



*Modelling and Simulating the Dynamics of In-stent Restenosis in
Porcine Coronary Arteries*

H. Tahir

Samenvatting en Uitdagingen

De voornaamste resultaten in deze proefschrift tonen het belang van iteratieve modelontwikkeling in samenwerking met analyse en interpretatie van biologische data. Het is evident dat de wiskundige modellen die het proces van in-stent restenose (ISR) modelleren (gepresenteerd in de voorgaande hoofdstukken) de belangrijkste aspecten van de respons tonen waarvoor weinig experimentele data bestaat. Betreffende de aanvankelijke respons; start ISR door de initiële schade aan de intima, die de mediale gladde spiercellen activeert tot het migreren door de interne elastische lamina (IEL) naar de lumen waar ze vermenigvuldigen? Betreffende de laatste fase van de response, lijkt het verschijnen van gezond functioneel endotheel cruciaal te zijn. Simulaties doen vermoeden dat de tijdschalen waarin een gezond endotheel zich vormt een significante factor kan zijn voor het verschijnen van ISR. Al deze hypothesen vereisen gedetailleerdere experimenten in dierlijke modellen of gecontroleerde *ex vivo* omgevingen. We geloven dat er een nauw samenspel tussen wiskundige modellen en nieuwe *in vivo* en *in vitro* technieken nodig is om ons begrip van ISR significant te verbeteren.

Het dynamische model van ISR maakt het berekenen van het remmende effect van *drug-eluting stents* (DES) mogelijk. Het gebruik van DES verminderde het risico op ISR significant. Het remmende effect van een medicijnlaagje op de stent is echter geassocieerd met een vertraging van de re-endothelialisatie, wat kan leiden tot late stenttrombose. Bovendien bestaat er weinig kwantitatieve data over de remming van de terugkerend endotheel in de aanwezigheid van DES. We beperken het onderzoek in dit proefschrift dus tot *bare-metal stents* (BMS). We hebben getoond dat het ISR model het effect van vermenigvuldiging van gladde spiercellen simuleert (hoofdstuk 2), wat leidde tot een licht verminderde groeisnelheid van de neointima (zonder het effect van het medicijn op andere cellen zoals de endotheelcellen in beschouwing te nemen).

Deze samenvatting is gedeeltelijk gebaseerd op het overzichtsartikel Amartruda CM, Bona-Casas C, Keller B, Tahir H, Dubini G, Hoekstra AG, Hose DR, Lawford PV, Migliavacca F, Narracott AJ, Gunn J. From histology and imaging data to models for in-stent restenosis. International journal of artificial organs (IJAO), (Ingediend).

De huidige modellen zijn geavanceerde hulpmiddelen, ontwikkeld op basis van in vivo en experimentele data met het doel om de dynamica van dit complexe proces te begrijpen. Niettemin zouden de nauwkeurigheid van de natuurkundige en biologische beschrijvingen van restenose kunnen worden verbeterd met aanvullende aanpassingen. Verdere ontwikkelingen op het cellulaire niveau zouden bijvoorbeeld intercellulaire processen kunnen behelzen. Voorzichtigheid is geboden bij het kiezen van verdere toevoegingen, aangezien de toename van complexiteit van zulke modellen in zowel natuurkundige als biologische zin waarschijnlijk geen bijdrage zal leveren aan het begrip van de bepalende factoren van restenose.

We zijn overtuigd dat verbeteringen in een model gedreven moeten zijn door de beschikbaarheid van experimentele of klinische data maar ook vice versa. Bij het opzetten van nieuwe experimenten zouden hypotheses die in wiskundige modellen geopperd en getest zijn in acht genomen moeten worden. De belangrijke rol van de geometrische eigenschappen van een stent, zoals de metaaldraaddikte, de vorm, het type stent zoals BMS of DES, en re-endotheliasie zijn goed voorbeelden. Hoofdstuk 2 van dit proefschrift belicht het effect van de metaaldraaddikte en de vorm van de stent. De dynamische simulaties van ISR (hoofdstuk 3) laten zien dat naar gelang de verschillende scenario's voor re-endotheliasie, ISR zich al dan niet voordoet. Het effect van de herkomst van re-endotheliasie op ISR-ontwikkeling is ook onderzocht met het ISR2D model (hoofdstuk 4) en een vergelijking tussen de *in silico* resultaten met de *in vivo* data suggereren dat groei van het endotheel vanaf beide zijanten niet overeenkomt met de histologie. Daarom stellen wij voor experimenten op te zetten om, waar de stent geplaatst is, het verschijnen van gezond endotheel waar te nemen en te bestuderen, alsook de functie van dat endotheel. Dit kan leiden tot een beter begrip waarom sommige patiënten ISR ontwikkelen en anderen niet. Hoofdstuk 5 vermeldt een aantal voorlopige resultaten van gladde-spiercelmigratie als respons op het vasculair letsel dat de stent heeft veroorzaakt. Een groter aantal gladde spiercellen wat zich aanvankelijk verplaatst van de media naar de lumen komt overeen met een snellere ontwikkeling van de neointima. Wij veronderstellen dat het aantal verplaatste gladde spiercellen zou kunnen voorschrijven hoe snel de neointima zich ontwikkelt. Hoofdstuk 6 toont het geavanceerde driedimensionale ISR model en presenteert een aantal voorlopige resultaten.

De vertaling van de huidige wiskundige modellen naar klinische studies vereist de validatie van deze modellen met behulp van te

verkrijgen data over menselijke ISR. Dit vereist twee grote stappen. Ten eerste moeten de modellen hun validiteit demonstreren voor zieke slagaders, aangezien in het varkensmodelsysteem de respons op letsel in aanvankelijk gezonde slagaders beschrijft. Dit vereist toepassing van zowel *in vivo* experimenten en wiskundige modellen op het gebied van zieke slagaders met een stenose. Ten tweede hebben we voldoende menselijke datasets nodig om de wiskundige modellen te kunnen valideren en kalibreren. Dan pas zullen we de volgende stap kunnen zetten door de wiskundige modellen in kunnen zetten in een klinische setting, zoals hierboven gesuggereerd.

Concluderend heeft dit proefschrift gepresenteerd welke modelleertechnieken gebruikt worden om de natuurkunde en de biologie van ISR te beschrijven. Ook beschrijft het de methoden die gebruikt zijn om het proces van ISR te modelleren en de interpretatie van de uitkomsten van het model, betreffende de histologische data van varkens. De multischaal aanpak, die het gedrag van het endotheel en de gladde spiercellen gedurende de groei van de neointima beschrijft, is toegelicht. De dynamische respons van ISR verkregen uit simulaties en de histologische data van varkens zijn vergeleken om verdere experimenten voor te stellen. Ondanks de inherente kracht van deze modellen om onze begrip van het proces ISR te verbeteren en hypothesen te testen, zijn de modellen gelimiteerd tot gezonde slagaders met stent. De vertaling van onze aanpak naar klinische studies, gericht op het optimaliseren van apparaten die patiënt-specifieke behandelplannen ondersteunen, is nog een grote uitdaging die vooraleerst een gedetailleerde kwantitatieve validatie van de modellen vereist, op verschillende niveaus van complexiteit.