



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA**



DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

**“VALVOLE CARDIACHE PROTESICHE IN AMBITO PEDIATRICO:
LIMITI ATTUALI E PROSPETTIVE FUTURE”**

Relatore: Prof. Andrea Bagno

Laureanda: Giada Toldo

ANNO ACCADEMICO 2021 – 2022

Data di laurea 14-03-2022

Indice

1	Introduzione.....	3
2	Cenni di biologia e meccanica delle valvole cardiache.....	5
2.1	Sviluppo e biologia di base.....	5
2.2	Biomeccanica.....	6
2.3	Istologia.....	7
3	Valvole meccaniche.....	9
3.1	Materiali per valvole cardiache meccaniche.....	9
3.1.1	Carbonio pirolitico.....	10
3.1.2	Poliuretani.....	11
3.1.3	Polimeri fluorurati.....	12
3.1.4	Poliacrilati.....	12
3.2	Valvole cardiache meccaniche	13
3.2.1	Valvole cardiache bileaflet.....	13
3.2.2	Valvole cardiache polimeriche.....	14
4	Valvole cardiache di derivazione biologica.....	16
4.1	Xenograft e Heterograft.....	17
4.1.1	Protesi di origine suina.....	17
4.1.2	Protesi di origine bovina.....	18
4.1.3	Valvola Melody.....	19
4.2	Homograft/Allograft.....	20
4.3	Autograft.....	21
5	Confronto tra dispositivi protesici valvolari cardiaci.....	23
5.1	Valvole meccaniche.....	23
5.2	Valvole biologiche.....	24
6	Valvole Ingegnerizzate.....	26
7	Conclusione.....	31
	Bibliografia.....	32

1. Introduzione

Le cardiopatie congenite (CHD) sono tra i difetti di nascita più comuni, che colpiscono 1 bambino su 100; negli Stati Uniti, ad esempio, ci sono circa 25.000 operazioni per difetti cardiaci congeniti ogni anno. Tra le CHD, le anomalie del ventricolo singolo (SV), come la sindrome del cuore sinistro ipoplasico e l'atresia tricuspide, sono condizioni particolarmente gravi che richiedono molteplici interventi chirurgici palliativi [1] (Fig. 1.1).

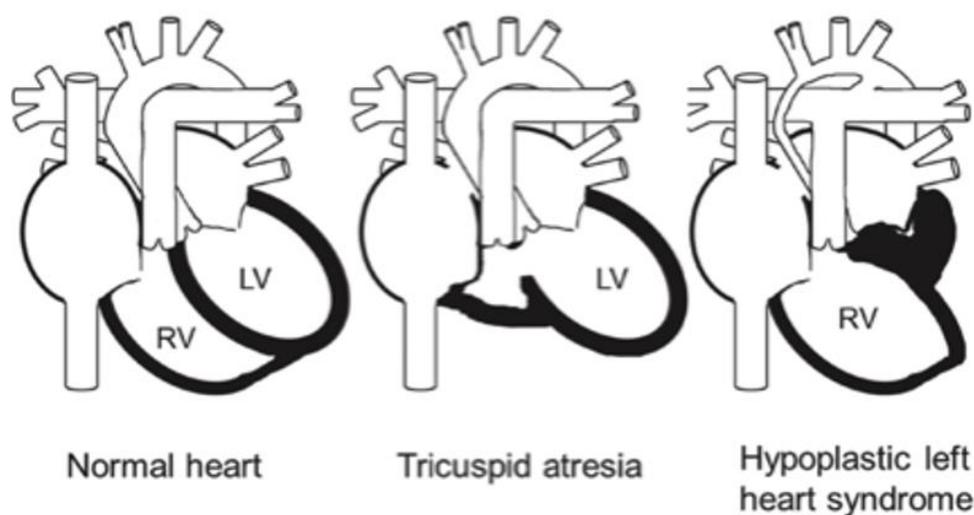


Fig 1.1

Disegni di un cuore normale e di tipiche malattie a singolo ventricolo. L'atresia tricuspide è una malattia del ventricolo singolo dominante a sinistra. La sindrome del cuore sinistro ipoplasico è una malattia a ventricolo singolo dominante a destra.

La malattia della valvola aortica è uno dei difetti cardiaci congeniti più comuni, che si verifica nel 5% di tutti i bambini con malattie cardiache [2]. La valvola aortica bicuspidale è la seconda patologia valvolare più comune nella popolazione pediatrica e ne richiede la sostituzione in un'alta percentuale di pazienti nel corso della loro vita [3].

Gli attuali approcci terapeutici per la gestione delle malattie cardiache congenite sono generalmente volti a correggere questi difetti all'inizio della vita del paziente con valvole sostitutive o condotti vascolari (Fig. 1.2). In particolare, l'efficacia delle valvole homograft, bioprotesiche o protesiche clinicamente testate, è limitata dalla loro durata, dalla suscettibilità alle infezioni, alla trombosi e alla calcificazione. Inoltre, il successo a lungo termine di questi sostituti valvolari nei pazienti pediatrici è ridotto: i significativi tassi di fallimento sono dovuti alla mancanza di potenziale di crescita della valvola che alla fine si traduce nella necessità di un nuovo intervento. Questo aspetto non può essere ignorato nei pazienti pediatrici.

Attualmente il trattamento finale per i pazienti con SV che sviluppano insufficienza cardiaca è il trapianto di cuore, tuttavia, la sua realizzazione è fortemente limitata a causa della grave carenza di organi compatibili.

Se grazie ai progressi della medicina rigenerativa, si potesse sviluppare un dispositivo capace di crescere con la crescita del paziente, tale dispositivo sarebbe una preziosa risorsa per i bambini con CHD.

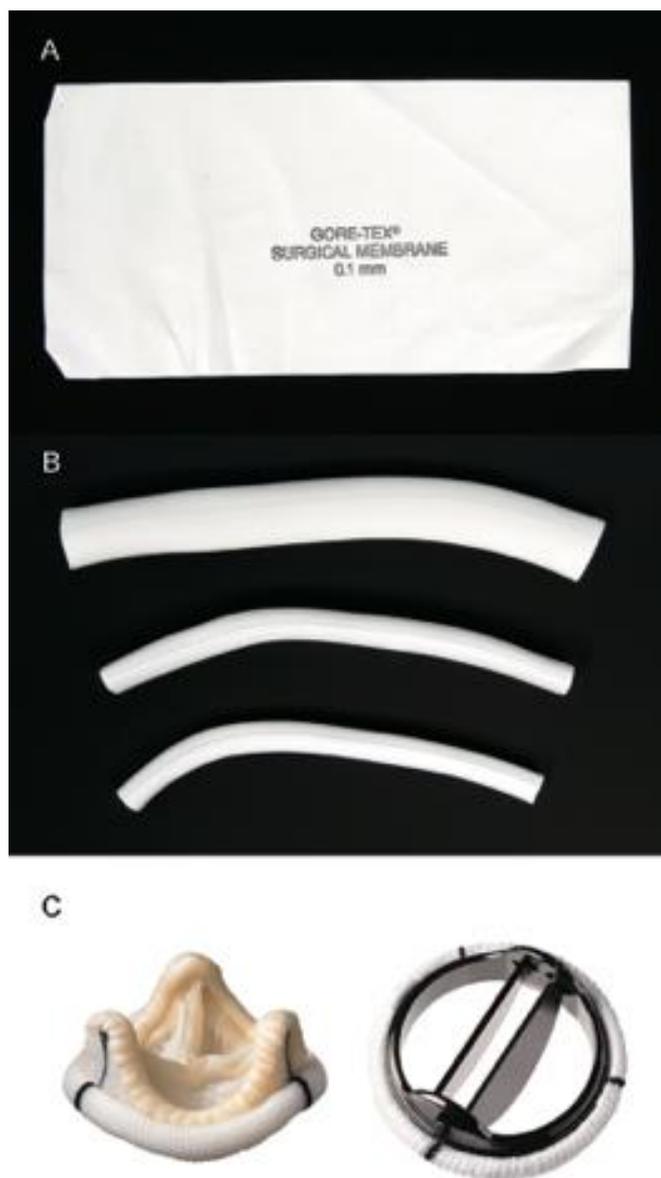


Fig. 1.2
Dispositivi artificiali ampiamente utilizzati in chirurgia cardiaca. (A) cerotto in Gore-tex; (B) innesti vascolari sintetici in Gore-tex di varie dimensioni; (C) valvole cardiache protesiche.

2. Cenni di biologia e meccanica delle valvole cardiache

2.1 Sviluppo e biologia di base

Ci sono 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. Anche se la richiesta funzionale di ogni set di valvole è simile, le loro anatomie sono diverse. 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. Al contrario, 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 [4]. 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 forza 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 intricato ma altamente ordinato all'interno delle strutture valvolari.

Le valvole cardiache sono soggette a diverse fasi di rimodellamento durante il loro sviluppo. Le cellule endoteliali che rivestono i singoli tubi endocardici costituiscono l'endocardio, mentre le cellule del mesoderma formano il tessuto mioepiteliale. Quest'ultimo si differenzia in muscolo cardiaco e nella gelatina cardiaca, la quale va a creare i cuscinetti endocardici dorsali e ventrali, posti tra endocardio e miocardio nelle valvole primitive. Le cellule che compongono il cuscinio endocardico subiscono inizialmente una rapida proliferazione, ma il

tasso diminuisce drasticamente nella fase di sviluppo della valvola e diminuisce ulteriormente nella valvola matura. La valvola non ancora sviluppata riorganizza e sintetizza la sua matrice extracellulare nell'utero e dopo la nascita, ma la sua architettura non è completamente matura fino alla vita postnatale.

2.2 Biomeccanica

Le valvole cardiache sono strutture dinamiche che si aprono e si chiudono oltre 100.000 volte al giorno durante tutta la vita umana per mantenere il flusso di sangue unidirezionale.

Le fibre radiali dei lembi valvolari sono più increspate delle fibre longitudinali e questo conferisce loro proprietà meccaniche anisotrope: infatti test biassiali condotti su valvole aortiche suine, hanno dimostrato che i lembi nella direzione radiale hanno un'elasticità quasi quattro volte superiore rispetto a quelli in direzione circonferenziale. È stato anche dimostrato che il modulo elastico è 10 volte più alto nella direzione circonferenziale rispetto a quella radiale, infatti nelle valvole polmonari e aortiche suine, la direzione radiale ha un modulo iniziale di 2-10 kPa rispetto ai 20-100 kPa nella direzione circonferenziale [5,6].

Nelle valvole aortiche umane, c'è una correlazione positiva tra il modulo di elasticità e la concentrazione di legami incrociati del collagene, suggerendo che questi ultimi possano giocare un ruolo dominante nel determinare il comportamento biomeccanico.

Il movimento efficiente e coordinato delle strutture della valvola durante il ciclo cardiaco è mediato dalla sofisticata rete di componenti della matrice extracellulare (ECM) 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. Il fallimento dell'organizzazione dell'ECM compromette la funzione biomeccanica e può portare a incompleta chiusura e/o apertura, che se non trattate possono causare insufficienza cardiaca. Attualmente, il trattamento efficace per la disfunzione della valvola cardiaca è limitato, e spesso termina con la riparazione o la sostituzione chirurgica, che avviene con complicazioni importanti per molti pazienti soprattutto nelle popolazioni anziane e pediatriche. Pertanto, c'è la necessità di comprendere la patobiologia dell'insufficienza valvolare al fine di sviluppare terapie alternative migliori.

La funzione biomeccanica predominante della valvola è attribuita a una rete altamente organizzata di componenti della matrice extracellulare: oltre a supportare le relazioni struttura-funzione della valvola, la ECM serve anche come riserva di molecole di segnalazione per facilitare molti processi biologici [4].

2.3 Istologia

Nelle valvole sane, la ECM è organizzata in tre strati altamente organizzati:

- lo strato fibroso, 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 o 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 *ventricularis* è lo strato più sottile e più distale rispetto al flusso sanguigno, è costituito principalmente da elastina orientata in modo radiale e conferisce alla valvola elevata elasticità facilitando l'allungamento e la retrazione durante il ciclo cardiaco.

Le cellule primarie presenti nei foglietti valvolari sono cellule interstiziali valvolari e 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 sono allineate ortogonalmente al flusso sanguigno. Nei foglietti valvolari è stata riscontrata anche la presenza di alcune cellule nervose, 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.

I componenti dell'ECM del foglietto valvolare sono popolati da cellule interstiziali valvolari (VIC) e incapsulati da un singolo strato sovrastante di cellule endoteliali valvolari (VEC) (Fig. 2.1). Data l'importanza dell'ECM per la funzione biomeccanica delle valvole cardiache, ne consegue che la composizione e la microstruttura, con particolare riferimento a collagene, elastina e PGs-GAGs, ne determinano la complessiva funzionalità e la durata [4].

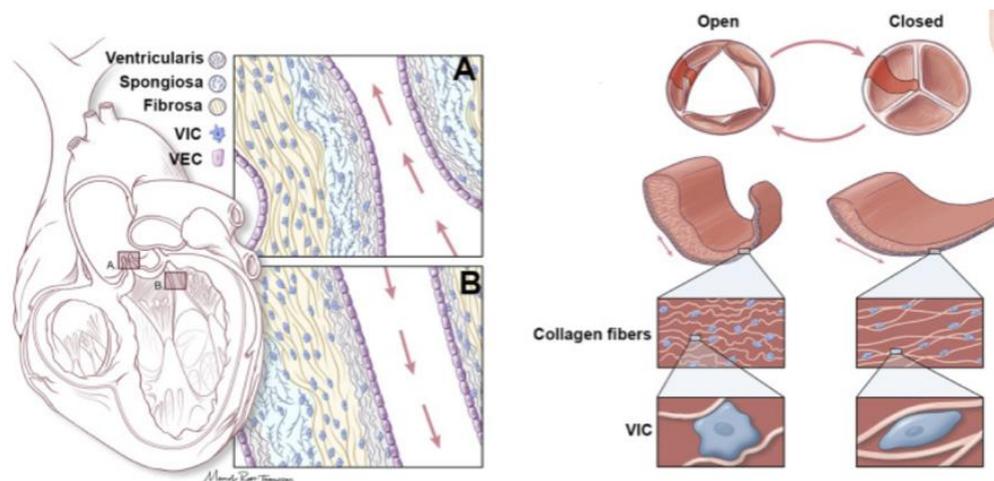


Fig. 2.1

Rappresentazione della struttura della valvola aortica e mitrale. (Sinistra) Aortica (A) e mitrale (B): le strutture della valvola mostrano l'organizzazione dei tre strati di ECM, la ventricularis (elastina), la spongiosa (PGs-GAGs) e la fibrosa (collageni). Ogni strato è disposto secondo il flusso sanguigno come indicato dalle frecce rosse (ventricularis più vicino al flusso sanguigno). Sopra i volantini della valvola (mitrale) o cuspidi (aortica) vi è un singolo strato di cellule endoteliali della valvola (VECs, viola), mentre una popolazione di cellule interstiziali della valvola (VICs, blu) sono incorporati all'interno del nucleo. (Destra) Rappresentazione della valvola aortica che indica il riarrangiamento coordinato delle fibre della ECM, e l'allungamento delle VICs durante la sistole (apertura) e diastole (chiusura).

L'omeostasi dell'ECM valvolare è regolata da una popolazione eterogenea di VICs che, negli adulti sani, sono fenotipicamente simili ai fibroblasti e mediano il rimodellamento fisiologico dell'ECM all'interno del foglietto in risposta alla normale "usura" dato dall'invecchiamento. Questo processo si ottiene attraverso una secrezione bilanciata di enzimi di degradazione della matrice, come le metalloproteinasi di matrice (MMPs) e i loro inibitori (TIMPs), e la deposizione di componenti strutturali dell'ECM all'interno degli strati. Pertanto, la popolazione VIC svolge un ruolo critico nel preservare l'architettura della valvola per la biomeccanica funzionale. Oltre alle VIC, il foglietto valvolare o cuspidè è incapsulato da un singolo strato cellulare di VEC che formano una barriera funzionale tra il sangue e il tessuto valvolare interno, proteggendolo così dallo stress fisico e meccanico dell'ambiente emodinamico e impedendo l'infiltrazione di fattori di rischio circolanti e cellule infiammatorie [4].

3. Valvole meccaniche

La riparazione valvolare è l'intervento che ha per obiettivo il ripristino dell'anatomia e della fisiologia valvolare utilizzando il tessuto nativo, consentendo la crescita e un buon risultato a lungo termine. Quando la ricostruzione fallisce o non è fattibile, la sostituzione della valvola diventa inevitabile.

Il sostituto valvolare ottimale nei bambini dovrebbe avere le seguenti caratteristiche:

- essere disponibile in varie dimensioni;
- un eccellente profilo emodinamico;
- con un potenziale di crescita proporzionale all'allargamento somatico;
- non immunogenico;
- associato a un rischio minimo di trombo-embolia (TE) e quindi non richieda anticoagulazione;
- un'eccellente durata e una bassa incidenza di degenerazione strutturale della valvola (SVD).

Attualmente in cardiocirurgia, non esiste alcuna protesi con tutte le suddette caratteristiche poiché tutte le alternative valvolari sono associate a importanti limitazioni.

3.1. Materiali per valvole cardiache meccaniche

Le valvole cardiache meccaniche sono generalmente fatte di materiali rigidi con modulo elastico significativamente superiore a quelli dei tessuti molli umani. I primi modelli di valvole a sfera ingabbiata e a disco oscillante singolo erano generalmente realizzati in metacrilato, nylon, acciaio inossidabile, leghe di cobalto-cromo-molibdeno-nichel, titanio, polietilene ad altissimo peso molecolare, politetrafluoroetilene, poliossimetilene, e gomma siliconica. A parte la gomma siliconica con modulo intorno a 0,05 GPa, il resto dei componenti utilizzati avevano moduli superiori a 1 GPa.

Le attuali valvole meccaniche bileaflet sono fatte per lo più di acciaio inossidabile, titanio o carbonio pirolitico.

Tutti i materiali utilizzati nella fabbricazione di valvole cardiache meccaniche sono selezionati per le loro favorevoli proprietà meccaniche e di biocompatibilità. In particolare, il carbonio pirolitico è stato il biomateriale d'elezione per le valvole cardiache meccaniche grazie alla sua particolare proprietà anticoagulante e alla notevole resistenza alla fatica.

3.1.1 Carbonio pirolitico

Il carbonio pirolitico è un materiale ceramico ed è caratterizzato dalla sua particolare struttura formata da aggregati di cristalliti, di strati planari e di atomi di carbonio non associati e non orientati.

Nei cristalliti, gli strati planari hanno struttura esagonale ed il legame tra i diversi strati risulta più forte rispetto alle sole forze di Van der Waals: è stata quindi ipotizzata l'esistenza di reticolazioni interstrato. I legami forti presenti nei singoli strati e quelli deboli tra strati adiacenti conferiscono al materiale le caratteristiche proprietà anisotrope (Fig 3.1).

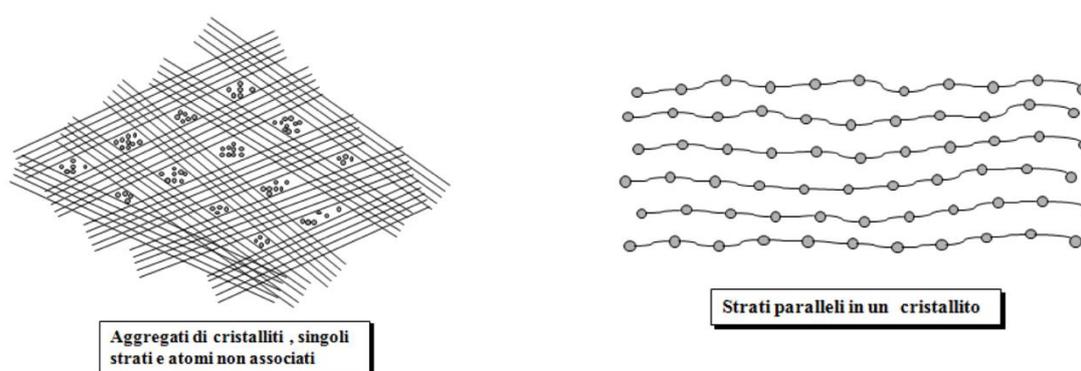


Fig 3.1

Struttura del carbonio pirolitico: a sinistra si vedono gli aggregati di cristalliti, i singoli strati e gli atomi non associati, a destra si vedono gli strati paralleli in un cristallito.

Tuttavia, la dispersione disordinata dei cristalliti e la disposizione dei piani esagonali non perfettamente allineati, rendono il materiale complessivamente isotropo.

Il carbonio pirolitico è considerato il materiale di sintesi più emocompatibile, infatti, viene impiegato come rivestimento di protesi cardiovascolari. Bisogna porre particolare attenzione all'interfaccia tra il materiale e l'ambiente biologico, dove avvengono cioè interazioni che possono essere di varia natura come l'adsorbimento delle proteine, la formazione di trombi e la coagulazione. Il carbonio pirolitico usato nelle valvole cardiache meccaniche ha un'elevatissima inerzia chimica quindi la sua superficie è in grado di interagire con le proteine senza modificarne la struttura che altrimenti porterebbe al primo stadio della cascata coagulativa [7]. Grazie a questo strato proteico viene a formarsi una sottilissima pellicola elettronegativa sulla superficie che va ad inibire la formazione di aggregati piastrinici. Il carbonio pirolitico risulta avere inoltre, una eccellente resistenza all'usura e le migliori proprietà tribologiche se messo a contatto con le leghe al Titanio.

3.1.2 Poliuretani

Gli uretani sono composti organici che presentano un gruppo uretanico formato da una funzione amminica e una esterea -NH(CO)O-

I legami ureici si ottengono dalla reazione dell'isocianato e gruppi amminici, gli uretani dalla reazione tra un isocianato e un gruppo alcolico, e i poliuretani (PU) dalla reazione tra isocianati bifunzionali e alcoli.

Gli isocianati usati nella sintesi dei poliuretani possono essere alifatici o aromatici. Rispetto agli isocianati alifatici, quelli aromatici producono poliuretani meccanicamente superiori ma, a loro volta, hanno una maggiore tossicità. I poliuretani più comuni utilizzati nella fabbricazione di valvole cardiache sono polietere uretanico, poliester uretano, policarbonato uretanico e poliurea uretanica (Fig 3.2). [8-9-10]

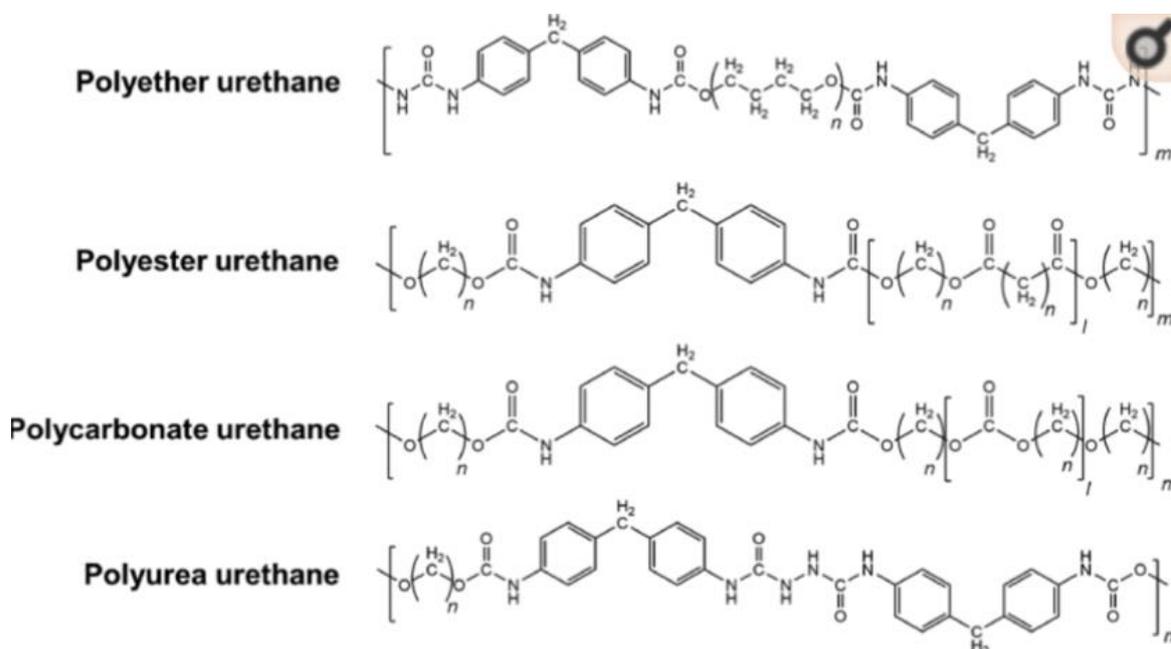


Fig 3.2

Struttura chimica dei poliuretani più comuni utilizzati nella fabbricazione di valvole cardiache.

In generale, il poliester uretano ha buone proprietà viscoelastiche ma risulta incline all'idrolisi a causa dei legami esteri presenti sulla catena principale. Il polietere uretano, d'altra parte, ha una buona resistenza all'idrolisi ma una bassa resistenza all'ossidazione. Il policarbonato risolve i problemi di idrolisi e ossidazione dei poliesteri e dei polieteri, ma rimane suscettibile alla calcificazione.

3.1.3 Polimeri Fluorurati

Il politetrafluoroetilene (PTFE), noto anche come Teflon, dal marchio registrato di DuPont, è un polimero fluorato altamente stabile con una bassa energia superficiale (Fig. 3.3). Il PTFE è un polimero cristallino, con proprietà meccaniche non lineari che mostrano un modulo e una tensione di snervamento dipendenti dalla temperatura e dalla velocità. A temperatura ambiente, il PTFE ha:

- modulo di Young di ~ 1 GPa;
- tensione di snervamento di ~ 10 MPa;
- tensione finale di ~ 160 MPa;
- deformazione a rottura di $\sim 150\%$ [11-12].

La bassa energia superficiale del PTFE si traduce in un coefficiente di attrito molto basso e nella non adesività, e la sua inerzia lo rende un candidato adatto per molte applicazioni mediche, anche nell'ingegneria cardiovascolare.

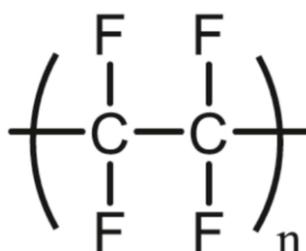


Fig 3.3
Struttura chimica del PTFE.

3.1.4 Poliacrilati

Il polimetilmetacrilato (PMMA) (Fig. 3.4) ottenuto per polimerizzazione radicalica è un materiale amorfo e i sostituenti ingombranti presenti nella catena laterale lo rendono un polimero molto resistente allo stiramento, con un carico di rottura di 60 MPa, e con un'elevata temperatura di rammollimento (125 °C).

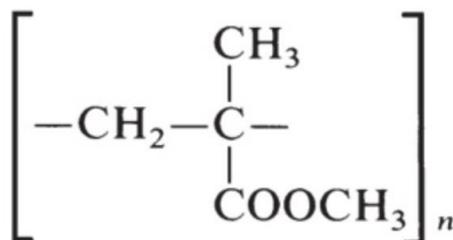


Fig. 3.4
Struttura del PMMA.

3.2 Valvole cardiache meccaniche

3.2.1 Valvole cardiache bileaflet

Le prime valvole bileaflet sono state introdotte intorno al 1977 e il loro design consiste in due emidischi incernierati in grado di ruotare (Fig. 3.5). Questo funzionamento, rispetto ai primi prototipi di valvole a sfera ingabbiata e a disco oscillante, offre migliori caratteristiche di flusso: un gradiente di pressione transvalvolare più basso, un flusso sanguigno meno turbolento, migliori prestazioni emodinamiche per un dato diametro anulare, una maggiore area dell'orifizio e un rischio inferiore di complicazioni tromboemboliche. Durante la fase di apertura della valvola, gli emidischi oscillano, aprendosi completamente, fino a posizionarsi quasi parallelamente alla direzione del flusso sanguigno: in questa configurazione, è stato dimostrato che le valvole bileaflet offrono la minore resistenza al flusso. Tuttavia, quando sono chiuse, non funzionano altrettanto bene infatti non si chiudono completamente, permettendo un piccolo rigurgito.

Nonostante questi inconvenienti, le bileaflet sono le valvole meccaniche più utilizzate oggi proprio per la loro minima resistenza al flusso sanguigno e perché sono le valvole che più si avvicinano al modello di flusso centrale delle valvole naturali e causano meno emolisi.



Fig 3.5
Esempi di valvole bifleaflet.

3.2.2 Valvole cardiache polimeriche

Le valvole cardiache polimeriche sono state originariamente introdotte nel 1952 sotto forma di sfere di polietilene (PE) o polimetilmetacrilato (PMMA) racchiuse in un tubo di PMMA. Sia il PMMA (modulo di Young ~ 3 GPa) che il PE (~ 1 GPa) sono polimeri rigidi con moduli 102-105 volte superiori a quelli degli elementi della valvola cardiaca nativa (~ 2 -15 kPa) [13-14]. Più tardi, le valvole polimeriche trilobate si sono evolute come sostituti della valvola cardiaca che assomigliavano alle geometrie native, quindi potevano essere emodinamicamente più efficaci. I parametri critici nella selezione dei materiali adatti per le valvole cardiache polimeriche includono proprietà meccaniche adeguate per mantenere l'integrità strutturale in caso di carico-scarico ciclico ripetuto, e modulo elastico vicino ai tessuti nativi della valvola e del condotto. Rispetto alle valvole bioprotesiche, le valvole polimeriche possono essere progettate su misura per soddisfare i requisiti di pazienti specifici ed essere meno soggette a calcificazione e fallimento. Esse però richiedono anticoagulazione a vita. Uno dei primi esempi di valvole cardiache polimeriche flessibili è stato dimostrato da Braunwald et al. nel 1960 quando una valvola in poliuretano trilobata è stata utilizzata per sostituire una valvola mitrale. Più tardi, il Biomer fu usato per fabbricare foglietti spessi ~ 80 μm per la valvola polmonare. Biomer è un polietere uretano, composto da segmenti morbidi di politetrametilenglicole, segmenti duri aromatici ed estensori della catena amminica, commercializzato da Ethicon di Johnson & Johnson come poliuretano di grado biomedico. Il Biomer è stato ritirato dal mercato nel 1991 principalmente a causa della comune rottura da cracking, che si è rivelata comune nei poliuretani.

Uno dei primissimi esempi di protesi a base di PTFE usate per sostituire le valvole cardiache malate fu riportato da Braunwald e Morrow nel 1965 per le valvole aortiche. Tuttavia, le valvole fallirono a causa della calcificazione, della lacerazione e dell'irrigidimento. Nel 1969, il PTFE espanso (ePTFE) è stato introdotto sul mercato da Bob Gore e da allora è stato ampiamente riconosciuto come Gore-Tex. Allo stesso modo, le valvole trilobate in ePTFE impiantate in cani e pecore hanno mostrato calcificazione e irrigidimento, con cellule ospiti e depositi di calcio infiltrati nei micropori dell'ePTFE. Le valvole polmonari bicuspidi in ePTFE impiantate in bambini e adulti con cardiopatie congenite hanno mostrato risultati complessivamente positivi, soprattutto in termini di rigurgito della valvola. Tuttavia, nonostante le buone proprietà emodinamiche, sia il PTFE che l'ePTFE presentano una bassa resistenza al tromboembolismo e alla calcificazione (Fig. 3.6) [15].

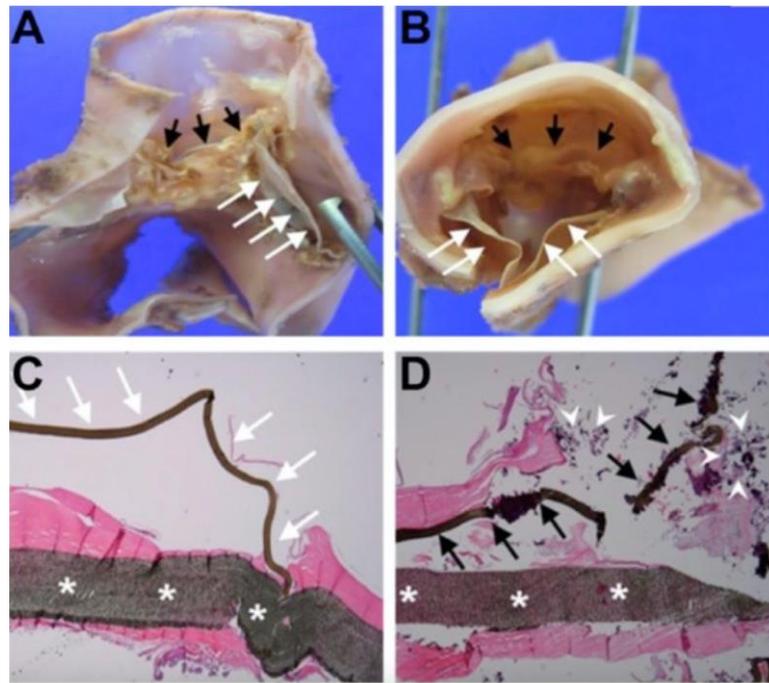


Fig 3.6
 Esame istologico delle valvolari polmonari ePTFE dopo l'espianto da giovani pazienti (età media di 25,3 mesi). Risultati macroscopici (A, B) e microscopici (C, D): le frecce bianche indicano la cuspidi della valvola ePTFE normale, mentre le frecce nere indicano le cuspidi della valvola ePTFE calcificate. Gli asterischi bianchi in (C, D) mostrano la parete del condotto e le frecce bianche indicano i depositi di calcio.

4. Valvole cardiache di derivazione biologica

Al fine di superare le limitazioni delle valvole meccaniche, sono stati sviluppati xenotrapianti, e allotrapianti come alternative perché danno meno problemi tromboembolici (Tabella 4.1).

In generale, i tessuti usati come sostituti delle valvole provenienti da animali, come bovini, ovini o suini, sono più simili a quelli umani.

Si fa una distinzione tra xenotrapianti e allotrapianti: i primi sono ottenuti da tessuti di origine animale, i secondi invece da tessuti umani. Un esempio di allotrapianto è la sostituzione della valvola aortica con una valvola presa da cadavere umano: essa viene conservata in un liquido nutritivo con antibiotici a 4°C o crioconservata. Nel caso di autotrapianto, il donatore del tessuto è allo stesso tempo il ricevente: si utilizza la valvola polmonare del paziente, che può essere innestata al posto della valvola aortica danneggiata secondo la Ross.

Si è ipotizzato che l'antigenicità dei tessuti xenogenici, come il pericardio bovino o suino, la sottomucosa intestinale suina, e le valvole cardiache suine o ovine, sia causata dalla presenza di residui cellulari. Allo scopo di mascherare i determinanti antigenici che potrebbero causare il rigetto e per stabilizzare il tessuto, le valvole aortiche suine devono essere reticolate con glutaraldeide prima dell'impianto: questo trattamento però può causare reazioni citotossiche e può rendere la valvola prona alla calcificazione in vivo. La glutaraldeide inoltre stabilizza il collagene generando cross-links tra le catene e rende questi dispositivi protesici meno soggetti a fenomeni di degenerazione rispetto a quelli non trattati.

Alcune valvole biologiche sono ottenute a partire da pericardio: anche il pericardio deve essere fissato con glutaraldeide per resistere alla degradazione, ma così facendo diventa significativamente incline a un aumento della calcificazione.

Gli Hancock Laboratories furono i primi, nel 1970, a rendere disponibile sul mercato una valvola porcina xenograft trattata. Successivamente molte aziende immisero sul mercato varie tipologie di valvole che aiutarono allo sviluppo di nuove tecniche di fissaggio e di montaggio.

Tipo di protesi	Definizione
Autograft	Valvola cardiaca prelevata dall'individuo stesso
Homograft/allograft	Valvola cardiaca umana rimossa post mortem
Xenograft	Valvola cardiaca artificiale o meccanica
Heterograft	Valvola cardiaca prelevata da specie non umane (porcine o bovine)

Tabella 4.1
Tipi di protesi e loro definizioni

4.1 Xenograft e Heterograft

4.1.1 Protesi di origine suina

La cardiocirurgia in linea di massima utilizza questo tipo di protesi perché l'anatomia del cuore suino e di quello umano è molto simile. Una volta prelevata, la valvola porcina deve sottostare a numerosi trattamenti chimici, come detto in precedenza, per poter essere impiantato nell'organismo umano soprattutto allo scopo di evitare la reazione di rigetto. Inoltre, a causa della calcificazione tissutale dovuta alla presenza di residui di glutaraldeide, sono necessari dei trattamenti anticalcificanti.

Per mantenere una duratura struttura tridimensionale, le valvole vengono rese solidali ad uno stent che ne facilita l'inserimento durante l'operazione. Fra le valvole protesiche commercialmente disponibili, si menzionano la Carpentier-Edwards valve aortica e mitralica (Fig. 4.4 e 4.5) e la Medtronic-Hancock valve (Fig. 4.6)



Fig 4.4
Carpentier-Edwards Aortic
Porcine Bioprosthesis



Fig 4.5
Carpentier-Edwards Mitral
Porcine Bioprosthesis



Fig 4.6
Medtronic-Hancock valve

Il deterioramento del tessuto valvolare è un limite importante che comporta un progressivo cedimento del tessuto nel tempo, arrivando a modificarne le proprietà fisiche fino al 70% dopo 10 anni dall'intervento.

Per risolvere il problema della durata delle valvole biologiche, si è scoperto inoltre che il fissaggio dei foglietti valvolari in glutaraldeide ad una pressione superiore ai 4 mmHg, genera importanti modifiche alla struttura delle fibre di collagene e quindi contribuisce alla precoce degenerazione valvolare. Le protesi suine sono fissate a bassa pressione (da 0,1 a 2 mm Hg) o zero-pressione (0 mm Hg) mantenendo così l'architettura del collagene [32].

Per migliorare queste valvole da un punto di vista emodinamico successivi tentativi hanno portato alla realizzazione di una valvola priva di stent e *sewing ring* (Fig. 4.7), ricavando così

un ulteriore spazio che incrementa il flusso sanguigno. Ciò comporta però una procedura chirurgica più complessa.



Fig 4.7
Esempi di bioprotesi valvolari stentless

Una fase di monitoraggio di 5-10 anni dai primi interventi ha prodotto risultati confortanti per quanto riguarda reinterventi, endocarditi ed eventi tromboembolici che risultano sensibilmente ridotti, mantenendo una mortalità precoce del 5% similmente alle valvole stented.

4.1.2 Protesi di origine bovina

Un'altra importante origine delle bioprotesi è quella bovina in quanto presenta uno spessore maggiore di quello porcino, intorno ai 0.4 mm, che meglio si presta ad una sutura esterna alla protesi offrendo un lume valvolare aumentato rispetto alla valvola suina. I trattamenti che subiscono queste valvole sono del tutto analoghi a quelli effettuati sulle valvole porcine e mirano ad eliminare i determinanti antigenici responsabili del rigetto. Il pericardio bovino viene sterilizzato in modo da eliminare i marker biologici che andrebbero ad attivare la risposta immunitaria del ricevente e viene fissato in glutaraldeide fino ad ottenere un'architettura consona.

Tra le valvole bovine di maggior rilevanza si ricordano la Ionescu-Schiley che pur avendo una durabilità inferiore agli heterograft porcini veniva ampiamente utilizzata per il suo caratteristico lume di dimensioni maggiori e la migliore performance emodinamica. La scelta di tale dispositivo era obbligatoria quando si presentava la necessità di impiantare valvole di dimensioni minori, tuttavia, la sua ridotta durata ne sancì l'abbandono nel 1988.

In sostituzione alla precedente, nel 1991 la Carpentier-Edwards venne introdotta come nuova bioprotesi nella quale il tessuto pericardico è suturato all'interno dello stent pur mantenendo caratteristiche emodinamiche superiori a quelle porcine. Come si può vedere dal grafico in

Fig. 4.8, i valori di durabilità di questa valvola pericardica bovina sono sostanzialmente superiori a quelli delle valvole porcine.

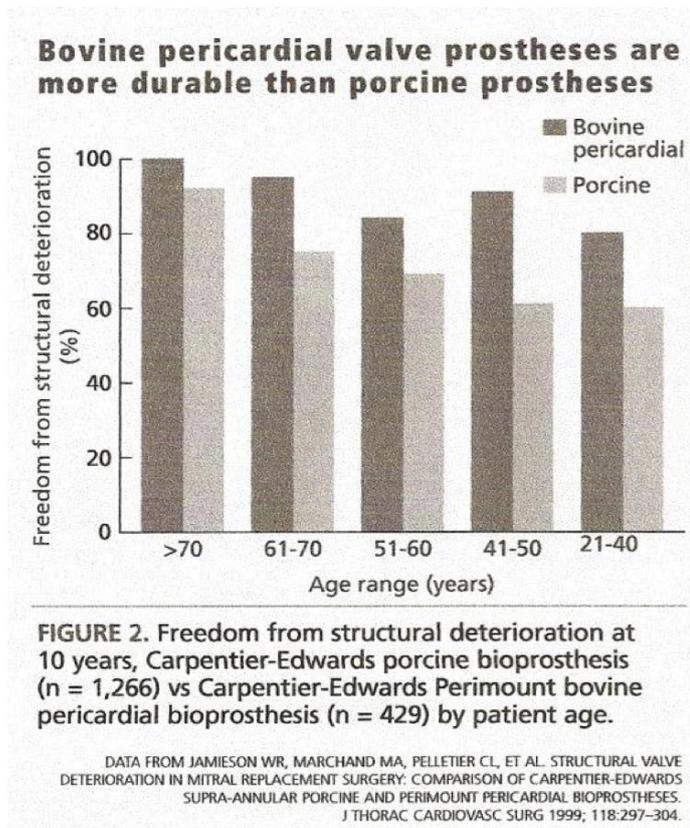


Fig. 4.8
Le protesi valvolari pericardiche bovine sono più durevoli di quelle suine

4.1.3 Valvola Melody

La valvola Melody (Medtronic, Minneapolis, MN) è un innesto di vena giugulare bovina stentato, approvato per l'impianto transcateretere nella posizione del tratto di efflusso del ventricolo destro, dove ha dimostrato di ripristinare la competenza della valvola polmonare e di alleviare l'ostruzione anche in pazienti giovani (Fig. 4.9).

La valvola Melody è applicabile per la sostituzione chirurgica della valvola atrioventricolare nei pazienti pediatrici con anuli ipoplasici. La protesi mostra una buona funzionalità a breve termine ed è suscettibile di allargamento con catetere man mano che il bambino cresce. Tuttavia, i pazienti rimangono a rischio di mortalità e di deterioramento strutturale della valvola, nonostante un'adeguata funzione valvolare iniziale. Il design del dispositivo e le tecniche di impianto devono essere perfezionati per ridurre le complicazioni e prolungarne la durata.

L'esperienza iniziale ha dimostrato la fattibilità della sostituzione della valvola mitrale con la valvola Melody in pazienti con anulari <15 mm [16-17]. È importante sottolineare che questi studi hanno dimostrato che la valvola poteva essere espansa nel laboratorio di cateterizzazione dopo la crescita somatica, evitando così il reintervento precoce.

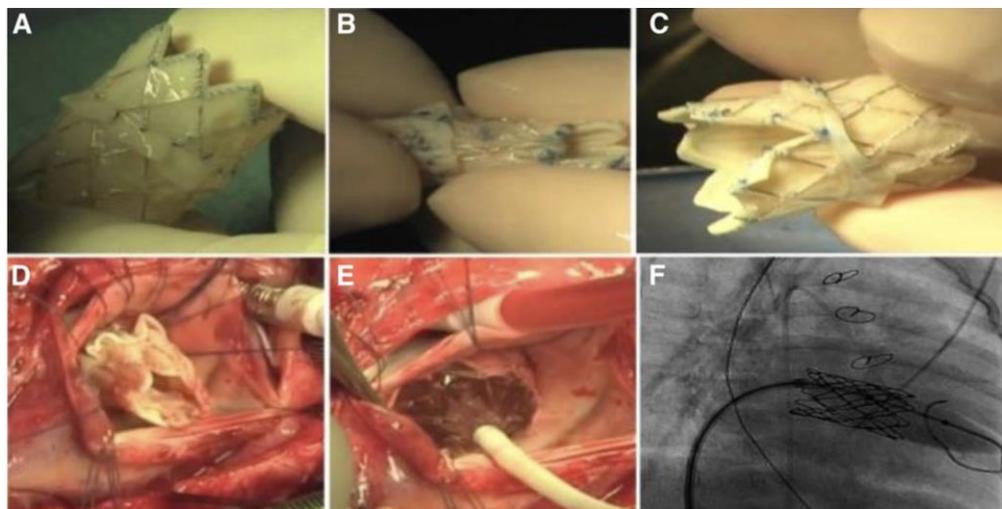


Fig. 4.9 Fasi della preparazione della valvola Melody. A-C, preparazione della valvola; (D- E) impianto della valvola; (F) dilatazione con palloncino con catetere della valvola Melody durante il follow-up.

La valvola Melody può essere un'opzione terapeutica in pazienti pediatriche con malformazione cardiovascolare complessa per evitare ulteriori interventi chirurgici e potenzialmente ritardare la necessità di trapianto di cuore.

La valvola Melody ha ottenuto l'approvazione pre-mercato da parte della Food and Drug Administration statunitense nel gennaio 2015, un decennio e mezzo dopo il suo primo impianto nell'uomo. In questi 15 anni, questo sistema è rimasto in gran parte invariato. Nessun altro sistema valvolare percutaneo è stato sviluppato specificamente per la riabilitazione della valvola polmonare.

4.2 Homograft / allograft

Si tratta di valvole cardiache umane prelevate post mortem (Fig 4.10), che per essere mantenute integre vengono sottoposte a specifici protocolli di crioconservazione. Le principali qualità di questo tipo di valvole sono il bassissimo tasso di complicazioni tromboemboliche ed un eccellente flusso ematico con un minimo rischio di endocarditi. La crioconservazione e la sterilizzazione con soluzioni antibiotiche dovrebbero garantire agli allograft un'ottima durabilità, tuttavia, è stata riscontrata una degenerazione del 5% dopo 10 anni dall'intervento, e del 20% dopo 15 anni. Inoltre, pare che superati i 15 anni tale processo

sia esponenzialmente accelerato rendendo inevitabile il reintervento nei pazienti più giovani. Un importante vantaggio degli homograft è che dopo l'impianto il paziente non necessita di terapia anticoagulante permettendo a pazienti che presentano controindicazioni a tale terapia di essere inclusi nell'operazione di sostituzione. Purtroppo, le tecniche operatorie di queste protesi sono più complesse di quelle viste in precedenza, creando, insieme ai costi dei trattamenti e alla limitata disponibilità, uno svantaggio importante.



Fig. 4.10
Homograft aortico.

4.3 Autograft

L'autotrapianto risulta essere l'alternativa migliore, soprattutto per i neonati che, a causa di cardiopatie congenite, necessitano di sostituzione della valvola aortica con una tecnica che si è rivelata alquanto promettente: la procedura di Ross (Fig 4.11).

Si tratta di un autotrapianto polmonare per la sostituzione della valvola aortica che mostra eccellenti prestazioni emodinamiche e una longevità superiore. L'assenza di emolisi, la minore suscettibilità all'endocardite e l'eliminazione della terapia anticoagulante, rendono l'autograft polmonare la prima scelta per la popolazione pediatrica, considerando inoltre che la protesi ha potenziale di crescita. Tuttavia, la procedura di Ross è una procedura tecnicamente impegnativa e il reintervento per emorragie e anomalie di conduzione postoperatorie non è così raro come non sono rare le complicazioni precoci. Nei neonati e nei bambini con ostruzione del tratto di efflusso ventricolare sinistro, la procedura di Ross, anche se più complessa, fornisce un'eccellente normalizzazione dell'emodinamica e la regressione

dell'ipertrofia ventricolare sinistra evitando le lesioni residue. D'altra parte, le bioprotesi possono essere impiantate quando il diametro anulare polmonare è adeguato; in caso contrario o in caso di discontinuità del tratto di efflusso ventricolare destro, è meglio utilizzare un homograft polmonare con la procedura di Ross. Nonostante la possibilità di un nuovo intervento e la potenziale dilatazione della radice dell'autotrapianto, l'autograft polmonare, rimane la scelta migliore per la sostituzione della valvola aortica nei bambini.

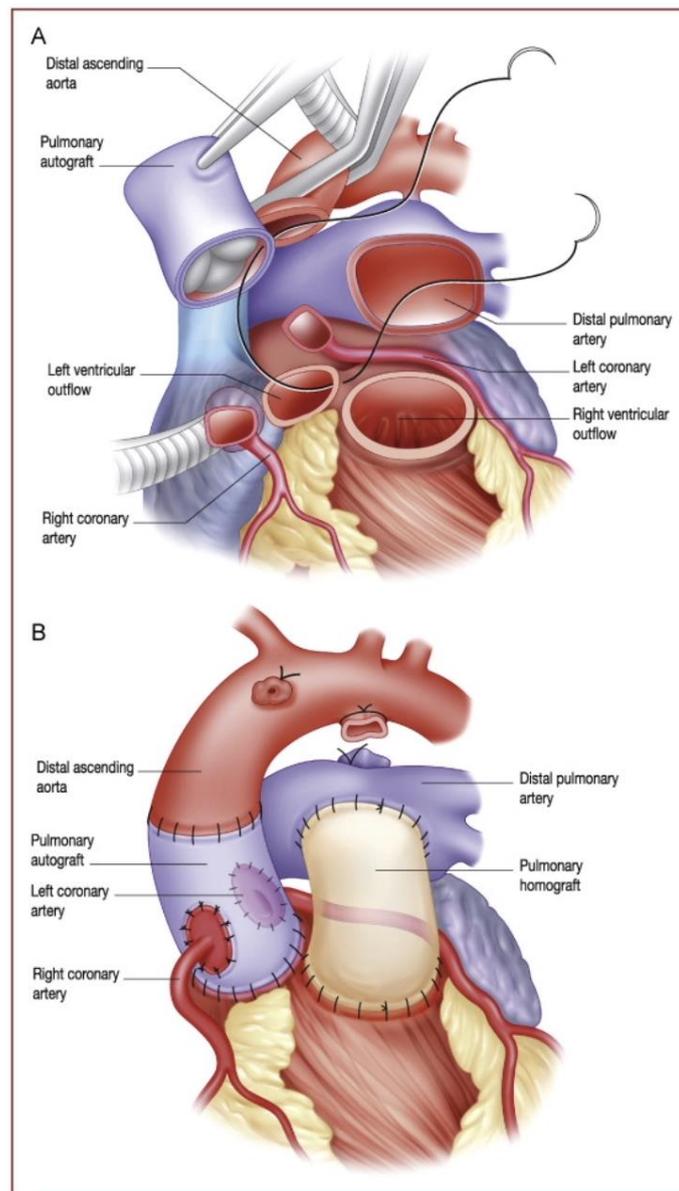


Fig. 4.11
Intervento di Ross. Dopo il prelievo dell'autotrapianto polmonare e delle arterie coronarie destra e sinistra (A), il tratto di efflusso ventricolare sinistro viene ricostruito con l'autotrapianto polmonare e il reimpianto delle arterie coronarie, e il tratto di efflusso ventricolare destro viene ricostruito con un homograft polmonare (B).

5. Vantaggi e svantaggi

5.1 Valvole meccaniche

Le procedure di sostituzione con valvole protesiche meccaniche sono molto utilizzate perché le protesi attualmente disponibili dimostrano un'eccellente durata, infatti, mantengono ottime proprietà fisiche e chimiche, inoltre i tassi di rottura sono talmente limitati che queste valvole possono accompagnare il paziente anche per tutta la vita. Tuttavia, l'inserimento di materiali ritenuti estranei dal sistema immunitario comporta una serie di problematiche rendendo queste protesi meno allettanti. Tali impianti, infatti, rischiano di causare eventi tromboembolici che possono essere controllati solo attraverso terapie anticoagulanti, le quali a loro volta possono essere causa di emorragie. Peraltro, in alcuni casi non sono consentite ai pazienti, i quali possono avere controindicazioni assolute, come altre malattie cardiache, cerebrali, renali o gravidanza.

In generale i trombi sono più frequenti nei casi di sostituzione delle valvole mitralica e tricuspide, in quanto la velocità del flusso ematico nelle valvole atrioventricolari è minore rispetto a quelle aortiche o polmonari. Oltre alla posizione della protesi, come detto in precedenza, il rischio di tromboembolismo è determinato da molteplici fattori, tra cui l'età del dispositivo che influisce anche sulla meccanica del suddetto, come per esempio le valvole a sfera ingabbiata, meno recenti, che risultano più rischiose delle bileaflet. Inoltre, i pazienti con più sostituti valvolari sono più a rischio rispetto a pazienti che ne possiedono solo uno. Il rischio di eventi trombotici è inversamente proporzionale al tempo che intercorre dall'operazione, infatti, dopo il sesto mese dall'intervento il rischio si riduce di molto. Flussi ematici anomali possono influenzare negativamente il potenziale trombogenico del dispositivo e questi sono:

- *relative stagnation*: questa anomalia riguarda tutti i luoghi fisici in cui può verificarsi una stagnazione del flusso, tra i più comuni ricordiamo le tasche dei perni delle valvole bileaflet, le superfici delle bioprotesi che presentano concavità e la zona di giunzione tra la protesi con l'atrio sinistro (tipico delle valvole atrioventricolari);
- *high shear stress*: sforzo da taglio dovuti al restringimento del vaso sanguigno, che favorisce la proliferazione di aggregati piastrinici. Sono questi, infatti, a determinare il rigurgito della valvola (tipico delle valvole aortica e polmonare).

Per quanto riguarda i pazienti pediatrici, le valvole meccaniche hanno la forte limitazione di diametri prestabiliti talvolta troppo grandi e per questo necessitano di allargamento dell'anulus valvolare per rendere possibile l'impianto meccanico.

5.2 Valvole biologiche

Per quanto riguarda le valvole biologiche si nota che hanno caratteristiche diametralmente opposte rispetto a quelle delle valvole meccaniche: esse infatti sono soggette a maggiori rischi di degradazione ma richiedono terapie anticoagulanti meno aggressive. In effetti il tasso di tromboembolismo risulta molto minore rispetto alle valvole meccaniche, tuttavia, alcuni centri prediligono la somministrazione di farmaci anticoagulanti nei tre mesi successivi all'intervento, periodo in cui il rischio è maggiore.

Il principale limite è la degradazione della struttura bioprotesica che si è visto essere molto più veloce nei giovani: si pensa che ciò sia dovuto a maggiore stress della valvola a causa dell'importante flusso sanguigno, di maggior ricambio di calcio e di una risposta immunitaria migliore da parte di pazienti pediatrici. In generale, la valvola mitralica è soggetta a maggiori rischi in termini di cedimento strutturale rispetto a quella in posizione aortica. La degenerazione dei dispositivi porcini e in pericardio bovino inizia sulle membrane delle cellule morte, composte in maggioranza da fosfolipidi e colesterolo, propagandosi poi su collagene ed elastina con la formazione di cristalli di calcio. Per ridurre la calcificazione tissutale si utilizza etanolo al 95% che va a rimuovere dalle membrane quasi tutta la componente fosfolipidica e di colesterolo generando così una mutazione permanente della struttura del collagene a tripla elica (Metodo Linx) [33].

Un'ulteriore strada percorribile per migliorare la funzionalità delle valvole biologiche contempla l'uso di etanolo ed alluminio, quest'ultimo infatti si lega all'elastina occupando i siti di attacco del calcio e inibendo la calcificazione (Metodo Bilinx) [33].

Tra le protesi analizzate, l'autograft polmonare risulta essere un sostituto con migliori proprietà strutturali rispetto alle valvole suine o bovine, infatti è dotata di elevata resistenza alle infezioni e di potenziale di crescita, fattore determinante per i pazienti pediatrici, rendendola l'opzione migliore per la sostituzione della valvola aortica nei bambini affetti da cardiopatie congenite.

In ogni caso le valvole cardiache hanno proprietà meccaniche estremamente anisotrope, di conseguenza, non esiste un'unica categoria di valvole cardiache artificiali che possa soddisfare tutti i requisiti meccanici di quelle native (Tabella 5.1). Pertanto, nonostante i progressi nella scienza e nella tecnologia dei materiali, le valvole cardiache meccaniche e bioprotesiche attuali presentano ancora diverse limitazioni.

Cercando di ovviare a molti degli svantaggi sopra elencati, è tuttora in fase di sperimentazione un nuovo tipo di valvole: le bioprotesi ingegnerizzate.

AVR Method	Strengths	Weaknesses
Mechanical	Durable	Bleeding, thromboembolism, lifestyle modification
Bioprosthetic	No anticoagulation, limited impact on activity level	Limited durability
Autologous (Ross procedure)	Attractive alternative for children, potentially grows with the patient, and pregnant women	Limited durability, potentially creates second surgical problem
Homograft	Resistant to infection so preferred in cases of IE,	Limited durability, limited donor number, potential size mismatch

Tabella 5.1
Vantaggi e svantaggi delle protesi meccaniche e biologiche

6. Valvole ingegnerizzate

Fin dal suo inizio alla fine degli anni '80, l'ingegneria dei tessuti ha suscitato l'interesse di medici e scienziati per il suo grande potenziale. Sono stati fatti progressi significativi in questo promettente settore della scienza. Questa tecnologia è stata utilizzata per sviluppare sostituti biologici per la riparazione o la rigenerazione dei tessuti [18].

L'intento dell'ingegneria tissutale è quello di costruire un neo-tessuto a partire dai suoi componenti cellulari originari. I metodi di ingegneria tissutale prevedono in genere una matrice con caratteristiche multifunzionali, il cui scopo principale è quello di consentire la crescita cellulare tridimensionale (Fig. 6.1).

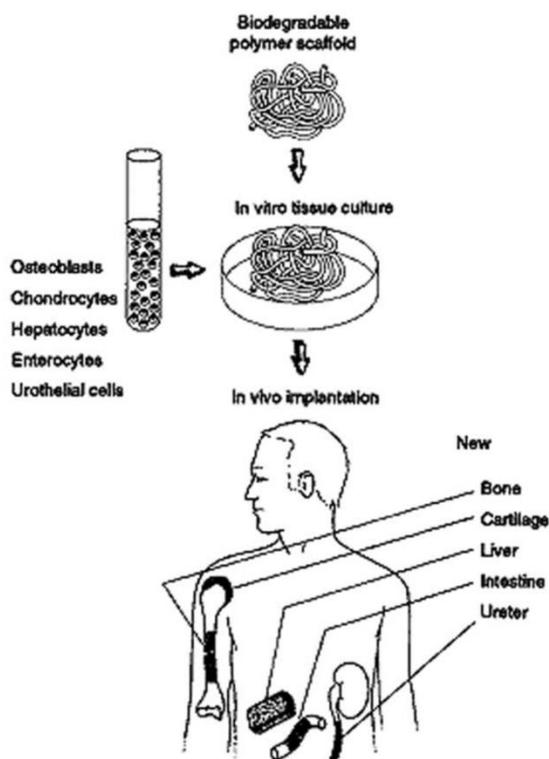


Fig 6.1
Modello di ingegneria tissutale

Le matrici più comunemente utilizzate sono realizzate con polimeri biodegradabili, in grado quindi di consumarsi gradualmente grazie all'azione delle cellule che lo hanno colonizzato e che promuovono la crescita del nuovo tessuto.

Fondamentalmente, l'ingegneria tissutale dovrebbe permettere la coltura di tessuto autologo in grandi quantità per essere sfruttato nel campo della chirurgia ricostruttiva.

Come visto in precedenza, le procedure utilizzate in cardiocirurgia attualmente prevedono l'utilizzo di protesi meccaniche, protesi formate da tessuto sintetico, tessuto trapiantato (allograft e xenograft) o tessuto autologo che, nonostante il loro successo, presentano tutti i loro limiti. I tessuti sopra citati, inoltre, non essendo vitali, mancano di potenziale di crescita, rimodellamento e rigenerazione, i quali risultano tutti fattori essenziali per la riuscita di una valvola capace di integrarsi e di crescere col paziente. Per questo motivo, l'ingegneria tissutale risulta promettente nel campo della cardiocirurgia pediatrica comportando un significativo miglioramento rispetto alle attuali tecnologie.

Una valvola cardiaca ingegnerizzata potrebbe essere la soluzione ideale: infatti, utilizzando le cellule prelevate preventivamente dal paziente, la valvola potrebbe avere una durata eccellente nonché potenziale di crescita proprio, inoltre, il rischio di trasmissione della malattia sarebbe limitato e non ci sarebbe alcun rischio di rigetto immunologico.

Breuer et al. e Shinoka et al. hanno creato il primo prototipo di foglietto della valvola cardiaca impiantato in un esemplare ovino (Fig. 6.2) [19-20].

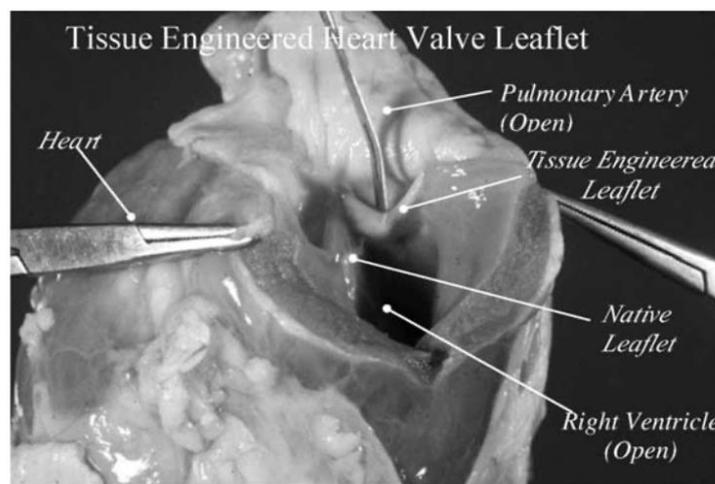


Figure 2. Tissue-engineered heart valve leaflet. (Adapted and reprinted from Shin'oka, T. Ma PX, Shum-Tim D, et al: Tissue-engineered heart valves: Autologous valve leaflet replacement study in a lamb model. *Circulation* 94:II164-8, 1996 with permission.)

Fig. 6.2
Foglietto della valvola cardiaca ingegnerizzato

In questo tentativo, le cellule autologhe sono state raccolte rimuovendo chirurgicamente un piccolo segmento dell'arteria femorale. La coltura cellulare risultante conteneva una popolazione cellulare mista che comprendeva fibroblasti, cellule muscolari lisce e cellule endoteliali. Le cellule endoteliali sono state marcate in modo fluorescente con acetilato di

lipoproteina a bassa densità (LDL). Quindi, utilizzando un separatore di cellule attivate con fluorescenza, la popolazione di cellule miste è stata divisa in una popolazione LDL negativa, composta principalmente da cellule muscolari lisce e fibroblasti, e una popolazione LDL positiva, composta da cellule endoteliali. Entrambe le colture cellulari sono state espanse in vitro. Una matrice polimerica, composta da una rete di fibre di acido poliglicolico e polilattico, è stata poi seminata in modo seriale e statico con le LDL negative fino a formare un foglio di neotessuto. Questo è stato poi densamente seminato con una sospensione concentrata di cellule LDL positive. Il costrutto risultante era un foglio di cellule endoteliali rivestite di miofibroblasti che assomigliava a una valvola cardiaca nativa nella sua disposizione cellulare. Questi costrutti di ingegneria tessutale sono stati quindi utilizzati per sostituire il lembo posteriore della valvola polmonare nel modello di agnello. I foglietti della valvola hanno funzionato bene senza evidenza di stenosi o rigurgiti significativi. Gli impianti sono stati mantenuti per periodi fino a 8 mesi. La valutazione biochimica, biomeccanica e istologica del tessuto ingegnerizzato della valvola inserita valvole hanno mostrato che le caratteristiche del tessuto ingegnerizzato si avvicinano a quelle del foglietto nativo [19-21].

I tentativi di costruire una valvola di sostituzione atrioventricolare utilizzando questa tecnica hanno portato a numerosi casi di stenosi, problema che risultava secondario rispetto allo spessore e alla flessibilità ridotta dell'impalcatura della valvola ingegnerizzata. Per ovviare a questo problema, è stata sviluppata una nuova matrice polimerica, la quale è stata immersa nell'acido poliglicolico (PGA) in una soluzione di 4-idrossibutirrato (P4HB) generando una nuova impalcatura che risultava sia biocompatibile che biodegradabile [22-28]. Inoltre, era più elastica e possedeva un profilo biomeccanico migliore rispetto alla matrice in PLGA (acido poli lattico-co-glicolico). Utilizzando questa matrice e la tecnica precedentemente descritta, i ricercatori sono stati in grado di sviluppare una valvola cardiaca completamente funzionale, durante il periodo di 8 mesi di sperimentazione su modello ovino.

La ricerca attuale sulle valvole cardiache ingegnerizzate destinate alla sostituzione complesse sta avanzando lungo diversi fronti. La produzione e il perfezionamento degli scaffold si concentrano su due matrici: naturale e sintetica. I sostenitori della matrice naturale continuano a sviluppare matrici xenotrapiantate decellularizzate che fungono da impalcature per l'ingegneria dei tessuti; i sostenitori di scaffold sintetici biodegradabili continuano a sviluppare nuove strutture biodegradabili e biocompatibili con proprietà biomeccaniche che imitano più da vicino quelle della valvola nativa [23-24].

Negli USA, è stata studiata un altro tipo di matrice: CorMatrix (CorMatrix Cardiovascular, Inc., Atlanta). Si tratta di matrice extracellulare (ECM) ricavata da sottomucosa di intestino

tenue suina (SIS) che funge da scaffold e permette la crescita di cellule native sito-specifiche (Fig. 6.3).

Gli esperimenti sugli animali hanno riportato che la tecnica con SIS-ECM ha indotto la rigenerazione del tessuto miocardico, il rimodellamento cellulare simile al tessuto pericardico nativo. Inoltre, SIS-ECM, migliorato con il rilascio controllato del fattore di crescita dei fibroblasti, ha facilitato il ripopolamento delle cellule ospiti e la rigenerazione dei cardiomiociti [25].

Alcuni studi hanno riportato l'utilità di SIS-ECM per la produzione di una nuova valvola con potenziale di crescita. Tra queste una valvola tubolare (TV) fatta di SIS-ECM ha mostrato un primo rimodellamento fisiologico quindi Zafar et al. hanno condotto uno studio valutandone il potenziale di rimodellamento, la crescita, la struttura e la funzione in un modello ovino in crescita [26].

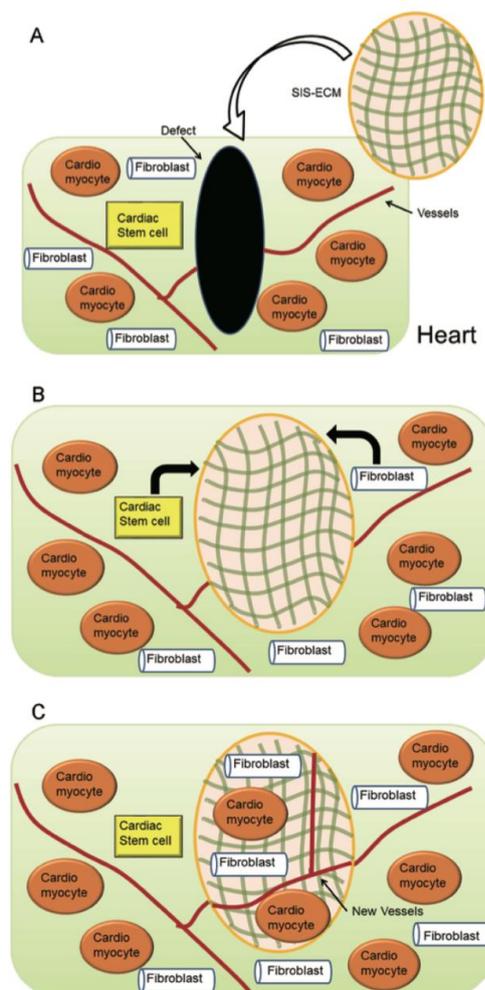


Fig. 6.3
Meccanismo di riparazione con SIS-ECM del tessuto cardiaco. (A) Dopo aver riparato il difetto del cuore con SIS-ECM, (B) le cellule sito-specifiche (incluse le cellule staminali cardiache) crescono nella SIS-ECM e (C) rigenerano il tessuto nativo.

Al follow-up di 3 mesi e 8 mesi, è stato riscontrato un aumento incrementale del diametro anulare simile a quello della valvola nativa. La funzione della TV è stata mantenuta in sette casi, ma è stata compromessa in un caso. La TV espantata assomigliava a una valvola nativa. L'esame istopatologico ha dimostrato la migrazione delle cellule mesenchimali residenti in TV e l'organizzazione della matrice extracellulare trilaminare senza infiammazione o calcificazione. Questi risultati hanno dimostrato che le TV sono cresciute a sufficienza insieme alla crescita del corpo. Lo stesso modello è stato anche osservato per un periodo più lungo di 18 mesi e sono stati ottenuti gli stessi risultati [27].

È stato inoltre constatato che la crescita in biorettori dinamici, piuttosto che statici, migliora il profilo biomeccanico della valvola inducendo le cellule a depositare più collagene ed elastina, le quali migliorano anche l'allineamento delle cellule e dell'ECM [28-30].

Sono in corso studi clinici per l'impianto di TV nei bambini e negli adulti approvati dalla U.S. Food and Drug Administration, così come studi sugli ovini che esaminano l'impianto di TV in posizione mitrale.

Recentemente, un gruppo di Harvard ha riportato un risultato molto promettente sullo sviluppo di un nuovo dispositivo per applicazioni pediatriche con potenziale di crescita [31]. Questo è costituito da due componenti: un nucleo fatto di un polimero biodegradabile e un manicotto tubolare intrecciato che si allunga nel tempo in risposta alle forze di trazione esercitate dal tessuto circostante in crescita. Mentre il biopolimero interno si degrada, il manicotto tubolare diventa più sottile e si allunga in risposta alla crescita del tessuto nativo. Un anello per annuloplastica fatto con questo sistema è stato sviluppato per la valvola cardiaca, e sono stati condotti esperimenti su modelli suini per impiantare l'anello nell'anulus della valvola tricuspide. È stata confermata la crescita della valvola senza comprometterne la funzionalità, e ulteriori miglioramenti e applicazioni sono attesi nel prossimo futuro.

Infine, è in corso un ampio lavoro nel tentativo di sviluppare nuove tecniche per raccogliere, espandere o indurre cellule progenitrici endoteliali dalla circolazione periferica o dal midollo osseo. Questo ovvierebbe alla necessità di raccogliere tessuto vascolare autologo [18].

7. Conclusioni

Nonostante i ragguardevoli passi avanti nella cardiocirurgia e nell'ingegneria biomedica che hanno contribuito a risolvere molteplici problemi di ordine clinico, esistono ancora dei limiti importanti da superare per quanto riguarda la protesi valvolari cardiache. Le valvole meccaniche pur essendo costruite con materiali altamente emocompatibili, che sono stati oggetti di studio per molto tempo, presentano due grossi limiti che le rendono poco appetibili come scelta nei pazienti pediatrici: il primo è connesso alla totale assenza di potenziale di crescita della protesi; il secondo è relativo alla necessità di ricorrere alla terapia anticoagulante a vita. Quest'ultima è controindicata nei giovani pazienti per i quali risulta di difficile attuazione per varie motivazioni, tra cui somministrazione, quantificazione del dosaggio, e nei soggetti di sesso femminile a causa della l'impossibilità di portare a termine un'eventuale gravidanza.

Un ulteriore passo in avanti è stato fatto con la messa a punto delle valvole biologiche che, a differenza delle meccaniche, presentano il sostanziale beneficio dell'impianto senza necessità di terapia anticoagulante. Purtroppo, questi dispositivi, a causa della veloce degenerazione, presentano una durata limitata con conseguente necessità di reintervento.

Considerando le nuove frontiere di studio che negli ultimi decenni stanno avendo enormi successi nel campo dell'ingegneria tissutale, è auspicabile che si possa presto raggiungere l'obiettivo di ottenere una bioprotesi che possa raggruppare tutti i vantaggi elencati e nel contempo superare tutti i limiti odierni.

Bibliografia

- [1] *Hinton R. B.*
Advances in the Treatment of Aortic Valve Disease: is it Time for Companion Diagnostics?
Curr Opin Pediatr. 2014
- [2] *Henaine R., Roubertie F., Vergnat M., Ninet J.*
Valve replacement in children: A challenge for a whole life
Archives of Cardiovascular Diseases, 2012
- [3] *Brown J.W., Ruzmetov M., Vijay P. et al.*
Surgery for aortic stenosis in children: a 40-year experience
Ann Thorac Surg. 2003
- [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
- [5] *Mavrilas D., Missirlis Y.*
An approach to the optimization of preparation of bioprosthetic heart valves.
J Biomech., 1991
- [6] *Leeson-Dietrich J., Boughner D., Vesely I.*
Porcine pulmonary and aortic valves: a comparison of their tensile viscoelastic properties at physiological strain rates.
J Heart Valve Dis, 1995
- [7] *Basso V.*
Il carbonio pirolitico applicato alle valvole cardiache
Tesi di laurea di primo livello in Ingegneria Biomedica, Università di Padova, 2013
- [8] *Bernacca G.M., Mackay T.G., Wilkinson R., Wheatley D.J.*
Polyurethane heart valves: fatigue failure, calcification, and polyurethane structure. J.
Biomed. Mater. Res., 1997
- [9] *Bernacca G.M., O'Connor B., Williams D.F., Wheatley D.J.*
Hydrodynamic function of polyurethane prosthetic heart valves: influences of Young's modulus and leaflet thickness.
Biomaterials, 2002
- [10] *Bernacca G.M., Raco L., Belcher P.R., Wheatley D.J., Sim I., Boyd J.S.*
Polyurethane: material for the next generation of heart valve prostheses?
Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2000
- [11] *Rae P.J., Brown E.N.*
The properties of poly(tetrafluoroethylene) (PTFE) in tension.
Polymer., 2005

- [12] *Nunes L.C.S., Dias F.W.R., da Costa Mattos H.S.*
Mechanical behavior of polytetrafluoroethylene in tensile loading under different strain rates.
Polym. Test., 2011
- [13] *Stradins P., Lacis R., Ozolanta I., Purina B., Ose V., Feldmane L., Kasyanov V.*
Comparison of biomechanical and structural properties between human aortic and pulmonary valve.
Eur. J. Cardiothorac. Surg., 2004
- [14] *Balguid A., Rubbens M.P., Mol A., Bank R.A., Bogers A.J., v Kats J.P., d Mol B.A., Baaijens F.P., Bouten C.V.*
The role of collagen cross-links in biomechanical behavior of human aortic heart valve leaflets—relevance for tissue engineering.
Tissue Eng. 2007
- [15] *Choi K.H., Sung S.C., Kim H., Lee H.D., Kim G., Ko H.*
Late results of right ventricular outflow tract reconstruction with a bicuspid expanded polytetrafluoroethylene valved conduit.
J. Card. Surg., 2018
- [16] *Abdullah I., Ramirez F.B., McElhinney D.B., Lock J.E., del Nido P.J., Emani S.*
Modification of a stented bovine jugular vein conduit (melody valve) for surgical mitral valve replacement.
Ann Thorac Surg., 2012
- [17] *Hofmann M., Dave H., Hübler M., Kretschmar O.*
Simplified surgical-hybrid Melody valve implantation for paediatric mitral valve disease.
Eur J Cardiothorac Surg., 2015
- [18] *Breuer C., Anthony T., and Fong P.*
Potential Tissue-engineering Applications for Neonatal Surgery
Elsevier Inc., 2004
- [19] *Breuer C.K., Shin'oka T., Tanel R.E., et al.*
Tissue engineering lamb heart valve leaflets.
Biotechnol Bioengin., 1996
- [20] *Zund G., Breuer C.K., Shinoka T., et al.*
The in vitro construction of a tissue-engineered bioprosthetic heart valve.
Eur J Cardio-thorac Surg., 1997
- [21] *Shinoka T., Shum-Tim D., Ma P.X., et al.*
Creation of viable pulmonary artery autografts through tissue engineering.
J Thorac Cardiovasc Surg., 1998
- [22] *Sodian R., Sperling J.S., Martin K.P., et al.*
Tissue engineering of a trileaflet heart valve—early in vitro experiences with a combined polymer.
Tissue Eng., 1999

- [23] *Taylor P.M., Allen S.P., Dreger S.A., et al.*
Human cardiac valve interstitial cells in collagen sponge: A biological three-dimensional matrix for tissue engineering.
J Heart Valve Dis., 2002
- [24] *Bader A., Schilling T., Teebken O.E., et al.*
Tissue engineering of heart valves-human endothelial cell seeding of detergent acellularized porcine valves.
Eur J Cardiothorac Surg., 1998
- [25] *Tanaka A., Kawaji K., Patel A.R., Tabata Y., Burke M.C., Gupta M.P. and Ota T.*
In situ constructive myocardial remodeling of extracellular matrix patch enhanced with controlled growth factor re- lease.
J Thorac Cardiovasc Surg., 2015
- [26] *Zafar F., Hinton R.B., Moore R.A., Baker R.S., Bryant R., Narmoneva D.A., Taylor M.D., Morales D.L.*
Physiological growth, remodeling potential, and preserved function of a novel bioprosthetic tricuspid valve: tubular bioprosthesis made of small intestinal submucosa-derived extracellular matrix.
J Am Coll Cardiol., 2015
- [27] *Baker R.S., Zafar F., Moore R.A., Taylor M.D., Morales D.L.*
Tubular bioprosthetic tricuspid valve implant demonstrates chordae formation and no calcification: Long-term follow-up.
J Am Coll Cardiol. 2017
- [28] *Hoerstrup S.P., Sodian R., Daebritz S., et al.*
Functional living trileaflet heart valves grown in vitro.
Circulation III44-49, 2000
- [29] *Sodian R., Hoerstrup S.P., Sperling J.S., et al.*
Tissue engineering of heart valves: In vitro experiences.
Ann Thorac Surg., 2000
- [30] *Sutherland F.W., Perry T.E., Nasser B.A., et al.*
Advances in the mechanisms of cell delivery to cardiovascular scaffolds: Comparison of two rotating cell culture systems.
ASAIO J, 2002
- [31] *Feins E.N, Lee Y, O’Cearbhaill E.D., Vasilyev N.V., Shimada S., Friehs I., Perrin D., Hammer P.E., Yamauchi H., Marx G., Gosline A., Arabagi V., Karp J.M., del Nido P.J.*
A growth-accommodating implant for paediatric applications.
Nat Biomed Eng, 2017
- [32] *Anderson M, Schwartz R.S., Pedersen C., et al.*
Severity of aortic stenosis, not STS score, predicts procedural mortality in elderly patients undergoing balloon aortic valvuloplasty. Cardiovasc Revasc Med., 2009

[33] *Budillon A.M.*

Ingegneria tissutale come nuovo approccio al trattamento delle patologie valvolari cardiache
Dottorato di ricerca in cardiocirurgia ciclo xx : tissue engineering nelle valvole cardiache
biologiche, 2008