

Aplicación de la Ingeniería Tisular en la reparación de los defectos de la pared abdominal

Applications of Tissue Engineering in reparation of abdominal wall defects

Enrique Calcerrada Alises, Miguel Ángel Martín Piedra, Tania Gallart Aragón, María del Carmen Sánchez Quevedo, Eusebio Gómez Valverde, José Antonio Jiménez Ríos.
Hospital Universitario San Cecilio. Granada.

Resumen

En este trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica de más de treinta artículos relevantes que han sido publicados en revistas científicas de impacto durante los últimos años con el objetivo de conocer la efectividad de las nuevas opciones terapéuticas en la reparación de defectos de la pared abdominal. La Ingeniería Tisular permite el desarrollo de nuevos sustitutos biológicos consistentes en matrices dérmicas acelulares sobre las que se cultivan células de diverso origen. Estas nuevas mallas biológicas no presentan las complicaciones habituales de las mallas artificiales que a día de hoy se utilizan en la clínica quirúrgica de forma rutinaria. Además de reducir la incidencia de complicaciones como son la infección con necesidad de retirada de la misma, falta de estímulo de la cicatrización o formación de seromas, estas nuevas opciones terapéuticas aportan beneficios adicionales como favorecer la angiogénesis, biocompatibilidad, y por tanto disminución del riesgo de infección. Existen varios tipos de matrices acelulares (humana, porcina, bovina,...) sin evidenciarse diferencias significativas entre ellas, siendo la más utilizada la humana. El cultivo de células sobre estas matrices ha demostrado mejores resultados que cuando se utiliza una matriz acelular. La colocación quirúrgica de la malla parece influir en el porcentaje de recidivas, habiéndose mostrado la colocación pre-peritoneal y la técnica de separación anatómica por componentes como las mejores. El principal problema que existe es que los estudios tienen un período de seguimiento corto, por lo que aún no se conocen los resultados a largo plazo de las mismas. A esto se añade el elevado coste de los biomateriales empleados, aún inviable en la práctica quirúrgica diaria. Por todo ello es fundamental una mayor investigación de los nuevos biomateriales para poder trasladar este tipo de opciones terapéuticas a la clínica, así como una adecuada selección del caso y el paciente cuando se decida utilizarlas.

Abstract

In this work we have reviewed more than thirty relevant issues recently published in scientific journal with impact factor in order to estimate the effectiveness of new therapeutic approaches in reparation of abdominal wall defects. Tissue Engineering can be used for the development of new biological substitutes consisting on acellular dermal matrix seeded with different types of cells. These new biological meshes do not present some complications that are relatively common when artificial polymeric meshes are used in actual surgical practice. Besides the decrease of incidences such as infection and need to removal, lack of healing signals, or seromas, these new therapeutic approaches lead to some additional benefits such as to induce angiogenesis, biocompatibility and, thus, decrease of infection risk. There are several types of acellular dermal matrix (human, porcine, bovine ...) with no significant evidence among them, although the most used is human-derived matrix. Cell culture over these biomaterials has reported better results than using acellular matrix. Matrix localization can also modify the relapse rate. In this sense, pre-peritoneal localization and anatomical separation of components technique have been reported as the best techniques. The main concern about the included studies is a short-term following period after treatment, and thus, scarce data about long-term effectiveness of these therapeutic approaches. Furthermore, due to the high price of the used biomaterials, these therapies are unfeasible nowadays in daily surgical practice. In summary, it is necessary advanced research about these new biomaterials in order to translate them to daily practice, as well as an adequate diagnosis and selection of the patient to be treated.

Palabras clave: Pared abdominal, Ingeniería tisular, matriz dérmica acelular

Keywords: Abdominal wall, Tissue engineering, Acellular dermal matrix

INTRODUCCIÓN

Los defectos de la pared abdominal y pérdida de tejido, debidas a lesiones traumáticas, resecciones quirúrgicas, fallo en el cierre abdominal (hernias incisionales) o hernias ventrales, constituyen uno de los problemas más frecuentes en la clínica quirúrgica diaria. Es sabido que los músculos aportan la mayor parte de la fuerza mecánica de la pared abdominal. Por tanto la pérdida de los mismos (con sustitución por tejido conectivo) aumenta la vulnerabilidad de la pared abdominal. En la reparación de la pared abdominal se utilizan, frecuentemente, biomateriales con características similares al tejido nativo con el objetivo de reestablecer la integridad y fuerza de la misma.

El biomaterial ideal, para la reparación de la pared abdominal, debe poseer fuerza mecánica, no producir respuesta inmunológica y no ser citotóxico (1, 2). Kim y Evans (3) clasificaron dichos materiales atendiendo a diversos criterios, como por ejemplo, en función de su estructura anatómica (epidérmico, dérmico o compuesto), duración del mismo (temporal, semipermanente o permanente), composición celular (celular o acelular), tipo de material (biológico o sintético).

En la actualidad se utilizan mallas generalmente de carácter sintético (poliglactina, polipropileno, politetrafluoroetileno expandido (ePTFE), mixtas). Junto con estas puede utilizarse la técnica de separación anatómica por componentes, que consiste en la separación de ciertos músculos abdominales para reducir la tensión sobre los mismos y facilitar el cierre del defecto abdominal. Podríamos definir todas ellas como terapias convencionales.

Las mallas de carácter sintético, como tal, tienen algunas desventajas, entre las que caben destacar las siguientes: no estimulan por sí mismas la cicatrización, riesgo de infectarse en caso de infección del tejido circundante, no pueden utilizarse en campos contaminados; en su colocación, en caso de niños, no crecen con ellos y por tanto se descolocan con los años (4, 5). Sus principales complicaciones son: erosiones de la piel, formación de seromas, obstrucción de intestino delgado, fistula entero-cutánea, infecciones quirúrgicas del tejido o de la malla (Figura 1). (6,7)

Asimismo en la técnica de separación por componentes se seccionan vasos sanguíneos perforantes que irrigan grasa y piel que los recubre, que junto con el espacio muerto que se crea generan seromas e infecciones.

Considerando los inconvenientes de las terapias clásicas, es importante la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas capaces de solucionar dichas limitaciones.



Figura 1. Ejemplo de una malla abdominal infectada. (8)

En este contexto, la Ingeniería Tisular es un área interdisciplinar que aplica los principios y métodos de la ingeniería para el desarrollo de sustitutos biológicos que restauren, conserven o favorezcan la formación de tejidos mediante la combinación de células, biomateriales y señales moleculares (9). En este sentido su aplicación, en el campo de la medicina, ha experimentado un gran avance, lográndose, en el campo de la cirugía, el diseño de mallas de carácter biológico, biocompatible y biorreabsorbible (10). Con respecto a la terapia convencional, con mallas sintéticas, los sustitutos biológicos, elaborados mediante ingeniería tisular, nos aportan una serie de ventajas, entre las que se destacan las siguientes: las células madre favorecen el crecimiento, angiogénesis y regeneración del tejido (11, 12, 13), preservan las propiedades biológicas y la matriz extracelular del tejido nativo, pueden aplicarse sobre campos contaminados (6) o vísceras expuestas, tienen una menor tasa de infección de la malla (14, 15) y fistulas y por tanto menor necesidad de retirada de las mismas aunque se encuentren infectadas (16) o expuestas, producen menos formación de adherencias (17), tienen la capacidad de adaptarse al desarrollo físico del paciente que la porta, si son células autólogas podrían producir una menor respuesta inmune y limitar la respuesta inflamatoria. En este sentido los materiales biológicos cumplen algunos de estos requisitos, por lo que conforman una opción viable en este campo.

Algunas de estas mallas de carácter biológico ya se utilizan, aunque con limitadas indicaciones, en la práctica clínica diaria (matrices acelulares a partir de derivados humanos, porcinos y bovinos principalmente) por lo que en esta revisión las incluiremos dentro de las terapias convencionales.

Sin embargo, esta nueva opción terapéutica se encuentra en fases tempranas de investigación y desarrollo, por lo que es difícil conocer su comportamiento sobre todo a largo plazo y su porcentaje de recidivas. Por este motivo, es imprescindible un avance en los estudios en este campo, para que se disponga de indicaciones clínicas adecuadas.

En este artículo revisaremos inicialmente las terapias clásicas utilizadas para tratar los defectos de la pared abdominal, y posteriormente abordaremos las nuevas terapias basadas en técnicas de ingeniería tisular en este campo de estudio.

TERAPIAS CONVENCIONALES

Dentro de este apartado consideramos aquellas terapias y técnicas cuyos resultados han sido constatados, por lo que son utilizadas en la práctica clínica diaria. Por un lado tenemos la técnica de separación anatómica por componentes que mediante una disección anatómica de los planos de la musculatura abdominal permite disminuir la tensión y posibilita el cierre de la misma, y por otro lado las mallas protésicas. Dentro de estas destacamos las mallas sintéticas (poliglactina, polipropileno, politetrafluoroetileno expandido (ePTFE), mixtas). Mediante Ingeniería Tisular se han diseñado matrices acelulares a partir de derivados humanos, porcinos y bovinos principalmente. Aunque su uso aún no está muy extendido los resultados obtenidos hasta el momento son esperanzadores.

La técnica de separación anatómica por componentes fue introducida por Ramírez en 1990 (18, 19). Consiste en la separación de la fascia y el músculo del oblicuo externo con una incisión lateral a la línea semilunaris, creando un plano entre el músculo oblicuo interno, oblicuo externo y recto abdominal. (Figura 2)

Esta técnica permite disminuir la tensión muscular porque, como es sabido, la tensión en el cierre y por tanto en la línea de sutura condiciona la recidiva. De esta forma se consigue reducir el tamaño del defecto, permitiendo un cierre primario musculofascial reforzado con una malla o en el caso de que el defecto sea muy grande, utilizando la malla como puente entre los bordes músculo-fasciales. Esta técnica consigue avances de los bordes del defecto eventrante de 4 a 6 cm por cada lado. El principal

problema de esta técnica es que la cantidad de espacio muerto que se crea y la necesidad de seccionar los vasos sanguíneos perforantes, que irrigan la grasa y piel que los recubren, pueden provocar seromas, infecciones y complicaciones en la cicatrización de las heridas.

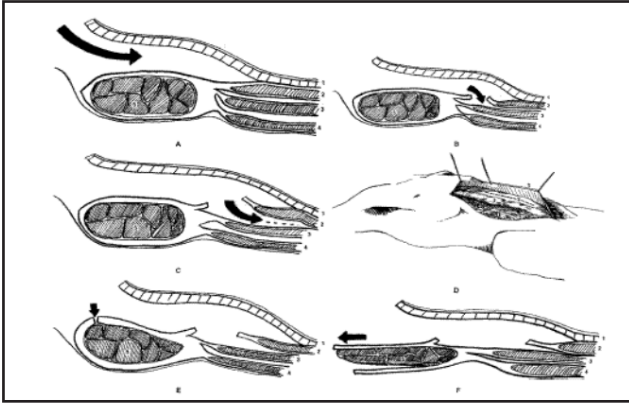


Figura 2. Técnica de separación anatómica por componentes. (20)

Las mallas sintéticas son ampliamente utilizadas en la clínica quirúrgica diaria y han sido extensamente estudiadas, por lo que no son el objetivo de esta revisión. Los inconvenientes previamente nombrados de estas son los que hacen necesario el estudio para la búsqueda del biomaterial ideal, que es lo pretendido con el desarrollo de las mallas biológicas.

Actualmente se utilizan algunas mallas de carácter biológico compuestas de matrices acelulares. Las matrices más utilizadas se corresponden con matrices de dermis porcina (Permacol), dermis de cadáver humano (Alloderm, matriz dérmica acelular derivada humana), dermis bovina y otras (colágeno, etc.) (21-25).

La matriz dérmica acelular más utilizada es la matriz humana (Alloderm) (17). Las tasas de recurrencia que se han reportado en pacientes tratados con este tipo de malla oscilan entre el 10% y 41% (14). Blatnik et al., (26) indica que el coste de Alloderm es injustificado debido a la alta tasa de recurrencia de hernia. Es por ello que los casos deben ser adecuadamente seleccionados y utilizarse únicamente cuando la malla artificial no es una opción viable.

Existe controversia acerca de su durabilidad, dato poco conocido por el corto período de seguimiento, en estudios clínicos realizados en animales Silverman et al., reporta que Alloderm mantiene la fuerza tensil al menos durante nueve meses (27).

La matriz de Alloderm una vez extraída de su envase requiere ser hidratada previa a la implantación. La ventaja de Permacol (dermis porcina) sobre aquélla es que no requiere rehidratación y puede ser empaquetada de forma estéril. Además Permacol también es más económica. (16)

Lacco et al., (28) comparan en un estudio retrospectivo Alloderm con Permacol en la reparación de la pared abdominal en 251 pacientes y concluyen que existe una alta tasa de complicaciones en ambas cuando se utilizan para la reparación compleja de la pared abdominal, especialmente cuando se colocan de forma interpuesta sin aproximación de los bordes de la pared abdominal. Las tasas de recurrencia son significativamente superiores en la humana con respecto a la porcina, siendo menores en ambas cuando la colocación de la malla es pre-peritoneal que cuando se coloca interpuesta en puente (sin aproximación de los bordes de la pared abdominal). Las complicaciones son mayores en la porcina, y no hay diferencias en cuanto a las tasas de supervivencia.

Clemens et al., (29) realizaron una revisión de 120 pacientes intervenidos en su con reconstrucción de la pared abdominal con matriz acelular porcina o bovina. Los resultados obtenidos ponen de relieve que, en el grupo reparado con matriz porcina existe una tasa de complicación significativamente mayor en comparación con el de matriz bovina. Sin embargo, cualquier diferencia puede atribuirse a que el seguimiento fue mayor en la cohorte de pacientes tratados con matriz porcina. No había diferencia significativa en la tasa de recurrencia de la hernia. La no necesidad de retirar la malla a pesar de que el campo esté contaminado es el elemento clave que permite valorar en el ensayo clínico como el cuerpo humano tolera este tipo de mallas. Debido a que los datos son muy parecidos en ambas, los investigadores son incapaces de determinar cuál de las dos bioprótesis tiene mayores ventajas. En su experiencia aseguran que las mallas sintéticas causan un inaceptable aumento de riesgo de formación de adhesiones a estructuras peritoneales y pueden fistulizar a intestino en casos de reconstrucción compleja de la pared abdominal. Son pocos los pacientes que posteriormente requieren la retirada de la malla (30, 31).

Hsu et al., (16) utilizaron una matriz porcina en 28 pacientes, que siguieron durante 16 meses. Durante este período recurrieron en tres pacientes de los que solo uno requirió re-intervención con un nuevo implante de Permacol y ningún paciente requirió extracción del implante por infección.

Patel et al., (32) utilizaron matriz porcina (Strattice), junto con la técnica de separación anatómica por componentes, no encontrándose recurrencia de hernias durante el seguimiento.

Otro elemento a tener en cuenta es la localización de la malla (pre-peritoneal, supra-aponeurótica, interpuesta entre la fascia), acerca de la cual no hay evidencias claras aunque H. J. Lin et al., (6) defiende que la tasa de recurrencia es menor cuando la malla se coloca pre-peritoneal, teniendo la colocación supra-aponeurótica mayor tasa de formación de seroma, aumentado, por tanto, la tasa de infección. Dicho autor, en un estudio retrospectivo en 144 pacientes a los que se reparó con Alloderm, refiere que los factores que afectan de manera significativa a la tasa de recurrencia son el género femenino, una reconstrucción previa fallida y un alto índice de masa corporal. Patton et al., (12) en su estudio también encuentra menores tasas de recurrencia cuando la malla se coloca en el plano pre-peritoneal.

TERAPIAS BASADAS EN TÉCNICAS DE INGENIERÍA TISULAR

La Ingeniería Tisular permite el desarrollo de sustitutos biológicos para la reparación de la pared abdominal mediante la combinación de células, biomateriales y señales moleculares. De esta forma se diseñan mallas de carácter biológico, biocompatible y bioreabsorbible. Para generar estos materiales biológicos, se pueden utilizar distintos tipos de materiales o células aplicados sobre una matriz acelular. Para ello son necesarios métodos de descelularización (33).

Esta matriz no debe ser tóxica, carcinogénica o inmunogénica, y sí biocompatible, pudiendo contener o producir moléculas bioactivas para promover la vascularización de la misma. Tal como indica Fauza et al., dichas matrices acelulares son insuficientes por sí solas, para la reparación de la pared abdominal (34), por lo que se hace necesario disponer de células (autólogas, alogénicas o xenogénicas), que se cultiven sobre ellas junto con distintas moléculas bioactivas que estimulen su desarrollo (5).

Zhao et al., (1) crearon un defecto abdominal en un modelo de conejos. Realizaron reparación del mismo dividiéndolo en tres grupos: células madre mesenquimales autólogas de la médula ósea sobre una matriz dérmica descelularizada, matriz dérmica únicamente y cierre simple del defecto. Observaron que la

hernia abdominal estaba ausente en los animales intervenidos con matriz y células. En comparación con los implantes acelulares, los implantes con matriz y células eran más gruesos y tenían angiogénesis satisfactoria, permaneciendo hernia en los acelulares. Los animales con cierre simple murieron a los diez días.

Drewa et al., (4) utilizaron un modelo de rata en el que repararon un defecto abdominal, en tres grupos: tratadas con una matriz biodegradable de ácido poliglicólico (PGA) sobre la que se depositaron fibroblastos, matriz de ácido poliglicólico únicamente y cierre simple del defecto. Evidenciaron ausencia de hernia y buena neo-vascularización en el primer grupo. La matriz recubierta con células tenía propiedades mecánicas más adecuadas que la acelular, sin embargo no se demostraron diferencias significativas entre el primer y segundo grupo, posiblemente porque los grupos eran demasiado pequeños. Los animales que fueron tratados con cierre simple murieron en la primera semana.

Lai et al., (2) utilizaron en un modelo de rata dividido en tres grupos: fibroblastos y células de músculo esquelético respectivamente, suspendidas en un gel de colágeno depositadas en medio de dos piezas de submucosa de intestino delgado, y submucosa de intestino delgado acelular. Observaron que los grupos con células depositadas tenían una pared más gruesa con respecto al grupo acelular. En el grupo acelular se mostró casi total degradación de la matriz.

Tan et al., (13) realizaron una esofagoplastia en perros que divididos en dos grupos, tratados con células madre mesenquimales de la médula ósea sobre submucosa de intestino delgado porcino y submucosa de intestino delgado porcino exclusivamente. En ambos grupos hubo reparación de los defectos, sin embargo se observó mayor re-epitelización, revascularización y regeneración muscular en el grupo tratado con células madre mesenquimales.

Song et al., (21) repararon un defecto en la pared abdominal en un modelo de ratas, que dividieron en tres grupos: tratado con submucosa de intestino delgado porcino sobre la que se cultivaron tenocitos, tratado con submucosa de intestino delgado porcino acelular, y cierre simple del defecto. Observaron que el grupo celular mostró un aumento de la revascularización y fuerza mecánica con respecto al acelular.

La unión de separación por componentes junto con una malla biológica parece una opción factible tal y como demuestran algunos autores con tasas de recurrencia entre el 5 y el 33%. (35-37)

CONCLUSIONES

Los defectos de la pared abdominal y pérdida de tejido debidas a lesiones traumáticas, resecciones quirúrgicas, fallo en el cierre abdominal o hernias ventrales son un problema clínico frecuente. Es por ello fundamental el tener las herramientas adecuadas para solucionar esta patología.

La revisión realizada pone de manifiesto que las terapias basadas en técnicas de Ingeniería Tisular para tratar defectos de la pared abdominal aportan beneficios con respecto a los tratamientos convencionales de los que disponemos actualmente.

Aunque estos nuevos abordajes están en fase de investigación en modelos in vivo, es fundamental el avance hacia los estudios clínicos para determinar los beneficios con respecto a los tratamientos actuales y para establecer unas indicaciones terapéuticas claras para estas nuevas mallas. Deben realizarse estudios de comparación entre los distintos biomateriales, ya que la heterogeneidad de los actuales dificulta dicha comparación. Estudios prospectivos nos permitirán conocer el comportamiento de estas mallas a largo plazo.

Es importante destacar que el desarrollo de sustitutos biológicos para la reparación de la pared abdominal podría inicialmente ser asociado a las terapias clásicas dado que no son excluyentes.

REFERENCIAS

1. Y. Zhao, Z. Zhang, J. Wang, P. Yin, J. Zhou, M. Zhen, et al. Abdominal hernia repair with a decellularized dermal scaffold seeded with autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Artif Organs*. 2012; 36 (3): 247-254.
2. J-Y. Lai, P-Y. Chang, J-N. Lin. Body wall repair using small intestinal submucosa seeded with cells. *Journal of Ped Surg*. 2003; 38 (12): 1752-1755.
3. J. J. Kim, G. R. D. Evans. Applications of biomaterial in plastic surgery. *Clin Plastic Surg*. 2012; 39: 359-376.
4. T. Drewa, P. Galazka, A. Prokurat, Z. Wolski, J. Sir, K. Wysocka, R. Czajkowski. Abdominal Wall repair using a biodegradable scaffold seeded with cells. *Journal of Ped Surg*. 2005; 40: 317-321.
5. M. L. Lim, P. Jungebluth, F. Ajallouiean, L. H. Friedrich, I. Gilevich, K-H. Grinnemo, et al. Whole organ and tissue reconstruction in thoracic regenerative surgery. *Mayo Clin Proc*. 2013; 88 (10): 1151- 1166.
6. H. J. Lin, N. Spoerke, C. Deveney, R. Martindale. Reconstruction of complex abdominal wall hernias using acellular human dermal matrix a single institution experience. *The Am Jour Surg*. 2009; 197: 599-603
7. E. E. Falco, J. S. Roth, J. P. Fisher. Networks as a scaffold for skeletal muscle regeneration in abdominal wall hernia repair. *Jour Surg Res*. 2008; 149: 76-83
8. E. Gómez Valverde. Hospital Universitario San Cecilio. Servicio de Cirugía General. Granada.
9. R. Langer, J. P. Vacanti. Tissue engineering. *Science*. 1993; 260 (5110): 920-6.
10. L. Zhang, Q. Li, J. Quin, Y. Gu. Musculature tissue engineering to repair abdominal wall hernia. *Artif Organs* 2012; 36 (4): 348-352.
11. K. M. Patel, M. Y. Nahabedian, F. Albino, P. Banhot. The use of porcine acellular dermal matrix in a bridge technique for complex abdominal wall reconstruction an outcome analysis. *The Am Jour Surg*. 2013; 205: 209-212.
12. J. H. Patton, S. Berry, K. A. Kralovich. Use of human acellular dermal matrix in complex and contaminated abdominal wall reconstructions. *The Am Jour Surg*. 2007; 193: 360-363.
13. B. Tan, R-Q. Wei, M-Y. Tan, J-C. Luo, L. Deng, X-H. Chen, et al. Tissue engineered esophagus by mesenchymal stem cell seeding for esophageal repair in a canine model. *Journal of Surg Reserach*. 2013; 182: 40-48.
14. J-F. Ouellet, C. G. Ball, J. B. Kortbeek, L. A. Mack, A. W. Kirkpatrick. Bioprosthetic mesh use for the problematic thoracoabdominal wall outcomes in relation to contamination and infection. *Am Jour Surg*. 2012; 203: 594-597.
15. T. Zhong, J. E. Janis, J. Ahmad, S. O. P. Hofer. Outcomes after abdominal wall reconstruction using acellular dermal matrix: A systematic review. *J Plastic Reconstruc Aesthet Surg*. 2011; 64: 1562-1571.

16. P. W. Hsu, C. J. Salgado, K. Kent, M. Finnegan, M. Pello, R. Simons, et al. Evaluation of porcine dermal collagen (Permacol) used in abdominal wall reconstruction. *J Plastic Reconstr Aesthet Surg.* 2009; 62: 1484-1489.
17. J. E. Janis, A. C. O'Neill, J. Ahmad, T. Zhong, S. O. P. Hofer. Acellular dermal matrices in abdominal wall reconstruction: a systematic review of the current evidence. *Plastic Surg.* 2012; 130 (2): 183-193.
18. F. C. Tatay, S. B. Diana, P. García Pastor, C. Gómez i Gavara, R. Baquero Valdelomar. Nuevo método de operar en la eventración compleja: separación anatómica de componentes con prótesis y nuevas inserciones musculares. *Cir Esp.* 2009; 86 (2): 87-93.
19. O. Ramírez, E. Ruas, A. Dellon. "Components separation" method for closure of abdominal wall defects: An anatomic and clinical study. *Plast and Reconstr Surg.* 1990; 86: 519-526.
20. K. C. Shestak, H. J. Edington, R. R. Johnson. The separation of anatomic components technique for reconstruction of massive midline abdominal wall defects: anatomy, surgical technique, applications, and limitations revisited. *Plast Reconstr Surg.* 2000; 105(2): 731-738
21. Z. Song, Z. Peng, Z. Liu, J. Yang, R. Tang, Y. Gu. Reconstruction of abdominal wall musculofascial defects with small intestinal submucosa scaffolds seeded with tenocytes in rats. *Tissue Eng Part A.* 2013; 19 (13-14): 1543-1553.
22. C. Shi, W. Chen, Y. Zhao, B. Chen, Z. Xiao, et al. Regeneration of full-thickness abdominal wall defects in rats using collagen scaffolds loaded with collagen-binding basic fibroblast growth factor. *Biomaterials.* 2011; 32 (3): 753-759.
23. F. Pu, NP. Rhodes, Y. Bayon, R. Chen, G. Brans, R. Benne, et al. The use of flow perfusion culture and subcutaneous implantation with fibroblast-seeded PLLA-collagen 3D scaffolds for abdominal wall repair. *Biomaterials.* 2010; 31 (15): 4330-4340.
24. T. Ayele, AB. Zuki, BM. Noorjahan, MM. Noordin. Tissue engineering approach to repair abdominal wall defects using cell-seeded bovine tunica vaginalis in a rabbit model. *J Mater Sci Mater Med.* 2010; 21 (5): 1721-1730.
25. N. Bryan, H. Ahswin, N. Smart, Y. Bayon, S. Wohlert, JA. Hunt. The in vivo evaluation of tissue-based biomaterials in a rat full-thickness abdominal wall defect model. *J Biomed Mater Res B App Biomater.* 2014; 102 (4): 709-720.
26. J. Blatnik, J. Jin, M. Rosen. Abdominal hernia repair with bridging acellular dermal matrix – an expensive hernia sac. *Am J Surg.* 2008; 196: 47-50.
27. R. P. Silverman, E. N. Li, L. H. Holton, et al. Ventral hernia repair using allogenic acellular dermal matrix in a swine model. *Hernia.* 2004; 8: 336-342.
28. A. Lacco, A. Adeyomo, T. Riggs, R. Janczyk. Single institutional experience using biological mesh for abdominal wall reconstruction. *Am J Surg.* 2014; 208 (3): 480-4.
29. M.W. Clemens, J. C. Selber, J. Liu, D. M. Adelman, D.P. Baumann, P. B. Garvey, et al. Bovine versus porcine acellular dermal matrix for complex abdominal wall reconstruction. *Plastic Surg.* 2013; 131 (1): 72-79.
30. E. I. Lee, C. J. Chike-Obi, P. González, et al. Abdominal Wall repair using acellular dermal matrix: a follow-up study. *Am J Surg.* 2009; 198: 650-657.
31. S. M. Maurice, D. A. Skeete. Use of human acellular dermal matrix for abdominal Wall recostructions. *Am J Surg.* 2009; 197: 35-42
32. K. M. Patel, M. Y. Nahabedian, M. Gatti, P. Bahnot. Indications and outcomes following complex abdominal reconstruction with component separation combined with porcine acellular dermal matrix reinforcement. *Ann Plast Surg.* 2012; 69 (4): 394-398.
33. S. F. Badylak, D. Taylor, K. Uygun. Whole-organ tissue engineering: decellularization and recellularization of three-dimensional matrix scaffolds. *Annu Rev Biomed Eng.* 2011; 13: 27-53.
34. D. O. Fauza, J. J. Marler, R. Koka, et al. Fetal Tissue Engineering: Diaphragmatic Replacement. *J Pediatr Surg.* 2001; 36: 146-151.
35. J. B. Lowe 3rd, J. B. Lowe, J. D. Baty, J.R. Garza. Risks associated with "components separation" for closure of complex abdominal wall defects. *Plast Reconstr Surg.* 2003; 111: 1276-1283.
36. T. S. de Vries Reilingh, H. van Goor, C. Rosman, et al. "Components separation technique" for the repair of large abdominal wall hernias. *J Am Coll Surg.* 2003; 196: 32-37.
37. B. Buinewicz, B. Rosen. Acellular cadaveric dermis (AlloDerm): a new alternative for abdominal hernia repair. *Ann Plast Surg.* 2004; 52: 188-194.