



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA**



**DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE
CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA**

**“VALVOLE CARDIACHE POLIMERICHE:
VANTAGGI E PROSPETTIVE FUTURE”**

Relatore: Prof. Andrea Bagno

Laureanda: Chiara Dellai

ANNO ACCADEMICO 2022 – 2023

Data di laurea 28/09/2023

Indice

Abstract.....	5
Introduzione.....	7
Capitolo 1: il cuore e l'apparato cardiocircolatorio.....	9
1.1 Il cuore.....	9
1.2 Il ciclo cardiaco.....	10
1.3 La circolazione sanguigna.....	12
Capitolo 2: valvole cardiache.....	15
2.1 Biologia e meccanica.....	15
2.2 Biomeccanica.....	17
Capitolo 3: le valvulopatie.....	19
Capitolo 4: protesi valvolari cardiache.....	23
4.1 Protesi valvolari meccaniche.....	23
4.2 Protesi valvolari biologiche.....	28
4.3 Confronto tra valvole meccaniche e valvole biologiche.....	30
Capitolo 5: valvole cardiache polimeriche.....	33
5.1 Prima generazione.....	33
5.1.1 Polisilossano.....	33
5.1.2 Politetrafluoroetilene.....	34
5.1.3 Poliuretano.....	35
5.2 Cause del fallimento della prima generazione.....	36
5.2.1 Degenerazione meccanica.....	36
5.2.2 Complicazioni trombotiche.....	37
5.2.3 Calcificazione.....	38
5.3 Nuovi polimeri e proprietà dei materiali.....	38
5.3.1 POSS-PCU.....	39
5.3.2 SiPUU.....	40
5.3.3 FGO-PCU (Hastalex).....	42
5.3.4 SIBS e xSIBS.....	42
5.3.5 PVA e PVA-BC.....	43
5.3.6 LLDPE e HA-LLDPE.....	45
5.4 Prospettive future.....	47
Conclusioni.....	51
Bibliografia.....	53

Abstract

Lo sviluppo di una nuova valvola cardiaca artificiale con elevate durabilità e sicurezza è rimasto una sfida sin dalla comparsa della prima valvola cardiaca meccanica sul mercato 65 anni fa.

Progressi recenti nei materiali polimerici hanno aperto nuove prospettive per superare le principali limitazioni delle valvole cardiache meccaniche e tessutali, come la disfunzione, la degradazione del tessuto, la calcificazione, il potenziale immunogenico e il rischio elevato di trombosi.

Si può presumere che rispetto alle meccaniche, le valvole cardiache polimeriche possano replicare in modo più accurato il comportamento meccanico a livello tessutale delle valvole naturali. Questo lavoro di tesi riassume l'evoluzione delle valvole cardiache polimeriche e le più recenti strategie per il loro sviluppo e produzione. Vengono esaminati anche i test di biocompatibilità e durabilità dei materiali polimerici utilizzati e presentati i progressi più recenti, inclusi i primi trial clinici umani. Si discutono nuovi promettenti polimeri funzionali, biomateriali nanocompositi e design delle valvole polimeriche.

L'utilizzo della fabbricazione additiva, della nanotecnologia, del controllo dell'anisotropia, dell'apprendimento automatico e di avanzati strumenti di modellazione ha aperto nuove prospettive per le valvole cardiache polimeriche.

Introduzione

La malattia delle valvole cardiache (Valvular Heart Disease, VHD) rappresenta una causa spesso sottovalutata di disabilità, morbilità, riduzione della qualità di vita e mortalità precoce. Nella popolazione mondiale, la percentuale di persone affette da VHD moderata o grave si attesta al 2,5%, con un ulteriore incremento della prevalenza dello 0,7% nei soggetti di età compresa tra 18 e 44 anni e del 13,3% nel gruppo di età di 75 anni e oltre. Il sotto-trattamento dei pazienti affetti da VHD emerge dall'incremento degli interventi chirurgici e delle procedure transcaterizzate.

Al momento, la modalità di trattamento più diffusa per la VHD consiste nella sostituzione della valvola cardiaca utilizzando protesi valvolari meccaniche o biologiche, con un totale di circa 250.000-300.000 sostituzioni effettuate globalmente ogni anno. Le valvole cardiache meccaniche (Mechanical Heart Valve, MHV) vengono comunemente impiantate nel 55% dei casi, mentre le valvole cardiache biologiche (Biological Heart Valve, BHV) vengono preferite al 45%. La decisione sulla scelta della protesi valvolare cardiaca ottimale è principalmente influenzata dalle preferenze del paziente, dall'età e dalle controindicazioni alla terapia anticoagulante. Nonostante la maggior durata delle MHV, le elevate tensioni di taglio possono provocare l'aggregazione delle piastrine, portando alla formazione di coaguli. Pertanto, i pazienti con queste valvole devono assumere una terapia anticoagulante a vita per prevenire eventi tromboembolici. Le BHV, che imitano le valvole naturali, non richiedono questa terapia, ma hanno una durata limitata a causa della degenerazione strutturale della valvola, che comprende la calcificazione.

Le persone che ricevono BHV potrebbero necessitare di un secondo intervento addirittura entro cinque anni dalla procedura iniziale. Ciascuna ripetizione dell'intervento comporta un rischio maggiore di complicazioni e mortalità, principalmente a causa dell'età avanzata e della complessità dell'intervento stesso. Negli ultimi tempi, sono emerse procedure percutanee a minima invasività, come il posizionamento transcateretere della valvola aortica (Transcatheter Aortic Valve Replacement, TAVR), che sembrano suggerire una crescente diffusione delle valvole biologiche. Questi approcci transcateretere vengono utilizzati per il posizionamento di una nuova valvola all'interno di una esistente (procedura valve-in-valve). La maggior parte dei sistemi transcateretere attualmente disponibili sul mercato ha riportato risultati promettenti, in particolare nel gruppo di pazienti anziani, i quali non sono idonei per una sostituzione chirurgica della valvola aortica. Tuttavia, l'uso del pericardio più sottile e i potenziali danni ai biomateriali durante la procedura di impianto sollevano dubbi sulla durabilità a lungo termine del TAVR.

Nonostante i recenti progressi nella progettazione delle valvole cardiache protesiche, permane la necessità di sviluppare una nuova generazione di valvole cardiache in grado di superare i principali limiti delle precedenti. I biomateriali per sviluppare queste nuove protesi valvolari dovrebbero mirare a replicare le proprietà meccaniche ed emodinamiche delle valvole naturali. Le valvole cardiache polimeriche (Polymeric Heart Valve, PHV) potrebbero superare i principali svantaggi delle protesi biologiche e meccaniche, poiché i pazienti che le ricevono potrebbero ridurre considerevolmente, se non addirittura evitare, la terapia anticoagulante.

Il TAVR si è dimostrato un valido strumento per la popolazione ad alto rischio chirurgico, se il materiale biologico viene sostituito con un polimero. Le PHV offrono una maggiore resistenza meccanica anche alla fatica, insieme alla flessibilità, alla biocompatibilità e alla calcificazione. Inoltre, rispetto alle valvole cardiache biologiche, quelle polimeriche hanno il vantaggio di poter essere impiantate in pazienti di qualsiasi età, di essere prive di antigeni noti per scatenare risposte immunitarie nei tessuti e di eliminare il rischio di sviluppare encefalopatia spongiforme, che persiste nei tessuti di derivazione bovina. Inoltre, la progettazione di lembi polimerici flessibili semplificherebbe il processo di fabbricazione rispetto alle THV, grazie a tecniche riproducibili ad alto rendimento, come lo stampaggio per iniezione e compressione.

In questo lavoro di tesi, si presentano nuovi materiali sviluppati recentemente, come il SiPUU, il FGO-PCU (Hastalex), un polimero innovativo con grafene incorporato, nanocompositi SIBS e altre soluzioni basate su copolimeri a blocchi. Inoltre, viene fornita una sintesi delle informazioni rilevanti sulla struttura dei polimeri, sulle loro proprietà e il design delle protesi, includendo i risultati dei test in vitro e in vivo. Va notato che in questo elaborato vengono discussi l'impatto della struttura e la composizione dei polimeri sulle proprietà meccaniche finali delle valvole, sull'emocompatibilità, sulla calcificazione e sulla biocompatibilità.

Infine, si propongono le tendenze chiave, le idee innovative e le tecnologie emergenti, come la fabbricazione additiva, le nanotecnologie, l'apprendimento automatico, il controllo dell'anisotropia e gli strumenti avanzati di modellazione, che stanno aprendo nuove prospettive nello sviluppo delle valvole cardiache polimeriche.

Capitolo 1: il cuore e l'apparato cardiocircolatorio

1.1 Il cuore

Il cuore (Figura 1.1) è l'organo principale dell'apparato cardiocircolatorio, propulsore del sangue nell'intero organismo attraverso un sistema chiuso di canali: i vasi sanguigni. Il pericardio, che avvolge il cuore, è suddiviso in due strati: quello fibroso, che stabilizza la posizione del cuore, e quello sieroso, che ricopre la superficie dell'organo. La parete del cuore è formata da tre strati che, dal più superficiale al più profondo, sono l'epicardio, il miocardio, che forma i ventricoli e gli atri, e l'endocardio, che ricopre le superfici interne del cuore, comprese quelle delle valvole cardiache. Il cuore è collocato nel mediastino, tra le due cavità pleuriche, leggermente a sinistra rispetto alla linea mediana; è ruotato verso sinistra in modo tale che il ventricolo destro e l'atrio siano localizzati nella cavità toracica più anteriormente rispetto all'atrio e al ventricolo sinistro. L'ampia porzione superiore del cuore, denominata base, è il punto da cui emergono i grandi vasi; l'estremità inferiore si restringe nell'apice, una punta principalmente formata dal ventricolo sinistro e situata al di sopra del diaframma [1].

Il cuore è provvisto di quattro cavità: gli atri destro e sinistro sono quelle posizionate nella base e hanno il compito di ricevere il sangue che ritorna al cuore attraverso le grandi vene, mentre i ventricoli, pompe che spingono il sangue nelle arterie permettendo di fluire in tutto l'organismo, sono le cavità inferiori. Tre solchi delimitano, sulla superficie, le quattro camere. Essi sono: il solco coronario, il quale segna il limite tra atri e ventricoli; il solco interventricolare anteriore e quello posteriore, che rappresentano i confini tra i ventricoli destro e sinistro [2].

Per quanto riguarda la configurazione interna e l'organizzazione del cuore, i ventricoli sono separati dal setto interventricolare, mentre quello interatriale divide i due atri. Quest'ultimi pompano il sangue all'interno dei ventricoli, che lo spingono al di fuori del cuore. Per impedire il reflusso sanguigno, ci sono quattro valvole, le quali garantiscono l'unidirezionalità del flusso dagli atri ai ventricoli e dai ventricoli alle grandi arterie. Gli atri presentano una parete muscolare sottile e sono provvisti di un'estensione chiamata auricola, che aumenta di poco volume. L'atrio destro è situato inferiormente, anteriormente e a destra rispetto all'atrio sinistro, dato che il cuore è posto in modo angolato; esso riceve il sangue deossigenato da due grosse vene: vena cava superiore e vena cava inferiore. La prima prende il sangue proveniente dalla testa, dal collo e dagli arti superiori e lo riporta al cuore, invece la seconda porta all'atrio destro il sangue derivante dai tessuti, dagli organi e dagli arti inferiori. L'atrio sinistro mostra

una forma più cubica ed un'auricola più lunga e stretta. Da questo atrio il sangue fluisce al ventricolo sinistro, il quale presenta una parete dalle due alle quattro volte più spessa del destro. Ciò gli consente di sviluppare una pressione sufficiente tale da pompare il sangue nella circolazione sistemica. Il ventricolo destro, invece, presenta una parete moderatamente muscolosa, in quanto invia il sangue solo ai polmoni e lo restituisce all'atrio sinistro. Entrambi i ventricoli hanno creste interne chiamate trabecole carnee che impediscono alle pareti dei ventricoli di aderire quando il cuore si contrae. Ogni atrio è collegato al suo corrispondente ventricolo attraverso un orifizio atrioventricolare fornito dalle valvole tricuspide e bicuspidi (o mitrale). Le aperture che collegano le cavità cardiache e i vasi efferenti sono anch'esse protette da valvole che impediscono il reflusso: la valvola semilunare polmonare collocata nel ventricolo destro e la valvola semilunare aortica nel ventricolo sinistro [3].

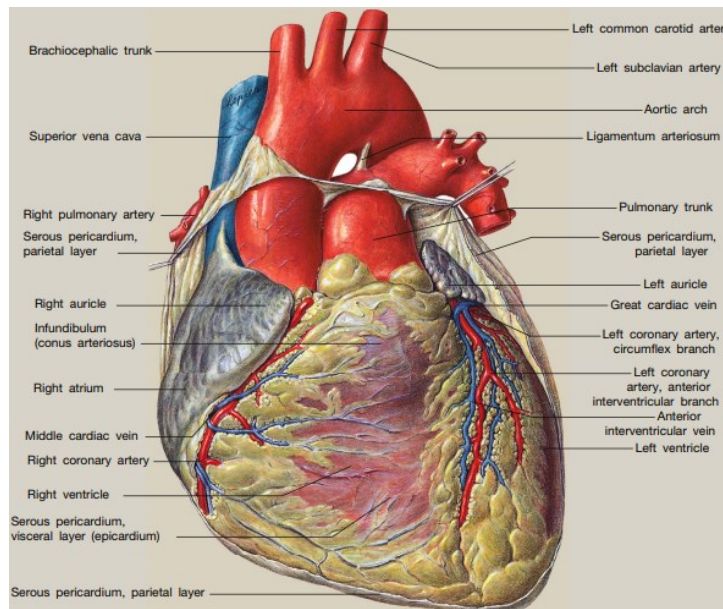


Figura 1.1: anatomia del cuore.

1.2 Il circolo cardiaco

L'attività della pompa cardiaca dipende dall'esecuzione del ciclo cardiaco: un ciclo completo di contrazione e di rilassamento. L'eccitazione elettrica di una cavità cardiaca induce la contrazione, o sistole, che espelle il sangue dalla cavità, mentre la fase di rilassamento e riempimento è chiamata diastole. Tali fasi determinano l'andamento delle pressioni intracardiache e centrali, che si traduce nell'apertura e nella chiusura delle valvole cardiache. Le fasi del ciclo cardiaco sono perciò separate dai tempi di apertura e di chiusura delle valvole e sono le seguenti (Figura 1.2) [2]:

1^a e 2^a fase: perisistole

- 1.2.1 pressione intraventricolare inferiore a quella atriale
- 1.2.2 apertura valvole atrio-ventricolari
- 1.2.3 riempimento ventricolare
- 1.2.4 contrazione atriale
- 1.2.5 chiusura valvole atrio-ventricolari

3^a fase: contrazione ventricolare isovolumetrica

- 1.2.6 valvole atrio-ventricolari e arteriose chiuse
- 1.2.7 contrazione ventricolare isovolumetrica

4^a fase: contrazione isotonica ventricolare

- 1.2.8 apertura valvole arteriose
- 1.2.9 espulsione del sangue
- 1.2.10 caduta della pressione intraventricolare
- 1.2.11 chiusura valvole arteriose

5^a fase: rilasciamento ventricolare isovolumico

- 1.2.12 rilasciamento ventricolare
- 1.2.13 pressione ventricolare inferiore a quella atriale
- 1.2.14 apertura valvole atrio ventricolari

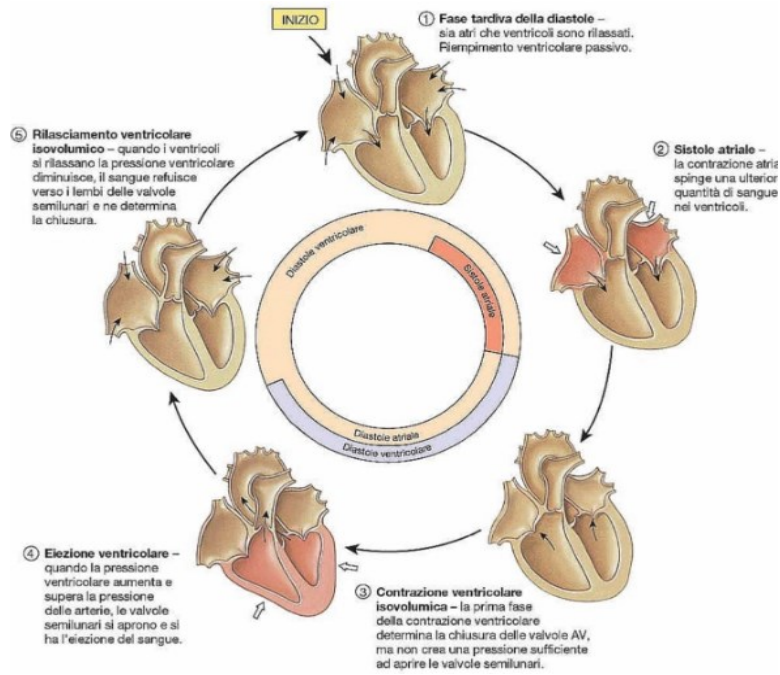


Figura 1.2: il ciclo cardiaco.

1.3 La circolazione sanguigna

La circolazione sanguigna (Figura 1.3) è definita doppia e completa poiché le due metà del cuore funzionano autonomamente in modo tale che il sangue venoso e quello arterioso non si mescolino mai. Il circolo polmonare è il percorso nel quale le arterie trasportano sangue con poco ossigeno e le vene trasportano sangue ricco di ossigeno, mentre nella circolazione sistemica accade l'opposto. Il circolo polmonare, che contiene il 9% del volume ematico totale, veicola sangue deossigenato dal cuore ai polmoni e da quest'ultimi riporta sangue ossigenato al cuore. L'inizio del circolo si ha nel tronco polmonare, un vaso che dà origine alle arterie polmonari destra e sinistra. L'arteria destra è composta da due rami, i quali si immettono nel polmone nella rientranza mediale chiamata *ilo*. L'arteria lobare superiore è il ramo superiore, mentre quello inferiore si separa a dare origine all'arteria lobare media e all'arteria lobare inferiore. Le arterie terminano in letti capillari che circondano piccoli sacchi contenenti aria, gli alveoli, le cui pareti sottili consentono gli scambi di gas: il sangue scarica anidride carbonica e raccoglie ossigeno. Dopodiché, il sangue ossigenato fluisce fino ad arrivare alle quattro vene polmonari, due per ogni polmone, direzionate verso dove termina la circolazione polmonare, ovvero nell'atrio sinistro. La circolazione sistemica fornisce ossigeno e sostanze nutritive agli organi e rimuove i prodotti metabolici di scarto. L'inizio della circolazione sistemica è a livello della valvola semilunare aortica, mentre la fine corrisponde all'ingresso

dell'atrio destro. Fornisce sangue ai capillari di tutte le aree del corpo non vascolarizzate dalla circolazione polmonare [1].

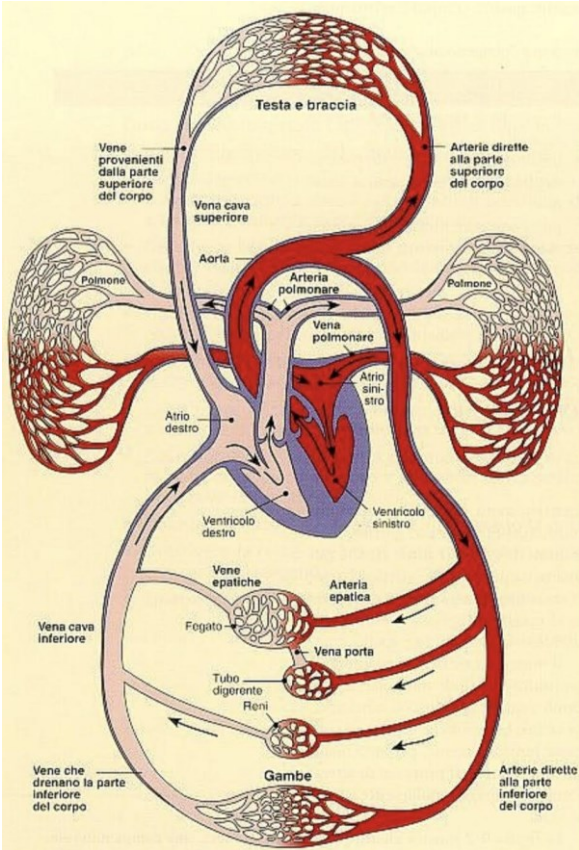


Figura 1.3: circolo polmonare e circolo sistemico.

Capitolo 2: le valvole cardiache

2.1 Biologia e meccanica

Esistono due tipi di valvole cardiache: le valvole atrioventricolari, mitrale e tricuspide, che separano gli atri dai ventricoli e le valvole semilunari, aortica e polmonare, che separano i ventricoli dalle grandi arterie. Le valvole atrioventricolari sono costituite da due (mitrale) o tre (tricuspide) foglietti, con corde tendinee esterne di supporto che fissano ciascun foglietto ai muscoli papillari all'interno dei ventricoli. Le valvole semilunari, situate alla base dell'aorta e del tronco polmonare, sono composte da tre foglietti chiamati cuspidi, e non hanno corde esterne e muscoli papillari. In diastole, i muscoli papillari sono rilassati e l'alta pressione nell'atrio provoca l'apertura dei foglietti della valvola mitrale (sinistra) e tricuspide (destra) per dirigere il flusso sanguigno nel rispettivo ventricolo. Una volta che la pressione ventricolare aumenta durante la diastole, le corde "tirano" i foglietti della valvola atrioventricolare chiudendoli, mantenendo la coaptazione per impedire l'estroflessione dei foglietti della valvola negli atri [4]. Quando il ventricolo si contrae, il sangue esce attraverso le valvole semilunari ora aperte e il ventricolo si rilassa per ricominciare il ciclo. Pertanto, durante il ciclo cardiaco le strutture delle valvole cardiache sono esposte ai costanti cambiamenti della sollecitazione emodinamica come risultato delle differenze di pressione tra la sistole e la diastole. Le valvole subiscono sollecitazioni meccaniche che includono:

- trazione, quando la valvola è in posizione chiusa;
- flessione, che si verifica durante i movimenti di chiusura e apertura;
- stress da taglio, impresso dal flusso sanguigno quando la valvola è in posizione aperta.

Le valvole cardiache sane resistono a queste sollecitazioni mantenendo continuamente un sistema di tessuto connettivo altamente ordinato all'interno delle strutture valvolari. Le valvole cardiache, durante il loro sviluppo, attraversano diverse fasi di rimodellamento. Le cellule endoteliali rivestono i singoli tubi endocardici per formare l'endocardio, mentre le cellule del mesoderma danno origine al tessuto mioepiteliale. Quest'ultimo si differenzia in muscolo cardiaco e in gelatina cardiaca, che a sua volta crea i cuscinetti endocardici dorsali e ventrali, posizionati tra l'endocardio e il miocardio nelle valvole primitive. Inizialmente, le cellule che costituiscono il cuscinio endocardico subiscono una rapida proliferazione. Tuttavia, man mano che la valvola si sviluppa, il tasso di proliferazione diminuisce drasticamente e questo processo continua fino a quando la valvola raggiunge la sua maturità. La valvola, ancora in fase di sviluppo, riorganizza e sintetizza la sua matrice extracellulare durante il periodo prenatale e

anche dopo la nascita. Tuttavia, la completa maturazione della sua architettura avviene solo nella fase postnatale. Andando a studiare la struttura microscopica nelle valvole sane, si osserva che la ECM è organizzata in tre strati altamente organizzati:

- lo strato fibroso, che si trova vicino alla superficie di deflusso ed è composto da fibre di collagene densamente allineate che forniscono resistenza meccanica alle valvole;
- lo strato sieroso (lamina spongiosa) è lo spesso strato intermedio del foglietto valvolare, costituito principalmente da proteoglicani e collagene orientati in modo casuale e funge da cuscinetto tra lo strato superiore e quello inferiore. I glicosaminoglicani (GAGs) e i proteoglicani (PGs) presenti nella spongiosa agiscono per assorbire il carico nella valvola, limitando lo stress sui lembi;
- la lamina *ventricularis*, strato più sottile e più distale rispetto al flusso sanguigno, è costituita principalmente da elastina orientata in modo radiale e conferisce alla valvola elevata elasticità, facilitando l'allungamento e la retrazione durante il ciclo cardiaco.

I foglietti valvolari presentano due tipi principali di cellule: le cellule interstiziali valvolari e le cellule endoteliali superficiali. Le prime sono presenti in tutti i foglietti valvolari e sono responsabili della produzione di glicosaminoglicani, mentre le seconde rivestono le superfici della valvola e si dispongono ortogonalmente al flusso sanguigno. Interessante è il ritrovamento anche di alcune cellule nervose all'interno dei foglietti valvolari, che esercitano un certo controllo sulle proprietà meccaniche della valvola. I foglietti delle valvole aortica e polmonare sono abbastanza sottili da essere perfusi dal sangue circostante, mentre i lembi della valvola mitrale e tricuspide contengono alcuni capillari nella loro porzione più basale. Il foglietto valvolare è composto da componenti dell'ECM che sono popolati da cellule interstiziali valvolari (VICs) e incapsulati da un singolo strato sovrastante di cellule endoteliali valvolari (VECs) (Figura 2.1).

L'ECM riveste un'importanza fondamentale per la funzione biomeccanica delle valvole cardiache, poiché la sua composizione e microstruttura, in particolare con riferimento a collagene, elastina e glicosaminoglicani (PGs-GAGs), influenzano in modo significativo la complessiva funzionalità e la durata delle valvole. L'equilibrio e l'integrità dell'ECM valvolare sono controllati dalle VICs [4].

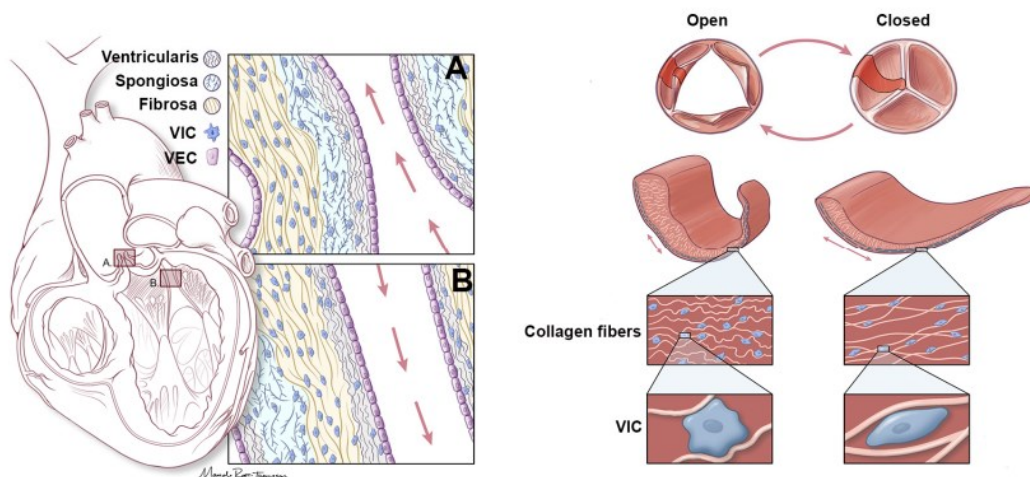


Figura 2.1: rappresentazione della struttura di valvola aortica e mitrale.

Negli adulti sani, queste cellule hanno un fenotipo simile ai fibroblasti e svolgono un ruolo cruciale nel rimodellamento fisiologico dell'ECM all'interno dei foglietti valvolari in risposta all'usura e all'invecchiamento. Questo processo avviene tramite un bilanciamento preciso tra la secrezione di enzimi di degradazione della matrice, come la metalloproteinasi di matrice (MMPs) ed i loro inibitori (TIMPs), e la deposizione dei componenti strutturali dell'ECM all'interno degli strati. Grazie a questo meccanismo, la popolazione di VICs svolge un ruolo critico nel mantenere l'architettura valvolare, assicurando la sua funzionalità biomeccanica. Oltre alle VICs, il foglietto valvolare è avvolto da un sottile strato di VECs. Queste cellule formano una barriera funzionale tra il sangue e il tessuto valvolare interno, proteggendolo dallo stress fisico e meccanico derivante dall'ambiente emodinamico e prevenendo l'infiltrazione di fattori di rischio circolanti e cellule infiammatorie, contribuendo così a mantenere l'integrità e la salute del tessuto valvolare [4].

2.2 Biomeccanica

Le valvole cardiache si aprono e si chiudono più di 100.000 volte al giorno per permettere il flusso di sangue in una sola direzione. La struttura delle valvole cardiache è dinamica ed uno degli elementi importanti che contribuisce alle loro proprietà meccaniche è la disposizione delle fibre nei lembi valvolari. Le fibre radiali sono più increspate rispetto a quelle longitudinali, il che conferisce loro caratteristiche di anisotropia.

Sperimentazioni su valvole aortiche suine hanno dimostrato che i lembi nella direzione radiale presentano un comportamento elastico quasi quattro volte superiore rispetto a quelli nella direzione circonferenziale. Inoltre, il modulo elastico è dieci volte più alto nella direzione circonferenziale rispetto a quella radiale. Ad esempio, nelle valvole polmonari e aortiche suine,

la direzione radiale ha un modulo iniziale di 2-10 kPa, mentre nella direzione circonferenziale è di 20-100 kPa [5,6].

Nelle valvole aortiche umane, è stata osservata una correlazione positiva tra il modulo di elasticità e la concentrazione di legami crociati del collagene, suggerendo che questi legami siano fondamentali per il comportamento biomeccanico della valvola cardiaca. La corretta funzionalità delle valvole cardiache durante il ciclo cardiaco è possibile grazie ad una complessa rete di componenti della matrice extracellulare, che forniscono le proprietà biomeccaniche necessarie per soddisfare le richieste meccaniche. La ECM della valvola cardiaca è sintetizzata durante lo sviluppo embrionale, rimodellata e mantenuta dalle cellule fisse. Qualsiasi alterazione nella corretta organizzazione dell'ECM può compromettere la funzione biomeccanica della valvola e portare a problemi come la chiusura incompleta o l'apertura incompleta, il che può causare insufficienza cardiaca. Attualmente, il trattamento delle disfunzioni delle valvole cardiache è limitato e spesso richiede procedure chirurgiche di riparazione o sostituzione, con importanti complicazioni soprattutto per pazienti anziani e pediatrici. Pertanto, è fondamentale comprendere la patobiologia delle disfunzioni valvolari al fine di sviluppare terapie alternative più efficaci. Inoltre, oltre alla funzione biomeccanica, la ECM svolge un ruolo essenziale anche nel supportare le relazioni struttura-funzione della valvola e serve come riserva di molecole di segnalazione che facilitano molti processi biologici nel cuore [4].

Capitolo 3: le valvulopatie

Le malattie delle valvole cardiache (valvulopatie) sono un importante problema clinico, poiché le loro cause sono solo in parte note e la diagnosi richiede generalmente manifestazioni cliniche di malattia avanzata, con poche opzioni terapeutiche accettabili nella maggior parte dei casi. Infatti, le opzioni di trattamento efficaci sono principalmente chirurgiche: esse prevedono in genere la sostituzione o la riparazione della valvola cardiaca, con un impatto significativo sul paziente e importanti limitazioni. Tuttavia, negli ultimi decenni, grazie allo studio dei biomateriali, al progresso dell'ingegneria biomedica e al miglioramento della gestione clinica delle malattie valvolari, è più semplice ottenere una diagnosi più precoce e precisa delle anomalie strutturali. Le patologie delle valvole cardiache coinvolgono la degenerazione delle normali correlazioni struttura-funzione da parte di fattori genetici, meccanici, infiammatori e immunologici, spesso mediati attraverso un'interazione anomala e complessa di VECs, di VICs, della ECM e il loro ambiente. Le due presentazioni clinico patologiche più importanti delle malattie valvolari sono la *stenosi aortica calcifica* e la *degenerazione mixomatosa della valvola mitrale* [7].

La stenosi aortica è solitamente la conseguenza della calcificazione di una valvola aortica bicuspidale congenita (Bicuspid Aortic Valve BAV, presente nell'1% della popolazione). Pertanto, si utilizza il termine stenosi aortica calcifica. La caratteristica morfologica della stenosi aortica calcifica non reumatica (con valvole tricuspoidali o bicuspidali) è rappresentata da masse calcificate accumulate sui lembi aortici che alla fine sporgono attraverso le superfici di efflusso, impedendo l'apertura dei lembi in modo sufficiente da causare un ostacolo misurabile del flusso (Figure 3.1a e 3.1b). Nella stenosi aortica calcifica (sovrapposta a una valvola aortica normale o bicuspidale), l'ostacolo progressivamente crescente al flusso di uscita del ventricolo sinistro può raggiungere 75-100 mmHg nei casi gravi. Questi valori indicano una grave stenosi aortica con un'area valvolare di circa 0,5-1 cm^2 (normale circa 4 cm^2). La pressione ventricolare sinistra deve quindi aumentare a 200 mmHg per espellere il sangue nell'aorta, e l'output cardiaco è mantenuto dallo sviluppo dell'ipertrofia del ventricolo sinistro dovuta al sovraccarico della pressione. Inizialmente, si verifica un adattamento mediante l'allargamento progressivo dei miociti cardiaci per normalizzare lo stress sulla parete; ciò avviene generalmente senza sintomi e l'ipertrofia non si verifica. L'insorgenza dei sintomi nella stenosi aortica (solitamente angina, insufficienza cardiaca congestizia o sincope) segnala l'esaurimento dell'iperfunzione compensatoria cardiaca e ha una prognosi sfavorevole; infatti, circa il 50%

dei pazienti con angina morirà entro 5 anni e il 50% con insufficienza cardiaca congestizia morirà entro 2 anni, se non trattata con intervento chirurgico. Circa il 40% dei pazienti si sottopone a sostituzione chirurgica della valvola aortica; il resto è escluso a causa dell'elevato rischio chirurgico o del rifiuto del paziente [7].

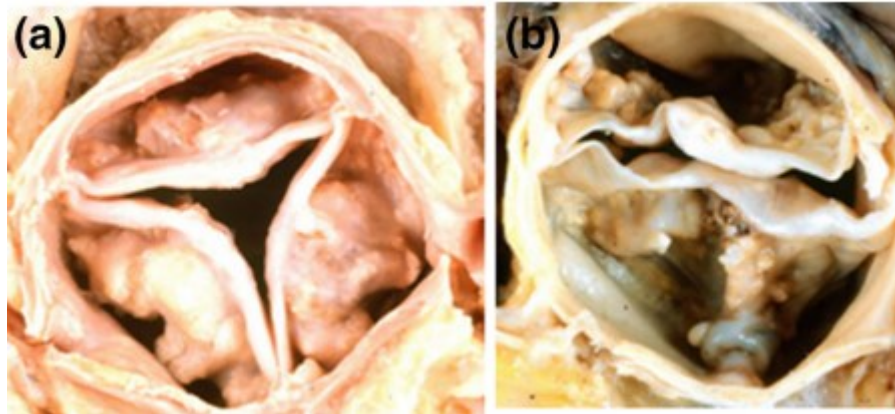


Figura 3.1: (a) stenosi aortica calcifica di una valvola precedentemente normale con tre cuspidi (vista dal lato aortico). Le masse nodulari di calcio sono ammassate nei seni di Valsalva e i bordi liberi delle cuspidi non sono coinvolti. (b) valvola aortica bicuspidale congenita con stenosi calcificata sovrapposta.

La degenerazione calcifica della valvola aortica (Calcific Aortic Valve Disease, CAVD) è stata considerata fino a poco tempo fa come una conseguenza della degenerazione passiva della valvola. Tuttavia, attualmente è oggetto di controversie se i cambiamenti nella valvola che costituiscono la stenosi aortica calcifica siano generati da processi “attivi” (ossia, che coinvolgono eventi che richiedono energia e mediati dalle cellule, come l’infiammazione e la regolazione, come nell’aterosclerosi) piuttosto che da meccanismi “degenerativi”, a causa di usura e strappo. Questo dibattito è stato stimolato da recenti studi [7] sui meccanismi di segnalazione molecolare che suggeriscono che CAVD potrebbe essere regolata e basata sulle cellule, coinvolgendo principalmente le cellule valvolari interstiziali attivate. La calcificazione è regolata da processi infiammatori, stress ossidativo, TGF- β , FGF-2 e vie di segnalazione Wnt/Lrp5. L’aumento della sintesi della matrice avviene quando il collagene, la fibronectina, i glicosamminoglicani e i proteoglicani vengono secreti e l’espressione degli enzimi di rimodellamento della matrice è aumentata, comprese le metalloproteasi (MMP) e gli inibitori delle metalloproteasi (TIMP). Questi processi sono regolati da una varietà di fattori, inclusi TGF- β , FGF2 e NO, diversi dei quali sono secreti all’aVICs. Se le aVICs continuano a promuovere questi processi cellulari, si verificheranno infiammazione cronica, angiogenesi, fibrosi e calcificazione, che portano ad una malattia valvolare di rilevanza clinica. Sebbene CAVD e aterosclerosi condividano alcune caratteristiche importanti, si tratta di malattie diverse.

Pertanto, i modelli aterosclerotici hanno una limitata utilità per comprendere la patogenesi della CAVD umana. Modelli innovativi in vivo e in vitro della risposta valvolare al danno potrebbero rivelarsi utili per una migliore comprensione della malattia [7].

La degenerazione mixomatosa della valvola mitrale consiste nel prolasso della valvola mitrale in cui una o entrambe le cuspidi sono “molli” e prollassano o si gonfiano nel ventricolo sinistro durante la sistole. Dal punto di vista istologico, il cambiamento essenziale è l’attenuazione dello strato fibroso della valvola, da cui dipende l’integrità strutturale della cuspidi, accompagnata da un ispessimento focalmente marcato dello strato spongioso con depositi di materiale mucoso (mixomatoso). Sebbene la grande maggioranza dei pazienti con prolasso della valvola mitrale non abbia conseguenze rilevanti, circa il 3% sviluppa quattro gravi complicanze: endocardite infettiva, insufficienza mitralica, ictus o altri infarti dovuti all’embolizzazione di trombi sulle cuspidi e aritmie o, raramente, morte improvvisa. Per i pazienti con sintomi ad alto rischio di gravi complicanze, spesso viene eseguita un’operazione chirurgica, soprattutto la riparazione della valvola. La causa dei cambiamenti all’interno delle cuspidi valvolari e delle strutture associate è incerta. Favorita è l’ipotesi di un’anomalia dello sviluppo del tessuto connettivo che lo rende meccanicamente inadeguato. La distribuzione e la ristrutturazione evidenti del tessuto connettivo valvolare in questa malattia possono essere indotte da un’anomalia emodinamica, cellulare o metabolica primaria. In alcuni casi, l’anomalia valvolare è una caratteristica comune di una malattia sistemica, come la sindrome di Marfan, causata da una mutazione genetica nel gene che codifica la fibrillina e che occasionalmente si verifica con altre malattie ereditarie del tessuto connettivo. Anche in assenza di una condizione sistemica ben definita, ci sono indizi di anomalie strutturali sistemiche nel tessuto connettivo extracardiaco in alcuni individui affetti dalla sindrome della valvola mitrale molle. Infatti, mutazioni nella via del TGF- β 1 sono state presenti prolasso della valvola mitrale [7].

Capitolo 4: protesi valvolari cardiache

L'introduzione della chirurgia di sostituzione valvolare nei primi anni '60 del 1900 ha portato un notevole miglioramento nell'esito dei pazienti affetti da malattie valvolari cardiache. Ogni anno vengono impiantati circa 280.000 sostituti valvolari in tutto il mondo, di cui circa la metà sono valvole bioprotesiche. Nonostante i notevoli progressi nel design delle valvole protesiche e nelle procedure chirurgiche avvenuti nel corso degli ultimi decenni, la sostituzione della valvola non garantisce una guarigione definitiva al paziente. Può infatti verificarsi un passaggio dalla malattia della valvola nativa alla "malattia della valvola protesica" e l'esito dei pazienti sottoposti a sostituzione valvolare è influenzato dall'emodinamica della valvola protesica, dalla durabilità e dalla trombogenicità. Tuttavia, molte delle complicanze collegate alla protesi possono essere prevenute o ridotte al minimo attraverso una selezione accurata della protesi per ciascun paziente ed una gestione medica attenta [8].

4.1 Protesi valvolari meccaniche

Esistono tre tipi fondamentali di valvole meccaniche: valvole a palla ingabbiata, valvole monoleaflet e valvole bileaflet.

Valvole a palla ingabbiata

Poco più di 60 anni fa, due interventi storici, eseguiti a distanza di pochi mesi l'uno dall'altro, cambiarono radicalmente le prospettive di sopravvivenza per i pazienti affetti da malattie valvolari cardiache. Nel marzo del 1960, Dwight Harken eseguì la prima sostituzione della valvola aortica (AVR); a settembre, Albert Starr eseguì, invece, la prima sostituzione della valvola mitrale (MVR). In entrambi i casi, la valvola nativa venne sostituita con una protesi meccanica a palla ingabbiata. Iniziò così l'era della chirurgia valvolare, che fino a quel momento si era limitata a tentativi di alleviare la stenosi mitralica tramite interventi a cuore chiuso di commissurotomia. Nel primo intervento di sostituzione della valvola aortica (AVR), Harken impiantò una protesi composta da una doppia gabbia in acciaio inossidabile contenente una palla di silicone e un patch in Ivalon (acetato di polivinile) (Figura 4.1). La gabbia esterna fu progettata per impedire alla palla di impattare sulla parete aortica e causare eventuali malfunzionamenti valvolari. Harken eseguì la sostituzione valvolare attraverso una toracotomia bilaterale, con il paziente in circolazione extracorporea (CPB), con raffreddamento a 26°C e decompressione del ventricolo sinistro attraverso l'auricola atriale sinistra. Un'aortotomia

longitudinale modificata espose la valvola aortica nativa per la sostituzione con la protesi. Solo uno dei primi 5 destinatari della valvola Harken sopravvisse; questa valvola venne presto abbandonata [9].



Figura 4.1: Valvola Harken con doppia gabbia in acciaio inossidabile e sfera in silicone.

La prima protesi Starr-Edwards, destinata alla sostituzione valvolare mitralica (MVR), consisteva in una gabbia di Lucite, una palla di gomma in silicone e un anello di sutura in Teflon. Il tasso di fallimento della valvola negli esperimenti su alcuni animali (in particolare cani) era alto, principalmente a causa della trombosi valvolare. Di conseguenza, Starr dovette procedere con alcune modifiche al design, aggiungendo uno scudo di silicone per coprire la linea di sutura della valvola, riducendo notevolmente la formazione di trombi. Tuttavia, Starr utilizzò il suo design originale nella prima MVR di successo su una donna di 33 anni. Questo modello venne presto sostituito da uno composto da una gabbia metallica realizzata in una lega di cobalto-cromo-molibdeno-nichel (Stellite), una palla di Silastic e una spugna di gomma siliconica nell'anello di cucitura (Figura 4.2). Modelli successivi, come il 6120, con una superficie di ingresso coperta da tessuto e il 6300, formata da una gabbia coperta da tessuto e una palla cava di Stellite, erano ancora meno trombogenici [9].

Le protesi aortiche Starr-Edwards si evolvettero in modo simile, ma nonostante la loro ridotta trombogenicità, esse iniziarono a mostrare un'usura sempre più frequente degli orifizi e dei montanti rivestiti di tessuto. Questo problema fu affrontato con una nuova serie di valvole costituite da una gabbia esterna coperta da un sottile tessuto di polipropilene e una gabbia interna con strette tracce metalliche scoperte destinate a prevenire il contatto tra la palla e il tessuto. Un altro problema frequente con le prime valvole di Starr-Edwards era il cambiamento della dimensione della palla, causato da alterazioni fisiche e chimiche nel silicone. Il trattamento del silicone e il riscaldamento della palla a temperature elevate prima di inserirla nella gabbia risolsero il problema.

In tutto il mondo sono state impiantate circa 175.000 protesi Starr-Edwards fino alla cessazione della produzione nei primi anni 2000 [9].



Figura 4.2: Valvola Starr-Edwards con gabbia in Stellite e sfera in Silastic.

Successivamente, nel 1962, venne introdotta la valvola Magovern-Cromie, progettata per superare i problemi legati all'inserimento della valvola e alla necessità di un prolungato bypass cardiopolmonare, che aumentava il rischio di ischemia miocardica. Il prototipo valvolare consisteva in una gabbia chiusa in acciaio inossidabile, una sfera in silicone e un anello basale interno unico e rotabile, contenente nove perni in titanio per la fissazione. Questa caratteristica unica consentiva un impianto rapido e senza sutura. Il prototipo fu successivamente modificato e, sebbene la produzione fosse cessata nel 1980, la valvola Magovern-Cromie continuò ad essere utilizzata e ottenne risultati favorevoli a 25 anni di distanza [9].

Ci furono poi altre tre tipologie di valvole cardiache a palla ingabbiata: la Smeloff-Cutter (1966), la DeBakey-Surgitool (1967) e la Braunwald-Cutter (1968), create con lo scopo di migliorare e di correggere i problemi di progettazione di funzionamento e di minimizzare il più possibile il rischio di tromboembolismo, attenuato per merito di maggiori studi sulla biocompatibilità e sulle prestazioni emodinamiche [9].

Valvole monoleaflet

Alla fine degli anni '60, Viking Bjork e Donald Shiley iniziarono a collaborare nello sviluppo di una valvola monoleaflet. Inizialmente, il disco era costruito in polimero Delrin (nome commerciale di poliossimetilene), il quale però assorbendo acqua, cambiava la configurazione. Di conseguenza, nel 1974, il disco venne sostituito con uno in pirolite. Questa valvola a disco piatto, detta Bjork-Shiley, ottenne un grande successo in tutto il mondo con quasi 300.000 protesi aortiche e mitraliche impiantate tra il 1969 e il 1986. Nel tentativo di migliorare il flusso sanguigno attraverso il disco aperto, è stata apportata una modifica al design della valvola

Bjork-Shiley. Il disco in pirolite è stato reso concavo e sono state modificati i montanti metallici di afflusso e di deflusso, consentendo al disco di spostarsi in avanti e verso il basso di circa 2 mm. Nel 1975 è stata impiantata la prima valvola Bjork-Shiley con un disco convesso-concavo (BSCC). Tuttavia, in pochi anni sono state segnalate numerose fratture nel punto di saldatura del supporto metallico di deflusso. Queste valvole da 29, 31 e 33 mm avevano un'incidenza del 12% di guasti meccanici a 7 anni. A causa di questo problema, la produzione delle valvole venne interrotta nel 1986, dopo averne impiantate circa 86.000. Fino al 2022, sono stati segnalati circa 640 casi di rottura del montante metallico nelle valvole BSCC in tutto il mondo. Anche se inizialmente si pensava che questo problema fosse legato solo a una sua saldatura difettosa, un'attenta analisi ingegneristica ha dimostrato che con le valvole BSCC di grande diametro, può verificarsi un inappropriato "carico di leva" al centro dell'asta durante la chiusura delle valvole. È stato un caso sfortunato che una piccola modifica di progettazione per migliorare il flusso sanguigno espulso attraverso il minore orifizio abbia portato a un tasso più elevato di guasti meccanici [10].

Si ricordano altri quattro tipi di valvole monoleaflet: Lillehei-Kaster, Omniscience, Omnicarbon e Hall-Kaster e Medtronic-Hall. Quest'ultima venne impiantata per la prima volta nel 1977 e utilizzava un disco unico in pirolite con una piccolo foro centrale per un sottile supporto metallico che guidava il disco durante l'apertura e la chiusura. Le valvole Hall-Kaster e Medtronic-Hall vennero ampiamente utilizzate in tutto il mondo, infatti, fino ad oggi sono state impiantate più di 300.000 valvole di questo tipo (Figura 4.3) [10].

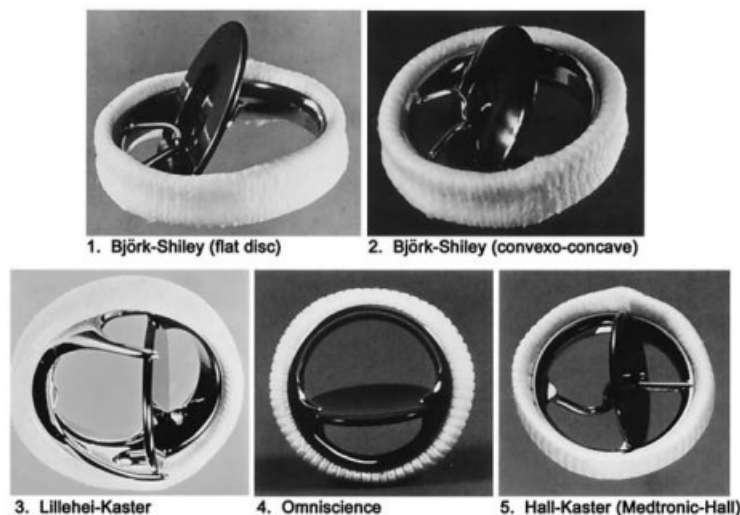


Figura 4.3: diversi modelli di valvole meccaniche monoleaflet.

Valvole bileaflet

La valvola bileaflet Gott-Daggett è stata impiantata in circa 500 pazienti sia in posizione mitralica che aortica, con risultati clinici relativamente buoni. Il principale obiettivo del design bileaflet (Figura 4.4) era fornire un profilo più basso rispetto alle voluminose valvole a palla ingabbiata. La valvola bileaflet G.-D. aveva uno svantaggio: c'era un flusso sanguigno relativamente stagnante in una zona di rischio di trombosi; tuttavia, non si è a conoscenza di episodi clinici di tromboembolia [10].

Nel frattempo anche il dottor Kalke, spostandosi dall'India per lavorare con il dottor Lillehei, fabbricò una valvola in polimero basata sulla configurazione delle paratoie indiane, con lembi periferici incernierati, un'apertura centrale e con un supporto sovrapposto per impedire la migrazione dei lembi. Una delle valvole Kalke-Lillehei è stata impiantata il 20 maggio 1968 in una donna con malattia mitralica reumatica avanzata. Dopo l'intervento, la sua condizione è stata soddisfacente per 24 ore, ma successivamente ha sviluppato una bassa gittata cardiaca ed è deceduta 48 ore dopo l'intervento. All'autopsia, non è stato possibile determinare la causa della morte. Dopo questo avvenimento, non vennero impiantate ulteriori valvole di questo tipo, poiché si pensava di non avere materiali biocompatibili adatti [10].

La valvola bileaflet di St. Jude Medical, il cui promotore fu Manny Villafana, assomigliava molto alla valvola descritta nel paragrafo precedente, ma non ne fu un "discendente diretto". Nel 1976, l'ingegner Posis progettò un prototipo di valvola bileaflet con cerniere periferiche e un'apertura centrale. La valvola venne realizzata in carbonio pirolitico e, sorprendentemente, il design originale è rimasto praticamente invariato negli anni. Con oltre 1,3 milioni di valvole St. Jude impiantate, è la valvola protesica più ampiamente utilizzata al mondo [10].

Nel 1986, il dottor Bokros ha creato la valvola bileaflet Carbomedics, simile alla valvola St. Jude, ma con l'alloggiamento (struttura che guida e limita il movimento dell'occlusore) che poteva essere ruotato all'interno dell'anello di sutura. Fino ad oggi, sono state impiantate oltre 500.000 valvole di questo genere [10].

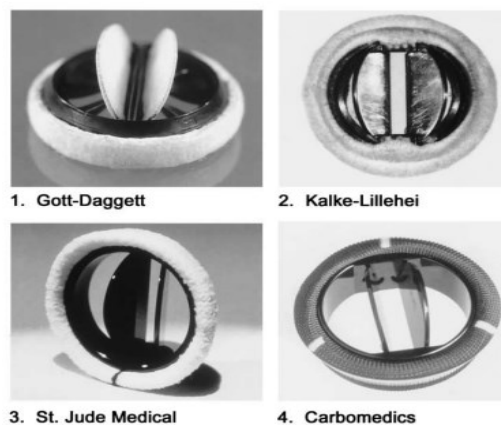


Figura 4.4: diversi modelli di valvole meccaniche bileaflet.

4.2 Protesi valvolari biologiche

Al fine di superare le limitazioni di tromboembolismo delle valvole meccaniche, sono state sviluppate le protesi di tipo biologico (BHV). Rispetto alle protesi di tipo meccanico, le valvole cardiache biologiche sono più adatte a pazienti anziani o ad alto rischio, poiché non richiedono una terapia di farmaci antitrombogenici successivamente all'intervento, per merito delle migliori proprietà emodinamiche e della sezione dell'orifizio che consente un flusso sanguigno più regolare. Le protesi cardiache biologiche si suddividono in due categorie principali in base al tipo di tessuto da cui sono composte. Vi sono le valvole realizzate con tessuto umano, che a loro volta si distinguono in omologhe, cioè valvole umane provenienti da persone decedute, e autologhe, in cui il ricevente è anche il donatore. Inoltre, ci sono le valvole eterologhe realizzate con tessuto animale, composte da tessuto porcino o bovino (valvolare o pericardico) [11].

Valvole omologhe

Il primo impianto di valvola cardiaca omologa è stato eseguito nel 1956 e rappresentava un sostituto ideale a causa del suo ridotto rischio tromboembolico e bassa immunogenicità rispetto alle valvole meccaniche. Tuttavia, la valvola omologa presenta degli svantaggi, come la limitata disponibilità dovuta alla scarsità di donatori di organi e di tessuti umani e alla suscettibilità a calcificazioni precoci che possono indurre una degenerazione strutturale della valvola. Di conseguenza, solo il 30-40% delle valvole omologhe è ancora funzionale 20 anni dopo l'impianto. Inoltre, per queste valvole, il metodo di conservazione prevede l'uso di antibiotici per la sterilizzazione e il mantenimento a 4°C o la crioconservazione. Il congelamento e il successivo scongelamento delle valvole homograft possono causare danni superficiali e strutturali, perciò sono state osservate insufficienza valvolare, accorciamento, ispessimento dei lembi e degenerazione valvolare dopo l'impianto [12].

Valvole autologhe

Le valvole autologhe vennero utilizzate per la prima volta dal chirurgo Donald Ross nel 1967. La procedura prevede la sostituzione della valvola aortica malata con la valvola polmonare autologa del paziente. In posizione polmonare venne poi impiantata una valvola homograft criopreservata. Questa tecnica è stata sviluppata per superare la mancanza di opzioni di sostituzione valvolare durevole per pazienti giovani con valvole aortiche malate, nei quali le valvole meccaniche erano il tipo di valvola artificiale più utilizzato. Le valvole autologhe presentano potenziale rigenerativo e di rimodellamento, un profilo emodinamico simile al fisiologico ed una sopravvivenza a lungo termine. Inoltre, la procedura di Ross migliora l'aspettativa di vita e la libertà da decessi correlati al cuore e alla valvola, e riduce i rischi di ictus e di sanguinamento rispetto alla sostituzione valvolare meccanica. Ciononostante, a causa della complessità tecnica della procedura, le valvole autologhe sono poco utilizzate [12].

Valvole eterologhe

Negli anni '70, le valvole bioprotesiche furono prodotte utilizzando materiali xenogenici, ovvero derivanti da tessuti che provengono da una specie diversa da quella del ricevente, come pericardio bovino e tessuto valvolare porcino. Questi materiali sono fissati con glutaraldeide, reagente che è in grado di creare dei legami crociati all'interno delle fibre di collagene proteggendo i lembi delle valvole dalla denaturazione e rendendo il tessuto immunologicamente inattivo grazie al mascheramento degli antigeni. Questi materiali xenogenici sono stati progettati per replicare le caratteristiche anatomiche delle valvole homograft, fornendo una valvola con una geometria nativa a tre foglietti e una composizione simile a quella naturale. Rispetto alle valvole meccaniche, questa geometria migliorata della valvola presenta un profilo emodinamico fisiologicamente migliore e limita l'adesione e l'attivazione delle piastrine, riducendo così la necessità di terapia anticoagulante [12].

Le valvole eterologhe di prima generazione sono principalmente di tipo porcino, in quanto più simile a quelle umane. Le prime sperimentazioni, tuttavia, hanno evidenziato problemi legati alla denaturazione delle fibre di collagene e alla calcificazione precoce a causa della risposta immunogenica del paziente al materiale estraneo. Questi fattori hanno compromesso la durata di tali dispositivi, di conseguenza, nel 1968 il chirurgo francese Alain Carpentier ha introdotto il trattamento dei tessuti con glutaraldeide, accennata precedentemente. Nel frattempo, le valvole animali hanno iniziato ad essere fissate su supporti rigidi chiamati "stent". Questo approccio aveva lo scopo di mantenere la struttura tridimensionale delle valvole e di semplificare le procedure di impianto. Nonostante questi miglioramenti, a causa delle sfide

emerse dalla geometria fissa delle valvole suine e dalla rigidità imposta dagli stent, sono state esplorate nuove opzioni di materiali per la produzione di tali protesi. Nel 1971, Marian Ionescu ha proposto un'alternativa utilizzando tessuto pericardico bovino trattato con glutaraldeide e montato su un supporto flessibile, creando così la “valvola Ionescu-Shiley”. Questo nuovo design ha consentito una configurazione anatomica ottimizzata e ha superato le limitazioni della geometria fissa delle valvole animali, permettendo un'apertura dei lembi più simmetrica. Tuttavia, dopo circa 5 anni dall'introduzione, sono emerse problematiche legate alla degradazione delle valvole, causata dalla eccessiva libertà di movimento dovuta ai supporti fissati in modo poco rigido. Pertanto, si è preferito interrompere l'uso di questo modello. Successivamente, sono stati introdotti diversi tipi di stent, più sottili e flessibili, che hanno permesso l'inserimento di strutture sovra-annulari, consentendo l'utilizzo di protesi di dimensioni maggiori. Nel 1986, Tirone David ha proposto modelli di valvole eterologhe prive di supporto che hanno dimostrato ottime caratteristiche emodinamiche, ma in seguito si sono rivelate poco durevoli. Nonostante l'insuccesso iniziale, le protesi “stentless” hanno suscitato grande interesse. Negli anni 2000, con l'avvento delle tecniche di sostituzione valvolare tramite catetere, sono stati sviluppati modelli “self-expandable” e “balloon-expandable”, i quali sono ancorati ad uno stent metallico che può espandersi spontaneamente o con palloncino [12].

4.3 Confronto tra valvole meccaniche e valvole biologiche

La scelta della valvola giusta per il paziente è un processo difficile, ma essenziale per ottimizzare l'esito dell'intervento di sostituzione valvolare. Il primo passo è quello di scegliere tra una valvola meccanica ed una biologica (Figura 4.5). I fattori più importanti da considerare sono l'età del paziente, l'aspettativa di vita, le preferenze del paziente, l'indicazione/controindicazione alla terapia con warfain (principio attivo appartenente alla famiglia dei farmaci anticoagulanti) e le comorbilità.

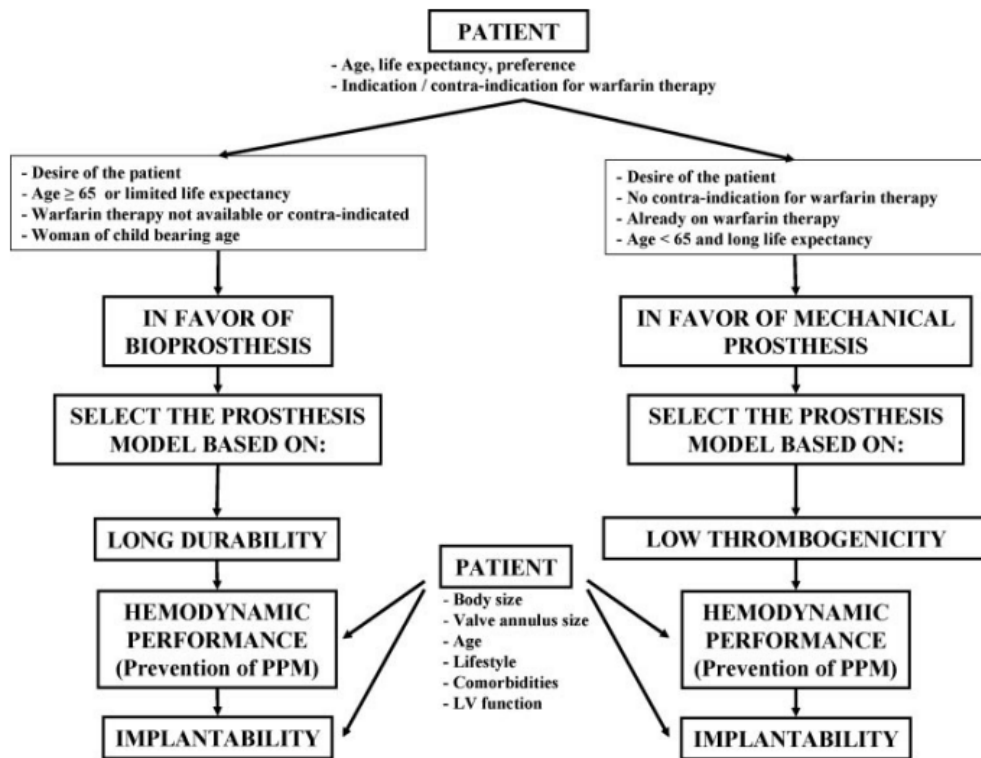


Figura 4.5: algoritmo per la selezione della protesi ottimale nel singolo paziente.

I criteri a favore dell'uso di una valvola meccanica includono i seguenti [8]:

1. il paziente informato desidera una valvola meccanica e non ha controindicazioni per l'anticoagulazione a lungo termine;
2. il paziente è già in terapia anticoagulante;
3. il paziente è a rischio di accelerata degradazione strutturale della bioprotesi (giovane età, insufficienza renale);
4. il paziente ha meno di 65 anni e ha un'aspettativa di vita più lunga.

D'altra parte, una valvola cardiaca biologica potrebbe essere preferita nelle seguenti indicazioni:

1. il paziente informato desidera una bioprotesi;
2. l'anticoagulazione di buona qualità non è disponibile (rischio elevato, problemi di aderenza, stile di vita);
3. il paziente ha meno di 65 anni e/o ha un'aspettativa di vita limitata;
4. il paziente è una donna in età fertile, poiché le bioprotesi si deteriorano più rapidamente nei pazienti giovani e durante la gravidanza.

Capitolo 5: valvole cardiache polimeriche

Malgrado l'impiego delle valvole meccaniche e biologiche per oltre sessant'anni e i miglioramenti apportati alle loro caratteristiche, come già accennato nel capitolo precedente, non ci sono stati cambiamenti significativi nei risultati clinici. Il Gruppo di studio sulle valvole cardiache della National Institutes of Health (NIH) ha riportato che i tassi di mortalità a dieci anni dalle sostituzioni valvolari variano ancora dal 30 al 55%, indicando la necessità di ulteriori miglioramenti.

Le principali problematiche delle valvole meccaniche e biologiche, come la propensione alla formazione di coaguli e la durata nel tempo, persistono nell'applicazione clinica a lungo termine. Pertanto, la ricerca di soluzioni alternative ha catturato l'attenzione degli studiosi.

I materiali polimerici rappresentano uno dei campi di studio nel contesto delle valvole cardiache e una valvola mitrale in poliuretano è stata tra le prime protesi impiantate nell'uomo. Tuttavia, i polimeri disponibili non garantivano una durata sufficiente da essere considerati materiali idonei per lo sviluppo di protesi valvolari. L'idea sarebbe che una valvola cardiaca polimerica coniugasse la durabilità delle valvole meccaniche con l'emocompatibilità delle valvole biologiche, superando gli svantaggi di entrambe. I progressi della scienza dei materiali e della nanotecnologia hanno portato negli ultimi anni alla nascita di polimeri notevolmente migliori, attirando nuovamente l'attenzione della ricerca sulle valvole polimeriche [13].

5.1 Prima generazione

5.1.1 Polisilossano

Negli anni '50 del 1900, Roe, Owsley e Boudoures furono pionieri nell'introdurre il concetto di PHV (Polymeric heart valves). Tra i primi materiali polimerici che destarono interesse degli studiosi, vi furono i polisilossani, noti come siliconi o gomme siliconiche. In quel periodo, i polisilossani erano già stati utilizzati con successo come rivestimento antitrombogenico per aghi, siringhe, componenti di sistemi di drenaggio e cateteri. I siliconi rappresentano una classe di polimeri con una struttura a base di silicio-ossigeno e vari gruppi funzionali legati agli atomi di silicio (Figura 5.1) [14]. L'elevata energia di legame Si-O garantisce la stabilità termica e chimica dei materiali siliconici. La resistenza meccanica dei polisilossani dipende da fattori quali la lunghezza della catena, i gruppi laterali e l'estensione della reticolazione. Tuttavia, nonostante la loro relativa biocompatibilità, flessibilità e resistenza alla fatica, il primo studio clinico si concluse con un alto tasso di mortalità e complicazioni trombotiche post-operatorie.

Ciononostante, un aumento del gradiente di pressione è stato segnalato come la principale ragione del malfunzionamento della valvola, che richiede una nuova operazione. Dal 2000 al 2009, sono state impiantate valvole polmonari ePTFE bicuspidate con uno spessore dei lembi di 0,6 mm e 0,1 mm. Gli esperti hanno osservato che l'uso di ePTFE da 0,1 mm ha dimostrato una maggiore mobilità e flessibilità dei lembi e gradienti di pressione più bassi rispetto alle valvole con uno spessore dei lembi di 0,6 mm, le quali fallirono a causa della rigidità e della calcificazione. Nonostante i risultati relativamente positivi, questa valvola non è stata ritenuta ideale soprattutto per la sua scarsa durata a lungo termine [18].

5.1.3 Poliuretano

I poliuretani (PU) (Figura 5.1) costituiscono una classe versatile di polimeri, con eccellenti proprietà meccaniche e alta biocompatibilità. Nel 1960, si è verificato il primo caso di successo di impianto in un essere umano di una valvola mitrale realizzata in poliuretano flessibile con corde tendinee in Teflon. Tuttavia, la paziente, una donna di 44 anni, morì quattro mesi dopo l'intervento a causa di un'aritmia. Gli studiosi hanno evidenziato la suscettibilità del materiale alla biodegradazione, calcificazione e formazione di trombi [19]. Solitamente, i PU impiegati in campo medico derivano da poliesteri e polioli. Quando i legami etere vengono ossidati, i processi cellulari scompongono i PU attraverso l'idrolisi. Questa degradazione può condurre alla disfunzione delle protesi a causa della perdita di resistenza alla trazione, della formazione di fessure superficiali e della diminuzione del peso molecolare [19].

Nel 1991, Jansen et al. svilupparono una valvola alifatica di policarbonato uretano (PCU) con i lembi montati su uno stent esteso per minimizzare gli stress durante l'apertura e la chiusura dei lembi. Nonostante i risultati promettenti ottenuti in laboratorio, gli esperimenti sugli animali hanno rivelato scarsa resistenza alla calcificazione e alla formazione di trombi [20].

Nel 2003, è stato segnalato un significativo progresso nell'applicazione del PCU da parte di ADIAM Life Science AG, che ha prodotto valvole cardiache in PCU per le posizioni mitralica e aortica, commercializzate come ADIAM [15]. Gli elementi strutturali di entrambe le protesi sono costituiti da PCU multistrato legato in modo coesivo, ma non incollato. Entrambe le protesi sono state progettate per simulare il flusso fisiologico. I test di laboratorio hanno mostrato una durabilità in vitro della valvola mitralica fino a 1 miliardo di cicli, pari a 15,8-26 anni di funzionamento medio umano. I test in vivo su un vitello sulla valvola aortica hanno rivelato un tasso piuttosto elevato di ostruzioni parziali e lievi o moderate calcificazioni. Pertanto, è stato necessario un secondo studio in vivo per confermare i benefici delle protesi ADIAM. Ad ogni modo, entrambe le protesi non hanno ancora raggiunto la fase di sperimentazione clinica.

Nonostante le buone proprietà meccaniche, le scarse biocompatibilità e biostabilità limitano l'utilizzo dei poliuretani nello sviluppo di valvole cardiache polimeriche ottimali [21].

5.2 Cause del fallimento della prima generazione

5.2.1 Degenerazione meccanica

Lunghe esposizioni a sovraccarichi meccanici rappresentano uno dei principali fattori che contribuiscono ai problemi di malfunzionamento delle protesi valvolari polimeriche. La possibile adattabilità di un biomateriale può essere dedotta in base alle sue caratteristiche meccaniche e alla sua resistenza alla fatica. Tuttavia, alcuni materiali polimerici, come il polimetilmetacrilato, pur vantando di una buona biocompatibilità e biostabilità, non possono essere utilizzati per le valvole cardiache artificiali, a causa della loro mancanza di elasticità e resistenza meccanica. La resistenza di un biomateriale è influenzata dalla densità e dall'orientamento delle fibre di collagene. Inoltre, fattori come la lunghezza della catena chimica o il suo peso molecolare devono essere presi in considerazione nella valutazione dei polimeri sintetici. Oltre ad una resistenza alla trazione elevata, le valvole cardiache protesiche dovrebbero possedere una moderata rigidità per consentire l'apertura e una moderata elasticità per favorire la chiusura e prevenire il reflusso del sangue. Inoltre, queste valvole dovrebbero essere in grado di tornare al loro stato precedente dopo aver subito deformazioni dovute a carichi di pressione, simili ai tessuti naturali [15].

L'elasticità dei materiali polimerici deriva anche dalla reticolazione delle catene e dal movimento reciproco delle macromolecole, oltre che dalla capacità delle molecole di adottare uno stato più energeticamente favorevole. Le macromolecole polimeriche, mostrano il massimo allungamento prima della rottura a trazione, grazie alla debole interazione dei gruppi $-CH_x-$ tra loro (ad esempio gomme o polietilene). L'incremento delle forze intra- e intermolecolari, dovuto alla presenza di gruppi funzionali polari nella struttura di una macromolecola, aumenta la rigidità e riduce la plasticità del materiale. Un elevato peso molecolare incrementa il grado di intreccio tra le molecole, consentendo al materiale di essere tirato ulteriormente prima che le catene si rompano. Tuttavia, non tutte le deformazioni sono reversibili. In uno stato energeticamente favorevole, i polimeri cambiano forma in modo irreversibile. Il limite della deformazione plastica dipende dalle caratteristiche intrinseche del materiale, dalla velocità di deformazione e dalla forza applicata. Questo tipo di deformazione può causare cambiamenti irreversibili nella valvola, portando a disfunzioni e danni successivi [22].

I parametri sopra menzionati caratterizzano il materiale esclusivamente sotto l'aspetto del carico di pressione singolo, mentre il malfunzionamento delle protesi valvolari cardiache

avviene più comunemente a causa di carichi ciclici a lungo termine. Nonostante non vi sia uno stress costante sulle valvole, è stato dimostrato che i cicli di carico e scarico fisiologici possono avere un effetto cumulativo che porta all'elongazione del materiale o a deformazioni residue, a causa di fenomeni come il creep viscoelastico e/o l'isteresi del polimero [23].

Rapidi cambiamenti ciclici di carico limitano la capacità del materiale di ritornare alla sua forma originale e causano uno stress. L'allungamento è accompagnato da un assottigliamento locale, che a sua volta genera maggiori tensioni e riduce la resistenza alla fatica. Polimeri amorfi a basso peso molecolare a base di carbonio e idrogeno, come il polietilene, sono particolarmente suscettibili all'elongazione irreversibile a causa delle deboli interazioni intermolecolari. L'introduzione di gruppi funzionali aumenterebbe il peso molecolare e la rigidità delle catene, migliorando la resistenza al creep del materiale e riducendo l'isteresi [24].

Nonostante i polimeri utilizzati per le prime protesi valvolari cardiache fossero dotati di adeguate resistenza alla trazione, elasticità e modulo di Young, le loro caratteristiche non erano compatibili con carichi ciclici a lungo termine. Di conseguenza, le protesi hanno subito un deterioramento strutturale, che ne ha causato il fallimento [15].

5.2.2 Complicazioni trombotiche

Le complicazioni trombotiche sono causate da modifiche nell'idrodinamica o nella composizione chimica del polimero. La presenza di flussi non fisiologici, spesso causati dalla rigidità e dal design inadeguato delle valvole protesiche, soprattutto quelle meccaniche, può generare forti sollecitazioni di taglio che contribuiscono alla rottura delle membrane cellulari, all'emolisi, all'attivazione delle piastrine e alla formazione di coaguli [25].

Tuttavia, l'utilizzo di materiali polimerici flessibili e il design con tre lembi migliorano l'emodinamica, riducono l'attivazione delle piastrine e la formazione di coaguli e minimizzano i danni ai globuli rossi. Inoltre, la composizione chimica e la struttura superficiale del polimero influiscono notevolmente sull'interazione con i componenti del sangue. A seguito dell'interazione tra sangue e biomateriale, le proteine del sangue vengono adsorbite spontaneamente sulla superficie del biomateriale. La natura dell'adsorbimento dipende da vari fattori, tra cui l'idrofobicità o l'idrofilicità della superficie, la carica elettrostatica e la reattività chimica. In particolare, è stato osservato che l'adsorbimento non specifico delle proteine aumenta in presenza di difetti superficiali, a causa di una maggiore area di contatto [26].

L'idrofobicità derivante dalla presenza di gruppi alifatici, come $-CH_2$ e $-CH_3$, gruppi aromatici e gruppi perfluorurati $-(C_2F_4)$ è un altro motivo dell'incremento dell'adsorbimento delle proteine. Dall'altra parte, le macromolecole con gruppi ionici acidi o basici e gruppi chimici

polari (esteri R-COOR, eteri -C-O-C-, alcoli C-OH) tendono a ridurre l'adsorbimento delle proteine sulla superficie del biomateriale. La fibrina sulla superficie del biomateriale stimola l'adesione e l'attivazione delle piastrine, mentre i fattori della coagulazione del sangue adsorbiti, in particolare il fattore XII, avviano la cascata coagulativa. Questi processi, uniti ad altri eventi, possono condurre alla trombosi. La problematica della trombosi nelle valvole cardiache polimeriche rimane di grande rilevanza, poiché praticamente tutti i materiali mostrano una certa tendenza alla trombogenicità [27].

5.2.3 Calcificazione

La calcificazione è un processo patologico che comporta la formazione di sali di calcio insolubili (depositi di calcio), i quali limitano la mobilità dei lembi valvolari a causa della perdita di elasticità o della rottura. Esistono diverse teorie che spiegano l'origine di questo fenomeno nei polimeri. In passato, alcuni ricercatori avevano ipotizzato che la calcificazione dei lembi valvolari basati su PU avvenisse a causa dell'assorbimento di componenti cellulari e piastrine sulla superficie del materiale [28]. Altri autori avevano proposto che i depositi di calcio si formassero più spesso nelle fessure superficiali nei lembi valvolari polimerici [29].

Inoltre, ricerche in linea con i dati presenti in letteratura hanno dimostrato che l'ePTFE è suscettibile alla calcificazione in vivo, probabilmente a causa della sua struttura porosa e della risposta infiammatoria, poiché sono stati riscontrati depositi di calcio all'interno dei pori [30].

5.3 Nuovi polimeri e proprietà dei materiali

In questo paragrafo si vuole evidenziare la scoperta di nuovi polimeri, le loro proprietà uniche e i design delle valvole. Sono stati identificati sei nuovi materiali polimerici più promettenti degli ultimi dieci anni:

1. Poli(carbonato-urea) uretano oligomeroico sislesquiossano poliedrico (POSS-PCU);
2. Polimero nanocomposito grafene-PCU (FGO-PCU, Hastalex);
3. Poli(uretano-urea) silossilossano (SiPUU, LifePolymer);
4. Poli(stirene-b-isobutilene-b-stirene) (SIBS) e poli(stirene-b-4-vinilbenzociclobutene-b-isobutilene-b-stirene-b-4-vinilbenzociclobutene) (xSIBS);
5. Polivinilalcol (PVA) e cellulosa batterica in nanocomposito (PVA-BC);
6. Polietilene a bassa densità lineare (LLDPE) e polietilene a bassa densità lineare potenziato con acido ialuronico (HA-LLDPE).

Questi materiali differiscono nella struttura e nella composizione rispetto ai polimeri di prima generazione e offrono proprietà meccaniche superiori e maggiore biocompatibilità. È importante notare che i ricercatori di tutto il mondo, nel tentativo di trovare il materiale polimerico più adatto, non si limitano alle “classiche” valvole stented per la sostituzione chirurgica della valvola cardiaca SVR (Systemic vascular resistance) e stanno studiando l’applicabilità dei materiali per una direzione più rilevante: la sostituzione valvolare transcaterere TVR (Transcatheter aortic valve replacement) [15].

5.3.1 POSS-PCU

La notevole resistenza del PCU al carico ciclico, accompagnato da una limitata biodegradabilità e dalla tendenza alla calcificazione, ha spinto i ricercatori a migliorare le caratteristiche di questo polimero attraverso la creazione di compositi con polidimetilsilossano e nanoparticelle di silsesquiossano oligomero poliedrico (POSS) [31].

Questi materiali modificati hanno dimostrato notevoli proprietà e un notevole potenziale per la fabbricazione di valvole cardiache polimeriche (Figura 5.2).

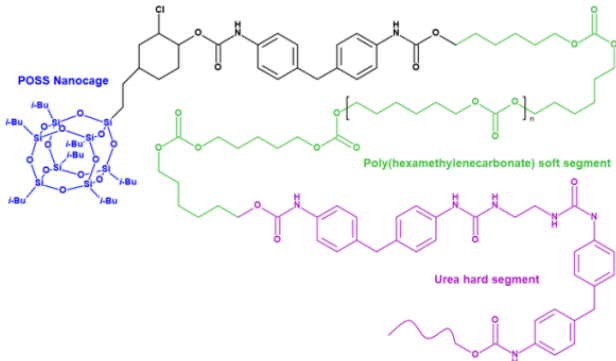
Biomaterial	Chemical Structure	Mechanical Properties	Surface Properties
POSS-PCU		Tensile strength of 53.6 ± 3.4 MPa Elongation at break of $704.8 \pm 38.0\%$ Young's modulus of 25.9 ± 1.9 MPa Tear strength of 50.0 ± 1.2 MPa	Contact angle of $100.3^\circ \pm 2.7^\circ$

Figura 5.2: struttura chimica e proprietà fisiche e meccaniche del POSS-PCU.

Nel 2005, un gruppo di ricerca presso l’University College of London ha sviluppato un polimero nanocomposito POSS-PCU [32].

Le nanoparticelle di POSS sono integrate con segmenti PCU sia morbidi che rigidi, formando una matrice elastica, che consente di rendere il nanocomposito resistente all’idrolisi, all’ossidazione e alla calcificazione. Il POSS ha migliorato la resistenza alla trazione (con valori fino a $53,6 \pm 3,4 \text{ Nmm}^{-2}$ vs $33,8 \pm 2,1 \text{ Nmm}^{-2}$ nel PCU, con $p < 0,01$), l’idrofobicità del materiale risultante e un incremento della biocompatibilità, in virtù di una riduzione della tendenza alla calcificazione. Tra le valvole realizzate in POSS-PCU, si ricorda quella transcaterere

TRISKELE, composta da una struttura di fili di nitinol, lembi e un manicotto di tenuta realizzato in POSS-PCU supportato da una gabbia (Figura 5.3). Gli elementi strutturali di questa valvola sono stati fabbricati separatamente tramite tecniche raffinate che hanno permesso di ridurre l'impatto sui tessuti circostanti e attenuato il carico di pressione trasferito ai lembi. Sono state prodotte tre valvole POSS-PCU di dimensioni 23,26 e 29 mm per la valutazione idrodinamica e le prestazioni complessive sono state considerate soddisfacenti. La valvola TRISKELE è stata sottoposta a prove in vivo su animali, mostrando un'ottima performance emodinamica dopo la rimozione del catetere in termini di gradiente medio ($3,0 \pm 1,3$ mmHg) e un'area effettiva di apertura ($2,49 \pm 0,46$ cm²). Il dispositivo impiantato non ha interferito con il flusso coronarico e si è adattato perfettamente al tratto di uscita ventricolare sinistra. Tuttavia, la presenza di rigurgito negli animali potrebbe rendere necessaria un'ulteriore ottimizzazione del design della valvola e un esperimento in vivo a breve termine non ha affrontato la questione della capacità della TRISKELE di resistere alla calcificazione e al funzionamento a lungo termine [15].



Figura 5.3: valvola TRISKELE.

5.3.2 SiPUU (*LifePolymer*)

Il SiPUU è un poliuretano elastomerico comunemente usato negli impianti medici. È sintetizzato con un metodo modificato di polimerizzazione e la variazione della struttura chimica determina un aumento del modulo di Young e della resistenza alla trazione, prevenendo così la deformazione plastica. Test in vitro hanno dimostrato che il polimero è resistente all'ossidazione, simile al poliuretano Elast-Eon 2A, il quale contiene del PDMS che aumenta la resistenza all'ambiente fisiologico [33].

L'impianto a lungo termine di un prototipo di valvola SiPUU in alcune pecore ha dimostrato che non ci sono differenze significative in termini di trombogenicità rispetto ad una valvola bio-logica; inoltre, i risultati di una buona biostabilità in vivo corrispondono ai dati dei test in vitro.

Le valvole SiPUU con il marchio “Tria Aortic Valve” e “Tria Mitral Valve” sono costituite da una gabbia, da due o tre lembi e da un manicotto di sutura.

La valvola aortica “Tria” per la chirurgia a cuore aperto è stata testata in un modello ovino. Le sue proprietà sono state analizzate in confronto con la valvola Edward Perimount selezionata come controllo. Dopo 140 giorni, le valvole Tria hanno mostrato un gradiente di pressione inferiore rispetto ai controlli. L’impianto a lungo termine non ha rivelato differenze significative in termini di trombogenicità, risposta dei tessuti e migliore resistenza alla calcificazione rispetto a una valvola biologica clinicamente approvata [34].

Nel 2018, Steven J. Yakubov ha presentato i risultati dello sviluppo di una valvola transcateretica “Tria” di 27 mm, provvista di lembi, un manicotto da 10 mm e una struttura in nitinolo autoespandibile, la quale è adatta ai pazienti sottoposti a TAVR con basso rischio (Figura 5.4).



Figura 5.4: valvola TVR “Tria” in SiPUU.

Questa valvola innovativa ha superato con successo i test di laboratorio, dimostrando un gradiente medio di soli 3,6 mmHg ed un’area effettiva di apertura di 2,9 cm², confermando l’eccellente prestazione emodinamica. La valvola TVR Tria è stata anche studiata in vivo, al fine di valutarne sicurezza ed efficacia. I risultati preliminari sono stati promettenti, come dimostrato nel caso del primo paziente, un uomo di 68 anni con insufficienza cardiaca, ipertensione e asma. La sua valvola cardiaca è stata sostituita con successo con la valvola TVR Tria da 21 mm con notevoli risultati. Infatti, prima dell’intervento, la frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF: Left ventricular ejection fraction) era del 65%, il gradiente di pressione medio era di 44 mmHg e il gradiente di pressione massima era di 74 mmHg. Dopo un mese dall’applicazione, la LVEF è migliorata del 5% e il gradiente di pressione medio è diminuito a 19 mmHg. Il “trial clinico” è ancora in corso, ma i dati preliminari sono molto incoraggianti [35].

5.3.3 FGO-PCU (*Hastalex*)

Hastalex è il nome commerciale del nuovo materiale nanocomposito basato su ossido di grafene funzionalizzato con amminoacidi FGO (Functionalized graphene oxide) in un nuovo poliuretano (PCU). Le prime analisi hanno evidenziato una resistenza alla trazione nettamente superiore rispetto all'ePTFE (57,1 MPa contro 22,5 MPa), la quale supera significativamente le sollecitazioni subite dalle valvole cardiache native. Inoltre, il FGO-PCU mostra un modulo di Young più elevato (circa 30 MPa), il che sembra promettente in termini di riduzione di energia. L'alta elasticità del polimero offre l'opportunità di produrre i lembi valvolari più sottili, rendendo questo materiale particolarmente adatto per applicazioni in TVR. Inoltre, i bassi angoli di contatto rispetto all'ePTFE (85° contro 127°) assicurano una maggiore emocompatibilità e riducono l'adsorbimento proteico sulla superficie di Hastalex. Studi condotti in vivo su ratti [36] hanno confermato la capacità di questo nuovo nanocomposito di resistere alla calcificazione, un risultato che lo distingue dall'ePTFE e dal pericardio di origine bovina, comunemente usato in ambito clinico. Come già evidenziato nel caso del POSS-PCU, l'introduzione di nanoparticelle di carbonio nella struttura polimerica rappresenta un miglioramento significativo, suggerendo un grande potenziale per l'applicazione di questo materiale in interventi di chirurgia cardiovascolare [36].

5.3.4 SIBS e xSIBS

Il SIBS è un copolimero composto da poliisobutilene e polistirene; può essere combinato sia con gomme siliconiche che con poliuretani ed è altamente resistente all'ossidazione. Tuttavia, questo materiale presenta alcune limitazioni, come la suscettibilità alla frattura da stress. Di conseguenza, i ricercatori si sono concentrati sul miglioramento delle proprietà fisiche, in particolare attraverso il rinforzo con fibre di polipropilene e polietilentereftalato [37].

Sebbene questa procedura abbia migliorato il materiale, i test in vivo hanno riportato risultati insoddisfacenti. Il SIBS puro è stato perciò modificato in xSIBS (Figura 5.5), un nuovo elastomero termoindurente a base di poliolefina progettato per prevenire la deformazione nel tempo ed eliminare la necessità di rinforzo. Esso presenta inoltre un comportamento iperelastico non lineare in trazione, con elevata resistenza alla rottura, risultando flessibile e resistente alla lacerazione. Le sue caratteristiche superiori aprono la possibilità che xSIBS diventi un potenziale materiale per le valvole SVR e TVR [38].

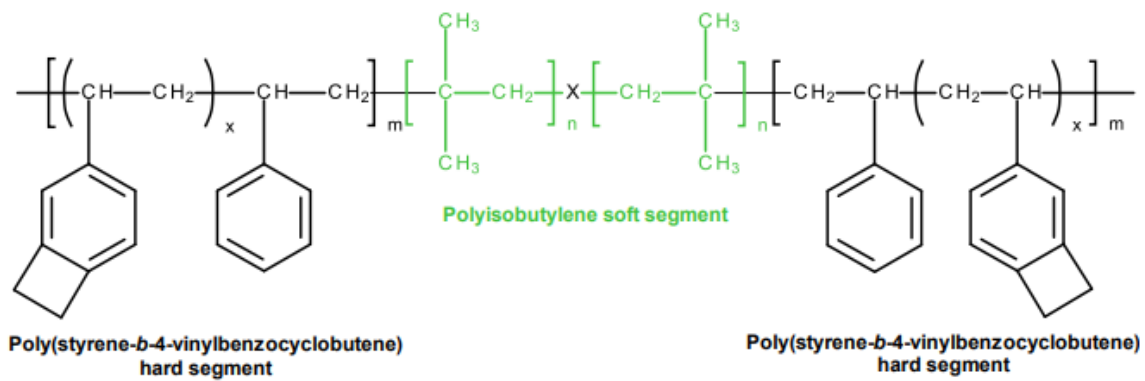


Figura 5.5: struttura chimica del xSIBS.

La valvola Polynova TAVR è la valvola polimerica di seconda generazione per la chirurgia transcateretere realizzata utilizzando xSIBS: si tratta di una versione modificata di quella SAVR di prima generazione (Figura 5.6). Il prototipo della valvola TAVR è stato prodotto mediante stampaggio a compressione sottovuoto per migliorare la densità e la qualità del polimero. I lembi della valvola riprendono parzialmente il design ottimizzato di quelli della valvola Polynova SAVR, quindi a forma emisferica, ma la conformazione è stata regolata per ridurre gli stress accumulati durante il ciclo cardiaco. La valvola Polynova TAVR è stata sottoposta a test idrodinamici con due valvole di tessuto di riferimento, mostrando una maggiore area effettiva di orifizio e valori di trombogenicità inferiori. Tuttavia, i risultati ottenuti hanno indicato la necessità di modificare il progetto per ridurre al minimo il rigurgito e ottimizzare la funzione dei lembi durante la diastole [39].



Figura 5.6: valvola xSIBS Polynova TAVR.

5.3.5 PVA e PVA-BC

Il PVA è un polimero idrofilico noto per la sua ridotta trombogenicità, elevata biocompatibilità e vantaggiose caratteristiche meccaniche. Esso può essere trasformato in un idrogel solido,

conosciuto come criogel, attraverso processi di reticolazione fisica che implicano cicli di congelamento e scongelamento. Questo permette di ottenere materiali con proprietà simili a quelle dei tessuti biologici. È importante notare che il peso molecolare della materia prima ha un impatto significativo sulle proprietà meccaniche del polimero risultante: un peso molecolare più basso lo rende più rigido [40].

Per aumentare ulteriormente la robustezza e la resistenza all'usura dell'idrogel, i ricercatori hanno esplorato la possibilità di modifica della proprietà del PVA. In particolare, Mohammadi et al. hanno rinforzato il PVA mediante l'aggiunta di cellulosa batterica (BC), un nanomateriale polifunzionale, idrofilo e biocompatibile, al fine di conferire al materiale proprietà meccaniche simili a quelle dei lembi valvolari naturali, noti per la loro meccanica anisotropa [41].

Jiang et al. hanno sviluppato una nuova valvola tricuspide interamente realizzata in criogel di polivinile alcol (PVA-C) [41]. Hanno creato un telaio cilindrico in PVA-C basandosi sulle dimensioni del modello di bioprotesi aortica Medtronic Mosaic Modello 305. Per assicurare la chiusura dei lembi, è stata scelta un'area del 5% dell'orifizio del supporto. Quest'ultimo è stato progettato con tre supporti per sostenere i lembi flessibili e l'anello di sutura garantisce la perfetta aderenza all'anulus aortico (anello fibroso che contorna l'orifizio della valvola aortica). La valvola è stata ideata per ridurre con successo gli stress flessionali nei lembi e per prevenire le concentrazioni di stress nelle aree dove i lembi si collegano al telaio. Tuttavia, ulteriori ricerche sono necessarie per valutare appieno il potenziale della valvola in PVA-C come alternativa preferibile alle attuali valvole [42].

Nel processo di sviluppo dei prototipi di valvola TVR basati su PVA-BC, gli autori hanno adottato un approccio completo che ha coniugato alcuni metodi numerici. Questo studio ha compreso la modellazione del carico di pressione sui lembi, realizzati mediante un modello di materiale che descrive la relazione sollecitazione-deformazione utilizzando il software ANSYS 15.0. Tale modello ha considerato attentamente le proprietà meccaniche delle fibre attraverso il modello di Voigt. In aggiunta, per convalidare il comportamento anisotropo, gli autori hanno condotto una serie di test di trazione uniassiale su campioni di PVA-BC a dimensioni reali [43]. La geometria dei lembi così sviluppata è stata poi combinata con una struttura in Nitinol e una copertura in Dacron, creando in tal modo una valvola cardiaca transcateretere. È interessante notare che questo modello è stato concepito per la valvola mitrale, per la quale la sostituzione primaria presenta attualmente sfide tecniche significative che ne impediscono un'implementazione commerciale, tra cui la necessità di fornire un profilo sottile e il contenimento del rischio di rigurgito paravalvolare [44].

5.3.6 LLDPE e HA-LLDPE

Il LLDPE (Low-density polyethylene) è un polimero biologicamente stabile ottenuto tramite polimerizzazione dell'etilene. Esso si caratterizza per una resistenza alla trazione e alla lacerazione elevate, una notevole resistenza alla perforazione, una bassa rigidità alla flessione e una ridotta sensibilità allo stress di taglio, rendendolo idoneo per la produzione di dispositivi cardiovascolari. Tuttavia, il LLDPE puro non offre sufficiente biocompatibilità per interazioni prolungate con il sangue, pertanto i ricercatori ne migliorano l'idrofilicità attraverso la combinazione con l'acido ialuronico (HA) [45].

Yousefi et al. hanno condotto dei test su vari prototipi di valvola LLDPE (Figura 5.7) per sviluppare un design ottimale [46].



Figura 5.7: valvola SVR in LLDPE.

La struttura dello stent è composta da due parti stampate in 3D, con la parte inferiore che fornisce supporto ai lembi. I tre montanti dello stent costituiscono le tre cuspidi della valvola. Un pezzo rettangolare di LLDPE viene tagliato e avvolto attorno alla parte inferiore dello stent, creando una struttura a forma di cilindro. Questo componente viene fissato ai tre montanti per garantire una geometria simmetrica nella posizione chiusa dei lembi. La parte superiore dello stent viene posizionata sopra i lembi in modo da creare tre cuspidi simili alla valvola trileaflet quando la valvola è nella posizione normalmente chiusa. Le parti superiore e inferiore dello stent vengono unite con l'ausilio di tre fasce di gomma ortodontica. Il gruppo di ricerca della Colorado State University ha sviluppato un profilo di stent valvola più alto, migliorando la coaptazione dei lembi e la percentuale di rigurgito [47]. Tuttavia, è stato notato che un profilo di questo genere potrebbe ritardare il riattacco del flusso nell'aorta e incrementare leggermente lo sforzo di taglio. Di conseguenza, si rende necessaria un'ulteriore ottimizzazione del design dei lembi.

Le valvole SVR realizzate in LLDPE sono state sottoposte a test all'interno di una camera aortica appositamente creata per simulare le pareti esterne dell'aorta. La valutazione

quantitativa del flusso ha mostrato che tutti i prototipi di valvole studiati presentavano modelli di flusso simili e durante la fase iniziale della sistole, la velocità massima è variata da 1,3 m/s a 1,8 m/s. Pertanto, è emerso che un profilo più elevato di LLDPE aveva contribuito a migliorare la coaptazione dei lembi. Nonostante ciò, è stato osservato che questo incremento potrebbe comportare problemi di emolisi e danni al sangue. Pertanto, Yousefi et al. hanno concluso che è necessaria un'ottimizzazione ulteriore della geometria delle valvole in LLDPE in base ai risultati ottenuti [45].

Per quanto riguarda la valvola transcateretere HA-LLDPE (Figura 5.8), essa presenta un diametro di 26mm, un'altezza di 25 mm e uno stent espandibile tramite un palloncino realizzato in una lega di cobalto cromo. Lo stent è costituito da due file distinte di strutture a forma di diamante e da tre strutture a forma di "V" che le collegano. La fila superiore è composta da tre strutture che fungono da montanti dello stent, mentre le strutture di connessione impediscono che i lembi aortici naturali interferiscano con quelli polimerici. I lembi sono fissati all'esterno dello stent per mantenere la posizione durante il processo di crimpatura [48].



Figura 5.8: valvola TVR in HA-LLDPE.

La valvola TVR HA-LLDPE è stata oggetto di test all'interno di un simulatore sperimentale di flusso cardiaco insieme a due valvole di riferimento: la valvola Medtronic Evolut da 26 mm e quella Edwards SAPIEN 3 da 26 mm. I risultati hanno mostrato che la valvola HA-LLDPE aveva un'area efficace paragonabile a quella della Edwards SAPIEN 3 e superiore rispetto alla valvola Evolut. In termini di velocità, la HA-LLDPE ha riportato valori maggiori durante la fase di accelerazione e valori minori durante la sistole e nella fase di decelerazione. Gli esiti complessivi suggeriscono che la valvola HA-LLDPE possa essere considerata come un'alternativa affidabile alle valvole di tessuto biologico TVR comunemente utilizzate [48].

5.4 Prospettive future

In questo paragrafo si presentano le principali tecnologie, idee e tendenze nello sviluppo di materiali avanzati per i lembi flessibili di una valvola cardiaca polimerica elastica. Nonostante un interesse diffuso verso le valvole TEHV (Tissue engineering of heart valves), è interessante notare che questa tecnologia non ha ancora trovato una sua applicazione pratica, nemmeno dopo il primo tentativo di impianto su modello ovino nel 1995 [49].

In alternativa alle attuali valvole cardiache protesiche realizzate con materiali biologici e polimeri sintetici, il campo delle valvole PHV con lembi elastici biostabili sta emergendo come una soluzione promettente. Questa direzione sta guadagnando terreno grazie ai recenti progressi nella creazione di nuovi materiali polimerici compositi, sebbene rimangano sfide legate alla loro resistenza ai carichi ciclici ed emocompatibilità. Parallelamente, l'evoluzione dei compositi che ricreano la struttura anisotropa e il multistrato dei lembi nativi della valvola, con ciascuno strato che svolge una funzione specifica, potrebbe rappresentare una soluzione a tali problematiche (Figura 5.9). Un approccio per migliorare i materiali elastici anisotropi resistenti ai carichi ciclici consiste nell'assemblare microdomini di copolimeri a blocchi con una struttura cilindrica in grado di allinearsi tramite uno sforzo di taglio. L'orientamento bidirezionale può essere ottenuto attraverso processi di microstampaggio ad iniezione. Questo metodo permette di ottenere valvole cardiache con domini anisotropi che creano una struttura stratificata con orientamento bidirezionale [50].

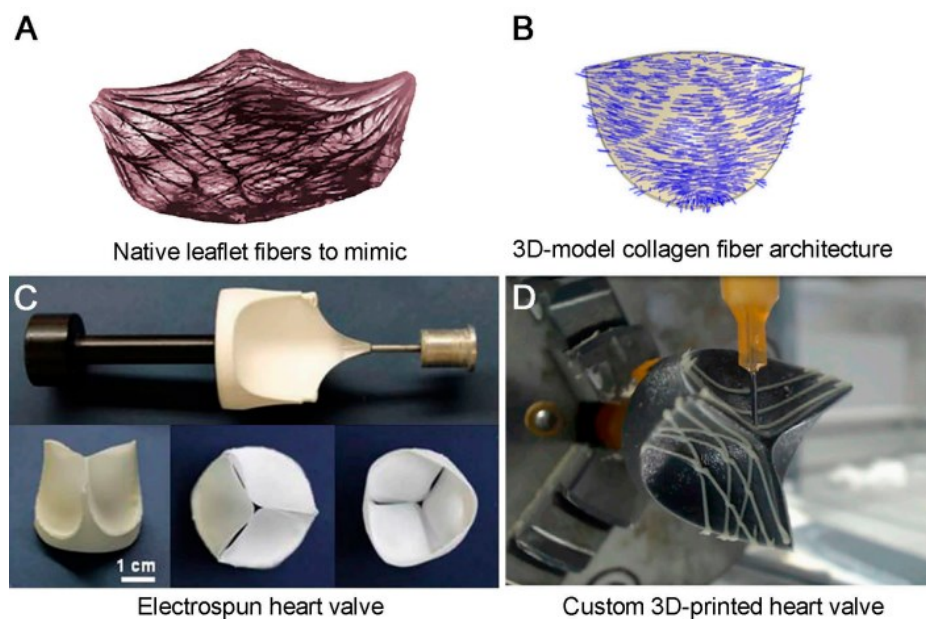


Figura 5.9: orientazione delle fibre di collagene nei lembi nativi di una valvola cardiaca (A); modello di orientazione delle fibre nella modellazione numerica (B); elettrofilatura di una valvola cardiaca polimerica (C); creazione di un lembo utilizzando un sistema di stampa 3D (D).

Inoltre, i compositi polimerici rinforzati con fibre di carbonio nanometriche offrono la possibilità di sviluppare protesi valvolari anisotrope. Tuttavia, analogamente a quanto avviene con il SIBS rinforzato con Dacron, le fibre di un polimero più resistente introdotte a livello macroscopico non garantiscono la desiderata resistenza alla deformazione plastica sotto carichi ciclici. Contemporaneamente, i nanotubi di carbonio migliorano notevolmente le proprietà meccaniche della matrice polimerica, contribuendo allo sviluppo dei lembi delle valvole cardiache mediante la modifica della microstruttura. Ciononostante, senza l'applicazione di specifici metodi di allineamento, le proprietà dei nanocompositi cambiano in modo isotropico. La maggior parte dei metodi noti per l'allineamento coinvolge l'uso di sollecitazioni esterne, come campi elettrici o magnetici, forze di taglio o allungamento meccanico [51].

Negli ultimi decenni, l'elettrofilatura è stata ampiamente adottata nell'ambito dell'ingegneria dei tessuti vascolari, consentendo la creazione di una struttura fibrosa porosa simile ai tessuti naturali e l'ottenimento di proprietà meccaniche anisotrope delle matrici. Questo processo ha per di più semplificato lo sviluppo di supporti biomimetici a tre strati per gli innesti vascolari. Un modello simile di materiali polimerici biomimetici multistrato destinato alla riparazione e alla sostituzione delle valvole cardiache è stato esaminato da Sun e collaboratori [52].

Si è scelto di utilizzare policarbonato uretano poroso come polimero in grado di imitare lo strato spugnoso delle valvole native. Il policaprolattone è diventato un'alternativa agli strati fibrosi e ventricolari. Il materiale composito ha dimostrato di possedere un comportamento meccanico anisotropo e una rigidità simile ai lembi delle valvole aortiche native. In aggiunta, sono stati sviluppati supporti complessi anisotropi attraverso la stampa 3D ad alta precisione, che consente di definire diverse orientazioni, spessori e porosità degli strati nei lembi. I sistemi di stampa ad alta precisione sono in grado di effettuare la stampa multimateriale con una risoluzione fino a 0,02 mm, mentre l'automazione CAD può facilitare e migliorare il processo di progettazione. Tuttavia, i polimeri che potrebbero essere utilizzati per tali scopi solitamente non sono sottoposti a test specifici in questo contesto ed è quindi possibile che perdano stabilità o subiscano degradazione a causa delle condizioni termiche (stampaggio FDM) [53].

La simulazione numerica e la progettazione consentono di creare modelli di materiali compositi a fibre utilizzando il metodo degli elementi finiti. Alcuni software di modellazione CAE (Computer-aided engineering), come Abaqus Multimech, usano questo approccio, ma richiedono una comprensione più approfondita della micromeccanica dei tessuti per replicare virtualmente i materiali. L'apprendimento automatico può essere considerato un promettente approccio per la modellazione di materiali compositi e la generazione semiautomatica di nuovi modelli di materiali, eliminando il potenziale bias dell'ingegnere nella definizione della

struttura finale, che talvolta può portare a polimeri con strutture complesse. Questo approccio ha dimostrato successo nella creazione di materiali complessi e compositi che possono essere successivamente applicati allo sviluppo delle valvole cardiache polimeriche. L'integrazione di modellazione avanzata per descrivere e prevedere il comportamento di tali materiali può contribuire a miglioramenti significativi nell'ambito dei materiali polimerici multicomponente, specialmente quelli che includono due o più tipi di fibre in sistemi multistrato [54].

Conclusioni

Questa tesina ha illustrato i polimeri recentemente utilizzati per la fabbricazione di valvole cardiache polimeriche.

In molti casi, il problema della degenerazione strutturale delle valvole cardiache può essere affrontato solo mediante l'adozione di protesi valvolari biologiche o meccaniche. Nonostante la vasta gamma di dispositivi disponibili, non sono ancora state completamente soddisfatte le esigenze in termini di proprietà meccaniche e biostabilità.

Per la produzione di valvole cardiache polimeriche, il LifePolymer (Foldax) rappresenta l'unico materiale che ha superato con successo le fasi di test preclinici ed è stato impiantato in pazienti umani nel corso di trial clinici.

Tuttavia, grazie ai recenti progressi nella formulazione di nuovi materiali compositi, è ora possibile prevedere un'ulteriore evoluzione nello sviluppo di nuove valvole cardiache protesiche in grado di superare i limiti di quelle attuali.

Bibliografia

- [1] Martini F. H., Tallitsch R. B., Nath J. L.; Anatomia Umana; Edises; 2019.
- [2] Saladin K. S.; Anatomia Umana; Piccin; 2022.
- [3] Mahadevan V.; Anatomy of the heart; Surgery; 2018; 36(2):43-98
- [4] Kodigepalli K. M., Thatcher K., West T., Howsmon D. P., Schoen F. J., Sacks M. S., Breuer C. K., Lincoln J.; Biology and Biomechanics of the Heart Valve Extracellular Matrix; Journal of Cardiovascular Development and Disease; 2020; 7(4):57
- [5] Mavrilas D., Missirlis Y.; An approach to the optimization of preparation of bioprosthetic heart valves; Journal of Biomechanics; 1991; 24(5):331-339
- [6] Leeson-Dietrich J., Boughner D., Vesely I.; Porcine pulmonary and aortic valves: a comparison of their tensile viscoelastic properties at physiological strain rates; Journal of Heart Valve Disease; 1995; 4(1):88-94
- [7] Schoen F. J.; Morphology, Clinicopathologic Correlations and Mechanisms in Heart Valve Health and Disease; Cardiovascular Engineering and Technology; 2018; 9(2):126-140
- [8] Pibarot P., Dumesnil J. G.; Prosthetic heart valves: selection of the optimal prosthesis and long-term management; Circulation; 2009; 119(7):1034-1048
- [9] De Martino A., Milano A. D., Della Barbera M., Thiene G., Bortolotti U.; The Caged-Ball Prosthesis 60 Years Later: A Historical Review of a Cardiac Surgery Milestone; The Texas Heart Institute Journal; 2022; 49(2):207-267
- [10] Gott V. L., Alejo D. E., Cameron D. E.; Mechanical Heart Valves: 50 Years of Evolution; The Annals of Thoracic Surgery; 2003; 76(6):2230-2239
- [11] Russo M., Taramasso M., Guidotti A., Pozzoli A., Nietilspach F., von Segesser L. K., Maisano F.; The evolution of surgical valves; Cardiovascular Medicine; 2017; 20(12):285-292
- [12] Fioretta E. S., Motta S. E., Lintas V., Loerakker S., Parker K. K., Baaijens F. P. T., Falk V., Hoerstrup S. P., Emmert M. Y.; Next-generation tissue-engineered heart valves with repair, remodelling and regeneration capacity; Nature Reviews Cardiology; 2021; 18(2):92-116
- [13] Ghanbari H., Viatge H., Kidane A., Burriesci G., Tavakoli M., Seifalian A.; Polymeric heart valves: new materials, emerging hopes; Trends in Biotechnology; 2009; 27(6):359-367
- [14] Zare M., Ghomi E. R., Venkatraman P., Ramakrishna S.; Silicone-based biomaterials for

- biomedical applications: Antimicrobial strategies and 3D printing technologies; *Journal of Applied Polymer Science*; 2021; 138(38)
- [15] Rezvova M., Klyshnikov K., Gritskevich A., Ovcharenko E.; Polymeric Heart Valves Will Displace Mechanical and Tissue Heart Valves: A New Era for the Medical Devices; *International Journal of Molecular Sciences*; 2023; 24(4)
- [16] Braunwald N. S., Morrow A. G.; A late evaluation of flexible Teflon prostheses utilized for total aortic valve replacement. Postoperative clinical, hemodynamic, and pathological assessments; *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*; 1965; 49:485-496
- [17] Miyazaki T., Yamagishi M., Maeda Y., Taniguchi S., Fujita S., Hongu H., Yaku H.; *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*; 2018; 155(6):2567-2576
- [18] Quintessenza J. A., Jacobs J. P., Chai P. J., Morell V.O., Lindberg H.; Polytetrafluoroethylene Bicuspid Pulmonary Valve Implantation: Experience With 126 Patients; *World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery*; 2010; 1(1):20-27
- [19] Xie F., Zhang T., Bryant P., Kurusingal V., Colwell J. M., Laycock B.; Degradation and stabilization of polyurethane elastomers; *Progress in Polymer Science*; 2019; 90:211-268
- [20] Jansen J., Willeke S., Reiners B., Harbott P., Reul H., Rau G.; New J-3 flexible-leaflet polyurethane heart valve prosthesis with improved hydrodynamic performance; *The International Journal of Artificial Organs*; 1991; 14(10):655-60
- [21] Daebritz S.H., Fausten B., Hermanns B., Schroeder J., Groetzner J., Autschbach R., Messmer B. J., Sachweh J. S.; Introduction of a flexible polymeric heart valve prosthesis with special design for aortic position; *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*; 2004; 25(6):946-952
- [22] Li R. L.; Russ J., Paschalides C., Ferrari G., Waisman H., Kysar J. W., Kalfa D.; Mechanical considerations for polymeric heart valve development: Biomechanics, materials, design and manufacturing; *Biomaterials*; 2019; 225:119493
- [23] Bernacca G. M., Mackay T. G., Wheatley D. J.; In vitro function and durability of a polyurethane heart valve: material considerations; *Journal of Heart Valve Disease*; 1996; 5(5):538-542
- [24] Sui T., Salvati E., Ying S., Sun G., Dolbnya I. P., Dragnevski K., Prisacariu C.; Korsunsky A. M.; Strain softening of nano-scale fuzzy interfaces causes Mullins effect in thermoplastic polyurethane; *Scientific Reports*; 2017; 7:916
- [25] Zhu G., Wei Y., Yuan Q., Cai L., Nakao M., Yeo J. H.; In vitro assessment of the impacts of leaflet design on the hemodynamic characteristics of ePTFE pulmonary prosthetic valves; *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*; 2020; 7:477

- [26] Weber M., Steinle H., Golombek S., Hann L., Schlensak C., Wendel H. P.; Avci-Adali M.; Blood-contacting biomaterials: In vitro evaluation of the hemocompatibility; *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*; 2018; 6:99
- [27] Labarrere C. A., Dabiri A. E., Kassab G. S.; Thrombogenic and Inflammatory Reactions to Biomaterials in Medical Devices; *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*; 2020; 8:123
- [28] Hilbert S. L., Ferrans V. J., Tornita Y., Eidbo E. E., Jones M.; Evaluation of explanted polyurethane trileaflet cardiac valve prostheses; *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*; 1987; 94(3):419-429
- [29] Bolori Zadeh P., Corbett S. C., Nayeb-Hashemi H.; In-vitro calcification study of polyurethane heart valves; *Materials Science and Engineering: C*; 2014; 35:335-340
- [30] Ovcharenko E., Rezvova M., Nikishau P., Kostjuk S., Glushkova T., Antonova L., Trebushat D., Akentieva T., Shishkova D., Krivikina E., Klyshnikov K., Kudryavtseva Y., Barbarash L.; Polyisobutylene-Based Thermoplastic Elastomers for Manufacturing Polymeric Heart Valve Leaflets: In Vitro and In Vivo Results; *Applied Sciences*; 9(22):4773
- [31] Kidane A. G., Burriesci G., Edirisinghe M., Ghanbari H., Bonhoeffer P., Seifalian A. M., A novel nanocomposite polymer for development of synthetic heart valve leaflets; *Acta Biomaterialia*; 2009; 5(7):2409-2417
- [32] Kannan R. Y., Salacinski H. J., Butler P. E., Seifalian A. M.; Polyhedral oligomeric silsesquioxane nanocomposites: The next generation material for biomedical applications; *Accounts of Chemical Research*; 2005; 38(11):879-884
- [33] Gallagher G., Padsalgikar A., Tkatchouk E., Jenney C., Iacob C., Runt J.; Environmental stress cracking performance of polyether and PDMS-based polyurethanes in an in vitro oxidation model; *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*; 2017; 105(6):1544-1558
- [34] Jenney C., Millson P., Grainger D. W.; Grubbs R., Gunatillake P., McCarthy S. J., Runt J., Beith J.; Assessment of a siloxane poly(urethane-urea) elastomer designed for implantable heart valve leaflets; *Advanced NanoBiomed Research*; 2021; 1(2): 2000032
- [35] Yakubov S. J., Wittel J., Johnson G.; CRT-700.20 Foldax TRIA TAVI: A novel-polymer transcatheter aortic valve: Pilot chronic ovine model study; *JACC: Cardiovascular Interventions*; 15(4):S59-S60
- [36] Ovcharenko E. A., Seifalian A., Rezvova M. A., Klyshnikov K. Y., Glushkova T. V., Akenteva T. N., Antonova L. V., Velikanova E. A.; Chernonosova V. S., Shevelev G. Y.,

- Shishkova D. K., Krivkina E. O., Kudryavceva Y. A., Seifalian A. M., Barbarash L. S.; A new nanocomposite copolymer based on functionalised graphene oxide for development of heart valves; *Scientific Reports*; 2020; 10(1):5271
- [37] Wang Q., McGoron A. J., Bianco R., Kato Y., Pinchuk L., Schoephoerster R. T.; In-vivo assessment of a novel polymer (SIBS) trileaflet heart valve; *Journal of Heart Valve Disease*; 2010; 19(4):499-505
- [38] Claiborne T. E., Sheriff J., Kuetting M., Steinseifer U., Slepian M. J., Bluestein D.; In vitro evaluation of a novel hemodynamically optimized trileaflet polymeric prosthetic heart valve; *The Journal of Biomechanical Engineering*; 2013; 135(2):021021
- [39] Rotman O. M., Kovarovic B., Bianchi M., Slepian M. J., Bluestein D.; In vitro durability and stability testing of a novel polymeric transcatheter aortic valve; 2020; 66(2):190-198
- [40] Afghan N.; Mechanical properties of poly(vinyl alcohol) based blends and composites; Master's Thesis; The University of Western Ontario; 2016
- [41] Millon L. E., Wan W. K.; The polyvinyl alcohol-bacterial cellulose system as a new nanocomposite for biomedical applications; *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*; 2006; 79(2):245-253
- [42] Jiang H., Campbell G., Boughner D., Wan W. K., Quantz M.; Design and manufacture of a polyvinyl alcohol (PVA) cryogel tri-leaflet heart valve prosthesis; *Medical Engineering and Physics*; 2003; 26(4):269-277
- [43] Millon L. E., Mohammadi H., Wan W. K.; Anisotropic polyvinyl alcohol hydrogel for cardiovascular applications; *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*; 2006; 79(2):305-311
- [44] Goode D., Dhaliwal R., Mohammadi H.; Transcatheter mitral valve replacement: state of the art; *Cardiovascular Engineering and Technology*; 2020; 11(3):229-253
- [45] Prawel D. A., Dean H., Forleo M., Lewis N., Gangwish J., Popat K. C., Dasi L. P., James S. P.; Hemocompatibility and hemodynamics of novel hyaluronan-polyethylene materials for flexible heart valve leaflets; *Cardiovascular Engineering and Technology*; 2014; 5(1):70-81
- [46] Yousefi A., Bark D. L., Dasi L. P.; Effect of arched leaflets and stent profile on the hemodynamics of tri-leaflet flexible polymeric heart valves; *Annals of Biomedical Engineering*; 2017; 45(2):464-475
- [47] Simon-Walker R., Cavicchia J., Prawel D. A., Dasi L. P., James S. P., Popat K. C.; Hemocompatibility of hyaluronan enhanced linear low density polyethylene for blood contacting applications; *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied*

- Biomaterials; 2018; 106(5):1964-1975
- [48] Heitkemper M., Hatoum H., Dasi L. P.; In vitro hemodynamic assessment of a novel polymeric transcatheter aortic valve; *The Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*; 2019; 98:163-171
- [49] Blum K. M., Drews J. D., Breuer C. K.; Tissue-engineered heart valves: a call for mechanistic studies; *Tissue Engineering Part B: Reviews*; 2018; 24(3):240-253
- [50] Stasiak J., Brubert J., Serrani M., Nair S., de Gaetano F., Costantino M. L., Moggridge G. D.; A bio-inspired microstructure induced by slow injection moulding of cylindrical block copolymers; *Soft Matter*; 2014; 10(32):6077-6086
- [51] Wu S., Peng S., Wang C.; Multifunctional polymer nanocomposites reinforced by aligned carbon nanomaterials; *Polymers*; 2018; 10(5):542
- [52] Sun M., Elkhodiry M., Shi L., Xue Y., Abyaneh M. H., Kossar A. P., Giuglaris C., Carter S. L., Li R. L., Bacha E., Ferrari G., Kysar J., Myers K., Kalfa D.; A biomimetic multilayered polymeric material designed for heart valve repair and replacement; *Biomaterials*; 2022; 288:121756
- [53] Gonzalez-Gutierrez J., Cano S., Schuschnigg S., Kukla C., Sapkota J., Holzer C.; Additive manufacturing of metallic and ceramic components by the material extrusion of highly-filled polymers: a review and future perspectives; *Materials*; 2018; 11(5):840
- [54] Mao Y., He Q., Zhao X.; Designing complex architected materials with generative adversarial networks; *Science Advances*; 2020; 6(17):eaaz4169