



DOI: 10.5281/zenodo.8213136

UDC: 616.13/.14-089.844+611.018

GREFELE VASCULARE INGINEREȘTI DE DIAMETRU MIC: ISTORIC ȘI TENDINȚE NOI

TISSUE-ENGINEERED SMALL-DIAMETER VASCULAR GRAFTS: BACKGROUND AND NEW TECHNOLOGY TRENDS

Tatiana Malcova^{1,2}¹ *Catedra de Chirurgie nr.1 „Nicolae Anestiadi”, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova*² *Laboratorul de Inginerie Tisulară și Culturi Celulare, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova*

Rezumat

Obiective. Realizarea unei revizuirii a literaturii axată pe evoluția tipurilor de grefe vasculare obținute prin metodele din domeniul ingineriei tisulare.**Materiale și metode.** Au fost studiate sursele bibliografice în limba engleză din baza de date on-line PubMed, din ultimele decenii, conform următoarelor MeSH-terms: „peripheral arterial disease”, „coronary artery disease”, „bypass surgery”, „vascular graft” și „tissue engineering”. A fost colectată și procesată informația despre evoluția tipurilor de grefe inginereste, realizările în domeniu și practicile contemporane.**Rezultate.** Absența substituenților optimi pentru intervențiile de bypass, în chirurgia vasculară și cardiacă, a condus la dezvoltarea grefelor vasculare realizate prin inginerie tisulară (GVIT). Studii recente au demonstrat fezabilitatea utilizării GVIT-urilor în traumatismele vasculare, boala arterială periferică, patologia cardiacă, precum și ca acces vascular pentru hemodializă.**Concluzii.** Realizările în domeniul fiziologiei, biologiei celulare și bioproducție, în ultimele decenii, au făcut evidente progresele recente în ingineria arterelor. Ca rezultat, utilizarea vaselor sanguine obținute prin tehnici inginereste devine pilonul terapiei chirurgicale în bolile sistemului cardiovascular.**Cuvinte cheie:** boala arterială periferică, boala arterială coronariană, bypass-ul chirurgical, grea vasculară, inginerie tisulară

Summary

Objectives. To perform a literature review regarding the evolution of different types of vascular grafts obtained by tissue-engineering methods.**Material and methods.** The English literature search was conducted in on-line PubMed databases of the last decades, using the following MeSH-terms: „peripheral arterial disease”, „coronary artery disease”, „bypass surgery”, „vascular graft” and „tissue engineering”. The data regarding the evolution of tissue-engineered grafts, achievements in the field and actual practices were collected and analyzed.**Results.** The absence of optimal replacements for bypass interventions in vascular and cardiac surgery has led to the development of tissue-engineered vascular graft (TEVGs). Recent studies demonstrated the feasibility of using TEVGs in the settings of vascular trauma, peripheral arterial disease, heart disease, and vascular access for hemodialysis.**Conclusions.** The progress of physiology, cell biology, and biomanufacturing over the past several decades has made obvious recent advances in the engineering of arteries. As a result, use of engineered arteries becomes mainstay of surgical therapy for vascular disease.**Keywords:** peripheral arterial disease, coronary artery disease, bypass surgery, vascular graft, tissue engineering

Introducere

Bolile cardiovasculare sunt responsabile pentru mai mult de 20% de decese la nivel global, fiind cauza principală de mortalitate pe mapamond [1]. Intervențiile de bypass vascular, ca procedură chirurgicală, care constă în crearea unei căi alternative de irigare cu sânge, sunt considerate cea mai optimă opțiune terapeutică pentru pacienții cu forme severe de boală arterială [2]. Numai în Statele Unite sute de mii de artere coronare și periferice sunt ocolite, reparate sau înlocuite în fiecare an [3]. Ținând cont de necesitatea stringentă clinică de grefe vasculare de diametru mic, abordările alternative inginereste pentru implementarea substituenților noi au ajuns la dezvoltare progresivă [4]. Acest articol va oferi o revizuire generală a grefelor vasculare

realizate prin inginerie tisulară (GVIT) implementate până acum și supuse testelor de laborator și clinice.

Material și metode

Pentru realizarea acestui reviu literar au fost analizate sursele din literatura internațională din ultimele decenii. Căutarea în baze de date PubMed a fost efectuată după următoarele MeSH-terms: „peripheral arterial disease”, „coronary artery disease”, „bypass surgery”, „vascular graft” și „tissue engineering”, cu identificarea a 468 articole la subiect. Criteriile de includere a articolelor în studiu au fost: publicațiile științifice exclusiv în limba engleză de tip revista literaturii sau revizuirea sistematică axate pe descrierea avantajelor și dezavantajelor diferitor tipuri de grefe vasculare

folosite în practica medicală de-a lungul anilor, rolul unic al metodelor ingineresti în dezvoltarea substituenților vasculari, precum și publicațiile care au permis conturarea aspectului istoric al problemei. A fost colectată și procesată informația relevantă despre abordările existente și tehnicile folosite pentru producerea grefelor vasculare.

Rezultate și discuții

Orice material produs prin tehnici ingineresti trebuie să imite proprietățile celulare, compoziționale și fiziologice ale țesutului nativ [3]. Utilizarea pe larg a GVIT în activitatea clinică este dificil de realizat din cauza multiplelor obiective care ar trebui îndeplinite: toleranța imunologică, îndepărtarea celulelor străine pentru a preveni degradarea matricei, prezervarea proprietăților mecanice ale țesuturilor (sudurabilitate, rezistență la rupere și tracțiune), suprafață luminală non-trombogenă, riscuri minime de inflamație și răspuns la corp străin, disponibilitate imediată, potențial de remodelare și repopulare, funcționalitate adecvată imediat după implantare [3, 5].

Lucrările lui Bell și Weinberg sunt considerate drept studii de pionerat în domeniu, care în premieră demonstrează utilitatea principiilor și tehnicilor ingineresti pentru dezvoltarea *in vitro* a grefelor vasculare; ulterior un număr impunător de investigatori au continuat cercetările în domeniu [6]. Pentru îmbunătățirea hemocompatibilității substituenților arteriali sintetici, cum ar fi: protezele din ePTFE și reducerea riscului complicațiilor trombotice, Deutsch M., et al (2009) au propus acoperirea suprafeței luminală cu celule endoteliale (CE) autologe. Din cauza necesității de recoltare a celulelor autologe, fiind și o procedură invazivă, și a timpului îndelungat necesar pentru a obține o atașare fermă și pe termen lung a CE pe o suprafață artificială, această tehnologie nu a obținut o implementare largă [7].

În 1998, L'Heureux, et al au obținut prima GVIT „vie” și implantabilă. Tehnica propusă a inclus obținerea culturilor de fibroblaste și celule musculare netede modelate sub formă de straturi în prezența ascorbatului pentru a susține depunerea de colagen și apoi înfășurate secvențial în jurul unui tub de 3 mm pentru a produce o structură tubulară, endotelializată ulterior. „Membrana internă” din structuri de fibroblaste liofilizate aplicată suplimentar a oferit o rezistență

sporită țesutului produs [8].

În anii 1990 a fost dezvoltată și aplicată în practica de cercetare o nouă paradigmă pentru ingineria arterială. Aceasta implică cultivarea celulelor musculare netede și endoteliale pe o matrice produsă dintr-un polimer rapid degradabil, cum ar fi acidul poliglicolic, într-un bioreactor pentru crearea condițiilor mecanice similare *in vivo* [9]. În 1999 au fost raportate rezultatele primelor experiențe de implantare a primelor artere complet autologe la animale de laborator [10].

Xenogrefele, atât din surse bovine, cât și ovine, sunt utilizate în practică clinică [11], nu exclusiv materialul vascular prelucrat chimic, ci și grefele arteriale bazate pe matrice xenogenică acelulară, cum ar fi submucoasa din intestinul subțire [12]. Vasele umane crioconservate, alogene, cadaverice sunt rezervate pentru situațiile critice [13].

O altă abordare pentru crearea GVIT, care permite obținerea substituenților pe larg disponibili, fără a fi nevoie de prelevarea celulelor de la recipient, este strategia de decelularizare [14]. În 2003 au fost publicate rezultatele unui experiment realizat *in vitro*, care a demonstrat că proprietățile mecanice ale matricei după îndepărtarea celulelor pot și sunt prezervate [16]. Deși posibilitățile de utilizare a suporturilor acelulare par a fi foarte promițătoare pentru moment, tehnologiile alternative ar putea într-o zi să înlocuiască și această abordare.

Mulți cercetători sunt cointeresați acum în studierea posibilităților de utilizare a electrospinning-ului ca mijloc de producere a construcțiilor tubulare cu proprietăți mecanice și compoziție chimică prestabilită [15]. În mod similar, „bioprintarea” ca tehnică pentru obținerea conductelor vasculare a fost folosită în ultimii 10 ani [16].

Concluzii

În ultimele decenii s-au realizat progrese extraordinare în direcția dezvoltării țesutului vascular. Chiar și așa, substituenții arteriali artificiali sunt încă departe de a deveni disponibili pe scară largă în activitatea clinică. Dar, este necesar să recunoaștem că utilizarea țesuturilor obținute prin tehnici ingineresti pentru tratamentul bolilor arteriale devine realitate, în mare parte datorită convergenței principiilor biologice, mecanice și de proiectare.

Bibliografie

- Hirsch AT, Allison MA, Gomes AS, et al. A call to action: women and peripheral artery disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125(11):1449-1472. doi:10.1161/CIR.0b013e31824c39ba
- Saha SP, Wayne TF Jr, Mukherjee D. Current evidence for antithrombotic therapy after peripheral vascular interventions. *Curr Vasc Pharmacol*. 2013;11(4):507-513. doi:10.2174/1570161111311040014
- Niklason LE, Lawson JH. Bioengineered human blood vessels. *Science*. 2020;370(6513):eaaw8682. doi:10.1126/science.aaw8682
- Shin'oka T, Imai Y, Ikada Y. Transplantation of a tissue-engineered pulmonary artery. *N Engl J Med*. 2001;344(7):532-533. doi:10.1056/NEJM200102153440717
- Merola J, Jane-Wit DD, Pober JS. Recent advances in allograft vasculopathy. *Curr Opin Organ Transplant*. 2017;22(1):1-7. doi:10.1097/MOT.0000000000000370
- Weinberg CB, Bell E. A blood vessel model constructed from collagen and cultured vascular cells. *Science*. 1986;231(4736):397-400. doi:10.1126/science.2934816
- Deutsch M, Meinhardt J, Zilla P, et al. Long-term experience in autologous *in vitro* endothelialization of infrainguinal ePTFE grafts. *J Vasc Surg*. 2009;49(2):352-362. doi:10.1016/j.jvs.2008.08.101
- L'Heureux N, Pâquet S, Labbé R, Germain L, Auger FA. A completely biological tissue-engineered human blood vessel. *FASEB J*. 1998;12(1):47-56. doi:10.1096/

fasebj.12.1.47

9. Niklason LE, Langer RS. Advances in tissue engineering of blood vessels and other tissues. *Transpl Immunol.* 1997;5(4):303-306. doi:10.1016/s0966-3274(97)80013-5
10. Seliktar D, Nerem RM, Galis ZS. Mechanical strain-stimulated remodeling of tissue-engineered blood vessel constructs. *Tissue Eng.* 2003;9(4):657-666. doi:10.1089/107632703768247359
11. Kennealey PT, Elias N, Hertl M, et al. A prospective, randomized comparison of bovine carotid artery and expanded polytetrafluoroethylene for permanent hemodialysis vascular access. *J Vasc Surg.* 2011;53(6):1640-1648. doi:10.1016/j.jvs.2011.02.008
12. Koobatian MT, Row S, Smith RJ Jr, Koenigsknecht C, Andreadis ST, Swartz DD. Successful endothelialization and remodeling of a cell-free small-diameter arterial graft in a large animal model. *Biomaterials.* 2016;76:344-358. doi:10.1016/j.biomaterials.2015.10.020
13. Lopez-Cepero M, Sanders CE, Buggs J, Bowers V. Sensitization of renal transplant candidates by cryopreserved cadaveric venous or arterial allografts. *Transplantation.* 2002;73(5):817-819. doi:10.1097/00007890-200203150-00029
14. Basu CB, Jeffers L. The role of acellular dermal matrices in capsular contracture: a review of the evidence. *Plast Reconstr Surg.* 2012;130(5 Suppl 2):118S-124S. doi:10.1097/PRS.0b013e318262df58
15. Henry JJD, Yu J, Wang A, Lee R, Fang J, Li S. Engineering the mechanical and biological properties of nanofibrous vascular grafts for in situ vascular tissue engineering. *Biofabrication.* 2017;9(3):035007. Published 2017 Aug 17. doi:10.1088/1758-5090/aa834b
16. Norotte C, Marga FS, Niklason LE, Forgacs G. Scaffold-free vascular tissue engineering using bioprinting. *Biomaterials.* 2009;30(30):5910-5917. doi:10.1016/j.biomaterials.2009.06.034

Recepționat – 23.06.2023, acceptat pentru publicare – 22.07.2023

Autor corespondent: Tatiana Malcova, e-mail: tatiana.malcova@usmf.md

Declarația de conflict de interese: Autorul declară lipsa conflictului de interese.

Declarația de finanțare: Autorul declară lipsa de finanțare.

Citare: Malcova T. Grefele vasculare ingineresti de diametru mic: istoric și tendințe noi [Tissue-engineered small-diameter vascular grafts: background and new technology trends]. *Arta Medica.* 2023;87(2):93-95.