

# Investigación in silico sobre el papel de los canales SK en miocitos ventriculares de pacientes con insuficiencia cardiaca

Marta Gómez<sup>1,2</sup>, Jesús Carro<sup>1,2</sup>, Violeta Monasterio<sup>1,2</sup>, Esther Pueyo<sup>1,3</sup>



<sup>1</sup>Biomedical Signal Interpretation & Computational Simulation (BSiCoS)  
<sup>2</sup>Universidad San Jorge, <sup>3</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER)  
 e-mail: magomez@usj.es



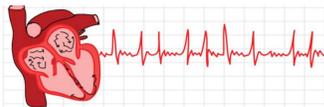
## INTRODUCCIÓN

Estudios recientes con miocitos ventriculares han mostrado que el bloqueo de los canales SK (canales de potasio activados por calcio de baja conductancia alrededor de 10 pS) tiene efectos notables en la repolarización ventricular en condiciones patológicas [1].

En particular, en condiciones de insuficiencia cardiaca (IC), se ha observado experimentalmente que el bloqueo de los canales SK produce una prolongación de la duración del potencial de acción (APD) ventricular.

La actividad de los canales SK en condiciones patológicas podría ser una respuesta fisiológica adaptativa para acortar el APD ante una reserva de repolarización reducida [2].

Sin embargo, no se conoce con exactitud en qué situaciones el efecto de estos canales puede ser proarrítmico o antiarrítmico.



## OBJETIVO DEL ESTUDIO

Analizar la contribución de los canales SK en la repolarización ventricular en miocitos humanos con insuficiencia cardiaca.

Ampliar y validar mediante simulaciones in silico un modelo matemático celular de IC [3], incorporando la formulación para la corriente generada por los canales SK,  $I_{SK}$ .

## MÉTODOS

### Modelo de miocito humano

- Base para este estudio: modelo de O'Hara [4] para IC [5].
- Modificación: inclusión de  $I_{SK}$  según formulación propuesta en [6].
- Valores de los parámetros de la ecuación  $I_{SK}$ :  $\tau_0 = 4 \text{ ms}$ ,  $\tau_1 = 20 \text{ ms}$ ,  $n = 3,14$  y  $K_d = 0,000345 \text{ mM}$  según experimentos [6,7].

$$\begin{cases} I_{SK} = G_{SK} x_{SK} (V - E_K) \\ \frac{dx_{SK}}{dt} = \frac{x_{SK,\infty} - x_{SK}}{\tau_{SK}} \\ x_{SK,\infty} = \frac{1}{1 + (K_d/Ca_{ss})^n} \\ \tau_{SK} = \tau_0 + \frac{\tau_1}{1 + (Ca_{ss}/0.1)} \end{cases}$$

### Ajuste de la conductancia

La conductancia máxima  $G_{SK}$  se ajustó de forma que el modelo reprodujera la prolongación experimental del potencial de acción producida por el bloqueo de  $I_{SK}$  [1].

**Datos experimentales:** APD<sub>50</sub> y APD<sub>90</sub> en células ventriculares del miocardio medio de 7 pacientes con IC, con y sin bloqueo de  $I_{SK}$  a 1 y 2 Hz.

Los **datos de referencia para el ajuste** se calcularon a partir de los valores experimentales como:

$$R = \frac{APD_{con\ bloqueo} - APD_{sin\ bloqueo}}{APD_{sin\ bloqueo}} \times 100$$

El valor óptimo de  $G_{SK}$  se calculó siguiendo la misma metodología de ajuste que en trabajos previos [8].

### Simulaciones:

- Simulaciones realizadas con el simulador de electrofisiología cardiaca DENIS [9].
- Pulsos monofásicos de amplitud  $-80 \mu\text{A}/\mu\text{F}$ .
- Se estimuló el modelo durante 20 ciclos después de alcanzar el estado estacionario.

Para el valor óptimo de  $G_{SK}$  y para condiciones de bloqueo completo ( $G_{SK}=0$ ) se llevaron a cabo simulaciones de 0.5 a 2 Hz en pasos de 0.1 Hz.

### Análisis de sensibilidad

Se llevó a cabo un análisis de sensibilidad variando las conductancias iónicas del modelo un 5% y un 10% para caracterizar la aparición de EADs a 0.5 Hz, con y sin bloqueo de  $I_{SK}$ .

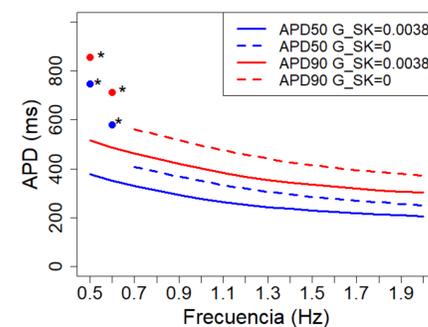
## RESULTADOS

Ajuste de la conductancia:  $G_{SK} = 0,0038 \text{ mS}/\mu\text{F}$

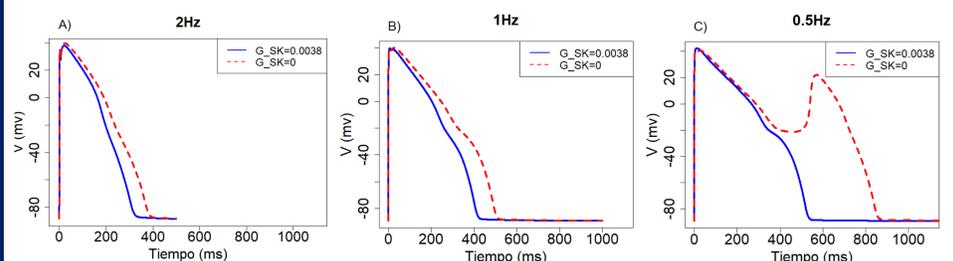
	Simulados	Referencia (R)	Error (%)
APD <sub>50</sub> (1Hz)	27.27	26.43	0.84
APD <sub>50</sub> (2Hz)	19.85	21.22	1.37
APD <sub>90</sub> (1Hz)	21.77	25.26	3.49
APD <sub>90</sub> (2Hz)	20.51	19.21	1.3

Al bloquear la corriente  $I_{SK}$ , se produjo una prolongación del APD<sub>50</sub> y APD<sub>90</sub>, coincidiendo con lo observado experimentalmente para frecuencias de estimulación superiores a 0.7 Hz. Para frecuencias inferiores a 0.7 Hz (\*) el bloqueo simulado condujo a la aparición de EADs.

### Datos simulados



Trazos del potencial de membrana simulados con y sin bloqueo de  $I_{SK}$ :



### Análisis de sensibilidad

- Canales activos:

No se observaron EADs para ninguna frecuencia de estimulación.

- Canales bloqueados:

Se observaron EADs para la mayoría de las variaciones.

	Bloqueo de canales ( $G_{SK}=0$ )			
	-10%	-5%	+5%	+10%
Ito	Red	Red	Red	Red
IKs	Red	Red	Red	Red
IpCa	Red	Red	Red	Red
IKr	Red	Red	Green	Green
IK1	Red	Red	Red	Red
INa	Red	Red	Red	Red
INaL	Red	Green	Green	Green
IKb	Red	Red	Red	Red
Incx	Red	Green	Green	Green
ICaL	Red	Green	Green	Green
INaK	Red	Red	Red	Red
INab	Red	Red	Red	Red
ICab	Red	Red	Red	Red

## CONCLUSIONES

Se propone la extensión de un modelo de miocitos ventriculares humanos con IC añadiendo las ecuaciones de la corriente  $I_{SK}$ .

- La conductancia  $G_{SK}$  se ha ajustado de forma que el modelo reproduzca la prolongación experimental del APD<sub>50</sub> y APD<sub>90</sub> producida por el bloqueo de los canales SK a frecuencias de estimulación de 1 y 2 Hz.
- Los resultados del análisis de sensibilidad son consistentes con las observaciones experimentales [1] y sugieren que la corriente  $I_{SK}$  podría desempeñar un papel relevante en la prevención de EADs a frecuencias bajas de estimulación. Esto podría reflejar un efecto antiarrítmico de los canales SK en ventrículos con IC [7].

[1] BONILLA IM. et al. PLoS ONE 2014; 9(10):1-11.  
 [2] GU M. et al. Experimental molecular medicine 2018; 50(4):1-7.  
 [3] MORA, M. T. et al. PLoS ONE 2017, vol.12, no.11.  
 [4] O'HARA et al. PLoS Computational Biology 2011;7(5).  
 [5] GOMEZ JF. et al. PLoS ONE 2014;9(9).  
 [6] LANDAW J. et al. Heart Rhythm 2020;17(9):1582-1590.  
 [7] CHANG et al. Journal of the American Heart Association 2013;2(1):1-9.  
 [8] GOMEZ M. et al. Congreso Anual de la Sociedad de Ingeniería Biomédica (CASEIB), Madrid, 2021, pp. 115-118.  
 [9] MONASTERIO V. et al. PLoS ONE 2018;13(10)