

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

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

CONTEXTO

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más común en todo el mundo. Incluso si la FA no suele poner en peligro la vida, aumenta de 3 a 5 veces el riesgo de accidente cerebrovascular y, finalmente, puede provocar insuficiencia cardíaca. A pesar de la enorme incidencia de la carga de FA, la eficacia de las terapias anti-FA actuales está lejos de ser óptima

La **hiperactividad de la rama parasimpática del sistema nervioso autónomo** se ha relacionado con la aparición de FA paroxística [1] (Acetilcolina (ACh) → acortamiento heterogéneo duración potencial de acción (DPA) = aumento vulnerabilidad a la reentrada [2]).

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].

OBJETIVO

Investigar los efectos individuales y combinados del bloqueo de los canales SK (SKb) y de la estimulación β-adrenérgica para contrarrestar los efectos perjudiciales inducidos por la ACh en la electrofisiología auricular humana, utilizando modelado y simulación *in silico*.

METODOS

Para describir la electrofisiología de las células auriculares humanas se utilizaron tres modelos diferentes que representan una gama de formas fisiológicas de PA:

- Courtemanche [6]
- Grandi [7]
- Skibsbye [8]

Se han construido modelos de células y tejidos que incorporan descripciones de:

- canales SK;
- Estimulación Adrenérgica mediada por Iso;
- Estimulación colinérgica mediada por ACh;

	ACh	Iso	SKb
Grandi	Voigt et al. + Koumi et al.	Grandi et al.	Peñaranda et al.
Courtemanche	Kneller et al. + Bayer et al.	González et al.	Engel et al.
Skibsbye	Voigt et al.	González et al.	Skibsbye et al.

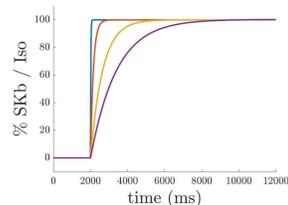
Estado Estacionario

Los efectos de la aplicación de Iso y/o SKb se evaluaron en términos de la **prolongación de la duración del potencial de acción (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 y una concentración de ACh de 0.1 μM.

Efectos Transitorios

Se evaluó la **capacidad de Iso y SKb para terminar un rotor estable** en un modelo de FA colinérgica.

Se simuló concentraciones uniformes de ACh de 0.01 y 0.1 μM. Después de haberse iniciado los rotores, se aplicó progresivamente 1 μM Iso y/o SKb siguiendo diferentes cinéticas de aplicación, como en figura al lado. Las simulaciones se realizaron durante un total de 12 segundos.



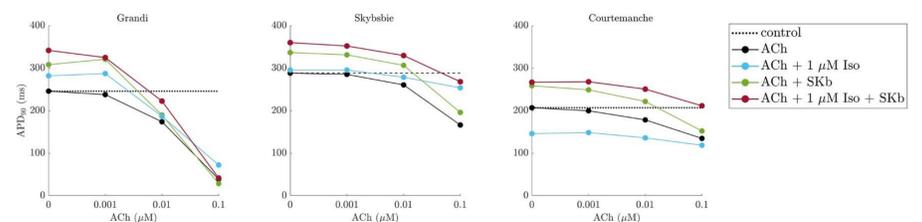
RESULTADOS

Estado Estacionario

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 μM Iso tuvo una respuesta variable dependiendo de la forma del PA.

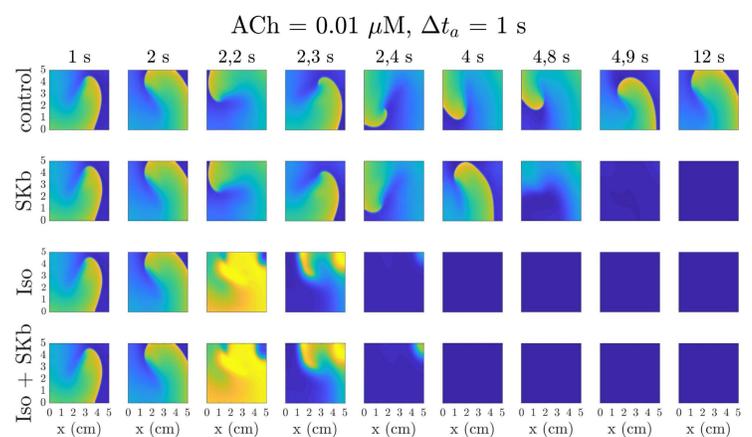
La combinación de SKb e Iso fue en todos los casos capaz de llevar DPA a niveles basales, revirtiendo entre 82% y 120% el acortamiento de DPA inducido por 0.01 μM ACh. Con 0.1 μM ACh pudo revertir entre 80% y 102% en el modelo Skibsbye y Courtemanche, pero no tuvo efectos en el modelo de Grandi:



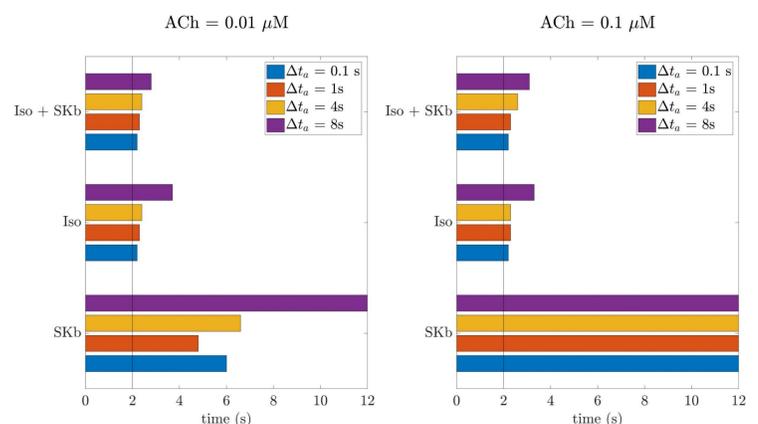
A nivel tisular, la combinación de SKb e Iso resultó capaz de revertir notablemente el acortamiento del DPA mediado por ACh, aumentando así la longitud de onda y por tanto requiriendo mayores dimensiones para la reentrada, lo que contribuye a reducir la vulnerabilidad a la FA.

Efectos Transitorios

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.

[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] SKIBSBYE, 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. ISSN 1045-3873.
 [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] COURTEMACHE, 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 Ca²⁺ Model: Sinus Rhythm and Chronic Atrial Fibrillation. *Circ Res.*, vol.109, no. 9, pp. 1055–1066, xx. 2011.
 [8] SKIBSBYE, 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.