

Gian Carlo Agnoli

Dai cardiomiociti al cuore

*Approccio semplificato
di integrazione funzionale*

In collaborazione con Gian Luigi Agnoli



E. C. M.
Educazione Continua in Medicina

33

Gian Carlo Agnoli

Dai cardiomiociti al cuore
Approccio semplificato di integrazione funzionale

In collaborazione con Gian Luigi Agnoli



© 2023 by CLUEB

Per informazioni sul copyright e il catalogo è possibile consultare il sito della casa editrice
www.clueb.it

Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633.

Le fotocopie effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da CLEARedi, Centro Licenze e Autorizzazioni per le Riproduzioni Editoriali, Corso di Porta Romana 108, 20122 Milano, e-mail autorizzazioni@clearedi.org e sito web www.clearedi.org.



Agnoli, Gian Carlo

Dai cardiomiociti al cuore. Approccio semplificato di integrazione funzionale / Gian Carlo Agnoli. – Bologna : CLUEB, 2023

153 p. ; 24 cm

(E. C. M., Educazione Continua in Medicina ; 33)

ISBN 978-88-491-5771-0

In copertina, Sepolcro delle famiglie de' Liuzzi, nel sott'arco del portico della Chiesa dei SS. Vitale e Agricola, Bologna, voluto da Mondino per lo zio Liuccio [1318].

Retro copertina: l'immagine riprodotta è quella di una cera settecentesca di Anna Morandi Manzolini, conservata nel Museo di Palazzo Poggi.

Clueb
via Marsala, 31 – 40126 Bologna
info@clueb.it – www.clueb.it

INDICE

Prefazione	11
Introduzione	13
Principali abbreviazioni	15
Sezione I	
Caos e frattali	
1.1 Caos.....	21
1.1.1. Vocabolario tecnico.....	21
1.1.2. Dinamiche non lineari. Mappa logistica. Caos.....	22
Mappa logistica come modello non lineare di crescita di una popolazione in tempo discreto	22
Sistemi lineari, sistemi dinamici e comportamento fisiologico.....	25
Variabilità della pressione arteriosa sistemica.....	26
Fluttuazioni del battito cardiaco	26
Interazione simpatico-vagale.....	27
Baroriflesso arterioso.....	28
Fluttuazioni della resistenza vascolare	29
1.2. Frattali	30
1.2.1. Vocabolario tecnico.....	30
1.2.2. Introduzione	30
1.2.3. Dimensione frattale.....	31
Strutture frattali in fisiologia	33
Complessità frattale e complessità caotica: ruoli relativi nella variabilità del battito cardiaco	33
Complessità frattale e caos in relazione con gli stati patologici cardiova- scolari.	34
Bibliografia	35
Sezione II	
Eccitazione e accoppiamento eccitazione-contrazione	
2.1. Eccitazione.....	38

2.1.1. Aspetti propedeutici	38
Modello elettrico di membrana	38
Proprietà conduttive dei canali ionici	40
2.1.2. Potenziale d'azione delle fibre nervose	42
Modello del potenziale d'azione di Hodgkin-Huxley	42
Modello semplificato del potenziale d'azione di FitzHug-Nagumo.....	45
2.1.3. Potenziale d'azione dei miociti ventricolari	46
Morfologia e fasi	46
Varianti regionali del potenziale d'azione dei miociti ventricolari	47
Curva di restituzione della durata del potenziale d'azione.....	48
2.1.4. Modelli del potenziale d'azione dei miociti ventricolari.....	48
Correnti ioniche	49
Ioni calcio e compartimenti del reticolo sarcoplasmatico	51
2.2. Eccitazione-contrazione.....	52
2.2.1. Potenziale d'azione e dinamica cellulare degli ioni calcio	52
Rilascio di ioni calcio calcio-indotto	52
Scambiatore di membrana sodio-calcio (NCX)	52
Ciclo contrazione/rilassamento	54
Adeguamento della produzione di ATP al consumo dovuto al processo di ec- citazione/contrazione.....	55
2.2.2. Modulazione post-traduzionale del processo eccitazione-contrazione.....	58
Proteina chinasi Ca ²⁺ /calmodulina-dipendente II	58
Proteina chinasi A	61
Bibliografia	63
Sezione III	
Otticogenetica	
3.1. Introduzione	66
3.1.1 Aspetti propedeutici	66
3.2. Tecniche di implementazione transgenica	68
3.3. Opsine	70
3.3.1. Opsine eccitatrici/depolarizzanti	70
3.3.2. Proprietà elettrofisiologiche dei canali ChR2	70
3.3.3. Aspetti fisici della stimolazione ottica	71
3.3.4. Simulazione biofisica	71
3.3.5. Opsine inibitrici/iperpolarizzanti	72
3.4. Applicazioni ai cardiomiociti.....	74
3.4.1. Ratto transgenico	74
3.4.2. Prospettive di applicazione clinica	75
Bibliografia	77

Sezione IV

Propagazione dell'eccitamento

4.1. Propagazione e dimensione spaziale miocardica	80
4.1.1. Propagazione in una dimensione (1-D)	80
4.1.2. Propagazione in due dimensioni (2-D)	81
Anisotropia del tessuto	81
Curvatura del fronte d'onda.....	81
4.1.3. Propagazione in tre dimensioni (3-D).....	82
4.1.4. Ulteriori parametri che influenzano la propagazione	82
Lunghezza liminale o minima	82
Ciclo limite	82
Efficacia stimolante del potenziale d'azione	83
4.2. Potenziali postumi.....	84
4.3. Rientri	86
4.3.1. Rientri funzionali e modello del leading circle (o dominante).....	86
4.3.2. Rotori e onde spirali.....	87
4.3.3. Sindromi monogeniche aritmogene	89
Bibliografia	92

Sezione V

Attività meccanica miocardica

5.1. Contrazione miocardica	94
5.1.1. Teoria dello scorrimento dei miofilamenti.....	94
I due tipi di filamenti spessi e sottili non si accorciano durante la contrazione muscolare.....	95
Filamenti sottili.....	95
Filamenti spessi	95
Proprietà della miosina	96
Processo biochimico della contrazione	96
Innesco della contrazione muscolare.....	97
Effettori della contrazione muscolare.....	97
Contrazione del muscolo striato: scheletrico verso miocardico	97
5.1.2. Relazione forza-lunghezza iniziale dei sarcomeri (meccanismo di Frank-Starling)	99
Meccanismo di Frank-Starling	99
Titina come proteina multifunzionale.....	100
5.1.3. Relazione forza-frequenza dell'attività cardiaca	101
Alterazioni funzionali cardiache.....	102
Attivazione del simpatico β -adrenergico e consecutive modificazioni post-traduzionali	102
5.2. Rilassamento miocardico	104
5.2.1. Regolatori fisiologici del rilassamento cardiaco.....	104

Declino dei transitori dello ione calcio	104
Modificazioni post-trasduzionali	105
5.2.2. Velocità di deattivazione dei filamenti sottili	105
Interazioni Ca ²⁺ -complesso troponinico	106
Transizione del filamenti sottili dallo stato attivato allo stato inattivato	106
Modificazioni post-traduzionali	106
5.2.3. Attività ciclica dei ponti trasversi actina-miosina	106
Ponti trasversi	106
Regolatori dell'attività dei ponti trasversi	107
5.2.3. Relazione contrazione-rilassamento	107
Rilassamento e attivazione frequenza-dipendente	107
Rilassamento e attivazione del simpatico β -adrenergico	108
Rilassamento e attivazione lunghezza-dipendente	108
Alterato rilassamento nell'ipertrofia cardiaca patologica	108
Bibliografia	109
Sezione VI	
Insufficienza cardiaca	
6.1. Introduzione	112
6.1.1. Aspetti propedeutici	112
6.2. Disfunzioni dei cardiomiociti	113
6.2.1. Anomalie del potenziale d'azione	113
6.2.2. Alterazioni dell'omeostasi cellulare degli ioni calcio	114
6.2.3. Alterazioni dell'omeostasi cellulare degli ioni sodio	115
6.3. Regolazione/disregolazione post-traduzionale dei canali ionici	116
6.3.1. Proteina chinasi Ca ²⁺ /calmodulina-dipendente II	116
6.3.2. Proteina chinasi A	117
6.3.3. Espressione di vie non fisiologiche calcio-dipendenti con effetti trascrizio- nali	118
6.4. Disfunzione mitocondriale	119
6.4.1. Ruolo fisiologico della regolazione energetica mitocondriale	119
6.4.2. Ruolo fisiologico della regolazione redox mitocondriale	120
6.5. Disfunzione metabolica	122
6.5.1. Metabolismo miocardico nel cuore normale	122
6.5.2. Metabolismo energetico nel cuore insufficiente	123
6.5.3. Insufficienza cardiaca da ischemia miocardica cronica	124
6.6. Formazione del substrato aritmogeno	126
6.6.1. Ipertrofia patologica	126
6.6.2. Fibrosi interstiziale	127
6.6.3. Meccanismi predisponenti alle aritmie ventricolari ipercinetiche	127
6.7. Prospettive terapeutiche	129
6.7.1. Farmaci proposti per la correzione delle anomalie metaboliche	129

6.7.2. Farmaci antiossidanti selettivi dei mitocondri	130
6.7.3. Farmaci antiaritmici e moderatori del rimodellamento cardiaco	132
Ranolazina come bloccante la corrente Na ⁺ tardiva	132
Farmaci che stabilizzano o bloccano la dispersione diastolica di Ca ²⁺ dai canali RYR del RS.....	133
Farmaci Rycal.....	133
Farmaci antiaritmici	134
Farmaci che proteggono la conduttività delle gap junction.....	134
Altri farmaci	134
Bibliografia	135

Sezione VII

Cardiomiopatia ipertrofica ereditaria

7.1. Introduzione	138
7.2. Epidemiologia genetica	139
7.2.1. Test genetici: valore e limiti.....	140
7.3. Fisiopatologia.....	141
7.3.1. Alterazioni elettromeccaniche nel HCM ipertrofico.....	141
7.3.2. Aumento del costo energetico della contrazione miocardica.....	142
Analisi in vitro	142
Analisi in vivo	143
7.3.3. HCM come malattia metabolica	144
7.3.4. Disfunzione microcircolatoria coronarica, ischemia miocardica e rimodellamento da HCM.....	145
7.4. Modelli animali che esprimono le mutazioni geniche di HCM.....	146
7.4.1. Alterazioni funzionali precoci.....	146
7.4.2. Alterazioni pro-fibrotiche.....	147
7.4.3. Evoluzione terminale	147
7.5. Clinica e diagnostica strumentale	148
7.5.1. Stratificazione del rischio	148
Morte improvvisa	148
Insufficienza cardiaca da ECM ostruttivo	149
7.6. Prospettive di terapia medica	150
7.6.1. Terapia genica	150
7.6.2. Terapia farmacologica	151
Ranolazina	151
Perexilina.....	151
Bibliografia	153

Prefazione

Il giorno prima di subire un tragico incidente mentre era a piedi sulla strada per il ritorno a casa, a poche centinaia di metri dalla stessa, mio padre mi aveva telefonato. Non era un fatto comune ricevere una telefonata da parte sua, che, per mancanza di abitudine ed età, non aveva tanta dimestichezza con il cellulare, e, in più, poteva contare sul costante supporto di mia madre, sempre presente al suo fianco.

Immagino che prima di chiamarmi si sia preparato per non improvvisare, come in ogni sua attività istituzionale, e non. Immagino abbia prima riletto i miei appunti con i passi da compiere, fra cui andare a fare una ricarica perché non si sa mai, mettere il telefono in carica per tempo, trovare il mio numero nella breve lista, sfiorare il tastierino per ricordare come avviare la chiamata e come interromperla. Provare varie volte a portare all'orecchio un telefono così piccolo.

Era la fine di agosto e la sua vacanza al mare era al termine. Le sue principali attività erano la correzione delle ultime bozze di questo libro e una nuotata al largo a fine mattina, secondo uno scrupoloso programma di allenamento a stile libero di durata progressivamente maggiore dall'inizio della vacanza alla fine.

Doveva esistere un motivo speciale per averlo spinto a chiamarmi, e il motivo speciale in effetti c'era: mi comunicò di aver terminato la revisione delle bozze di questo suo ultimo libro. Oltre a questo, in realtà, mi disse anche altro, che però custodisco per me.

Recentemente, mettendo in ordine alcune carte nel suo studio, ho ritrovato le bozze finali di questo libro, con un'etichetta che riportava la data del 17 agosto 2016, la data di stampa del manoscritto per la correzione finale. Il file Word sul suo computer era stato aggiornato l'ultima volta il 23 agosto 2016, lo stesso giorno in cui è stato strappato alle nostre vite.

La dedizione alla ricerca scientifica e alla didattica e, poi, alla divulgazione scientifica è stata massima in mio padre e ad esse ha dedicato la sua esistenza e in parte quella dei suoi cari che ogni santo giorno lo ricordano e lo rimpiangono.

Gian Luca Agnoli

Introduzione

Nell'area biomedica, l'abbondante quantità di dati forniti dal metodo riduzionistico, in parallelo al progresso tecnologico, ha da tempo sollevato la necessità di applicare metodi più formali e teorici, mutuati dalle scienze di base: fisica, chimica, ingegneria.

L'evoluzione della biomedicina in senso teorico, per mezzo della matematica applicata (system analysis), ha prodotto da vari decenni un fertile campo di ricerca in cui sono stati compiuti passi da gigante, ad esempio nella comprensione di come le funzioni di singoli cardiomiociti si integrano in quelle del sincizio miocardico.

La base operativa di questa convergenza è rappresentata da progetti multidisciplinari che nascono dall'incontro di esperti delle discipline complementari e dallo sforzo di ottenere un linguaggio comune.

La caratteristica multidisciplinare impone anche una rinnovata modalità di insegnamento per gli specializzandi e dottorandi che afferiscono ai suddetti gruppi di ricerca. È auspicabile che anche l'ordinamento italiano del corso di laurea in Medicina sia adeguato a quelli delle nazioni più progredite.

La costruzione di un modello teorico di un sistema biologico non è tuttavia un compito facile. Fra l'altro richiede misure sperimentali precise, riconoscimento dei parametri fondamentali (distinti da quelli secondari), simulazione di un sistema reale che sia valido non solo per una data condizione iniziale del sistema ma anche quando questa condizione sia soggetta a variazioni (prevedibilità).

La mia intenzione nel pubblicare questi appunti sparsi è stata quella di facilitare agli attuali specializzandi e dottorandi in discipline cardiologiche l'impatto di un insegnamento multidisciplinare.

Il testo che propongo integra vari componenti delle bioscienze (genetica, chimica, fisica, biochimica, biofisica) alla base dello studio funzionale (fisiologico, fisiopatologico).

La matematica che riporto è in prevalenza quella impartita nel liceo classico: formule che facilmente si traducono in concetti intuitivi.

Il materiale utilizzato in questi appunti è distribuito in Sezioni autonome (provviste di una propria bibliografia) da potere essere lette a scelta. Questa scelta ha comportato deliberate ripetizioni di argomenti. Per agevolare la comprensione di alcuni temi ho premesso, laddove necessario, nozioni propedeutiche.

Gian Carlo Agnoli

RINGRAZIAMENTO

La mia profonda gratitudine va a mio figlio Gian Luca per la costante disponibilità del suo supporto informatico.

Principali abbreviazioni

Acetil-CoA	Prodotto finale comune alla glicolisi aerobica del glucosio e alla β -ossidazione degli acidi grassi, metabolizzato dal ciclo di Krebs
ANG II	Angiotensina (1-8)
APD	Durata del potenziale d'azione
Arch	Opsine inibitrici/ripolarizzanti
AT ₁	Recettore 1 dell'ANG II
CaM II	Chinasi Ca ²⁺ /calmodulina-dipendente II
ChR	Opsine eccitatrici/depolarizzanti
CIRC	Rilascio dello ione calcio dal RS indotto dallo ione calcio citoplasmatico
COX	Ciclo-ossigenasi
CPT-1	Carnitina-palmitoil-transferasi I
CPVT	Tachicardia ventricolare polimorfa catecolaminergica
Cx	Connexine
D	Duplicato uso: come misura della dimensione frattale e del coefficiente di diffusione della corrente ionica
E _{Na} , E _{Ca} , E _K , E _{Cl} , E _H	Potenziali di equilibrio degli ioni sodio, calcio, potassio, cloro, idrogeno
EAD, DAD	Potenziali postumi di membrana, precoci e tardivi
EEC	Processo di eccitazione-contrazione
ET-1	Endotelina 1
FFA	Acidi grassi liberi

G	Proteine G di membrana (comprendenti Gs, Gq, Gi)
GMPc	Guanosina 3',5'-monofosfato ciclico
GPx	Glutazione perossidasi
HCM	Cardiomiopatia ipertrofica
I_{Na} , I_{Ca} , I_K , I_{Cl} , I_H	Correnti di membrana condotte degli ioni sodio, calcio, potassio, cloro, protoni
IP3, IP3R	Inositolo-3-fosfato e suo recettore
λ	Dupliche uso: come misura del parametro di controllo della mappa logistica e della lunghezza d'onda dell'impulso (uguale al prodotto della velocità di conduzione per la durata del periodo refrattario)
MCU	Canale di entrata degli ioni Ca^{2+} nei mitocondri
Mn-SOD	Manganese superossido dismutasi
MR	Recettore dei mineralcorticoidi
NADPH	Cofattore riducente le vie anti-ossidanti subordinate
NADPH ossidasi	Ossidasi che riducono l'ossigeno molecolare a anione superossido
NCX	Scambiatore Na-Ca della membrana plasmatica
NCXm	Scambiatore Na-Ca della membrana mitocondriale
nNOS	Sintasi neuronale dell'ossido di azoto
NPY	Neuropeptide Y
PDH	Piruvato deidrogenasi
PKA	Proteina chinasi A
PKC	Proteina chinasi C
PKG	Proteina chinasi G
Po	Probabilità dello stato aperto di un canale ionico
PPAR	Recettore degli attivatori della proliferazione perossisomiale
Prx	Perossiredossina
Ps	Sede di incontro della punta di un fronte d'onda con la propria coda nei rientri a onde spirali

RAAS	Sistema renina-angiotensina-aldosterone
RE	Reticolo endoplasmatico
Recettori β -adrenergici	Attivati dalle catecolamine stimolano attraverso proteine di membrana Gs l'adenilato ciclasi e la formazione di AMPc
ROS	Specie reattiva dell'ossigeno molecolare
RS	Reticolo sarcoplasmatico
RyR	Canale di rilascio di ioni calcio del RS
SERCA	Ca ²⁺ -ATPasi del RS/RE
SNS	Sistema nervoso simpatico
Tm	Tropomiosina
TnT, TnI, TnC	Troponine
TrxR	Tioredoxina reduttasi
V(k)	Velocità di conduzione di un fronte d'onda di curvatura k.

Sezione I

Caos e frattali

1.1 Caos

1.1.1. Vocabolario tecnico

Medici e Biologi raramente leggono articoli di biofisica e di bioingegneria, poiché contengono un pesante impatto matematico. Il loro curriculum di studio per conseguire la laurea non è in grado di colmare questa lacuna. Preferiscono pubblicazioni più accessibili, contenenti dati clinici, immagini e diagrammi di flusso. D'altro canto, Biofisici e Bioingegneri tendono a non leggere articoli medici e biologici poiché prevalentemente descrittivi e al più correlati con l'impiego di test statistici. Trattando il caos, si ritiene utile riportare preliminarmente un vocabolario dei termini tecnici usati in biofisica. Un analogo vocabolario si riporta nel caso dei frattali (Higgins, 2002; Knowski, 2007).

Caos deterministico e caos stocastico. Il caos deterministico è un comportamento a lungo termine senza apparente periodicità che si verifica in un sistema non lineare deterministico (ad esempio, la mappa logistica), sensibile alle variazioni delle condizioni iniziali. La sensibilità alle condizioni iniziali significa che l'evoluzione temporale del sistema è determinata in modo univoco dalla condizione iniziale.

I sistemi deterministici sono caratterizzati da un limitato numero di variabili di stato indipendenti fra loro (basso grado di libertà).

Il caos stocastico non è né deterministico né sensibile alle condizioni iniziali. Lo stato del sistema dipende dalla distribuzione dalle probabilità dei possibili stati. Presenta un elevato grado di libertà delle variabili di stato di simile importanza.

Determinismo è una proposizione filosofica che equivale sul piano formale al principio di causalità.

Entropia. È usata nell'accezione di grado di incertezza delle previsioni, piuttosto che nel senso convenzionale che implica la dissoluzione di un ordine.

Equilibrio vs. disequilibrio. I sistemi biologici sono in uno stato di disequilibrio termodinamico e per alcune proprietà si creano forze motrici per i processi che tendono a spostarle verso l'equilibrio. Nei sistemi in prossimità dell'equilibrio si osservano processi lineari, mentre in quelli distanti dall'equilibrio i processi sono non lineari.

Un sistema in equilibrio vuol dire presente in uno stato stazionario (non termodinamico) dipendente dall'attività dei sistemi fisiologici omeostatici, in particolare attraverso anse a retroazione negativa.

Spazio delle fasi. Se in un sistema di riferimento con x indichiamo un generico spostamento, la sua derivata rispetto al tempo t dà la velocità:

$$velocità \equiv \frac{dx}{dt} = y$$

in cui (x, y) è lo spazio delle fasi. Lo stato in un dato momento è rappresentato da un punto. Al variare del tempo, i successivi punti formano orbite che indicano l'evoluzione del sistema. Vi può essere la convergenza asintotica delle orbite in un sottogruppo di punti (attrattori del sistema), tipico dei sistemi deterministici, mentre i sistemi stocastici ne sono privi.

Periodicità. È la proprietà tipica di un sistema che presenta un'attività ritmica semplice di una fissata frequenza (ritmi ultradiani, ritmi circadiani dell'organismo).

Periodicità quasi periodica. Descrive un comportamento più complesso risultante dalla presenza di due o più sistemi oscillanti.

Punti fissi attrattori e repulsori. Vedi: mappa logistica.

Sistemi. Raccolta di elementi che interagiscono direttamente o indirettamente fra loro.

Sistemi lineari. La linearità implica le proprietà di proporzionalità e di additività della relazione input/output del sistema. I sistemi lineari comprendono pochi elementi, presentano relazioni semplici e comportano un output univoco e prevedibile.

Sistemi non lineari. Sono costituiti da più elementi che interagiscono fra loro. L'interazione e la modulazione degli elementi costitutivi, a fronte di differenti condizioni iniziali o di tempi differenti, sono responsabili del carattere dinamico dell'output.

1.1.2. Dinamiche non lineari. Mappa logistica. Caos

Mappa logistica come modello non lineare di crescita di una popolazione in tempo discreto

Definizione della mappa logistica. La mappa logistica (o schema logistico) è un modello già proposto per spiegare la crescita di una popolazione animale in un ambiente con risorse alimentari limitate. Il testo di Bertuglia & Vaio (2007) tratta in dettaglio l'argomento che qui è svolto solo nei suoi aspetti generali. In termini matematici la mappa è espressa da semplici equazioni alle differenze: