

Desarrollo de nuevos modelos computacionales humanos para evaluar la cardiotoxicidad farmacológica asociada a la edad

Elisa Garrido-Huésca^{1,2}, Laura Ordovás^{1,2,4}, Esther Pueyo^{1,2,3}

¹ Biomedical Signal Interpretation and Computational Simulation (BSICoS),
Instituto de Investigación en Ingeniería de Aragón (I3A)

Universidad de Zaragoza, Mariano Esquillor s/n, 50018, Zaragoza, Spain.

Tel. +34-876 55 43 32, e-mail: elisagarrido18@unizar.es

² BSICoS, ISS Aragón, 50009, Zaragoza, Spain.

³ Centro de Investigación Biomédica en Red de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN).

⁴ Fundación ARAID, Gobierno de Aragón, 50018, Zaragoza, Spain.

Resumen

Para reducir el impacto del fracaso farmacológico debido a arritmias inesperadas, se apuesta por el uso temprano de modelos humanos. La edad, factor proarrítmico, está todavía desatendido en estas iniciativas. Aquí generamos modelos computacionales de electrofisiología cardiaca humana que consideran sus efectos para mejorar la estratificación del riesgo arrítmico farmacológico.

Introduction

Una de las principales causas de interrupción del desarrollo de fármacos es el efecto tóxico inesperado a nivel del corazón, especialmente la aparición de arritmias. Para acotar este problema, la americana “Food and Drugs Administration” (FDA) promueve en su “Comprehensive *In Vitro* Proarrhythmia Assay” (CiPA) la utilización de modelos humanos *in silico* junto a los ensayos preclínicos de seguridad de forma que la aparición de **arritmias inducidas por fármacos** sea detectada de forma temprana.

Se sabe que la **edad** es un importante factor de riesgo para la aparición de arritmias y la población anciana es la principal consumidora de fármacos. A pesar de ello, los modelos actuales no tienen en cuenta el remodelado de canales iónicos y/o estructural que acompañan al envejecimiento.

El objetivo de este estudio es la creación de modelos *in silico* de la electrofisiología ventricular humana a nivel celular que permitan la estratificación de riesgo de aparición de arritmias en función de la edad. Ello permitiría optimizar los ensayos de seguridad farmacológica en fases tempranas del desarrollo de nuevos compuestos.

Métodos

Empleando como base el modelo de potencial de acción (PA) ventricular humano ORd¹, se generó una

población de 10.000 modelos variando el valor de las conductancias de diferentes corrientes iónicas implicadas en el PA: INa, INaL, Ito, ICa, IKr, IKs, IK1, INCX, IPCa e INaK. Esta población se calibró mediante datos experimentales², obteniendo una población de 943 modelos que representan la variabilidad interindividual de la **población adulta (A)**.

Posteriormente, se emplearon datos extraídos de un análisis transcriptómico de los efectos de la edad³ y se incluyeron dichos efectos en la modulación de los canales iónicos de los modelos computacionales desarrollados.

Los efectos de la edad se han aplicado considerando la **edad cronológica (EC)** y dos marcadores de **edad biológica: BioE**, basada en el nivel de expresión de *CDKN2A* (marcador de senescencia celular) y **AppE**, basada en una combinación de cerca de 3000 genes relacionados con la edad. Para cada una de las cuatro poblaciones (A, EC, BioE y AppE) se realizaron simulaciones de fármacos utilizando como dosis 25 veces la concentración libre en plasma⁴.

Resultados

Para cada fármaco, se ha evaluado el porcentaje de modelos de cada población en los que se observan efectos arritmogénicos (Figura 1), viéndose cómo en ningún caso las anomalías son mayores en la población anciana EC que en la población A. Sin embargo, al realizar el análisis en las poblaciones envejecidas por edad biológica (BioE y AppE), todos los fármacos de riesgo bajo menos uno (diltiazem) presentaron un porcentaje de eventos arrítmicos más elevado en BioE y AppE que en A o en EC. Fármacos de riesgo intermedio, como la cisaprida, dan lugar a un porcentaje de eventos arrítmicos en BioE y AppE comparable a los producidos en la población A por fármacos clasificados de alto riesgo.

Considerando aquellos modelos en los que no se observaron efectos arrítmicos, se estudió el cambio inducido por los fármacos sobre marcadores derivados del PA como su duración (APD_{90}), su valor de pico (V_{max}) y su forma (Tr). En todos los casos, el cambio fue más acentuado en las poblaciones envejecidas según la edad biológica (BioE y AppE) que en la población envejecida según EC (Figura 2).

Conclusiones

Los fármacos considerados de riesgo medio pueden provocar en ancianos un porcentaje similar de eventos arrítmicos a los provocados por fármacos de riesgo alto en adultos.

La edad biológica explica mejor el diferente efecto de fármacos en ancianos y adultos que la edad cronológica.

La inclusión de los efectos del remodelado inducido por la edad en los modelos computacionales cardiacos a partir del análisis de datos experimentales podría llevar a una detección temprana del posible efecto cardiotoxico de nuevos fármacos, pudiendo nuestros modelos ayudar en la estratificación de riesgo.

REFERENCIAS

- [1]. O'HARA, T., VIRÁG, L., VARRÓ, A. and RUDY, Y. Simulation of the undiseased human cardiac ventricular action potential: Model formulation and experimental validation. *PLoS Computational Biology*. 2011, 7 (5). Available from doi: 10.1371/journal.pcbi.1002061.
- [2]. BRITTON, OJ., BUENO-OROVIO, A., VIRÁG, L., VARRÓ, A. and RODRIGUEZ, B. The electrogenic Na^+/K^+ pump is a key determinant of repolarization abnormality susceptibility in human ventricular cardiomyocytes: A population-based simulation study. *Frontiers in Physiology*. 2017, 8(MAY):1–13. Available from doi: 10.3389/fphys.2017.00278.

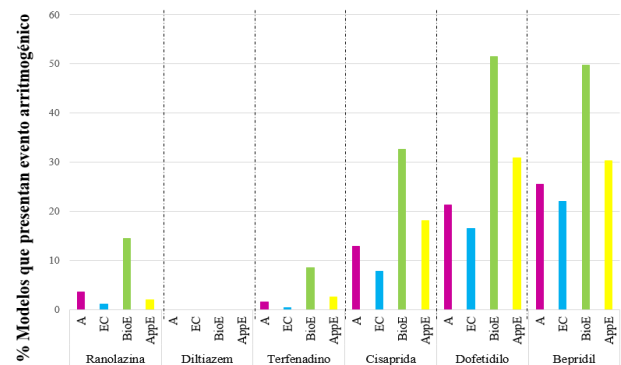


Figura 1: Porcentaje de modelos que presentan eventos arritmogénicos para cada población y fármaco simulado.

- [3]. RAMOS-MARQUÈS, E., GARCÍA-MENDÍVIL, L., PÉREZ-ZABALZA, M., SANTANDER-BADULES, H., SRINIVASAN, S., OLIVEROS, JC., TORRES-PÉREZ, R., CEBOLLADA, A., VALLEJO-GIL, JM., FRESNEDA-ROLDÁN, PC., FAÑANÁS-MASTRAL, J., VÁZQUEZ-SANCHO, M., MATAMALA-ADELL, M., SORRIBAS-BERJÓN, JF., BELLIDO-MORALES, JA., MANCIBÓN-SIERRA, FJ., VACA-NÚÑEZ, AS., BALLESTER-CUENCA, C., JIMÉNEZ-NAVARRO, M., VILLAESCUSA, JM., GARRIDO-HUÉSCAR, E., SEGOVIA-ROLDÁN, M., OLIVÁN-VIGUERA, A., GÓMEZ-GONZÁLEZ, C., MUÑIZ, G., DIEZ, E., ORDOVÁS, L. and PUEYO, E. Chronological and biological aging of the human left ventricular myocardium: Analysis of microRNAs contribution. *Aging Cell*. 2021, 20(7):1–16. Available from doi: 10.1111/accel.13383.
- [4]. LI, Z., DUTTA, S., SHENG, J., TRAN, PN., WU, W., CHANG, K., MDLULI, T., STRAUSS, DG. and COLATSKY, T. Improving the in silico assessment of proarrhythmia risk by combining hERG (Human Ether-à-go-go-Related Gene) channel-drug binding kinetics and multichannel pharmacology. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2017, 10(2)1–12. DOI 10.1161/CIRCEP.116.004628.

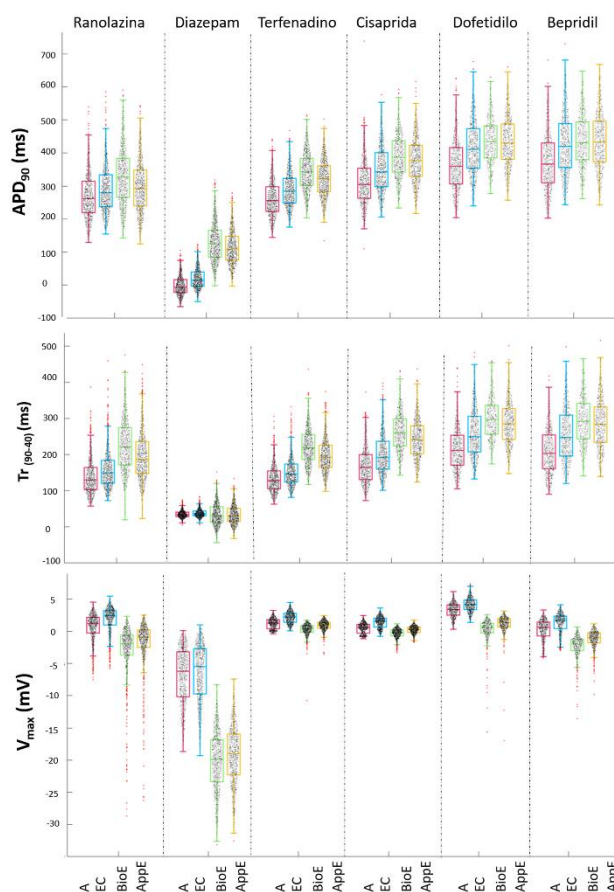


Figura 2: Marcadores derivados del PA en cada población. Diferencia entre el valor del marcador al simular el efecto del fármaco y su valor basal.