



4015-5. ANÁLISIS MICROSCÓPICO DE LOS MECANISMOS DE REENTRADA EN CULTIVOS DE CARDIOMIOCITOS HUMANOS

Andreu Martínez Climent¹, Nuria Montserrat², Ismael Hernández¹, María S. Guillem³, María Eugenia Fernández¹, Felipe Atienza¹, Juan Carlos Izpisua¹ y Francisco Fernández-Avilés¹ del ¹Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, ²Institut d'Investigacions Biomèdiques de Barcelona. IIBB-CSIC, Barcelona y ³Universitat Politècnica de València.

Resumen

Introducción y objetivos: Los rotores se han propuesto como uno de los principales actores en el mantenimiento tanto de la fibrilación auricular como ventricular, sin embargo el limitado conocimiento sobre los mecanismos que gobiernan estas reentradas dificulta el desarrollo de tratamientos antiarrítmicos efectivos. En el presente estudio analizamos a nivel microscópico el comportamiento del centro de los rotores.

Métodos: Mediante la utilización de un nuevo sistema de mapeo óptico capaz de registrar la actividad de voltaje y calcio en áreas microscópicas (e.g. $500 \times 500 \mu\text{m}$), se evaluaron las propiedades electrofisiológicas de reentradas en cultivos de cardiomiocitos humanos diferenciados a partir de células pluripotenciales inducidas (iPS). Para cada cultivo se identificó el rotor dominante y se analizaron sus características (i.e. anatómico frente a funcional, frecuencia dominante de activación [FD]). Además se estudió la respuesta de cada rotor a la administración de verapamilo.

Resultados: En todos los cultivos analizados se identificó macroscópicamente un proceso de reentrada que mantenía la fibrilación. El análisis microscópico mostró dos tipos de reentradas: (1) en el 73% de los rotores analizados ($N = 11$) se identificó un obstáculo estructural alrededor del cual giraba de forma estable el frente de onda; (2) en el resto (27%) la reentrada se consideró funcional dado que el centro del rotor se movía a medida que el frente de onda iba encontrando una región excitable, sin detectarse obstáculo anatómico alguno. En la figura adjunta se muestran los mapas de isócronas de dos ejemplos representativos. Los rotores anatómicos mostraron una menor FD que los rotores funcionales (i.e. $1,10 \pm 0,21$ frente a $2,51 \pm 0,19$ Hz, $p = 0,01$). La administración de Verapamilo provocó efectos opuestos en ambos grupos: incremento de la FD en los rotores anatómicos en un $14 \pm 3,7\%$ frente a una reducción del $10,9 \pm 7,8\%$ en los funcionales ($p = 0,05$).



Isocronas reentrada anatómica y funcional.

Conclusiones: El mapeo óptico de cultivos de cardiomiocitos humanos diferenciados a partir de células iPS permite identificar dos sustratos responsables del mantenimiento de los procesos fibrilatorios (i.e. reentradas alrededor de micro-obstáculos y reentradas funcionales), que mostraron características electrofisiológicas y respuesta farmacológica diferenciales.