

La endotelina-1 aumenta la heterogeneidad de la repolarización ventricular en cerdos con infarto crónico de miocardio

Alba Pérez-Martínez¹, Aida Oliván-Viguera^{1,2}, Esther Pueyo^{1,2}

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: perezma@unizar.es

²Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER)

Resumen

Hemos comprobado mediante mapeo óptico que la respuesta electrofisiológica a la endotelina-1 (ET-1) del miocardio ventricular se ve alterada según la cercanía a las zonas afectadas por infarto de miocardio crónico. Estas diferencias electrofisiológicas no se observan en ventrículos sanos.

Introducción

La endotelina-1 (ET-1) es un péptido vasoconstrictor secretado por células endoteliales, fibroblastos y cardiomiocitos. Está relacionada con numerosos procesos como el estrés oxidativo, la apoptosis y el remodelado ventricular asociados a la insuficiencia cardíaca o la cardiopatía isquémica. Se ha demostrado que la ET-1 influye en la electrofisiología cardíaca modulando las corrientes de calcio y potasio y que contribuye a la arritmogénesis y muerte súbita (1).

En concreto la ET-1 juega un papel relevante durante las distintas fases del infarto del miocardio. A nivel agudo, se ha descrito su papel en la necrosis y arritmogénesis. A nivel crónico, se ha relacionado la ET-1 con el remodelado ventricular y el aumento en la fibrosis (2).

En este trabajo se ha realizado un estudio electrofisiológico de la respuesta a ET-1 en un modelo porcino de infarto de miocardio crónico. Se han comparado las zonas infartadas y las no afectadas, así como las zonas equivalentes en controles sanos, en láminas vivas de tejido ventricular como modelo altamente representativo que mantiene la arquitectura tridimensional y multicelularidad del tejido cardíaco.

Materiales y métodos

Obtención de tejido cardíaco. Se tomaron bloques transmurales de corazones de 7 cerdos (*Sus scrofa*

domesticus) de entre 18 y 22 semanas de edad (70-120 kg) proporcionados por el Servicio de Cirugía Experimental del Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. De los 7 cerdos, 4 se usaron como controles y a otros 3 se les produjo un infarto en la región anteroapical por oclusión temporal de la arteria coronaria descendente anterior, entre 8 y 12 semanas previo al sacrificio y toma de muestras. A los animales se les perfundió el corazón con una disolución cardioplégica bajo anestesia profunda con propofol y sevofurano inhalado y fueron sacrificados. Los corazones se mantuvieron en cardioplegia fría desde la extracción hasta su transporte al laboratorio. Todos los experimentos fueron aprobados por el Comité de Ética local y cumplieron con las directrices de la directiva 2016/3/EU del Parlamento Europeo sobre la protección de los animales usados para fines de experimentación.

Preparación de los cortes de tejido y mapeo óptico. Los cortes de tejido se realizaron siguiendo el protocolo descrito en (3). Brevemente, con un vibratomo de alta precisión (Leica VT1200S, Leica Microsystems), se obtuvieron cortes de 350 μm de grosor a partir de bloques transmurales de 3.5x3.5 cm^2 o 1.5x1.5 cm^2 . Estos bloques se tomaron de zonas bordeando el infarto, cercanas al infarto y alejadas del infarto en los cerdos infartados y de las zonas equivalentes en los cerdos control. Para las medidas de potencial transmembrana mediante la técnica de mapeo óptico se tiñeron las láminas de tejido con RH237 junto con blebistatina. Se realizaron registros de 20 s a distintas frecuencias de estimulación (0.5, 1 y 2 Hz) para determinar la duración del AP (APD) al 80% de repolarización, en situación basal y tras 10' de la adición de ET-1.

Procesado de señal y análisis estadístico. El procesado de las señales de mapeo óptico se realizó según lo descrito en (4). Brevemente, el cálculo del APD se realizó aplicando un filtro espacio-temporal adaptativo Gaussiano seguido de otro paso-alto temporal para eliminar la línea de base, un

promediado temporal de cada AP y la eliminación de señales con baja relación señal a ruido.

Los valores en las gráficas de duración de APD se presentan como mediana y rango intercuartílico. Se utiliza la notación n/N para denotar n láminas de tejido de N muestras. Los efectos de la adición de ET-1 se evaluaron mediante el test de Mann Whitney. Un p-valor < 0.05 se tomó como estadísticamente significativo.

Resultados

La administración de ET-1 en las láminas de corazones control prolonga la duración del AP (Figura 2A), sin diferencias significativas en la respuesta a ET-1 entre las distintas zonas del ventrículo izquierdo (Figura 1A): A (n/N= 6/4, 10% prolongación), en la base, cerca de la arteria descendente anterior izquierda (DAI), B (n/N= 6/4, 26% prolongación), en la base, cerca de la arteria circunfleja izquierda (CxI), C (n/N= 6/4, 12% prolongación), en el centro, cerca de la arteria DAI y D (n/N= 8/4, 7% prolongación) en el centro, cerca de la CxI.

En los corazones infartados (Figura 1B), ET-1 aumentó el APD a todas las frecuencias en la zona alejada del infarto, con una prolongación media de 30.5%, 32%, 26.2% a 0.5, 1 y 2 Hz respectivamente, n/N=7/3. Sin embargo, esta prolongación fue mucho menor en las zonas cercana (prolongación media de APD de 3.3%, 4.9% y 10.7%, n/N=5/3) o bordeando al infarto (7%, 4% y 3.6%, n/N=5/3) (Figura 2B-D).

Discusión y conclusiones

En cerdos con infarto de miocardio establecido, la ET-1 induce la prolongación del APD en la zona alejada del infarto a todas las frecuencias de estimulación. Este efecto se ve reducido en las zonas cercana y bordeando al infarto. Las diferencias en la respuesta a ET-1 incrementan la dispersión en la repolarización ventricular en tejido con remodelado inducido por el infarto, lo que podría contribuir a una mayor vulnerabilidad a la aparición de arritmias.

REFERENCIAS

- Perbellini F, Watson SA, Bardi I, Terracciano CM. Heterocellularity and Cellular Cross-Talk in the Cardiovascular System. *Front Cardiovasc Med.* 2018; 5:1-11
- Kolettis TM, Barton M, Langleben D, Matsumura Y. Endothelin in Coronary Artery Disease and Myocardial Infarction. *Cardiol Rev.* 2013;21(5):249-56.

Figuras / leyendas

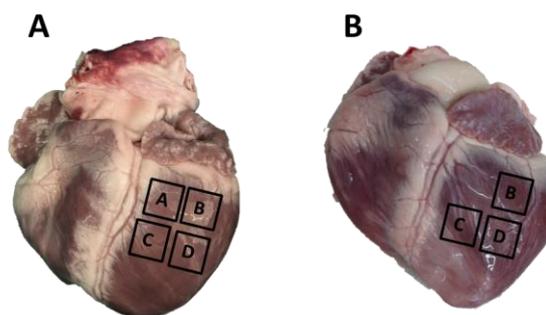


Figura 1. Zonas estudiadas en A) ventrículo sano, y B) ventrículo con remodelado producido por infarto de miocardio.

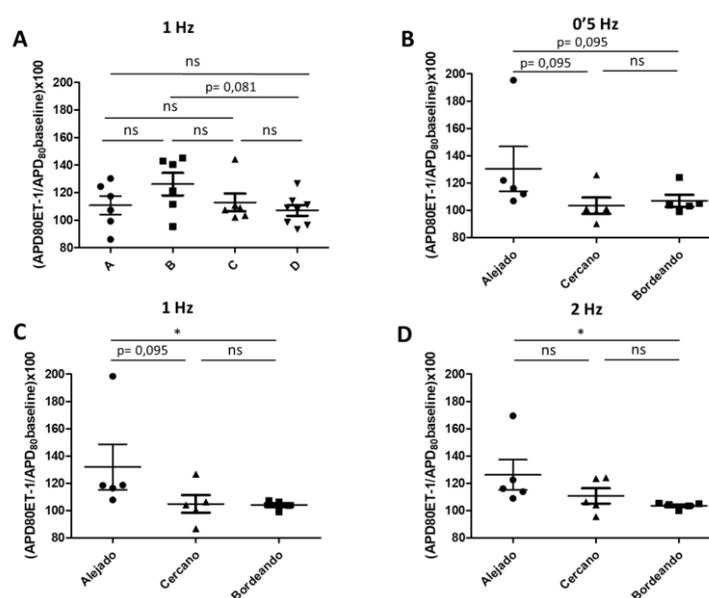


Figura 2. Efecto de la adición de ET-1 respecto a valores basales en las zonas estudiadas de ventrículos sanos (panel A) y ventrículos con infarto de miocardio a 0.5 Hz (B), 1 Hz (C) y 2 Hz (D) de frecuencia de estimulación.

- Oliván-Viguera A, Pérez-Zabalza M, García-Mendivil L, Mountris KA, Orós-Rodrigo S, Ramos-Marquès E, et al. Minimally invasive system to reliably characterize ventricular electrophysiology from living donors. *Sci Rep.* 17 de noviembre de 2020;10(1):19941.
- Perez-Zabalza M, Diez E, Rhyins J, Mountris K, Vallejo-Gil J, Fresneda-Roldán P, et al. Improved Methods for Processing Optical Mapping Signals From Human Left Ventricular Tissues at Baseline and Following Adrenergic Stimulation. *En* 2020.

