

# Desarrollo de un modelo híbrido para reproducir el crecimiento de la placa de ateroma

Ricardo Caballero<sup>1</sup>, Miguel Ángel Martínez<sup>1,2</sup>, Estefanía Peña<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Applied Mechanics and Bioengineering, Aragón Institute of Engineering Research (I3A).  
Universidad de Zaragoza, Mariano Esquillor s/n, 50018, Zaragoza, Spain.

<sup>2</sup>Biomedical Research Networking Center in Bioengineering, Biomaterials and Nanomedicine (CIBER-BNN), Spain  
Tel. +34-976762707, e-mail: [rcaballero@unizar.es](mailto:rcaballero@unizar.es)

## Resumen

Se está desarrollando un modelo híbrido capaz de predecir el crecimiento de la arteria coronaria con aterosclerosis a largo plazo. Este modelo combina las ecuaciones de convección-difusión-reacción con un modelo basado en agentes para estudiar los fenómenos emergentes del comportamiento celular y sus efectos a nivel de tejido.

## Métodos

La aterosclerosis es la principal causa de las muertes relacionadas con las enfermedades cardiovasculares<sup>1</sup>. El modelado *in-silico* de esta patología puede ayudar a predecir su desarrollo y anticipar la terapia adecuada, simulando la acción del tratamiento médico. El objetivo de este estudio es desarrollar un modelo híbrido que integre las ecuaciones continuas de convección-difusión-reacción con un modelo discreto basado en agentes (ABM). Los ABM pueden ensamblar múltiples escalas espaciales y temporales de los procesos biológicos, a través de reglas simples donde las células y/o moléculas se pueden representar como agentes independientes que interactúan entre sí. Este enfoque híbrido proporcionará un modelo capaz de predecir la distribución espacial real de los componentes de la arteria coronaria aterosclerótica tras 30 años de desarrollo. El modelo continuo se ha desarrollado en COMSOL Multiphysics (versión 5.3a) y el ABM en Netlogo (versión 6.0.4).

La geometría 3D de la arteria coronaria se ha reconstruido a partir de datos experimentales (Fig.1). Sobre la geometría 3D se ha estudiado la hemodinámica utilizando las ecuaciones de Navier-Stokes bajo las hipótesis de flujo laminar, newtoniano e incompresible. Uno de los principales desencadenantes de la aterosclerosis es la caída considerable de la velocidad del flujo en las zonas vecinas a la bifurcación de la arteria. Esto provoca una alteración del perfil de tensión tangencial en la pared (WSS) que, eventualmente, resulta en un aumento de la permeabilidad del endotelio. Como

consecuencia, se formarán poros en el endotelio que permitirán el paso simultáneo de plasma y otras sustancias como las lipoproteínas de baja densidad (LDL), que son el principal motor del desarrollo de la placa de ateroma.

Para estudiar este fenómeno, se analizaron las secciones transversales al flujo con menor WSS, ya que es la zona más susceptible de experimentar un mayor crecimiento de la placa de ateroma. Se reconstruyó la sección transversal de la arteria coronaria sana en 2D donde se distinguen todas sus capas: endotelio, íntima, lamina elástica interna (IEL), media, lámina elástica externa (EEL), y adventicia. La velocidad de filtración del plasma y el perfil de presiones se calcularon mediante la Ley de Darcy. Como condiciones de contorno se establecieron: la presión en la capa adventicia ( $P_{adv} = 30$  mmHg) y el flujo másico de plasma que entra a través del endotelio, asumido como función del WSS y calculado utilizando las ecuaciones de Kedem-Katchalsky<sup>3</sup>.

Después se calculó la concentración de LDL en la pared. Para ello se utilizaron las ecuaciones de convección-reacción-difusión, y como condiciones de contorno se establecieron la concentración de LDL en la parte más externa de la capa adventicia ( $C_0 = 8.09e^{-4}$  mol/m<sup>3</sup>) y el flujo másico de LDL a través del endotelio<sup>2</sup>.

Después, se aplicó el ABM para estudiar el comportamiento celular en el entorno mecánico-químico presente y los cambios a nivel de tejido. De este modo, el proceso secuencial seguido por el algoritmo implementado en el ABM fue el siguiente: (1) aquellas zonas de la pared arterial con exceso de LDL provocan un reclutamiento de monocitos en la zona, los cuales se diferencian a macrófagos y adquieren la capacidad de fagocitar las moléculas de LDL que se encuentran en su misma posición; (2) en el caso de que fagociten una cantidad mayor de LDL que su capacidad máxima de fagocitosis, estos macrófagos se convertirán en células espumosas (FC), formando un núcleo lipídico impermeable.

Además, se han modelado otros procesos importantes como el cambio de fenotipo y la mitosis de las células de músculo liso (SMCs), y la producción y degradación de matriz extracelular (ECM).

Cuando se produce un cambio considerable en la geometría a nivel de tejido, es necesario regenerar la geometría. Para ello, se realizó una segmentación de cada una de las capas de la arteria a partir del archivo .png exportado desde Netlogo, utilizando Matlab. Dado que el ABM es un modelo discreto, se realizó un suavizado de la superficie segmentada para evitar la presencia de discontinuidades en el modelo continuo. Por último, se generó la nueva geometría a partir de las coordenadas de los puntos obtenidas en el proceso de segmentación.

## Resultados preliminares

En esta fase del trabajo, se ha conseguido replicar el crecimiento de la placa de una manera coherente. Por un lado, la Fig.1 muestra los resultados correspondientes al WSS en el modelo 3D. En ellos vemos como la zona de WSS más baja se encuentra después de la bifurcación, alcanzando un valor mínimo de 0.2 Pa. Por otro lado, podemos encontrar los resultados correspondientes a la presión y la velocidad en el modelo 2D. El perfil de presiones en un cilindro sometido a presión interna se espera que fuera circunferencialmente uniforme, y que la caída de presión en la pared en sentido radial fuera lineal. Sin embargo, debido al aumento en la permeabilidad del endotelio ante valores de WSS bajo, la caída de

presión es menor en las zonas de mayor permeabilidad, generando así gradientes de presión laterales que provocan flujos laterales en la íntima. Por último, el ABM muestra la evolución de la placa de ateroma tras 30 años.

## Conclusiones

El presente modelo es capaz de predecir de forma coherente el crecimiento de la placa de ateroma. La metodología seguida parece ser útil para el desarrollo de un modelo predictivo del crecimiento que ayude en la toma de decisiones clínicas frente a la placa de ateroma en arteria coronaria. Sin embargo, el modelo aún se encuentra en fase de desarrollo y requiere de calibración y validación con datos reales.

## Agradecimientos

Los autores agradecen el apoyo a la investigación del Ministerio de Ciencia y Tecnología de España a través del proyecto PID2019-107517RB-I00, y su financiación a través de la ayuda PRE2020-095671.

## Referencias

- [1]. ROTH, Lynn, et al. Cholesterol-independent effects of atorvastatin prevent cardiovascular morbidity and mortality in a mouse model of atherosclerotic plaque rupture. *Vascular pharmacology*, 2016, vol. 80, p. 50-58.
- [2]. KEDEM, Ora; KATCHALSKY, Aharon. Thermodynamic analysis of the permeability of biological membranes to non-electrolytes. *Biochimica et biophysica Acta*, 1958, vol. 27, p. 229-246

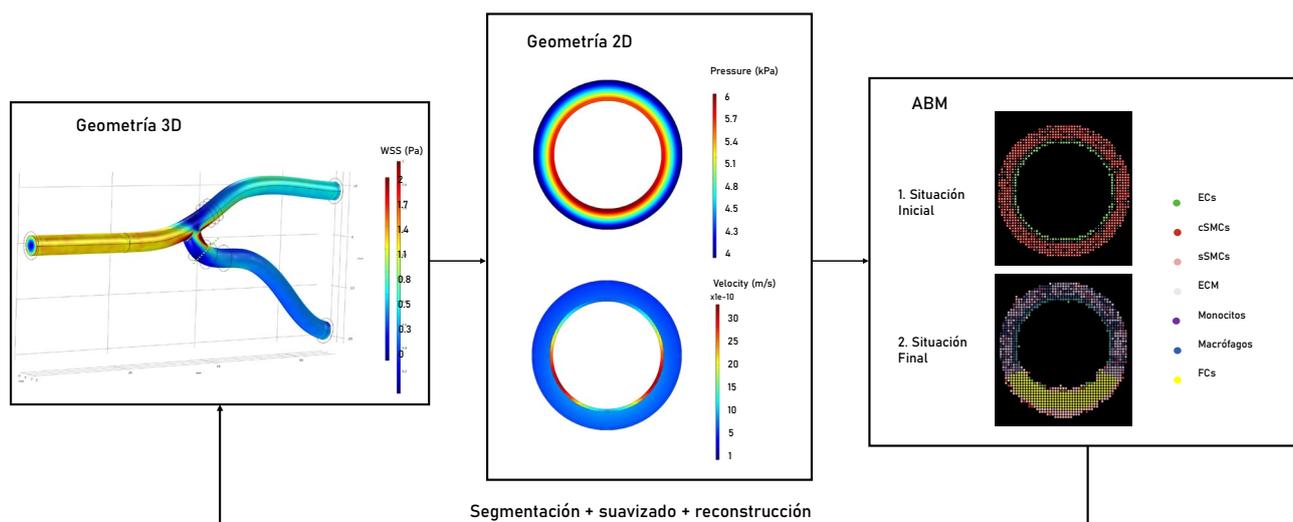


Figura 1. Metodología y resultados preliminares del modelo híbrido acoplado (CFD + ABM). A la izquierda los resultados del modelo 3D correspondientes al WSS (Pa). En el centro los resultados de presión (Pa) y velocidad (m/s) en la sección transversal correspondiente a la zona de menor WSS del modelo 3D. A la derecha la evolución del crecimiento de la placa de ateroma en el ABM.