

Abstrakt

Xenogenní biologické srdeční chlopní náhrady používané v současnosti v klinické praxi mají celou řadu limitací. Hlavním problémem je rozvoj degenerativních změn, který vede k dysfunkci chlopně. Reoperace je nutná až u 65% pacientů za 15 let po implantaci těchto chlopní. Cílem tkáňového inženýrství je vytvořit nový typ autologní biologické náhrady srdečních chlopní pro klinickou praxi, která bude obsahovat živé autologní buňky a bude mít zachovanou schopnost remodelace. Za tímto účelem se používají různé typy scaffoldů, buněk a různé laboratorní postupy. Většina z nich se však neosvědčila pro různé limitace, jako je nekompatibilita s imunitním systémem, špatná penetrace buněk do scaffoldů, nízká produkce mezibuněčné hmoty, špatné biomechanické vlastnosti a nezachovaná schopnost remodelace po implantaci *in vivo*.

V první části výzkumu bylo cílem porovnat buněčné složení a strukturu mezibuněčné hmoty a mechanické vlastnosti lidského perikardu jako potenciálního scaffoldu pro tkáňové inženýrství autologní srdeční chlopní náhrady se strukturou normální lidské aortální chlopně.

Druhá část výzkumu byla soustředěna na přípravu dynamického kultivačního systému (bioreaktoru) pro trojrozměrné (3D) dynamické kondicionování tkáně lidského perikardu regulovaným pulsním průtokem kultivačního media.

Ve třetí části výzkumu byla provedena pilotní studie s užitím nové metody přípravy trojčipé srdeční chlopní náhrady založené na 3D kondicionování tkáně lidského perikardu (mechanotransdukci). Vzorky lidského perikardu byly odebírány během kardiokirurgických výkonů a kultivovány 4 týdny v dynamických podmínkách *in vitro* ve tvaru trojčipé aortální chlopně. Poté byly vzorky kondicionované tkáně perikardu srovnány s tkání nekondicionovaného perikardu od stejného pacienta a s normální aortální chlopní odebranou při srdečních transplantacích.

Lidský perikard obsahuje vimentin pozitivní perikardiální intersticiální buňky (PICs), které mají podobné vlastnosti jako chlopní intersticiální buňky (VICs). Tyto buňky jsou schopné reagovat na mechanické zatěžování v procesu nazývaném 3D mechanotransdukce proliferací a diferenciací do aktivního fenotypu a produkcí nové mezibuněčné hmoty (ECM).

To bylo dokumentováno statisticky významným vzestupem vimentin a α -SMA pozitivních PICs buněk, a také zvýšenou produkcí kolagenu I, elastinu a glykosaminoglykanů (GAGs). Histologická struktura lidského perikardu po kondicionování je velmi podobná normální

aortální chlopni a bylo prokázáno, že 3D mechanické kondicionování je důležité pro aktivaci PICs buněk a remodelaci tkáně.

Na základě výsledků této studie lze konstatovat, že autologní lidský perikard může být slibnou tkání k přípravě srdeční chlopenní náhrady se živými buňkami. Náhrada srdeční chlopně tohoto typu může mít optimální biomechanické a hemodynamické vlastnosti a nebude vyvolávat nežádoucí imunitní reakci po implantaci *in vivo*.