

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^{1,4}, Esther Pueyo^{1,2,5}

¹ Biomedical Signal Interpretation and Computational Simulation (BSICoS)
Instituto de Investigación en Ingeniería de Aragón (I3A) e Instituto de Investigación Sanitaria (IIS) Aragón
Universidad de Zaragoza, Mariano Esquillor s/n, 50018, Zaragoza, España
Tel. +34-976762707, e-mail: lgmendivil@unizar.es

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)

Resumen

La **edad** es un factor de **riesgo arrítmico** que, en especies animales, está asociado a la remodelación del colágeno. En este trabajo caracterizamos la **dinámica tisular del colágeno** asociada a la edad en el ventrículo izquierdo humano y utilizamos estos resultados para **simular** su efecto sobre la **generación de arritmias ventriculares**.

Objetivo

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-arrítmico. Además, hay un aumento de agregados lipoproteicos, lipofuscina, como consecuencia y causa del declive en la proteostasis celular, que afecta a la función celular y además se considera un marcador de envejecimiento biológico (Kakimoto et al 2019). A diferencia de otras especies, el remodelado en el ventrículo izquierdo asociado a la edad apenas está estudiado en humanos.

Nuestro objetivo es estudiar la dinámica del colágeno asociado al envejecimiento del ventrículo izquierdo en humanos y cerdos en base a la edad cronológica y al marcador biológico de acumulación de lipofuscina, ya que la edad biológica puede representar de manera

más precisa el estado del corazón que la edad cronológica (Ramos-Marquès 2021). Además, mediante la integración de estos resultados en modelos *in silico* bidimensionales de electrofisiología queremos evaluar el papel de la cantidad y distribución espacial de colágeno como indicadores de riesgo de sufrir arritmias cardíacas.

Materiales y métodos

Utilizando la técnica de microscopía de Generación de Segundo Harmónico sin tinción y métodos de procesado de imagen hemos caracterizado el contenido, agregación y distribución espacial del colágeno en el ventrículo izquierdo en cerdos jóvenes, adultos y viejos y también en muestras de donantes vivos de 49 a 81 años (Oliván-Viguera 2020). Además, basándonos en los resultados del análisis de nuestros datos experimentales de donantes humanos hemos construido modelos computacionales paciente-específicos de electrofisiología ventricular para ver el efecto que la cantidad y la distribución del colágeno tienen en la generación de arritmias. Esta proarrítmicidad se ha medido mediante la ventana de vulnerabilidad definida como el intervalo de tiempo en el que si se produce un estímulo prematuro puede dar lugar a la generación de arritmias por reentrada. Para estudiar el efecto de la distribución hemos simulado fibrosis intersticial de tipo parcheada, basada en la distribución observada en los pacientes, y difusa, definida a partir de una distribución uniforme en el tejido. En ambas distribuciones se han simulado

cinco porcentajes distintos de colágeno basándonos en los datos observados experimentalmente.

Resultados

El contenido, agregación y distribución espacial del colágeno aumentaron al comparar cerdos adultos o ancianos con jóvenes, pero no al comparar individuos adultos y viejos tanto en cerdo como en humano. Los tres parámetros del colágeno (cantidad, agregación y distribución espacial) de los donantes correlacionaron fuertemente con el marcador biológico de acumulación de lipofuscina. En las simulaciones, se observó un aumento del riesgo arrítmico al incrementar la cantidad de colágeno. Además, para la fibrosis intersticial parcheada se observó una gran variabilidad entre los tejidos, destacando no sólo el efecto de la cantidad de colágeno, sino también de su distribución en la vulnerabilidad a sufrir arritmias. Las diferencias observadas entre fibrosis intersticial parcheada y difusa, incluso para mismos porcentajes de colágeno, resalta el valor de realizar simulaciones paciente-específicas (García-Mendivil 2022).

Conclusiones

Hemos caracterizado los cambios asociados a la edad en la deposición del colágeno en el ventrículo

izquierdo humano y sus implicaciones en el desarrollo de arritmias ventriculares. Mediante la construcción de modelos paciente-específicos de electrofisiología del tejido ventricular, hemos comprobado que la cantidad y organización espacial de la fibrosis modulan la vulnerabilidad a sufrir arritmias y que la distribución debe tenerse en cuenta para la evaluación del riesgo de sufrir arritmias cardíacas. Además, la consistencia entre los resultados observados en cerdos y humanos justifica el uso del cerdo como un modelo relevante para estudiar la dinámica del colágeno ventricular asociado al envejecimiento natural.

REFERENCIAS

- [1]. KAKIMOTO Y. *et al.* Myocardial lipofuscin accumulation in ageing and sudden cardiac death. *Sci Rep* 9, 3304 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-40250-0>
- [2]. 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
- [3]. OLIVÁN-VIGUERA A. *et al.* Minimally invasive system to reliably characterize ventricular electrophysiology from living donors. *Sci Rep.* 2020 Nov 17;10(1):19941. doi: 10.1038/s41598-020-77076-0.
- [4]. 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. doi: 10.1016/j.isci.2022.103822.

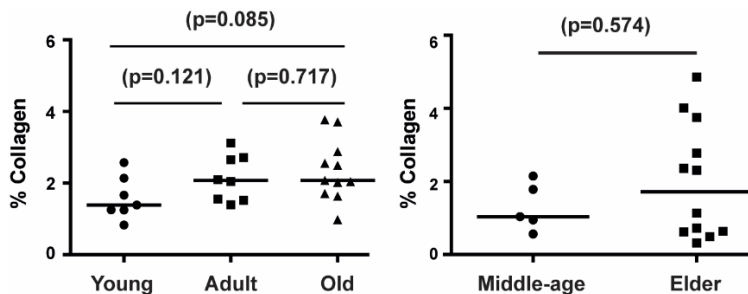


Fig 1. Cantidad de colágeno en cerdos (izquierda) y humanos (derecha) según la edad cronológica.

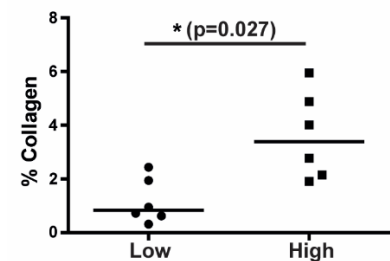


Fig 2. Cantidad de colágeno en humanos según la acumulación de lipofuscina.

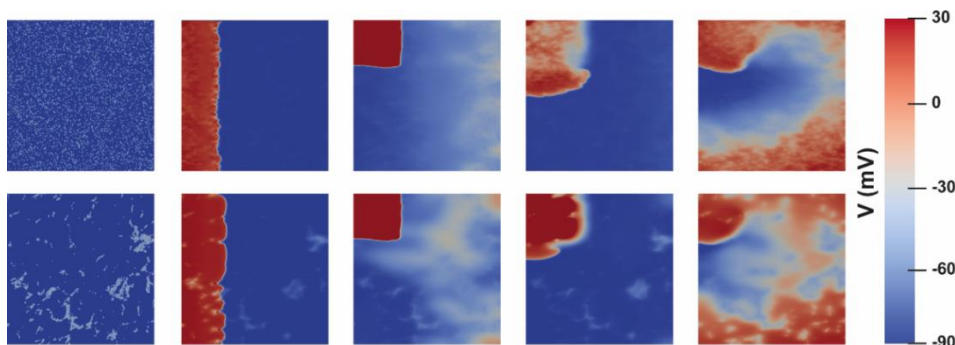


Fig 3. Análisis del efecto del contenido y distribución de colágeno en la generación de arritmias.