

# Contribución de los canales SK a la electrofisiología ventricular humana en pacientes con insuficiencia cardíaca

Alba Pérez-Martínez<sup>1</sup>, Aida Oliván-Viguera<sup>1,2</sup>, Esther Pueyo<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> 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: [perezma@unizar.es](mailto:perezma@unizar.es)

<sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER)

## Resumen

En este estudio se ha probado la presencia y funcionalidad de los canales SK en láminas de tejido ventricular provenientes de pacientes con insuficiencia cardíaca. Para ello se han utilizado técnicas de mapeo óptico y se han activado selectivamente los canales con el activador SKA-31.

## Introducción

La insuficiencia cardíaca es una enfermedad crónica y progresiva caracterizada por el deterioro de la función eléctrica y contráctil del corazón debido a un remodelado estructural y funcional. Este remodelado se caracteriza, entre otros, por un aumento de la fibrosis, alteraciones en la conducción eléctrica, alargamiento de la duración del potencial de acción (APD), disminución de las corrientes iónicas de potasio, alteración de la homeostasis del calcio y aumento de la respuesta  $\beta$ -adrenérgica [1]. Todo ello supone un sustrato idóneo para la aparición de arritmias, incrementando el riesgo de sufrir muerte súbita cardíaca [2].

Los canales SK son un tipo de canales de potasio activados por calcio que, en condiciones normales, no juegan un papel relevante en la electrofisiología ventricular. Sin embargo, cobran importancia en ciertas patologías, habiéndose descrito su presencia en insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica o hipertensión utilizando modelos animales y, en algunos estudios, muestras humanas [1]. Sin embargo, su papel en la electrofisiología ventricular humana no está plenamente caracterizado.

En este estudio hemos utilizado láminas de tejido ventricular de pacientes con insuficiencia cardíaca para evaluar la presencia y funcionalidad de los canales SK en el ventrículo humano. Estas láminas de tejido obtenidas a partir de muestras recogidas durante cirugías cardíacas rutinarias mantienen las características estructurales y electrofisiológicas del tejido cardíaco [3].

## Materiales y métodos

*Obtención de tejido cardíaco.* Se tomaron biopsias transmurales de ventrículo izquierdo mediante agujas tru-cut de 14G (Bard Mission 1410MS, Bard) y músculos papilares de 8 pacientes con insuficiencia cardíaca (3 hombres y 5 mujeres, con edades comprendidas entre 52 y 77 años). Dadas las diferencias en la morfología y duración del potencial de acción en las distintas capas de la pared ventricular se han evaluado muestras del miocardio medio (provenientes de las biopsias tru-cut) y sub-endocárdicas (de miectomías y músculos papilares). Todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito previo a la cirugía y a la inclusión en el estudio, que cumple con los principios de la declaración de Helsinki y fue aprobado por el comité local de ética (CEICA, ref.PI17/0023).

*Preparación de los cortes de tejido y mapeo óptico.* Los cortes de tejido se realizaron siguiendo el protocolo descrito en [3]. Brevemente, las muestras se mantuvieron en Tyrode's frío y preoxigenado durante la recogida, transporte y corte con un vibratomo de alta precisión (Leica VT1200S, Leica Microsystems). Para las medidas de potencial transmembrana se tiñeron láminas de tejido de 350  $\mu\text{m}$  de espesor con RH237 junto con blebistatina. Se realizaron registros de 20 s a distintas frecuencias de estimulación (0.5, 1, 2 y 3 Hz) en situación basal y tras la adición de SKA-31 100  $\mu\text{M}$ , un activador selectivo de los canales SK. Se realizaron además experimentos control exponiendo el tejido al vehículo de SKA-31, DMSO, 0.1%.

*Procesado de la señal de mapeo óptico y análisis.* El cálculo del APD se realizó siguiendo el método descrito en [4], aplicando un filtro espacio-temporal adaptativo Gaussiano seguido de otro paso-alto, un promediado temporal de cada AP y la eliminación de señales con baja relación señal a ruido.

*Análisis estadístico.* Los valores de APD se presentan en las gráficas como mediana y rango intercuartílico

(Q1 y Q3). Se utiliza la notación n/N para denotar n láminas de tejido de N muestras. Los efectos de la adición de SKA-31 se evaluaron mediante el test de Wilcoxon para muestras pareadas. Un p-valor <0.05 se tomó como estadísticamente significativo.

## Resultados

En muestras ventriculares de miocardio medio (n/N=9/2) y del sub-endocardio (n/N= 16/4), SKA-31 100  $\mu$ M produjo un acortamiento en el APD a todas las frecuencias (Figuras 1 y 2). En las muestras sub-endocárdicas se observó una disminución del 21%, 17%, 11% y 5% del APD a frecuencias de 0.5, 1, 2 y 3 Hz, respectivamente, mientras que en las muestras del miocardio medio el correspondiente acortamiento del APD fue de 21%, 18%, 5% y 2%. Este acortamiento resultó significativo para todas las condiciones evaluadas, excepto para la estimulación a 3 Hz en las muestras del miocardio medio, donde se observa una tendencia decreciente en el APD no significativa (p=0.155). La adición del vehículo (DMSO 0.1%) no produjo ninguna alteración en el APD (3.6% de cambio respecto al APD basal de 234.5ms (137.8, 263.5, n/N =6/2).

## Discusión y conclusiones

Recientemente se ha comenzado a prestar atención al papel de los canales SK en la electrofisiología cardíaca. Su presencia y función difiere en función de la cavidad cardíaca (aurículas o ventrículos) y de la situación fisiológica o patofisiológica. Crecientes evidencias apuntan a que no existe una marcada contribución de estos canales iónicos en la electrofisiología ventricular en condiciones fisiológicas normales, pero sí una sobreexpresión funcional en casos de insuficiencia cardíaca [1,5].

En este estudio preliminar se ha comprobado la presencia y funcionalidad de estos canales en un sistema altamente representativo como son las láminas de tejido ventricular. Se ha observado un acortamiento significativo del APD ante la activación con SKA-31 de los canales SK. No obstante, la función de estos canales en tejidos con insuficiencia ha de ser estudiada en mayor profundidad. En futuros estudios se ampliará el tamaño muestral para incluir mayor número de pacientes sanos y con distintos grados de insuficiencia. Estos resultados contribuirán

a la comprensión de la patología y el desarrollo de mejores herramientas diagnósticas y nuevos abordajes terapéuticos.

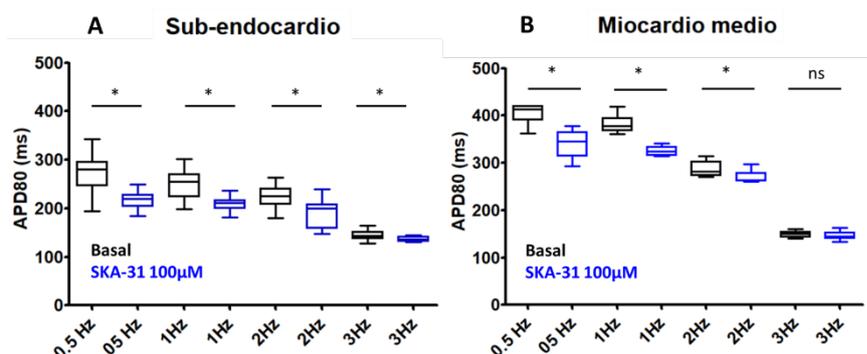


Figura 1. Efecto del SKA-31 sobre el APD en A) muestras del sub-endocardio y B) del miocardio medio, a distintas frecuencias y en situación basal o tras la adición de SKA-31 (100 $\mu$ M). \*p<0,01; ns no significativo.

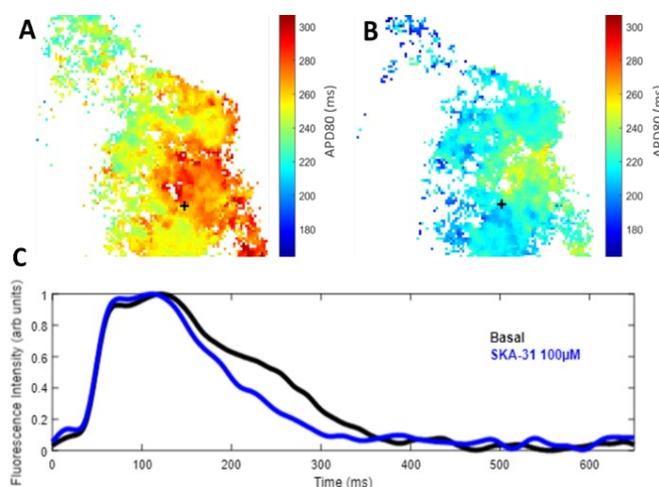


Figura 2. Ejemplo representativo de un mapa de APD en condiciones basales (A) y tras la administración de SKA-31 (B). C) Potencial de acción promedio en condiciones basales y con SKA-31 de los píxeles marcados con + en A) y B).

## REFERENCIAS

- [1]. GU M. et al. Small-conductance Ca<sup>2+</sup>-activated K<sup>+</sup> channels: insights into their roles in cardiovascular disease. *Exp Mol Med*. abril de 2018;50(4):1-7.
- [2]. LANG D. et al. Arrhythmogenic remodeling of  $\beta$ 2 versus  $\beta$ 1 adrenergic signaling in the human failing heart. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. abril de 2015;8(2):409-19.
- [3]. OLIVÁN-VIGUERA A. et al. Minimally invasive system to reliably characterize ventricular electrophysiology from living donors. *Sci Rep*. 17 de noviembre de 2020;10(1):19941.
- [4]. PEREZ-ZABALZA M. et al. Improved Methods for Processing Optical Mapping Signals From Human Left Ventricular Tissues at Baseline and Following Adrenergic Stimulation. En 2020.
- [5]. BONILLA I.M. et al. Calcium-Activated Potassium Current Modulates Ventricular Repolarization in Chronic Heart Failure. *PLOS ONE*. 1 de octubre de 2014;9(10):e108824.