



## 5027-2. CARDIOTOXICIDAD FARMACOLÓGICA Y VARIABILIDAD GENÉTICA Y ANATÓMICA: PREDICCIONES DE POBLACIONES DE MODELOS *IN SILICO*

Ana María Sánchez de la Nava<sup>1</sup>, Alejandro Liberos Mascarell<sup>1</sup>, Ismael Hernández-Romero<sup>1</sup>, María de la Salud Guillém<sup>2</sup>, Felipe Atienza<sup>1</sup>, Francisco Fernández-Avilés<sup>1</sup> y Andreu Climent<sup>1</sup>, del <sup>1</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón, IiSGM, CIBERCV, Madrid y <sup>2</sup>ITACA, Universidad Politécnica de Valencia, Valencia.

### Resumen

**Introducción y objetivos:** Los estudios de toxicidad farmacológica identifican el efecto nocivo de los fármacos durante las fases tempranas de desarrollo de nuevos fármacos. Sin embargo, los modelos de investigación *in vitro* y preclínicos presentan importantes limitaciones debidos a su reducida capacidad para analizar la alta variabilidad genética y anatómica presente en la población. El objetivo de este estudio es evaluar la potencial utilidad de poblaciones de modelos matemáticos como predictores del riesgo cardiotoxico de compuestos farmacológicos.

**Métodos:** Se simularon 127 modelos matemáticos de tejido auricular que representaban la variabilidad en la expresión genética de 9 canales iónicos. Cada modelo se simuló en 2 tejidos de área variable (normal: 15 cm<sup>2</sup>, dilatada: 20 cm<sup>2</sup>). En cada modelo se realizó un protocolo de inducción de reentradas mediante el protocolo S1S2 durante condiciones basales y bajo el efecto del isoproterenol (5 μM). Se utilizó el isoproterenol como fármaco con efectos cardiacos conocidos para evaluar el grado de sensibilidad del método. Se evaluó el efecto proarrítmico y antiarrítmico del fármaco incluyendo el tiempo del mantenimiento de la fibrilación. Se analizó la relación entre la variabilidad genética y el potencial efecto cardiotoxico de fármaco mediante un análisis de correlación canónica (CCA).

**Resultados:** La aurícula dilatada demostró presentar un mayor número de modelos con la arritmia inducida (normal: 80 modelos, dilatada: 88 modelos) con mayor tiempo medio de mantenimiento (normal: 394 ms, dilatada: 681 ms). Como cabía esperar, el efecto del isoproterenol fue mayoritariamente proarrítmico, aumentando el tiempo de mantenimiento en ambos tamaños. Sin embargo, se observaron 56 modelos en la aurícula normal y 42 en la dilatada en los que el isoproterenol tuvo efecto antiarrítmico (figura). El análisis de CCA demostró que el balance entre las conductividades de los canales iónicos de sodio y calcio permitían prever el efecto proarrítmico o antiarrítmico del fármaco.



**Conclusiones:** Se propone una nueva metodología para la identificación de toxicidad farmacológica *in silico*, incluyendo la variabilidad entre pacientes, sentando las bases para el desarrollo de fármacos y la medicina de precisión.