

Resumen

Las enfermedades cardiovasculares siguen siendo la principal causa de muerte en Europa. Las arritmias cardíacas son una causa importante de muerte súbita, pero sus mecanismos son complejos. Esto denota la importancia de su estudio y prevención. La investigación sobre electrofisiología cardíaca ha demostrado que las anomalías eléctricas causadas por mutaciones que afectan a canales cardíacos pueden desencadenar arritmias. Sorprendentemente, se ha descubierto una gran variedad de fármacos proarrítmicos, incluidos aquellos que usamos para prevenirlas. Las indicaciones de uso de fármacos actuales intentaron solucionar este problema diseñando una prueba para identificar aquellos fármacos que podían ser peligrosos basado en el bloqueo de un solo canal iónico. El estudio de las interacciones fármaco-canal ha revelado la existencia no sólo de compuestos que bloquean múltiples canales, sino también una gran complejidad en esas interacciones. Esto podría explicar por qué algunos medicamentos pueden mostrar efectos muy diferentes en la misma enfermedad. Existen dos desafíos importantes con respecto a los efectos de los fármacos en la electrofisiología cardíaca. Por un lado, las empresas y entidades reguladoras están buscando una herramienta de alto rendimiento que mejore la detección del potencial proarrítmico durante el desarrollo de fármacos. Por otro lado, los pacientes con anomalías eléctricas a menudo requieren tratamientos personalizados más seguros. Las simulaciones computacionales contienen un poder sin precedentes para abordar fenómenos biofísicos complejos. Deberían ser de utilidad a la hora de determinar las características que definen tanto los efectos beneficiosos como no deseados de los fármacos mediante la reproducción de datos experimentales y clínicos.

En esta tesis doctoral, se han utilizado modelos computacionales y simulaciones para dar respuesta a estos dos desafíos. El estudio de los efectos de los fármacos sobre la actividad cardíaca se dividió en el estudio de su seguridad y de su eficacia, respectivamente. Para dar respuesta al primer desafío, se adoptó un enfoque más amplio y se generó un nuevo biomarcador fácil de usar para la clasificación del potencial proarrítmico de los fármacos utilizando modelos del potencial de acción de células y tejidos cardíacos humanos. Se integró el bloqueo de múltiples canales a través de IC_{50} y el uso de concentraciones terapéuticas con el fin de mejorar el poder predictivo. Luego, se entrenó el biomarcador cuantificando el potencial proarrítmico de 84 fármacos. Los resultados obtenidos sugieren que el biomarcador podría usarse para probar el potencial proarrítmico de nuevos fármacos. Respecto al segundo desafío, se adoptó un enfoque más específico y se buscó mejorar la

terapia de pacientes con anomalías eléctricas cardíacas. Por lo tanto, se creó un modelo detallado de la mutación V411M del canal de sodio, causante del síndrome de QT largo, reproduciendo datos clínicos y experimentales. Se evaluaron los posibles efectos beneficiosos de ranolazina, a la par que se aportó información sobre los mecanismos que impulsan la efectividad de la flecainida. Los resultados obtenidos sugieren que, si bien ambos fármacos mostraron diferentes mecanismos de bloqueo de los canales de sodio, un tratamiento con ranolazina podría ser beneficioso en estos pacientes.