



Universiteit
Leiden

The Netherlands

Inflammation in injury-induced vascular remodelling : functional involvement and therapeutical options

Schepers, A.

Citation

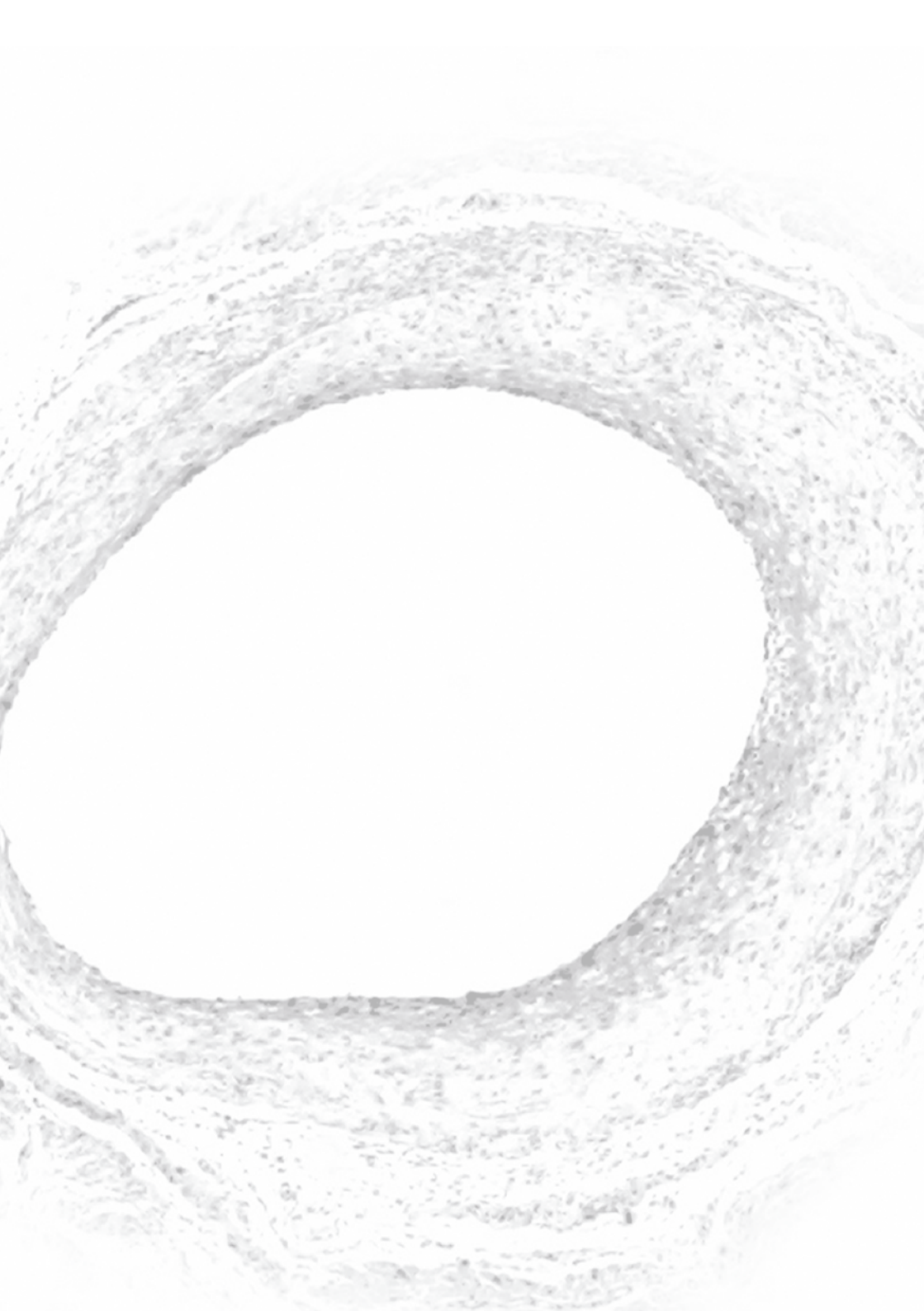
Schepers, A. (2008, April 9). *Inflammation in injury-induced vascular remodelling : functional involvement and therapeutical options*. TNO Quality of Life, Gaubius Laboratory, Faculty of Medicine / Leiden University Medical Center (LUMC), Leiden University. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/12687>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/12687>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).



NEDERLANDSE SAMENVATTING

Atherosclerose is de meest voorkomende van alle van hart en vaatziekten in de westerse wereld, en daarmee een belangrijke doodsoorzaak. Het is te karakteriseren als een aandoening van de grote slagaderen die zich kenmerkt door vaatvernauwingen ontstaan uit vetdeposities in de vaatwand met een tegelijk optredende ontstekingsreactie ter plaatse. Meerdere behandelingsstrategieën worden toegepast om de klinische symptomen van atherosclerose te behandelen, te verdelen in medicamenteuze behandelingen en interventies. Deze interventies zijn te verdelen in percutane procedures zoals een percutane transluminale angioplastie (ook wel “Dotter procedure” genaamd, PTA) waarbij een vernauwd deel van een slagader wordt opgerekt, al dan niet met achterlaten van een zogenaamde stent en de bypass operaties waarbij er een omleiding wordt gemaakt langs een vernauwd stuk slagader. Van beide therapieën zijn de lange termijn resultaten niet altijd positief, en een significant aantal patiënten krijgt een recidief van zijn klachten als gevolg van het opnieuw vernauwen van de eerder opgerekte slagader of het occluderen van de bypass. Dit wordt veroorzaakt door remodelering van de vaatwand als gevolg van gladde spiercel proliferatie en migratie, de influx van monocyt/macrophagen en de versnelde atherosclerose in een het betreffende vaatsegment (een arterieel segment dat een PTA heeft ondergaan, of een vein graft dat als bypass is geplaatst). Dit proces wordt vaak als “restenose” aangeduid.

Het doel van dit proefschrift was het vergroten van de kennis omtrent de rol van ontstekingsprocessen in deze bovengenoemde veranderingen in de vaatwand en deze rol te bezien in het licht van potentiële therapieën om dit fenomeen te voorkomen zowel na PTA als na het plaatsen van een bypass.

Studies beschreven in dit proefschrift zijn met name uitgevoerd in muismodellen die deze processen nabootsten. In deze modellen hebben we allereerst voor een zeer algemene aanpak gekozen, namelijk het ontstekingsproces verminderen door de muizen te behandelen met het sterk-werkende anti-inflammatoire medicijn dexamethason, en te zien of deze aanpak een vermindering van restenose en bypass wandverdikking zou kunnen bewerkstelligen. Daarna heeft de nadruk zich verlegd op specifieke aspecten van het immuunsysteem die mogelijk betrokken zouden kunnen zijn bij de ontstekingsreacties die worden gezien in de vaatwand na PTA en bypass operaties, namelijk Interleukine 10 (Il10), chemokinen en het complement systeem.

Il10 werd gekozen omdat dit een van de meest bestudeerde anti-inflammatoire cytokinen is en dat maakt het een interessante kandidaat voor anti-restenose therapie. Verder zijn verschillende chemokinen bestudeerd in verschillende studies, vanwege hun potentie om ontstekingscellen aan te trekken naar weefsels (chemotaxis). Chemotaxis van ontstekingscellen naar de wand van de bypass wordt gezien in de eerste fase na een bypass operatie.

Het complement systeem werd bestudeerd in deze context omdat het een sterke pro-inflammatoire activiteit vertoont in vele ziektebeelden en sommige eindproducten van de cascade eveneens sterke chemotactische eigenschappen hebben, terwijl nog nauwelijks iets bekend was over een mogelijke rol bij vasculaire remodeling.

Meerdere pre-klinische en klinische studies hebben de anti-restenotische eigenschappen van het glucocorticoid dexamethason onderzocht en met wisselende uitkomst. Recent zijn er enkele studies verricht naar het effect van dexamethason-eluerende stents na PTA in patiënten. Echter geen van deze studies heeft de potentiële bijwerkingen van dit medicijn op de vaatwandsamenstelling onderzocht. In **Hoofdstuk 2** worden de anti-restenotische eigenschappen van zowel lokale dexamethason applicatie als systemische behandeling met dexamethason op de vaatwand onderzocht. Dit werd bestudeerd in een muismodel van cuff-geïnduceerde stenoserende vaatremodellering. Zowel lokale applicatie en systemische behandeling resulteerde in een vermindering van neointima vorming in het vaatsegment ter plaatse van de cuff. Dit suggereert een inflammatoire component in vaat remodelering zoals neointima vorming. Echter, systemische behandeling met dexamethason ging samen met ernstige bijwerkingen bij de dieren (zoals verminderde vachtkwaliteit, verminderde activiteit en verminderde gewichtstoename). Lokale applicatie van dexamethason liet deze bijwerkingen niet zien maar ging wel samen met een verlies van vasculaire integriteit ter plaatse van de cuff, gekenmerkt door atrofie van de media, een verminderde gladde spiercel- en collageen bijdrage aan de vaatwand, toename van apoptose en breuken in de lamina elastica interna. Dit fenomeen deed zich met name voor bij cuffs die waren opgeladen met een hogere dosering dexamethason. De resultaten van deze studie suggereren dat ondanks het feit dat dexamethason-eluerende stents potentieel een anti-restenotische werking hebben, het therapeutisch window erg smal is en lokale bijwerkingen aan de vaatwand reeds bij relatief lage doseringen worden gezien. Dit verlies van vaatwand integriteit zou kunnen leiden tot zwakke plekken in de vaatwand en hypothetisch gezien is een op deze manier aangedane vaatwand gevoelig voor thrombus- en aneurysmavorming. Voorzichtigheid is geboden als in de klinische praktijk de zogenaamde “overlappende” stents worden gebruikt. Aanvullende studies naar het optreden van vaatwandveranderingen als gevolg van lokale effecten van het vrijgekomen medicijn zouden moeten volgen bij alle medicijn-eluerende stents, om te zien of deze ook de bovenbeschreven effecten op de vaatwand hebben.

De rol van ontsteking in regulatie van vaatwand remodelering werd verder onderzocht in **Hoofdstuk 3**. **Hoofdstuk 3** bespreekt de effecten van het cytokine Interleukine 10 (Il10) op restenose na PTA. In het algemeen heeft Il10 een anti-inflammatoire werking en daarom is dit een interessant cytokine om verder te onderzoeken in het licht van restenose. Hypothetisch zou overexpressie van IL10 kunnen leiden tot vermindering van post-PTA restenose. Om dit te bewijzen werd het effect van Il10 bestudeerd in een tweetal modellen. Allereerst werd het effect van ontbreken van Il10 onderzocht in het cuffmodel waarbij gebruik werd gemaakt van dubbel transgene ApoE3Leiden/ Il10^{-/-} muizen. Deze muizen ontwikkelen hypercholesterolemie wanneer zij een pro-atherogeen dieet krijgen en hebben een aangeboren Il10 deficiëntie. Daarna werd het tegenovergestelde bewerkstelligd, namelijk werd het effect van overexpressie van Il10, door middel van electroporatie-gemedieerde gentherapie in de kuitspier van ApoE3Leiden muizen, op cuff-geïnduceerde stenose bestudeerd. Beide benaderingen laten zien dat Il10 inderdaad

is betrokken bij de regulatie van het ontstaan van neointima vorming. Il10 heeft duidelijk anti-restenotische capaciteiten; afwezigheid van Il10 verergerde neointima vorming in het gecuffte vaatsegment, terwijl overexpressie van Il10 een vermindering van neointima veroorzaakte. De pathofysiologie van dit effect berust waarschijnlijk op inductie van een zogenoemde Th2-responsie. Dit werd meer waarschijnlijk gemaakt door het aantonen van een opregulatie van verschillende Th2-cytokinen in de milt, terwijl andere pro-inflammatoire cytokinen werden de down-reguleerd. Verder daalde het serum-cholesterol van Il10-overexpressie muizen. Dit kan mogelijk ook hebben bijgedragen aan het anti-stenotische effect van de behandeling.

Zowel **Hoofdstuk 2** als **Hoofdstuk 3** leveren bewijs voor een rol van ontsteking in het ontstaan van post-PTA restenose en bespreken sommige potentiële therapeutische opties en veiligheidsoverwegingen in de preventie van restenose bij patiënten die een PTA hebben ondergaan.

Het gebruik van dexamethason, een potent glucocorticoid en algemene ontstekingsremmer, om restenose te remmen heeft ernstige bijwerkingen, die laten zien dat aanpassingen nodig voordat dexamethason eventueel veilig gebruikt zou kunnen worden voor dit doeleinde. Il10 overexpressie daarentegen, lijkt wel potentiële kandidaat voor anti-restenose therapie.

In de overige hoofdstukken van het proefschrift wordt de rol van ontsteking in veneuze bypass remodelering bestudeerd. Net als in **Hoofdstuk 2**, wordt begonnen met een algemene benadering van deze hypothese, een “proof of principle” dat ontsteking betrokken is bij het ontstaan van intima hyperplasie en versnelde atherosclerose. Ook hier maakten we gebruik van dexamethason.

In **Hoofdstuk 4** werd het effect van dexamethason behandeling getest op het ontstaan van vaatwandverdikking in de veneuze bypass. Hiervoor ondergingen ApoE3Leiden muizen een operatie waarbij een veneus interponaat in de arteria carotis werd geplaatst en ze gedurende 28 dagen werden met dexamethason. Behandeling resulteerde in een vermindering van vaatwandverdikking, echter ernstige bijwerkingen gerelateerd aan het lange corticosteroiden gebruik, traden op.

Om dit te voorkomen werden muizen na operatie 7 dagen behandeld met dexamethason en het effect van deze kortdurende behandeling werd geëvalueerd na 28 dagen. Deze kortdurende behandeling resulteerde in een even grote afname van vaatwandverdikking van de bypass wanneer dit werd vergeleken met de 28 dagen durende behandeling met dexamethason, maar het optreden van ongewenste bijwerkingen werd voorkomen.

mRNA analyse van bypasses, geoogst op verschillende tijdstippen na operatie, liet zien dat behandeling met dexamethason resulteerde in een verminderde expressie van verschillende pro-inflammatoire cytokinen in de vaatwand van de bypass, vergeleken met expressie van cytokinen in bypasses van muizen die niet werden behandeld. Deze

verminderde expressie was reeds 24 uur na operatie aantoonbaar en dit effect hield enkele dagen aan.

Om de toepasbaarheid in patiënten aan te tonen, werden vaatsegmenten afkomstig uit de humane vena Saphena magna specimen gekweekt. In deze orgaankweek ontstaat in 4 weken een neointima die voornamelijk bestaat uit gladde spiercellen. Ontstekingscellen ontbreken in dit model. Toevoeging van dexamethason aan het medium (wederom voor 7 of 28 dagen) resulteerde in gelijke effecten als in de muizen experimenten, namelijk een vermindering van neointima vorming onafhankelijk van duur van de toevoeging van dexamethason. Het impliceert dat effecten van kortdurende behandeling niet muis-specifiek zijn, maar ook potentieel toepasbaar op de humane situatie. Het wijst tevens op een potentieel anti-proliferatief effect op gladde spiercellen van dexamethason. Als men dit extrapoleert naar de klinische situatie, zou een kortdurende behandeling met dexamethason (een zogenaamde stootkuur) van waarde kunnen zijn om vaatwandverdikking door intima hyperplasie en versnelde atherosclerose te voorkomen, zonder optreden van bijwerkingen gerelateerd aan langdurig corticosteroidengebruik.

Algemener gesteld suggereren deze data dat vermindering van de ontstekingsreactie na een bypass operatie de initiatie van het remodeleringsproces zou kunnen verhinderen en daarmee vaatwandverdikking door intimal hyperplasie en versnelde atherosclerose, zou kunnen voorkomen.

Aangezien de hypothese dat ontsteking inderdaad een rol speelt in remodelering van de veneuze bypass kon worden onderschreven, werden enkele specifieke delen van de ontstekingscascade onderzocht (namelijk chemokinen in **Hoofdstuk 5 en 6** en de complement cascade in **Hoofdstuk 7 en 8**).

CC-chemokinen zijn een groep van pro-inflammatoire cytokinen. Ze zijn betrokken bij verschillende ontstekingsprocessen en hebben chemotactische eigenschappen voor verschillende ontstekingscellen. Om die reden zou kunnen worden aangenomen dat ze betrokken zouden zijn bij remodelering van de bypass.

MCP-1 is een van de meest potente chemokine en het meest bestudeerd in allerlei contexten. Het is bekend om zijn rol in spontane atherosclerose, post-PTA restenose en versnelde atherosclerose van orgaantransplantaten. In Hoofdstuk 5 werd de rol van MCP-1 in versnelde atherosclerose van de bypass bestudeerd. Hiervoor werd gebruik gemaakt van een tweetal modellen; (1) het muismodel voor bypass remodelering bij ApoE3Leiden muizen en (2) het vena Saphena magna orgaankweek model. Met immunohistochemie werd de uitgebreide aanwezigheid van MCP-1 aangetoond in de verschillende stadia van intima hyperplasie en versnelde atherosclerose vorming in beide modellen. Behandeling met de dominante receptor antagonist 7ND-MCP-1 resulterend in verminderde MCP-1/CCR2 pathway activatie, leidde tot een significante vermindering van bypass vaatwandverdikking. Tevens leidde blokkade van MCP-1 met 7ND-MCP-1 in het orgaan kweek model tot een vermindering van

intima hyperplasie. Daarbij werd, behalve een bekend effect op macrofagen influx, ook een effect van MCP-1 op gladde spiercelproliferatie aangetoond.

Uit deze data mag worden geconcludeerd dat MCP-1 een belangrijke speler is in intima hyperplasie vorming en versnelde atherosclerose van veneuze bypasses. Blokkeren van MCP-1 zou een potentiële anti-restenose therapie na veneuze bypass plaatsing kunnen zijn.

Andere CC-chemokinen zijn minder bestudeerd in het veld van vasculaire biologie in het algemeen en in de bypass remodelling in het bijzonder. MIP-1 α en RANTES (Regulated on Activation Normal T-cell Expressed and Secreted) zijn ook leden van de CC-chemokinen familie en hebben net als MCP-1 chemoattractieve eigenschappen voor macrofagen, maar ook voor T-cellen en in mindere mate granulocyten. Ze delen hun receptor; CC-receptor 1 (CCR1), CCR3 en CCR5, daar waar MCP-1 bindt aan de CCR-2. Gezien het feit dat ze ongeveer hetzelfde werkingsprofiel hebben en tevens hun receptoren delen werden ze tezamen bestudeerd in Hoofdstuk 6.

Een mogelijke functionele betrokkenheid van MIP-1 α en RANTES in bypass wandverdickning werd bestudeerd in het muizen bypass model, gebruik makend van hypercholesterolemische ApoE3Leiden muizen. Net als MCP-1, konden ook MIP-1 α en RANTES gedetecteerd worden in de bypass vaatwand, reeds kort na implantatie, terwijl deze eiwitten niet tot expressie komen in een “gewone” vene wand. Tevens kon een tijdsgelateerde mRNA upregulatie van zowel MIP-1 α en RANTES en hun receptoren worden aangetoond na de operatie. Om het effect van het blokkeren van MIP-1 α en RANTES op het ontstaan van bypass vaatwandverdickning te onderzoeken, werden muizen behandeld met de CCR1/CCR5 antagonist MetRANTES. Na behandeling hiermee werd een vermindering van aantal adherente monocytten aan de vaatwand gezien, gemeten 3 dagen na de operatie. Verder werd op 28 dagen na de operatie een duidelijke vermindering gezien van vaatwand verdickning in de met MetRANTES behandelde groep. Tevens werden in deze bypasses ook minder schuimcellen in de lesie gezien. Deze data impliceren dat niet alleen MCP-1, maar ook andere chemokinen uit de CC-chemokine familie betrokken zijn bij bypass remodelling, en dat het blokkeren van deze chemokinen een rationele en additionele benadering zijn van therapie gericht op het verminderen van bypass falen.

Een ander deel van het aangeboren immuunsysteem is de complement cascade. Complement is een groep van circulerende eiwitten, membraan gebonden receptoren en regulatoire enzymen. Deze cascade reguleert ontstekingsprocessen via verschillende biologische principes (zoals o.a. opsonisatie, cel-lysis en chemotaxis van ontstekingscellen). Het complement systeem is betrokken bij de afweer tegen verschillende stimuli en in vele ziekteprocessen. Echter, de rol ervan in vasculaire remodelering, zoals bijvoorbeeld in spontane atherosclerose en restenose vorming, is onduidelijk.

In **Hoofdstuk 7** werd de aanwezigheid van verschillende delen van het complement systeem, inclusief het sleuteleiwit C3, aangetoond in de verdikte bypass wand

van geopereerde ApoE3Leiden muizen. Dit werd aangetoond op zowel eiwit- als op mRNA niveau. Behandeling van de muizen met Crry-Ig (een remmer van C3 activatie) leidde tot een significante afname van bypass vaatwandverdikking, samengaan met een vermindering van (adherente) leukocyten en een vermindering van de proliferatie-indexen in de vroege stadia van remodelering van de bypass. Verder leidde behandeling met Crry-Ig tot een toename van de hoeveelheid gladde spiercellen in de vaatwand, gemeten in bypasses geoogst na 28 dagen. Deze effecten waren niet Crry-Ig specifiek, aangezien ze ook werden bereikt door de muizen te behandelen met Cobra Venom Factor (CVF), een andere remmer van C3-activering. Dit betekent dat de geobserveerde effecten inderdaad toe zijn te schrijven aan een remming van C3, en dat activering van de complement cascade een van de cruciale fenomenen is in de initiatie van bypass vaatwandverdikking.

Hierop wordt verder gegaan in **Hoofdstuk 8**. Hierin wordt de rol van een van de meest potente chemotactische factoren van het complement systeem, namelijk C5a, onderzocht in ons muismodel voor bypass remodelering. Reeds herhaaldelijk werd aangetoond dat chemotaxis een van de eerste fenomenen is dat optreedt bij vaatwandverdikking van de bypass, en dat maakt C5a een potentieel interessant eiwit om te onderzoeken. Immunohistochemische analyse laat zien dat C5a voornamelijk tot expressie komt in adherente monocyten, fibroblasten uit de adventitia, endotheelcellen en schuimcellen in de verdikte bypass wand, terwijl het niet aantoonbaar is in de normale venewand. Het tijdens de operatie aanbrengen van recombinant C5a op de vein graft/bypass, leidde tot een sterke, dosisafhankelijke toename van bypass verdikking en versnelde atherosclerose in de bypass na 28 dagen. Tegenovergesteld, wanneer C5a wordt geblokkeerd door gebruik te maken van een C5a receptor-antagonist, werd een vermindering gezien van zowel vaatwandverdikking als hoeveelheid schuimcellen. Deze bevindingen laten zien dat naast CC-chemokinen, ook andere chemotactische factoren een rol spelen bij het ontstaan van bypass remodelering en deze factoren ook een therapeutisch target zouden kunnen zijn om bypass vaatwandverdikking te verminderen.

De resultaten zoals beschreven in **Hoofdstuk 7 en 8** laten (in ieder geval een van) de functionele routes zien waarop de complement cascade is betrokken bij bypass remodelering: door inductie van influx van verschillende ontstekingscellen in de vaatwand en cytotkinetische processen zoals proliferatie in het algemeen, en meer specifiek dat C5a is een belangrijk eindproduct van de complement cascade, in het licht van bypass falen.

CONCLUSIES

Het optreden van restenose na PTA of het ontwikkelen van bypass vaatwandverdikking is een ernstig klinisch probleem. Het beperkt het effect van therapie welke wordt gegeven voor klachten van ischemisch vaatlijden, en leidt vaak tot de noodzaak van hernieuwde interventie zoals opnieuw bypass chirurgie of soms, indien revascularisatie niet meer mogelijk is, zelfs amputatie. Inzicht

in de pathofysiologie van vasculaire remodelering zal mogelijkheden bieden om deze gevolgen te vermijden en mogelijk leiden tot potentiële therapieën voor deze problemen. Dit proefschrift heeft zich gericht op de rol van ontsteking in postinterventie vasculaire remodeling in het algemeen. Echter, omdat ontsteking een complex samenwerkingsverband is tussen allerlei verschillende componenten, waarin de verschillende componenten op verschillende tijdstippen werken en elkaar complex beïnvloeden, kan ontsteking nooit als een geheel worden onderzocht. Dat is de reden dat in dit proefschrift is gekozen voor een aanpak waarin de afzonderlijke componenten afzonderlijk zijn onderzocht.

Als alle studies beschreven in dit onderzoek tezamen worden genomen kan duidelijk worden geconcludeerd dat specifieke delen van de ontstekingsreactie een belangrijke rol spelen in de vroege fasen van vasculaire remodelering. Tevens is aangetoond dat het verminderen van deze delen van de ontstekingsreactie leidt tot het verminderen van restenose en bypass falen.

TOEKOMSPERSPECTIEVEN

In de afgelopen jaren is een enorme hoeveelheid werk verricht om meer inzicht te krijgen in de ontstaansmechanismen van postinterventie vasculaire remodelering. Zoals onderschreven bij dit proefschrift, is ontsteking een belangrijke speler, met name bij de initiatie van het proces en de regulatie van influx van ontstekingscellen. Het blijft echter moeilijk om al deze processen en afzonderlijke componenten hiervan in een hiërarchisch systeem te plaatsen en op die manier het hele proces te overzien.

Een van de belangrijkste uitdagingen op dit moment, is het aanwijzen van een specifiek doel (in de zin van gen/eiwit of proces) in de richting van een therapeutische benadering voor patiënten. Met andere woorden, welk van alle ontstekingsfactoren onderzocht in dit proefschrift, of welk van de andere eiwitten of biologische processen beschreven in de literatuur, is het meest veelbelovend voor verder ontwikkeling richting een voor patiënten ontwikkelde therapie.

Gegeven het complexe en multi-factoriële karakter van het probleem, is een nauwe samenwerking tussen klinici en wetenschappers in deze, van groot belang en zal leiden tot het zogenaamde translationele onderzoek. In dit proefschrift (**Hoofdstuk 4 en 5**), wordt dit translationele karakter nagestreefd door onze data, verkregen uit muisexperimenten, in humaan weefsel te reproduceren. Een andere studie die dit translationele principe ondersteunt (hoewel niet opgenomen in dit proefschrift), is die waarin een polymorfisme in het gen voor de ontstekingsfactor TNF- α is geïdentificeerd als een risicofactor voor het ontwikkelen van coronaire restenose na PTA in patiënten, en in dezelfde studie is deze hypothese bevestigd door middel van verschillende muisexperimenten.

Als we nu alle vooruitgang in het cardiovasculaire onderzoek van het laatste decennium samenvoegen, rijst de vraag wat het voordeel voor de patiënt uiteindelijk zal zijn. Welke veranderingen in therapie kunnen patiënten die lijden aan de klinische symptomen van hart en vaatziekten verwachten? Een optie is dat therapie, ontwikkeld om de ontstekingsreactie te reguleren, zijn entree zal maken in de klinische praktijk.

Maar een van de eerste vragen die men zich moet stellen is: welke patiënten komen in aanmerking voor therapie?

Aangezien de eerste verschijningsvormen van atherosclerose reeds in het tweede en derde decade van het leven bij gezonde mensen kunnen worden aangetoond, en deze vroege afwijkingen niet lijden tot klinische symptomen, zijn therapieën die gericht zijn op het voorkomen van atherosclerose niet gemakkelijk haalbaar. Het zou betekenen dat zo goed als de hele populatie zou moeten worden behandeld zonder te weten wie van deze individuen uiteindelijk klinisch relevant vaatlijden gaat ontwikkelen. Het is duidelijk dat deze benadering zal leiden tot ernstige overbehandeling van op dat moment gezonde mensen.

Secondaire preventie, echter, gedefinieerd als behandeling om complicaties van aangetoonde ziekte te voorkomen en kwaliteit van leven te verbeteren, heeft dit probleem van overbehandeling niet, aangezien patiënten reeds gediagnosticeerd zijn met klinische symptomen van hart en vaatziekten. Op dit moment bestaat secundaire preventie met name uit medicamenteuze therapieën onder andere gericht op het verlagen van serum cholesterol en de bloeddruk. In de komende jaren zal secundaire preventie veranderen. Aangezien dit proefschrift is gericht op secundaire preventie van restenose en bypass vaatwandverdikking, zullen de toekomstperspectieven in dit veld bediscussieerd worden.

De afgelopen jaren heeft de preventie van restenose na PTA zich toegespitst op het gebruik van de zogenaamde drug-eluting stents. De effecten van deze stents (die een meestal een antiproliferatief medicijn afgeven) op restenose zijn bemoedigend, hoewel lange termijn studies tegenstrijdige resultaten laten zien.

Tot op heden zijn de coatings van drug-eluting stents met name gericht op afremmen van proliferatie, gebruik makend van Paclitaxel of Sirolimus. De komende jaren zullen anti-inflammatoire therapeutica worden geïntroduceerd als medicijnen die kunnen elueren uit stentcoatings, met name door de groeiende hoeveelheid bewijs die ontsteking als een van de belangrijkste processen in restenose vorming aanwijst. Verder wordt de pre-interventie evaluatie van een individueel risico voor restenose door middel van micro-array of SNP analyse genoemd als een van de toekomstige ontwikkelingen. Patiënten met een hoog risico op restenose of complicaties kunnen worden geïdentificeerd en een op hun profiel aangepaste therapie krijgen. Deze benadering wordt beschreven in de GENDER studie. Idealiter zijn er in de toekomst meerdere stents op de markt, elk met een verschillende coating (bijvoorbeeld met anti-MCP-1, anti-TNF- α , anti-C3, Il10 overexpressie, etc.). Pre-interventie analyse wijst dan een op het individu toegespitste stent aan, die ingrijpt op een bij SNP-

analyse aangetoonde metabole afwijking van een individuele patiënt. Op deze manier wordt een geïndividualiseerde therapie voor elke patiënt verkregen.

In het geval van de bypass chirurgie kan een zelfde benadering worden gekozen. Specifieke groepen met een hoog risico op bypass falen zullen moeten worden geïdentificeerd. Dit kan doordat zij eerder een bypass operatie hebben ondergaan, waarbij de bypass is geoccludeerd, of gebaseerd op pre-interventie analyse. Als deze hoogrisico patiënten zijn aangewezen, kan men zich voorstellen dat deze patiënten postoperatief kunnen worden behandeld met reguliere (corticosteroïden) of nieuw ontwikkelde anti-inflammatoire medicijnen (bijv. anti-MCP-1 of anti-C5a).

Een andere benadering kan zijn om tijdens de operatie de bypass lokaal te behandelen. Daarmee wordt gebruik gemaakt van het feit dat bypass grafts zijn zeer toegankelijk voor ex-vivo manipulatie voor en gedurende chirurgie. Zo kunnen bijvoorbeeld coatings op de bypass worden aangebracht die therapeutica bevatten. In theorie kan zelfs gentransfer kan worden toegepast om overexpressie of blokkering te verkrijgen van een bepaald gen.

Tenslotte volgt nog een opmerking inzake bypass vaatwand verdikking en het wetenschappelijk onderzoek hiernaar. Het huidige inzicht in de pathofysiologie van bypass vaatwandverdickking en bypass falen berust grotendeels op het extrapoleren van observaties in andere vormen van vasculaire remodelering (post-interventie restenosis, spontane atherosclerose) naar de bypass. Hiermee wordt verondersteld dat de onderliggende mechanismen voor al deze biologische processen dezelfde zijn. Deze aanname heeft zelfs geresulteerd in de publicatie van reviews waarin de meerderheid van de geciteerde referenties studies naar atherosclerose betreft.

Er zijn meerdere argumenten om aan te nemen dat deze benadering niet de juiste is. Allereerst is het endotheel van een vene anders dan endotheel van een arterie, voor wat betreft origine en respons op hemodynamische veranderingen en inflammatoire stimuli. Ten tweede, de vaatwand van venen bestaat uit minder gladde spiercellen in de media, daarbij is een vene dus kwetsbaarder voor circumferentiële krachten en zal daar ook anders op reageren.

Tenslotte, restenose na PTA ontwikkelt zich in ziek weefsel, er is namelijk een onderliggende atherosclerotische plaque in de arteriewand aanwezig. Men zich voorstellen dat de response op een willekeurige stimulus in een zieke arterie anders kan zijn dan een die van een gezonde vene, die gebruikt wordt als bypass conduit.

Ondanks dat naar alle waarschijnlijkheid een groot deel van de processen en mediators in spontane atherosclerose, post-interventie restenose hetzelfde zullen zijn in bypass vaatwandverdickking, kan er naar onze mening geen uitspraken worden gedaan over pathofysiologische processen, tenzij deze zijn onderzocht in het juiste model. De redenen zoals besproken hierboven maken duidelijk dat de pathofysiologie van bypass falen onderzocht moet worden in modellen voor bypass remodelering en niet door extrapolatie van kennis over atherosclerose.