

21. Kaushal S, Amiel GE, Guleserian KJ, *et al.* Functionnal small-diameter neovessels created using endothelial progenitor cells expended *ex vivo*. *Nat Med* 2001; 7:1035-40.
22. Radomski M, Jarell B, Pratt K, *et al.* Effects of *in vitro* aging on human endothelial cell adherence to dacron vascular graft materials. *J Vasc Surg* 1989; 47: 173-7.
23. Fournet-Bourguignon MP, Castedo-Delrieu M, Bidouard JP, *et al.* Phenotypic and functional changes in regenerated porcine coronary endothelial cells: Increased uptake of modified LDL and reduced production of NO. *Circ Res* 2000; 2000: 854-61.
24. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 1999; 284: 143-7.
25. Kadner A, Hoerstrup SP, Zund G, *et al.* A new source for cardiovascular tissue engineering: human bone marrow stromal cells. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21:1055-60.
26. Gomes D, Louedec L, Plissonnier D, *et al.* Endoluminal smooth muscle cell seeding limits intimal hyperplasia. *J Vasc Surg* 2001; 34: 707-15.
27. Pierce EC. Autologous tissue tubes for aortic grafts in dogs. *Surgery* 1953; 33: 648.
28. L'Heureux N, Paquet S, Labbe R, *et al.* A completely biological tissue-engineered human blood vessel. *FASEB J* 1998; 12: 47-56.
29. Tranquillo RT, Girton TS, Bromberek BA, *et al.* Magnetically-oriented tissue equivalent tubes. *Biomaterials* 1995; 17: 349-53.
30. Allaire E, Guettier C, Bruneval P, *et al.* Cell-free arterial grafts: morphologic characteristics of aortic isografts, allografts, and xenografts in rats. *J Vasc Surg* 1994; 19: 446-56.
31. Field PL. The chemically treated bovine ureter. Clinical performance of a nouvel biological vascular prosthesis. *Cardiovasc Surg* 2003; 11: 30-4.
32. Tsukagoshi T, Yenidunya MO, Sasaki E, *et al.* Experimental vascular graft using small-caliber fascia-wrapped fibrocollagenous tube: short-term evaluation. *J Reconstr Microsurg* 1999; 15: 127-31.
33. Huynh T, Abraham G, Murray J, *et al.* Remodeling of an acellular collagen graft into a physiologically responsive neovessel. *Nat Biotechnol* 1999; 17: 1083-6.
34. Weinberg CB, Bell E. A blood vessel model constructed from collagen and cultured vascular cells. *Science* 1986; 231: 397-400.
35. Niklason LE. Techview: medical technology. Replacement arteries made to order. *Science* 1999; 286: 1493-4.

ASPECTE ALE INGINERIEI TISULARE VASCULARE ÎN PRACTICA MEDICALĂ

Dorin Dvornic, Victoria Botezatu, Ana Bors

(Conducător științific – Vasile Culiuc, dr. med., asist. univ.)

Catedra Chirurgie Generală - Semiologie

Summary

Aspects of vascular tissue engineering in medical practice

The gold standard of vascular substitutes are autologous materials (the patient's own artery or vein), but their unavailability or their poor quality are not uncommon, which then requires the use of synthetic prostheses. If these prostheses yield an excellent efficacy record in large diameters, such is not longer the case when small-caliber vessels have to be grafted and it is in this setting that vascular engineering techniques are electively indicated. Current issue represents the literature review concerning vascular tissue engineering.

Rezumat

„Standardul de aur” al substituienților vasculari rămîn a fi la moment materialele autologe, însă indisponibilitatea și proasta calitate a acestora forțează utilizarea protezelor vasculare. Chiar dacă eficacitatea protezelor este foarte bună pentru vasele de calibru mare, aceasta nu mai este

valabilă și pentru vasele cu diametru mic, în care tehnicile ingineriei vasculare își găsesc arealul electiv de implimentare practică. Lucrarea reprezintă o revistă a literaturii dedicată ingineriei tisulare vasculare.

Introducere

Utilizarea materialelor autologe arteriale sau venoase în patologia vasculară, reprezintă, fără îndoială, cea mai bună strategie în cazul necesității unui anumit substituent vascular. Cu părere de rău, aceste grefe nu sunt mereu disponibile (din cauza antecedentelor patologice ale pacienților) sau cel puțin nu sunt de o calitate satisfăcătoare, în special în rândul populației geriatrice careia i se atribuie o rată a patologiilor chirurgicale în creștere continuă. Chiar dacă protezele sintetice și-au dovedit utilitatea lor în substituirea vaselor de calibru mare, acestea nici pe departe nu rămân la același nivel când se vorbește despre tratarea vaselor sanguine cu un diametru mai mic de 6 mm. Necesitatea acestor proteze în chirurgia vasculară este foarte mare, în special pentru un by-pass arterial distal sau în cazul fistulelor arterio-venoase, la pacienții hemodializați. Protezele vasculare sunt mai puțin utilizate în chirurgia vasculară coronariană în care utilizarea pe larg a grefelor arteriale (artera mamară internă, vena safenă, artera radială), eventual cuplată prin angioplastie, permite în majoritatea cazurilor o revascularizare satisfăcătoare, bazată exclusiv pe substituitori autologi.

Recunoașterea limitelor utilizării substituenților autologi în anumite cazuri, a determinat utilizarea în chirurgia vasculară a unor materiale concepute din ingineria tisulară. Conceptul în cauză se bazează pe o combinație dintre diverse celule și o matrice, naturală sau sintetică, al cărui viitor, în vivo, va fi puternic influențată de semnalele locale, fizice (forța de frecare) și chimice (factori de creștere), ce determină permeabilitatea și proprietățile mecanice ale neovaselor.

Componenta celulară a biomaterialelor

Principalele tipuri de celule utilizate pînă acum în toată lumea [1] reprezintă *celulele mononucleare* din măduva osoasă, *celulele mezenchimale* de origine diversă (măduvă osoasă, țesutul adipos) și *celule endoteliale* progenitoare din sângele periferic sau din cordonul ombelical. Aceste celule au fost însămînțate pe diverse matrici, astfel încît conductele sanguine formate în acest mod au fost implantate la animale mici și mari, în special în locul arterei carotide, aortei abdominale și venei cave inferioare. Însămînțarea celulelor se realizează fie direct pe matrice, fie în vitro, după o perioadă de cultivare și de diferențiere a acestora în celule endoteliale și celule musculare netede. Toate tehnicile și metodele elaborate pînă acum au drept scop principal înămînțarea maximă a celulelor viabile, compatibile morfologic și funcțional cu țesutul lezat.

Însămînțarea celulelor se poate face atît în condiții statice cît și dinamice. Cele mai eficiente și reproductibile metode de însămînțare a celulelor, sunt cele obținute prin cultivarea acestora într-un bioreactor (în condiții adecvate de presiune, debit și puls) pe o plasă celulară (cum ar fi cele descrise mai jos), sau printr-o tehnică hibrid, care combină rotația matricei în jurul unei surse celulare cilindrice, într-o cameră cu vid, care crează un gradient de presiune ce favorizează transferul celulelor din mediul celular spre matrice [2].

În practica clinică și de laborator, nu ar trebui să subestimăm dificultățile, tehnicile, logistica și reglementările acestor culturi celulare. Originea nativă a celulelor, care prezintă un avantaj major datorită absenței problemelor imunologice, nu este neapărat soluția ideală, fiindcă, spre exemplu funcțiile celulelor pacienților ateromatoși, adică a pacienților de elecție în tratamentul patologiilor arteriale, adesea sunt defecte. Mai mult decît atît, indiferent de metoda de cultivare, s-a observat că celulele transplantate dispar rapid de pe matricea pe care au fost însămînțate. Prin urmare, ele nu-și manifestă activitatea decît prin recrutarea celulelor gazdă datorită factorilor pe care îi secretă, acestea asigurînd pînă la urmă repopularea suportului și remodelarea finală a vasului. Din acest motiv, alegerea tipului de celule nu este, probabil, la fel de critic, deoarece efectele paracrine în mare parte sunt comune mai multor tipuri de celule [3].

Deci, în cazul în care celulele sunt folosite doar ca semnale pentru a atrage către sine cele ale beneficiarului, putem pune în discuție o origine celulară alogenică, avantajele careia sunt evidente (calificare funcțională, microbiologică și genetică a băncilor celulare unde acestea sunt obținute, simplificare logistică, reducere a costului). Drept dezavantaj principal ar servi respingerea celulelor printr-un răspuns aloimun, apariția căruia nu ar fi obligatorie datorită faptului că celulele transplantate supraviețuiesc suficient de mult pentru a-și juca rolul lor recrutaor. Următorul pas ar putea fi identificarea principalilor factori implicați în recrutarea celulelor gazdă, astfel încât, cu ajutorul lor, să fie posibil pasajul celulelor direct pe matrice, care ulterior ar reproduce efectele paracrine ale celulelor [3].

Matricile celulare

Acestea pot fi naturale sau sintetice. Din categoria matricilor naturale, putem remarca rezultatele încurajătoare raportate recent, prin utilizarea unui gel de fibrină, pe suprafața căruia au fost însămînțați fibroblaști extrași din dermul uman, apoi cultivați pe parcursul a 7-9 săptămâni într-un bioreactor pulsatil. Tubul obținut posedă într-adevăr proprietăți mecanice încurajătoare, însă validarea acestora în vivo rămân a fi stabilite în continuare [4].

Dintre matricile sintetice, cei mai frecvent utilizați în practică chirurgicală sunt polimerii sintetici. Chiar dacă aceștia au fost mult timp dominați de acidul poliglicolic (PGA) și acidul polilactic (PLA), o mulțime de alte materiale noi sunt la moment testate și în curs de dezvoltare (pentru o sinteză detaliată a materialelor sintetice, vezi [5]).

Principalele criterii sau cerințe cu care aceste materiale trebuie să corespundă pentru a fi posibilă utilizarea lor în clinică sunt [6]:

- să posedă o elasticitate și o rezistență mecanică similară cu cea a venelor safene (>1700 mmHg);
- să posedă o rezistență la fatigabilitate, ce ar garanta stabilitatea diametrului vascular în timp;
- să fie ușor de manipulat și ușor de suturat;
- să nu posedă activitate trombogenică;
- să posedă activitate vazomotorie și să răspundă la factorii vazoactivi similar vasului natural;
- să fie biocompatibile (noninflamatorii, nonimunogene și nontoxice);
- să fie produse acceptate prin lege și viabile din punct de vedere economic pentru sfera industrială.

Prin urmare, anume aceste specificații dictează cercetările curente, care au drept scop de a optimiza principal biocompatibilitatea, cinetica degradării (scopul final este de a obține producerea matricii extracelulare în locul țesutului afectat și repopularea acesteia cu celule native) și proprietățile mecanice (drept obiectiv fiind complianța proprietăților mecanice ale grefei cu cele ale vasului nativ) [6].

Multe variabile trebuie luate în considerare pentru a îndeplini aceste cerințe, inclusiv porozitatea și elasticitatea materialului precum și de greutatea moleculară a polimerului (de exemplu, un stent coronarian din PLLA (Poly L-lactic acid) de greutate moleculară mare este bine tolerat, în timp ce același material dar cu o greutate moleculară joasă induce un proces inflamator major [7]). Nanotehnologia ar putea găsi aici un domeniu de activitate interesant prin crearea unui nou concept arhitectural la scară nanometrică ce ar putea reproduce la cel mai înalt nivel caracteristicile unei matrici extracelulare optimizând astfel și interacțiunile cu celulele circulante [8].

Utilizând celulele și materialele menționate mai sus, construcția unui substituent vascular poate fi schematic realizat urmând cinci abordări principale.

Însămînțarea protezelor sintetice

Principiul de a utiliza o proteză (din Dacron, politetrafluoretilenă, poliuretan) este de a însămînța pe suprafața acestora a celulelor endoteliale. Ținînd cont de faptul că pe suprafața goală a materialului sintetic aderarea celulelor are loc foarte greu, tratarea suprafețelor (cu fracții peptidice, proteine ale matricii extracelulare, factori de creștere) e foarte necesară pentru a permite celulelor date să adere pe suprafața protezei. Drept „cele mai bune” rezultate obținute până acum au fost cele cu proteze din politetrafluoretilen căptușite cu un strat de fibrină, pe suprafața cărora au fost înămînțate celule endoteliale extrase din segmente venoase autologe [9].

Utilizarea membranelor seroase ca bioreactori naturali

Motivul de bază din spatele acestui concept este faptul că introducerea unui corp străin în cavitatea peritoneală provoacă un răspuns inflamator care culminează prin producerea și formarea unei capsule fibroase formată din miofibroblaste, acoperită cu un strat de celule mezoteliale despre care se știe că posedă acțiune anticoagulantă. Aplicarea în practică a acestei idei pentru crearea unui vas de novo, constă în introducerea unui tub de silastic în cavitatea peritoneală, apoi, peste 2 săptămîni, extragerea acestuia împreună cu capsula fibroasă de pe pereții tubului. Extragerea tubului din această capsulă, asemeni unui mandren, permite de a obține un conduct circular autolog, care, în timpul experiențelor pe animale, s-a dovedit a avea caracteristicile foarte asemănătoare cu cele ale unei artere, așa cum ar fi (grosime, celularitate, structură histologică, proprietăți mecanice). Această experiență a fost efectuată la cîine, prin înlocuirea unui segment de arteră femorală cu grefa de mai sus, permeabilitatea căreia menținîndu-se aproximativ 6,5 luni [10].

Însămînțarea unui material biodegradabil

Numărul mare de cercetări experimentale ce au testat cu succes diferite combinații de celule și polimeri [1] este în contrast cu un număr mic de date clinice referitor la aceste studii. De fapt, principalul studiu, a cărui publicare datează încă din 2005, e cel al lui Shin'oka și col., care au implantat la 42 de pacienți suferinzi de cardiopatii congenitale, niște tuburi (23, fiind utilizate pentru a face o conexiune cavo-pulmonară) fabricați din doi polimeri rezorbabili, consolidați la exterior de o plasă de țesut formată din acid poliglicolic (PGA) și însămînțată la interior cu celule medulare autologe. După o evidență în mediu de 16,7 luni, rezultatele au fost în general bune (permeabilitatea tuturor grefelor, absența anevrismelor sau a calcificării acestora), dar din motivul diferenței de dimensiuni, ele nu pot fi utilizate direct în chirurgia vasculară. Doar unui singur pacient din acest grup i-a fost explantată matricea, examenul histologic demonstrînd un strat de celule cu aspectul celor endoteliale și numeroase fibre de colagen în media vasului. [11].

La un miel de aproximativ 8 luni, implantarea în lumenul arterei pulmonare a unei matrice resorbabile însămînțată cu celule stem mezenchimale, a permis constatarea prezenței, pe suprafața luminală a patch-ului (celule ce exprimau pe suprafața lor markerii celulelor endoteliale) și o matrice extracelulară histologic asemănătoare cu cea a unei artere pulmonare native [12]. În general, rezultatele menționate tind să valideze eficacitatea biomaterialelor compuse chiar cu o rezervă în dificultățile deja menționate, tinzînd ca polimerul să obțină o caracteristică fizicochimică optimală și să fie posibilă o producție pe scară largă a acestora la nivel industrial.

Tuburile autologe celularizate autoansamblabile

Această perspectivă se caracterizată prin absența oricărui material străin și este inspirată din studiile ce demonstrează că însămînțarea culturilor celulare pe suprafețe de polimeri termosensibili permit, după răcire, să fie extrase foi (suprafețe) celulare, coeziunea cărora este asigurată de matricea secretată de ele însăși [13].

Pe baza acestei observații, Hereux și col. [14], au avut ideea ingenioasă de a dezbate acest concept conform următorilor pași. Mai întîi, este produsă o suprafață (o foaie, fișie) de fibroblaști cutanați, care apoi este înfășurată în jurul unui support cilindric. Următorul pas reprezintă

devitalizarea prin deshidratare a primei feșe. Ulterior, o altă fașă, formată din celule musculare netede, este înfășurată la rândul său în jurul structurii conjunctive deja formată de către fibroblaști, înainte eliminării acestora. Astfel se formează o neo tunică medie. Peste o săptămână, o nouă fașă de fibroblaști cutanați este înfășurată în jurul acestei neo-tunică media, pentru a produce echivalentul unei adventice. După o perioadă de 2 luni, în care aceste straturi diferite pot să fuzioneze, se extrage mandrenul, după care fața luminală a tubului este însămânțată cu celule endoteliale obținute dintr-un fragment venos. Astfel obținem un tub format din elemente exclusiv autologe.

Pentru a simplifica procedura, formarea stratului intermediar de celule musculare netede a fost ulterior abandonat. În scopul finisării pozitive a studiului experimental, acest tub autoformat, a fost obiectul unei premiere evaluări clinice sub forma unui șunt arterio-venos la pacienții cu insuficiență renală [15]. În pofida rezultatelor încurajătoare, cu un nivel de permeabilitate mediu între fistulele directe și cele cu șunt cu politetrafluoretilen, numărul mic de pacienți incluși în studiu clinic (10) nu permite de a insista asupra eficacității acestui substitutiv vascular pe termen lung.

Una din problemele principale în crearea tuburilor celulare autologe, este timpul îndelungat utilizat pentru fabricarea acestuia. Cu scopul de a face această procedură mult mai accesibilă, aceeași echipă, recent au propus utilizarea unui tub care, după ce a fost format de către stratul fibroblastic, acesta a fost congelat la -80°C . Cu cinci zile înainte de a fi implantat, tubul a fost decongelat, pe suprafața sa endotelială au fost însămânțate celule endoteliale, apoi implantat între artera humerală și vena axilară cu un rezultat reușit după 2 luni. Cu toate că metoda dată a fost implementată doar la un singur caz izolat, această experiență demonstrează că e posibil de a obține și de a utiliza practic imediat acest tip de substitutiv vascular [16].

Matricile vasculare aceluare

Acest concept deja e diferit de cele expuse mai sus și pornește de la niște constatări deja evocate, precum că celulele grefate pe un biomaterial, fiind puse în contact cu sângele, dispar rapid [1, 17] și nu mai servesc drept semnale tranzitorii pentru a recruta celule autologe. Această observație a condus la ipoteza că prezența celulelor posibil nu este indispensabilă și că s-ar putea să fie înlocuite cu un alt material nou.

O matrice tubulară compusă (formată din fibre tricotate din PGA (acid poliglicolic) și un co-polimer L-lactidă/epsilon-caprolactonă) a fost testată la un câine, înlocuind un segment de vena cavă inferioară, cu o viabilitate a matricei de aproximativ 2 ani [18]. Rezultatele demonstrează o endotelializare a suprafeței luminale cu un strat de celule musculare netede, cu fibre de colagen și elastină. Conținutul acestui substitutiv practic nu diferă de cea a venelor normale, degradarea completă a polimerului, având loc în jur de 6 luni. Este de remarcat faptul că, odată cu timpul, prin reducerea elasticității tubului ce se apropie cu cea a venei native și modificarea lungimii și diametrului, are loc o remodelare a conductului pentru a se adapta la creșterea recipientului.

O variantă a conceptului formării matricilor vasculare aceluare, constă în a nu utiliza materiale străine, improprii organismului, fie ele chiar și degradabile, bazându-se în întregime doar pe proteine constitutive ale unei matrice extracelulare absolut biologice, pentru a asigura funcția de recrutare a celulelor native. Cea mai înaltă formă a acestui concept este, fără îndoială, cultivarea în bioreactor, pe parcursul a 7-10 săptămâni, a celulelor musculare netede luate de la cadavru, pe o matrice tubulară din PGA (acid poliglicolic) care se degradează pe parcurs ce celulele însămânțate secretă propria matrice extracelulară. Țesutul astfel obținut este apoi decelularizat cu ajutorul detergenților, lăsând să persiste doar carcasa de colagen care poate fi utilizată drept șunt arterio-venos (cu diametru de 6 mm), sau poate fi însămânțată cu celule endoteliale autologe, pentru a reduce riscul trombogen în caz de conducte cu un diametru mic (de la 2 la 4 mm) [19]. Posibilitatea crioconservării acestor matrici decelularizate are avantajul de a le depozita și de a le utiliza imediat, la orice necesitate.

Proprietățile mecanice ale acestor grefe s-au dovedit a fi identice cu cele ale vaselor sanguine umane. Astfel chiar și studiile preclinice pe modelul primatelor (șunt arteriovenos; rejețul maxim în 6 luni) sau al cîinilor (by-pass coronarian și periferic; rejețul maxim de la 1 la 12 luni) au demonstrat că aceste conducte rămîn permeabile, fără dilatare, calcificare sau hiperplazie a intimei. Această abordare pare să aibă mai multe avantaje față de decelularizarea directă a vaselor de la cadavru: absența colateralelor, flexibilitatea în alegerea diametrului, posibilitatea producerii numeroaselor tuburi utilizînd celulele unui singur donator și, mai ales, utilizarea structurilor tisulare, care ar permite o mai bună penetrare a soluției decelularizate a acestei structuri și, prin urmare, o eliminare completă a elementelor celulare imunogene, fără necesitatea expunerii prelungite a matricii cu substanțe potențial dăunătoare [19].

Compania care produce preparatul (Humacyte, produs terapeutic utilizat în ingineria tisulară) a început în 2012 un studiu clinic în Polonia (pentru a trata șunturile arterio-venoase apărute în urma hemodializei). Rezultatele sale vor permite, fără îndoială, mai bine a evalua relevanța acestui studiu conceptual foarte atractiv pentru beneficiul a cel puțin fistulelor arterio-venoase, studiu recent confirmat pe un model ovin prin utilizarea matricelor decelularizate (derivate din artere carotide xenogene) și însămînțate cu celule endoteliale înainte de implantare [20].

Putem menționa, de asemenea, observația recentă [21] la un copil cu obstrucție portală extrahepatică care a fost tratat cu succes cu ajutorul unei alogrefe decelularizate. Deși tehnica utilizată a fost diferită (alogrefa venoasă a fost într-adevăr recelularizată cu celule endoteliale și musculare netede ale recipientului înainte de operație), observația dată tinde să confirme că acest concept al ingineriei tisulare vasculare nu mai reprezintă competența exclusivă a cercetărilor experimentale.

Care ar fi viitorul matricilor biologice?

Conceptul bazat pe utilizarea *matricilor acelulare*, pornește de la ideea că o carcasă vasculară biologică formată din proteine ale matricii extracelulare (indiferent de obținerea lor, fie în vivo - împreună cu un polimer biodegradabil jucînd rolul de inductor, fie în vitro - înainte de implantare), poate substitui o *matrice celulară*, pentru a servi drept o zonă de ancorare pentru celulele circulante din țesutul gazdă.

Cu toate acestea, ipoteza precum că semnalele de adeziune astfel emise de către matricea acelulară ar putea să nu fie suficiente pentru pasajul celular, a condus la crearea unei noi abordări prin care e necesar de a mări rata funcționalității acestor matrici prin mimarea efectelor paracrine celulare și astfel provocînd adeziunea celulelor endoteliale. Prin acest mod ar fi posibil controlul proliferării și diferencierii celulare [22].

Există mai multe tehnici pentru a pune în practică aceste concepte chiar și cu condiția de a îndeplini unele obiectivele pentru a preveni trombogenitatea și hiperplazia intimei. Astfel orientarea fibrelor, aranjamentul geometric și densitatea matricelor ar trebui să fie maxim optimizate pentru un control adecvat al răspunsului celular, fără a afecta în același timp proprietățile mecanice ale suportului polimeric [22].

Chiar dacă cel mai bine studiat prerogativ al adeziunii celulare este secvența peptidică AGA ciclic (Arginină/Glicină/Acid Aspartic) datorită capacității sale de a favoriza adeziunea progenitorilor endoteliali circulanți prin interacțiunea sa cu integrinele de pe suprafața acestor celule, la moment se discută utilizarea și altor tipuri de liganzi posibili (anticorpi, oligozaharide, aptameri, factori de creștere) [23]. Astfel integrarea în matrice a unui factor de creștere, *stroma-derived factor 1* (SDF-1), ce ar favoriza adeziunea celulelor stem hematopoetice cu ajutorul liganzilor proprii CXCR4, este potențial interesantă, dar îngreunată de perioada scurtă de înjumătățire a acestui factor, prin clivarea sa de către enzima CD26 [24]. S-a propus de a rezolva această problemă prin administrarea unui inhibitor al CD26, o sitagliptină, care nu este nimic altceva decît un antidiabetic oral utilizat în mod obișnuit [25]. Aplicarea unui asemenea protocol în ingineria vasculară rămîne a fi ulterior stabilită. Recent, în cele din urmă, au fost raportate rezultate bune prin înlocuirea arterei carotide, la un șobolan, cu un tub confecționat dintr-un

polimer biodegradabil ce conține o secvență peptidică (cisteină-alanină-glicină) care a permis o endotelializare rapidă inhibând hiperplazia intimei [26].

Ingineria tisulară a conductelor vasculare este în continuă dezvoltare, cu atât mai mult că răspunde cerințelor terapeutice a unei game largi de pacienți cu limita de vîrstă înaintată. Dar, din cauza ineficienței în practica clinică a metodelor abordate, acestea nu au evoluat în timp pînă la aplicarea acestora drept norme curative uzuale. În consecință, toate experimentele realizate pînă în prezent, chiar dacă multe dintre ele au dat rezultate negative, sunt o considerabilă sursă de informație pentru diverse domenii: chirurgie vasculară, biologie celulară, chimie, inginerie. De asemenea, este prea devreme pentru a pune prognosticuri reale printre strategiile evocate, deoarece oricît de bine nu s-ar impune acestea, cadrul experimental diferă mult prea mult de complexitatea clinică a pacienților. În pofida tuturor lucrurilor, era biotehnologiilor este într-o continuă evoluție și sperăm ca în viitorul cel mai apropiat, produsele ingineriei tisulare vasculare să fie aplicate pe larg în practica clinică uzuală.

Bibliografie

1. Krawiec JT, Vorp DA. *Adult stem cell-based tissue engineered blood vessels: a review*. Biomaterials 2012;33:3388-400.
2. Villalona GA, Udelsman B, Duncan DR, McGillicuddy E, Sawh- Martinez RF, Hibino N, et al. *Cell-seeding techniques in vascular tissue engineering*. Tissue Eng Part B Rev 2010;16:341-50.
3. Mirosou M, Jayawardena TM, Schmeckpeper J, Gnecci M, Dzau VJ. *Paracrine mechanisms of stem cell reparative and regenerative actions in the heart*. J Mol Cell Cardiol 2011;50:280-9.
4. Syedain ZH, Meier LA, Bjork JW, Lee A, Tranquillo RT. *Implantable arterial grafts from human fibroblasts and fibrin using a multigraft pulsed flow-stretch bioreactor with noninvasive strength monitoring*. Biomaterials 2011;32:714-22.
5. Ravi S, Chaikof EL. *Biomaterials for vascular tissue engineering*. Regen Med 2010;5:107-20.
6. L'Heureux N, Dusserre N, Marini A, Garrido S, de la Fuente L, McAllister T. *Technology insight: the evolution of tissueengineered vascular grafts--from research to clinical practice*. Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2007;4:389-95.
7. Lincoff AM, Furst JG, Ellis SG, Tuch RJ, Topol EJ. *Sustained local delivery of dexamethasone by a novel intravascular eluting stent to prevent restenosis in the porcine coronary injury model*. J Am Coll Cardiol 1997;29:808-16.
8. de Mel A, Bolvin C, Edirisinghe M, Hamilton G, Seifalian AM. *Development of cardiovascular bypass grafts: endothelialization and applications of nanotechnology*. Expert Rev Cardiovasc Ther 2008;6:1259-77.
9. Deutsch M, Meinhart J, Zilla P, Howanietz N, Gorlitzer M, Froeschl A, et al. *Long-term experience in autologous in vitro endothelialisation of infrainguinal ePTFE grafts*. J Vasc Surg 2009;49:352-62.
10. Chue WL, Campbell GR, Caplice N, Muhammed A, Berry CL, Thomas AC, et al. *Dog peritoneal and pleural cavities as bioreactors to grow autologous vascular grafts*. J Vasc Surg 2004;39:859-67.
11. Shin'oka T, Matsumura G, Hibino N, Naito Y, Watanabe M, Konuma T, et al. *Midterm clinical result of tissue-engineered vascular autografts seeded with autologous bone marrow cells*. J Thorac Cardiovasc Surg 2005;129:1330-8.
12. Kalfa D, Bel A, Chen-Tournoux A, et al. *A polydioxanone electrospun valved patch to replace the right ventricular outflow tract in a growing lamb model*. Biomaterials 2010 ;31:4056-63.
13. Yang J, Yamato M, Nishida K, Ohki T, Kanzaki M, Sekine H, et al. *Cell delivery in regenerative medicine: the cell sheet engineering approach*. J Control Release 2006;116:193-203.

14. Peck M, Gebhart D, Dusserre N, McAllister TN, L'Heureux N. *The evolution of vascular tissue engineering and current state of the art*. Cells Tissues Organs 2012;195:144-58.
15. McAllister TN, Maruszewski M, Garrido SA, Wystrychowski W, Dusserre N, Marini A, et al. *Effectiveness of haemodialysis access with an autologous tissue-engineered vascular graft: a multicentre cohort study*. Lancet 2009;373:1440-6.
16. Wystrychowski W, Cierpka L, Zagalski K, Garrido S, Dusserre N, Radochonski S, et al. *Case study: first implantation of a frozen, devitalized tissue-engineered vascular graft for urgent hemodialysis access*. J Vasc Access 2011;12:67-70.
17. Harrington JK, Chahboune H, Criscione JM, Li AY, Hibino N, Yi T, Villalona GA, et al. *Determining the fate of seeded cells in venous tissue-engineered vascular grafts using serial MRI*. FASEB J 2011;25:4150-61.
18. Matsumura G, Nitta N, Matsuda S, Sakamoto Y, Isayama N, Yamazaki K, Ikada Y. *Long-term results of cell-free biodegradable scaffolds for in situ tissue-engineering vasculature: in a canine inferior vena cava model*. PLoS One 2012;7:e35760.
19. Dahl SL, Kypson AP, Lawson JH, Blum JL, Strader JT, Li Y, et al. *Readily available tissue-engineered vascular grafts*. Sci Transl Med 2011;3:68ra9.
20. Tillmann BW, Yazdani SK, Neff LP, Corriere MA, Christ GJ, Soker S, Atala A, et al. *Bioengineered vascular access maintains structural integrity in response to arteriovenous flow and repeated needle puncture*. J Vasc Surg 2012;56:789-793.
21. Olausson M, Patil PB, Kuna VK, Chougule P, Hernandez N, Methe K, Kullberg-Lindh C, et al. *Transplantation of an allogeneic vein bioengineered with autologous stem cells: a proof-of-concept study*. Lancet 2012;380:230-7.
22. De Mel A, Jell G, Stevens MM, Seifalian AM. *Biofunctionalization of biomaterials for accelerated in situ endothelialization: a review*. Biomacromolecules. 2008;9:2969-79.
23. Avci-Adali M, Ziemer G, Wendel HP. *Induction of EPC homing on biofunctionalized vascular grafts for rapid in vivo selfendothelialization--a review of current strategies*. Biotechnol Adv 2010;28:119-29.
24. Lau TT, Wang DA. *Stromal cell-derived factor-1 (SDF-1): homing factor for engineered regenerative medicine*. Expert Opin Biol Ther 2011;11:189-97.
25. Theiss HD, Brenner C, Engelmann MG, Zaruba MM, Huber B, Henschel V, et al. *Safety and efficacy of SITAglipitin plus GRanulocytecolony-stimulating factor in patients suffering from Acute Myocardial Infarction (SITAGRAMI-Trial)--rationale, design and first interim analysis*. Int J Cardiol 2010;145:282-4.
26. Kuwabara F, Narita Y, Yamawaki-Ogata A, Kanie K, Kato R, Satake M, et al. *Novel small-caliber vascular grafts with trimeric peptide for acceleration of endothelialisation*. Ann Thorac Surg 2012;93:156-63.

COMPLICAȚIILE PANCREATITEI CRONICE, POSSIBILITĂȚI DE DIAGNOSTIC CONTEMPORAN ȘI OPȚIUNI TERAPEUTICE

Anatol Cazac

Laboratorul de Cercetări Științifice „Chirurgie reconstructivă a tractului digestiv”,
Catedra 2 Chirurgie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

Complications of chronic pancreatitis, modern diagnostic possibilities and therapeutic options

Study includes the results of surgical treatment of 60 patients of chronic pancreatitis and its complications during the period 2008-2012 in Surgical Clinic N2. Operations of choice were following: the complicated cases with pancreatic pseudocyst (PP) - cystpancreatojejunostomy (CPJA) on the loop by Roux external drainage, ultrasound