado a cambios moleculares y celulares en el corazón que acaban conduciendo a un remodelado estructural y funcional. Entre estas alteraciones, existe un aumento en la deposición de colágeno intersticial, que modifica la función electromecánica del corazón y genera un sustrato pro-aritmico. Además, con la edad se acumulan agregados lipoproteicos autofluorescentes, lipofuscina, como consecuencia y causa del declive en la proteostasis celular, que afecta a la función celular y que se considera un marcador de envejecimiento biológico (Kakimoto 2019). A diferencia de otras especies, el remodelado en el ventrículo izquierdo asociado a la edad apenas está estudiado en humanos.

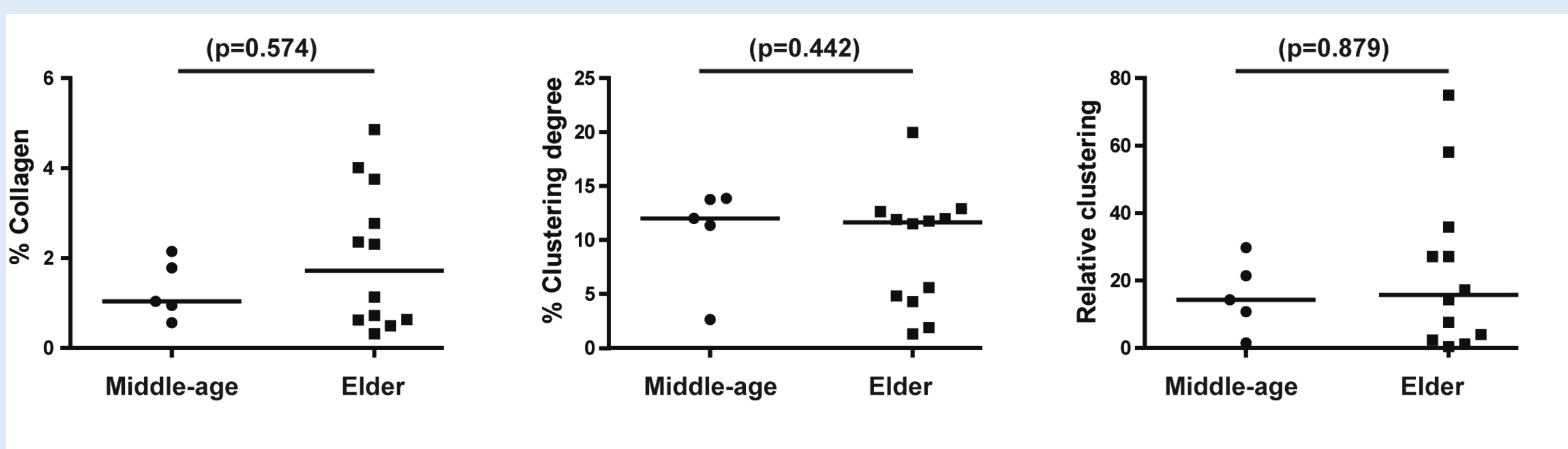
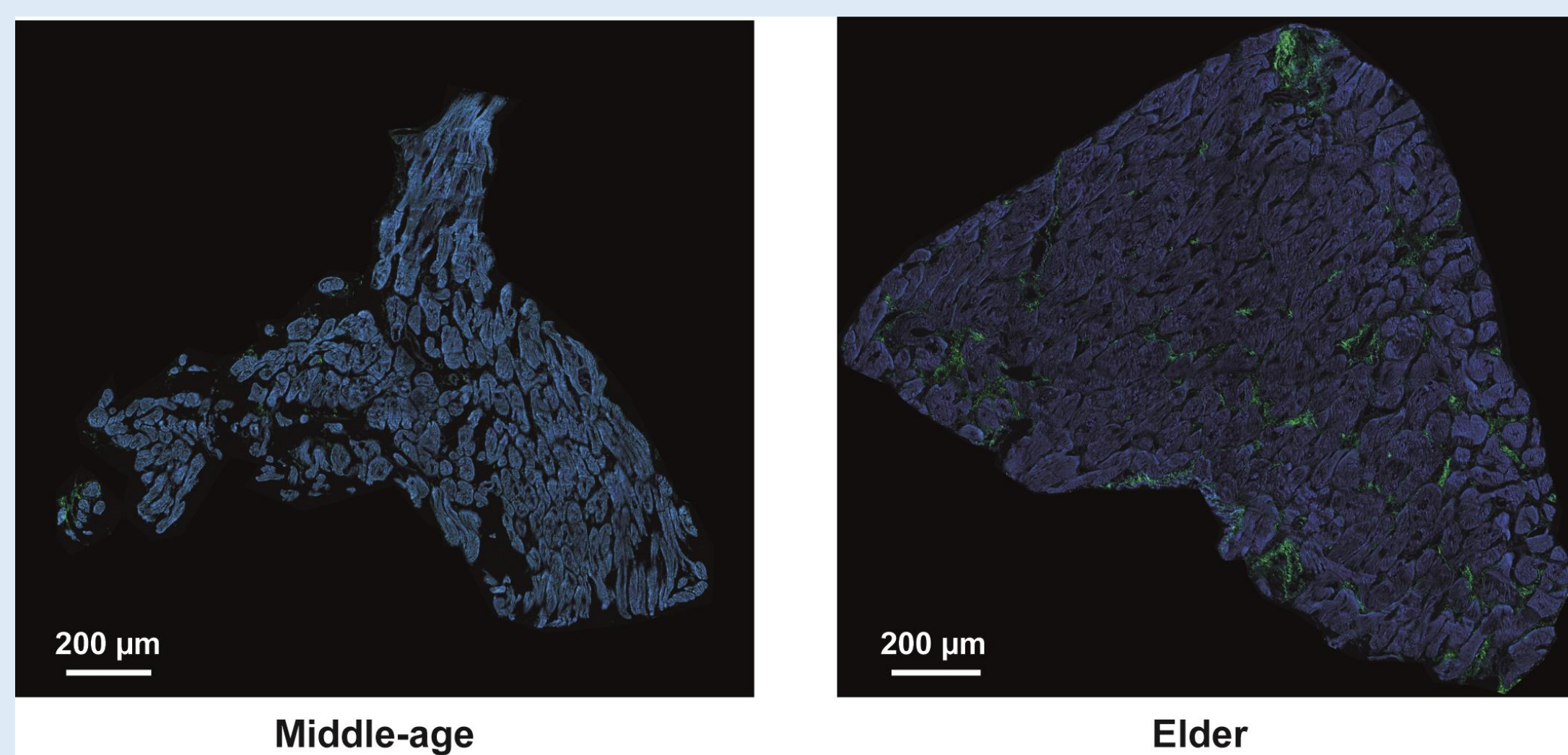
OBJETIVOS

- Estudiar la dinámica del colágeno asociada al envejecimiento del ventrículo izquierdo en humanos y cerdos en base a la edad cronológica y al marcador biológico de acumulación de lipofuscina.
- Evaluar el papel de la cantidad y distribución espacial del colágeno como indicadores de riesgo de sufrir arritmias cardíacas mediante modelos *in silico* bidimensionales de electrofisiología.

MÉTODOS

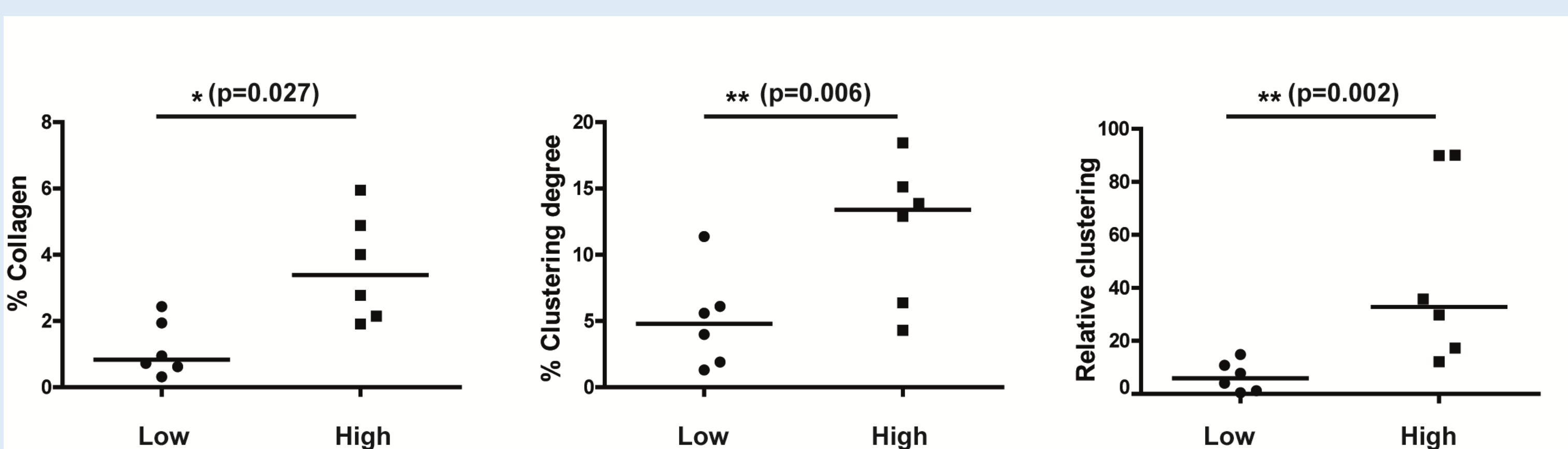
- Muestras transmurales de ventrículo izquierdo de donantes vivos de 49-81 años (Oliván-Viguera 2020).
- Adquisición de imagen por microscopia sin tinción de Generación de Segundo Harmónico y autofluorescencia.
- Métodos de procesamiento de imagen para caracterizar el contenido, agregación y distribución espacial del colágeno.
- Construcción de modelos computacionales paciente-específicos de electrofisiología ventricular basados en los resultados experimentales.
- Evaluación de la pro-arritmicidad mediante la ventana de vulnerabilidad (VV).
- Simulación de dos distribuciones de colágeno intersticial distintas: tipo parcheada y tipo difusa.

CARACTERIZACIÓN DEL REMODELADO DEL COLÁGENO EN HUMANOS



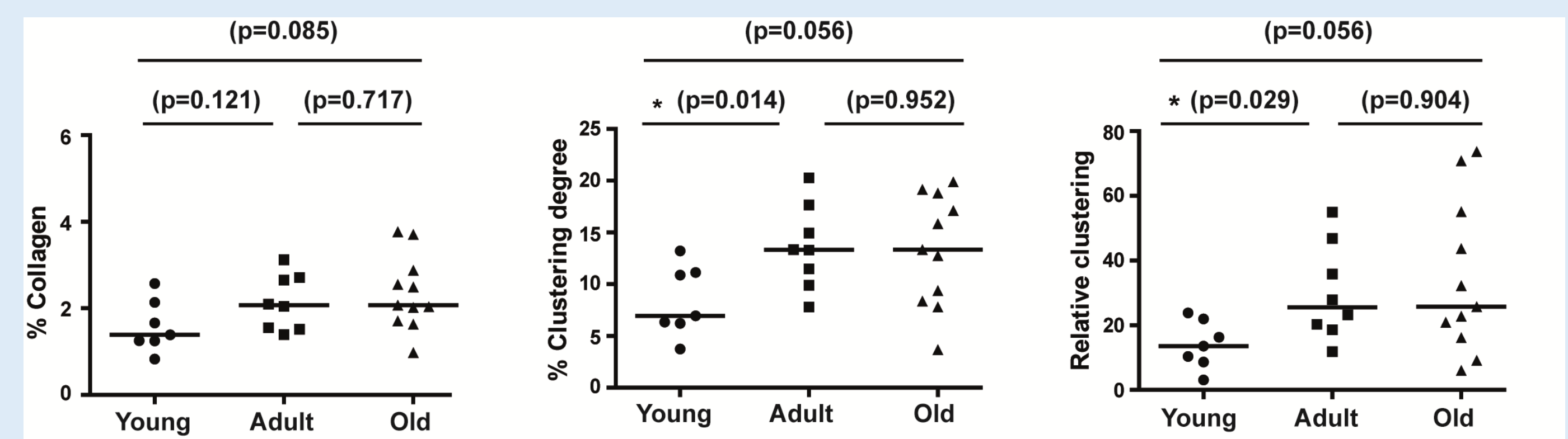
- El contenido en colágeno aumenta ligeramente al comparar individuos adultos y viejos, pero los otros dos parámetros apenas varían con la edad.
- En los individuos de mayor edad hay un mayor grado de variabilidad que en el grupo de mediana edad.

CARACTERIZACIÓN DEL REMODELADO DEL COLÁGENO CON LA EDAD BIOLÓGICA



- La edad biológica engloba factores genéticos y ambientales además de la influencia temporal de la edad cronológica (Ramos-Marqués 2021).
- Los individuos con alto contenido de lipofuscina tienen valores significativamente más altos de cantidad, agrupamiento y distribución del colágeno.

CARACTERIZACIÓN DEL REMODELADO DEL COLÁGENO EN CERDOS



- El contenido, agregación y distribución espacial del colágeno aumentan al comparar cerdos adultos o viejos con jóvenes, pero no al comparar cerdos adultos y viejos.
- Se observa un mayor grado de variabilidad interindividual en los cerdos viejos, lo que refleja una gran heterogeneidad en la modulación con la edad de las características estructurales del ventrículo izquierdo.

EFFECTO DEL CONTENIDO Y DISTRIBUCIÓN DEL COLÁGENO EN LA GENERACIÓN DE ARRITMIAS

Difusa	% Fibrosis	Longitud VV (ms)	Parches	% Fibrosis	Longitud VV (ms)
Tejido 1	1%	7	Tejido 1	1%	0
Tejido 4	2.5%	16	Tejido 2	1%	1
Tejido 6	4%	14	Tejido 3	2.5%	8.5
Tejido 7	5%	15	Tejido 4	2.5%	14
Tejido 8	6%	18	Tejido 5	4%	3.5
			Tejido 6	4%	16.5
			Tejido 7	5%	9
			Tejido 8	6%	16.5

- En la fibrosis difusa la longitud de la VV aumenta a partir de 2.5% de colágeno.
- En la fibrosis en parches hay una alta variabilidad en la longitud de VV sin un patrón consistente de aumento o disminución de la VV con un mayor porcentaje de colágeno.
- Estos resultados destacan no sólo el efecto de la cantidad de colágeno, sino también su distribución en la vulnerabilidad a desarrollar arritmias (García-Mendivil 2022).

CONCLUSIONES

- La **dinámica del colágeno** asociada a la edad tiene una **relación limitada con la edad cronológica** a partir de la mediana edad, sin embargo hemos demostrado que está más estrechamente relacionada con el contenido en lipofuscina, lo que destaca el uso de marcadores de edad biológicos.
- La **cantidad y distribución espacial del colágeno** modulan la vulnerabilidad a sufrir arritmias.
- El **cerdo** es un **modelo relevante** para estudiar la **dinámica del colágeno ventricular asociado al envejecimiento natural**.

REFERENCIAS

- KAKIMOTO Y. *et al.* Myocardial lipofuscin accumulation in ageing and sudden cardiac death. *Sci Rep* 9, 3304 (2019).
- RAMOS-MARQUÉS E. *et al.* Chronological and biological aging of the human left ventricular myocardium: Analysis of microRNAs contribution. *Aging Cell* 2021 Jul;20(7):e13383
- OLIVÁN-VIGUERA A. *et al.* Minimally invasive system to reliably characterize ventricular electrophysiology from living donors. *Sci Rep.* 2020 Nov 17;10(1):19941.
- GARCÍA-MENDÍVIL L. *et al.* Analysis of age-related left ventricular collagen remodeling in living donors: Implications in arrhythmogenesis. *iScience.* 2022 Jan 29;25(2):103822.

FINANCIACIÓN

Este trabajo ha sido financiado por European Research Council (ERC-StG 638284), Ministerio de Ciencia e Innovación de España (PID2019-105674RB-I00), Gobierno de Aragón (LMP124_18), Ibercaja (JIUZ-2017-TEC-07), Fondo Social Europeo y el Gobierno de Aragón (Grupo de referencia BSiCoS T39-20R) cofundado por FEDER 2014-2020 "Construyendo Europa desde Aragón". L.G-M recibió un contrato predoctoral del Departamento de Ciencia, Universidad y Sociedad del Conocimiento del Gobierno de Aragón 2016-2020 cofundado por el Programa Operativo del Fondo Social Europeo Aragón (C150/2016), EMBO Short-Term fellowship (7710) e Ibercaja-CAI Estancias de Investigación IT18/18.