

Estrategias libres de células (Cell-Free) en Medicina Regenerativa. Para la reparación y regeneración de lesiones meniscales mediante el reclutamiento de células madre y/o progenitoras endógenas.

Dr. Raul Rios Ritter MD; PhD

Director de Regenetic Chile Clínica de Terapia Celular con Células madre e Inmunoterapia
Presidente de la Sociedad Chilena de Medicina Regenerativa y Terapia Celular
Miembro de la SLMR, ISCT, Solcema.

En este artículo discutiremos un nuevo desafío en la Terapia celular, aquella que precisamente prescinde de estas mismas, y para los que nos iniciamos ya hace unos años en esta rama de la medicina era casi impensado, porque precisamente era la base de lo que hacíamos. El desarrollo de la ingeniería de tejidos y las técnicas de medicina regenerativa han brindado nuevas esperanzas para el tratamiento de muchas enfermedades degenerativas, incluidas las lesiones meniscales y las artrosis. Basaremos este artículo en las lesiones meniscales por su interés y la posibilidad del desarrollo de la Ingeniería de tejidos. La ingeniería de tejidos meniscales y la medicina regenerativa generalmente usan una de las dos técnicas, basadas en células o libres de células. En las estrategias basadas en células, la reparación se realiza utilizando andamios celulares (scaffolds), células “semilla” para cultivo, o la aplicación de estímulos bioquímicos y biomecánicos. Las estrategias basadas en células a menudo se basan en la expansión de célula “semilla” in vitro, antes de la implantación del compuesto de andamiaje celular. Este paso es lento y propenso a complicaciones, incluida la contaminación celular, la dediferenciación de las células y la transmisión de enfermedades. Las estrategias sin células no usan cultivo celular, lo que reduce tanto el costo como el tiempo de tratamiento. Por lo tanto, las técnicas sin células pueden tener una aplicación clínica más amplia que las técnicas basadas en células.

Las técnicas sin células reclutan células madre y/o progenitoras endógenas para participar en el proceso de reparación. Muchos tejidos y órganos conservan células madre y/o progenitoras endógenas a lo largo de su vida. Después de una lesión, las células madre y/o progenitoras endógenas locales pueden estimularse y reclutarse en los sitios lesionados, donde gradualmente restauran la estructura del tejido y la función del órgano. Por lo tanto, las estrategias exitosas sin células para la reparación y regeneración de los meniscos en este caso requieren la aplicación de los factores de estimulación y reclutamiento adecuados.

El conocimiento de los mecanismos celulares exactos para estimular estas células endógenas es de gran importancia para la reparación y regeneración de tejidos. En primer lugar, las células madre y/o progenitoras endógenas locales deben estimularse de forma similar a la que se produce durante la lesión tisular. Estas

células deben migrar al sitio lesionado, proliferar y diferenciarse. Finalmente, deben madurar y restaurar la función del tejido.

Las preguntas críticas para las estrategias sin células son las siguientes:

- 1) ¿dónde se localizan estas células endógenas y
- 2) cuáles son los mejores mecanismos para reclutarlas?
- 3) Se han realizado muchos estudios enfocados en estas dos preguntas. Varios han demostrado que los factores de crecimiento, las quimiocinas, el suero humano (SH) y el plasma rico en plaquetas (PRP) pueden tener un efecto positivo en la migración celular. Otros han encontrado que marcadores celulares específicos como el proteoglicano 4 (PRG4) o el factor de crecimiento / diferenciación 5 (GDF-5) juegan un papel importante en la reparación y regeneración del cartílago después de las lesiones de la rodilla.

Estrategias basadas en células para la reparación y regeneración de meniscos.

Las estrategias basadas en células incluyen el uso de células “semilla”, andamios (scaffolds) celulares y estímulos biomecánicos o bioquímicos. Estas estrategias constituyen la mayor parte de las técnicas clásicas de ingeniería de tejidos en meniscos. Se han usado numerosas combinaciones de células semilla y andamios. Martinek y col. usaron fibrocondrocitos autólogos. Esposito y col. utilizaron ácido poliláctico y Policaprolactona. Ellos mostraron que estos andamios de polímero biosintético restauraron la función biomecánica, pudieron promover la formación de tejido fibrocartilaginoso y pudieron haber evitado la degeneración del cartílago articular. También notaron que este proceso fue lento y que la regeneración del menisco y la protección del cartílago articular solo pueden ocurrir durante largos períodos de tiempo. Finalmente, Baker y col. mostró que las células de menisco humano sembradas en un andamio de nanofibras alineadas podrían mejorar las propiedades bioquímicas y mecánicas in vitro de los implantes de ingeniería tisular. Los condrocitos también pueden ser un tipo de célula viable para su uso en la ingeniería del tejido meniscal. Los condrocitos pueden ser recolectados del cartílago articular, en lugar del propio menisco, reduciendo el trauma del menisco ya dañado en pacientes con este tipo de lesiones.

Las estrategias de regeneración meniscal basadas en células que usan células madre mesenquimatosas (MSCs) también han sido ampliamente estudiadas. Las MSC pueden obtenerse de muchos tejidos, entre ellos médula ósea, tejido adiposo y sinovial. Una vez aisladas, las MSC tienen la capacidad única de diferenciarse en muchos tipos de células maduras diferenciadas terminalmente, que incluyen osteoblastos, condrocitos, adipocitos y otros tipos de tejido conectivo. El papel específico de las MSC en la regeneración y reparación de tejidos sigue siendo controvertido. Algunos estudios han sugerido que las MSC secretan una variedad

de factores tróficos que mejoran la viabilidad celular y la proliferación celular y reducen la apoptosis celular. Es posible que estos factores incluso modulen la respuesta inmune. Varios estudios han demostrado que las MSCs derivadas de una variedad de tejidos conectivos demostraron una eficacia notable en la promoción de la regeneración y reparación del menisco. Tabla 1.

TABLE 1: Stem cell-based strategies for meniscus regeneration.

Animal model	Cell source	Observation time	Authors
Rats	Human BMSCs	8 weeks	Yuan et al. [42]
Rabbits	Autologous BMSCs	24 weeks	Zhang et al. [43]
Rats	Allogeneic BMSCs	8 weeks	Qi et al. [44]
Rabbits	Allogeneic ADSCs	7 months	Moradi et al. [45]
Rabbits	Allogeneic ADSCs	12 weeks	Toratani et al. [46]
Rabbits	ADSCs	12 weeks	Qi et al. [47]
Pigs	Allogeneic SMSs	16 weeks	Hatsushika et al. [48]
Pigs	Allogeneic SMSs	12 weeks	Nakagawa et al. [49]
Rats	Allogeneic SMSs	8 weeks	Ozeki et al. [50]
Rabbits	IPFP	8 weeks	Oda et al. [51]
Rabbits	Human T-MSCs	10 weeks	Koh et al. [52]

BMSC: bone marrow-derived mesenchymal stem cells; ADSCs: adipose-derived mesenchymal stem cells; SMSs: synovium-derived mesenchymal stem cells; IPFP: infrapatellar fat pad; T-MSCs: tonsil-derived mesenchymal stem cells.

Estrategias sin células para la reparación y regeneración de meniscos.

Las estrategias sin células para la reparación y regeneración de meniscos pueden evitar muchas de las limitaciones y dificultades de las estrategias basadas en células. Por lo tanto, las estrategias sin células pueden tener una aplicación clínica más amplia. Hay dos tipos de andamios meniscales libres de células actualmente en uso clínico:

- (1) el implante de colágeno desde menisco (**ICM**), Ivy Sports Medicine, Montvale, NJ) y
- (2) el andamio **Actifit** (Orteq, Londres, Inglaterra).

Se ha demostrado que ambos reducen el dolor y mejoran la función de la rodilla cuando se usan para tratar defectos meniscales parciales.

El **ICM** se produce utilizando colágeno tipo I purificado tomado de tendones de Aquiles bovinos, que se mezcla con ácido hialurónico y sulfato de condroitina. En ensayos clínicos, se demostró que el andamio **ICM** reduce el dolor en la rodilla y mejora las puntuaciones funcionales de la articulación de la rodilla en pacientes seleccionados de forma adecuada durante un período de seguimiento de 24 meses.

El **Actifit** está hecho de ácido poli-ε-caprolactónico y poliuretano y ha demostrado una capacidad biomecánica favorable, debido a su absorción lenta, altamente estructura interconectada y porosa. En conjunto, se encontró que estas características promueven la migración celular desde el borde meniscal restante,

lo que resulta en la formación de neo-menisco. Un estudio prospectivo de dos series de casos demostró que **Actifit** promovía la regeneración meniscal y que el menisco regenerado evitaba la progresión de la Artrosis en la rodilla.

La fibrina rica en plaquetas (FRP) también se está utilizando en la práctica clínica. Wong y cols. demostraron que la **FRP** mejora la migración celular y promueve la proliferación de meniscocitos y la secreción de MEC de meniscocitos in vitro. También se ha demostrado que la FRP promueve la reparación meniscal en un modelo de daño meniscal en conejos. Estos estudios muestran que las técnicas libres de células que usan FRP representan un enfoque novedoso para la regeneración y reparación del menisco.

Células madre y/o progenitoras endógenas involucradas en la reparación de meniscos y regeneración.

El uso de células madre y/o progenitoras endógenas en la regeneración y reparación del menisco sigue siendo controvertido. Sin embargo, varios estudios recientes han demostrado que las células madre y/o progenitoras endógenas derivadas del exterior del menisco o sinovial pueden ser responsables de la curación después de la lesión.

Las roturas meniscales en la región vascular suelen sanar mucho mejor que las de la región avascular. Osawa y cols. intentado explorar el mecanismo potencial de esta curación, presumieron que la región vascular puede poseer un suministro más rico de células madre derivadas de los vasos. Su trabajo demostró que tanto en humanos adultos como en fetos humanos, la región avascular tenía menos células que expresaban CD34 y CD146 que la región vascular externa. Las células meniscales positivas para CD34 y CD146 mostraron el potencial para la diferenciación multilínea y fueron más robustas que las células aisladas de la región avascular. Finalmente, las células CD34+ y CD146+ fetales, cuando se inyectaron en las articulaciones de la rodilla de un modelo de lesión meniscal en rata atómica, se movilizaron al sitio de la lesión y promovieron la reparación del menisco. Por lo tanto, las células madre perivasculares derivadas del menisco periférico pueden desempeñar un papel en la regeneración endógena y el proceso de reparación después de una lesión meniscal.

Seol y cols. demostraron que las células progenitoras endógenas de menisco endógeno (**MPCs**) se podían encontrar dentro de los defectos meniscales y que estas células poseían características parecidas a las de un progenitor. Es posible que las lesiones meniscales no se curen espontáneamente en circunstancias normales, pero que la curación puede inducirse mediante la aplicación de agentes quimiotácticos y factores de crecimiento que regulan la migración y diferenciación de células progenitoras endógenas de menisco (**MPCs**).

Las células madre y/o progenitoras mesenquimales (MSC) en la membrana sinovial y el líquido sinovial tienen el potencial de diferenciarse en cartílago. Kurth

y colbs. demostraron que las MSC que residen en la sinovia de la articulación de la rodilla proliferan y experimentan una diferenciación condrogénica después de una lesión del cartílago. En otro estudio, Decker y colbs. encontraron que las células progenitoras de la articulación de la rodilla podrían producir progenie no migratoria y formar tejidos locales.

Factores de reclutamiento para el homing (migración) de células endógenas en la reparación y regeneración del menisco.

Una serie de factores de reclutamiento son importantes para la migración celular endógena en la regeneración y reparación del menisco e incluyen factores de crecimiento, quimiocinas, PRP y ECM. Se ha aplicado una amplia variedad de estrategias basadas en factores de crecimiento a la regeneración meniscal que aprovechan esta propiedad. Se han utilizado el CTGF, BMP-7, TGF- β 3, El PDGF-AB también ha demostrado tener un efecto robusto sobre la migración celular. Del mismo modo, también se ha demostrado que la endotelina-1 (ET-1) y el factor-1 derivado de células estromales (SDF-1) estimulan la migración celular y mejoran la regeneración y reparación del menisco.

El factor crecimiento de fibroblastos-2 (FGF-2) estabilizado mediante la incorporación en hidrogeles de gelatina (HG) habría demostrado la capacidad de mejorar la cicatrización de la rotura meniscal en un modelo de conejo.

Zhang et al. demostraron que la **administración local de simvastatina podría activar la regeneración de menisco avascular** en un modelo de conejo. Especulan que la simvastatina puede reclutar directamente células madre endógenas o por la regulación positiva de las BMP para regenerar el defecto del menisco.

Por el contrario, algunos factores inflamatorios pueden inhibir la migración celular. McNulty y colbs. demostraron que las concentraciones fisiopatológicas de IL-1 y TNF α reducen significativamente la migración celular y la formación de tejido en la interfaz del menisco.

Los productos derivados de la sangre son una fuente prometedora de estímulos bioquímicos autólogos que pueden promover el reclutamiento celular, la proliferación y la diferenciación. Varios productos derivados de la sangre, incluido el suero humano (SH) y diversos concentrados de plaquetas, se han estudiado ampliamente tanto in vitro como in vivo, para determinar sus efectos sobre la regeneración del menisco. Freymann y colbs. demostraron que las soluciones de 10% de SH, 5% de plasma acondicionado (ACP) y 5% de PRP atraían fuertemente a las células de menisco humano. La liberación de gránulos alfa a partir de plaquetas activadas puede desempeñar un papel en el proceso de regeneración tisular. ACP fue diseñado para aplicación directa en la clínica y se caracteriza por una alta concentración de plaquetas y leucocitos bajos en

comparación con PRP. En un estudio, los autores exploraron los efectos de SH y PRP en células de menisco humano aisladas de pacientes con degeneración de cartílago. Mostraron que la aplicación de 2,5%-30% de PRP o 10% de SH resultó en el reclutamiento de células meniscales en ambos grupos. Del mismo modo, Wong y cols. demostraron que la fibrina rica en plaquetas (FRP) podría promover la migración celular y mejorar la proliferación y la síntesis de MEC de los meniscocitos. La FRP es un biomaterial autógeno basado en fibrina. Evita la desventaja primaria del PRP, es decir, que el PRP típicamente administrado por inyección e incluso implantado con andamios puede ocasionar un riesgo inesperado o una falta de integración.

La estimulación física también puede desempeñar un papel en el reclutamiento de células endógenas y la promoción de la regeneración y reparación del menisco. Es bien sabido que la aplicación de estímulos eléctricos al cartílago articular puede promover la reparación. Del mismo modo, Yuan y cols. demostraron que la estimulación eléctrica podría inducir directamente la migración de las células del menisco y aumentar la fuerza del tejido conectivo.

Finalmente, los andamios biológicos derivados de ECM son ampliamente utilizados para la regeneración y reparación meniscal. Reing y cols. mostraron que los productos de degradación de los andamios ECM podrían ser moduladores del reclutamiento y la proliferación de los tipos celulares implicados en el proceso de remodelación.

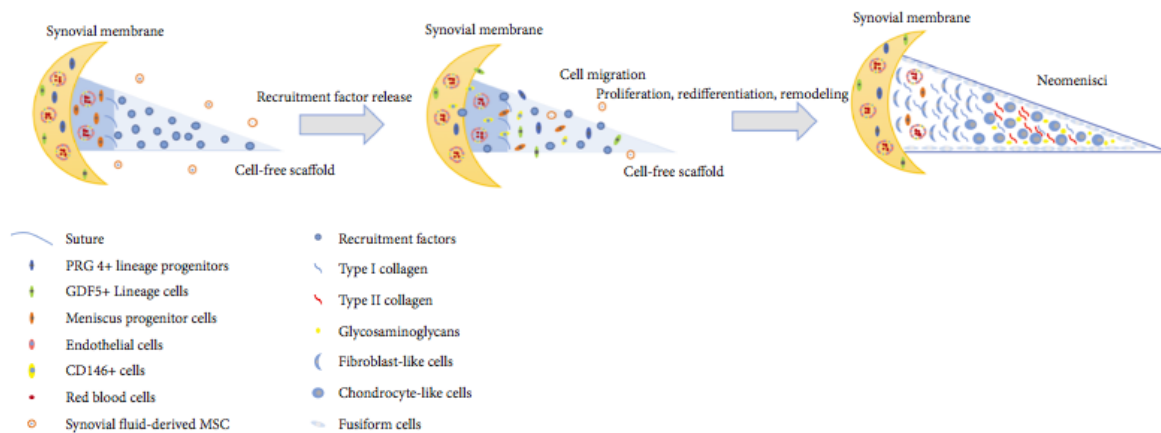


Fig.1 Los potenciales mecanismos regenerativos de las Estrategias Libre de células para reparar y regenerar lesiones de meniscos a través del reclutamiento de células madre y/o progenitoras endógenas

Perspectivas futuras para la regeneración y reparación de meniscos.

Se ha desarrollado una considerable innovación con respecto a las técnicas libres

de células para promover la reparación y la regeneración después de una lesión meniscal. Cada vez más, estas técnicas han incluido andamios libres de células. Sin embargo, es importante explorar los factores de crecimiento que movilizan las células madre y/o progenitoras endógenas y promuevan la reparación. La liberación espacial de múltiples factores de crecimiento de los andamios representa una prometedora vía futura para el diseño de andamios.

Los estudios recientes se han centrado principalmente en cómo reclutar células endógenas. Aun así, cuando las células madre y/o progenitoras endógenas se encuentran en el sitio de la lesión, se requieren factores adicionales para inducir la proliferación celular, la diferenciación y la maduración que finalmente da como resultado la regeneración del tejido funcional. El mecanismo potencialmente regenerativo se puede ilustrar como la Figura 1. basada en los estudios previos. Por lo tanto, es necesario descubrir completamente las células endógenas / progenitoras endógenas específicas que mejor promueven la reparación y regeneración del menisco. Finalmente, el advenimiento de la impresión 3D puede permitir la construcción de andamios de menisco que son apropiadamente heterogéneos y específicos del paciente.

Bibliografía

- 1.- B. Haddad, B. Haddad, S. Konan, A. Adesida, and W. S. Khan, “A systematic review of tissue engineered meniscus and replacement strategies: preclinical models,” *Current Stem Cell Research & Therapy*, vol. 8, no. 3, pp. 232–242, 2013.
- 2.- G.-K. Tan, D. L. M. Dinnes, L. N. Butler, and J. J. Cooper-White, “Interactions between meniscal cells and a self assembled biomimetic surface composed of hyaluronic acid, chitosan and meniscal extracellular matrix molecules,” *Biomaterials*, vol. 31, no. 23, pp. 6104–6118, 2010.
- 3.- B. Demirbag, P. Y. Huri, G. T. Kose, A. Buyuksungur, and V. Hasirci, “Advanced cell therapies with and without scaffolds,” *Biotechnology Journal*, vol. 6, no. 12, pp. 1437– 1453, 2011.
- 4.- I. K. Ko, S. J. Lee, A. Atala, and J. J. Yoo, “In situ tissue regeneration through host stem cell recruitment,” *Experimental & Molecular Medicine*, vol. 45, no. 11, article e57, 2013.
- 5.- F. M. Chen, L. A. Wu, M. Zhang, R. Zhang, and H. H. Sun, “Homing of endogenous stem/progenitor cells for in situ tissue regeneration: promises, strategies, and translational perspectives,” *Biomaterials*, vol. 32, no. 12, pp. 3189–3209, 2011.
- 6.- A. Klimczak and U. Kozłowska, “Mesenchymal stromal cells and tissue-specific progenitor cells: their role in tissue homeo- stasis,” *Stem Cells International*, vol. 2016, Article ID 4285215, 11 pages, 2016.
- 7.- C. Yang, J. Jiang, X. Yang, H. Wang, and J. Du, “Stem/progen- itor cells in endogenous repairing responses: new toolbox for the treatment of acute lung injury,” *Journal of Translational Medicine*, vol. 14, no. 1, p. 47, 2016.
- 8.- I. K. Ko, Y. M. Ju, T. Chen, A. Atala, J. J. Yoo, and S. J. Lee, “Combined systemic and local delivery of stem cell inducing/ recruiting factors for in situ tissue regeneration,” *The FASEB Journal*, vol. 26, no. 1, pp. 158–168, 2012.

COMPROMETIDOS CON LOS NUEVOS DESCUBRIMIENTOS MEDICOS
“Creemos en la aplicación ética de estas nuevas tecnologías, para mejorar o resolver problemas de salud”

- 9.- Y. M. Ju, A. Atala, J. J. Yoo, and S. J. Lee, “In situ regeneration of skeletal muscle tissue through host cell recruitment,” *Acta Biomaterialia*, vol. 10, no. 10, pp. 4332–4339, 2014.
- 10.- R. C. Rennert, M. Sorkin, R. K. Garg, and G. C. Gurtner, “Stem cell recruitment after injury: lessons for regenerative medicine,” *Regenerative Medicine*, vol. 7, no. 6, pp. 833–850, 2012.
- 11.- A. J. Friedenstein, A. A. Ivanov-Smolenski, R. K. Chajlakjan et al., “Origin of bone marrow stromal mechanocytes in radiochimeras and heterotopic transplants,” *Experimental Hematology*, vol. 6, no. 5, pp. 440–444, 1978.
- 12.- A. J. Friedenstein, I. I. Piatetzky-Shapiro, and K. V. Petrakova, “Osteogenesis in transplants of bone marrow cells,” *Journal of Embryology and Experimental Morphology*, vol. 16, no. 3, pp. 381–390, 1966.
- 13.- A. I. Caplan, “Adult mesenchymal stem cells for tissue engineering versus regenerative medicine,” *Journal of Cellular Physiology*, vol. 213, no. 2, pp. 341–347, 2007.
- 14.- I. Linero and O. Chaparro, “Paracrine effect of mesenchymal stem cells derived from human adipose tissue in bone regeneration,” *PLoS One*, vol. 9, no. 9, article e107001, 2014.
- 15.- H. Saeed, M. Ahsan, Z. Saleem et al., “Mesenchymal stem cells (MSCs) as skeletal therapeutics - an update,” *Journal of Biomedical Science*, vol. 23, no. 1, p. 41, 2016.
- 16.- J. V. Korpershoek, T. S. de Windt, M. H. Hagmeijer, L. A. Vonk, and D. B. F. Saris, “Cell-based meniscus repair and regeneration: at the brink of clinical translation? A systematic review of preclinical studies,” *Orthopaedic Journal of Sports Medicine*, vol. 5, no. 2, article 232596711769013, 2017.
- 17.- X. Wang, Y. Wang, W. Gou, Q. Lu, J. Peng, and S. Lu, “Role of mesenchymal stem cells in bone regeneration and fracture repair: a review,” *International Orthopaedics*, vol. 37, no. 12, pp. 2491–2498, 2013.
- 18.- J. L. Spees, R. H. Lee, and C. A. Gregory, “Mechanisms of mesenchymal stem/stromal cell function,” *Stem Cell Research & Therapy*, vol. 7, no. 1, p. 125, 2016.
- 19.- X. Yuan, Y. Wei, A. Villasante et al., “Stem cell delivery in tissue-specific hydrogel enabled meniscal repair in an orthotopic rat model,” *Biomaterials*, vol. 132, pp. 59–71, 2017.
- 20.- Z. Z. Zhang, S. J. Wang, J. Y. Zhang et al., “3D-printed poly(ϵ -caprolactone) scaffold augmented with mesenchymal stem cells for total meniscal substitution: a 12- and 24-week animal study in a rabbit model,” *The American Journal of Sports Medicine*, vol. 45, no. 7, pp. 1497–1511, 2017.
- 21.- Y. Qi, G. Chen, and G. Feng, “Osteoarthritis prevention and meniscus regeneration induced by transplantation of mesenchymal stem cell sheet in a rat meniscal defect model,” *Experimental and Therapeutic Medicine*, vol. 12, no. 1, pp. 95–100, 2016.
- 22.- L. Moradi, M. Vasei, M. M. Dehghan, M. Majidi, S. Farzad Mohajeri, and S. Bonakdar, “Regeneration of meniscus tissue using adipose mesenchymal stem cells-chondrocytes co- culture on a hybrid scaffold: in vivo study,” *Biomaterials*, vol. 126, pp. 18–30, 2017.
- 23.- T. Toratani, J. Nakase, H. Numata et al., “Scaffold-free tissue- engineered allogenic adipose-derived stem cells promote meniscus healing,” *Arthroscopy*, vol. 33, no. 2, pp. 346–354, 2017.

COMPROMETIDOS CON LOS NUEVOS DESCUBRIMIENTOS MEDICOS
“Creemos en la aplicación ética de estas nuevas tecnologías, para mejorar o resolver problemas de salud”

- 24.- Y. Qi, Z. Yang, Q. Ding, T. Zhao, Z. Huang, and G. Feng, “Targeted transplantation of iron oxide-labeled, adipose-derived mesenchymal stem cells in promoting meniscus regeneration following a rabbit massive meniscal defect,” *Experimental and Therapeutic Medicine*, vol. 11, no. 2, pp. 458–466, 2016.
- 25.- D. Hatsushika, T. Muneta, T. Nakamura et al., “Repetitive allogeneic intraarticular injections of synovial mesenchymal stem cells promote meniscus regeneration in a porcine massive meniscus defect model,” *Osteoarthritis and Cartilage*, vol. 22, no. 7, pp. 941–950, 2014.
- 26.- Y. Nakagawa, T. Muneta, S. Kondo et al., “Synovial mesenchymal stem cells promote healing after meniscal repair in microminipigs,” *Osteoarthritis and Cartilage*, vol. 23, no. 6, pp. 1007–1017, 2015.
- 27.- Weimin Guo, Wenjing Xu, Zhenyong Wang, et al. Cell-Free Strategies for Repair and Regeneration of Meniscus Injuries through the Recruitment of Endogenous Stem/ Progenitor Cells. *Stem Cells International*, Volume 2018.
- 28.- N. Ozeki, T. Muneta, S. Matsuta et al., “Synovial mesenchymal stem cells promote meniscus regeneration augmented by an autologous Achilles tendon graft in a rat partial meniscus defect model,” *Stem Cells*, vol. 33, no. 6, pp. 1927–1938, 2015.
- 29.- S. Oda, S. Otsuki, Y. Kurokawa, Y. Hoshiyama, M. Nakajima, and M. Neo, “A new method for meniscus repair using type I collagen scaffold and infrapatellar fat pad,” *Journal of Biomaterials Applications*, vol. 29, no. 10, pp. 1439–1448, 2015.
- 30.- R. H. Koh, Y. Jin, B. J. Kang, and N. S. Hwang, “Chondrogenically primed tonsil-derived mesenchymal stem cells encapsulated in riboflavin-induced photocrosslinking collagen-hyaluronic acid hydrogel for meniscus tissue repairs,” *Acta Biomaterialia*, vol. 53, pp. 318–328, 2017.
- 31.- E. Bulgheroni, A. Grassi, M. Campagnolo, P. Bulgheroni, A. Mudhigere, and A. Gobbi, “Comparative study of collagen versus synthetic-based meniscal scaffolds in treating meniscal deficiency in young active population,” *Cartilage*, vol. 7, no. 1, pp. 29–38, 2016.
- 32.- K. R. Stone, W. G. Rodkey, R. Webber, L. McKinney, and J. R. Steadman, “Meniscal regeneration with copolymeric collagen scaffolds. In vitro and in vivo studies evaluated clinically, histologically, and biochemically,” *The American Journal of Sports Medicine*, vol. 20, no. 2, pp. 104–111, 1992.
- 33.- S. Zaffagnini, A. Grassi, G. M. Marcheggiani Muccioli et al., “Two-year clinical results of lateral collagen meniscus implant: a multicenter study,” *Arthroscopy*, vol. 31, no. 7, pp. 1269–1278, 2015.
- 34.- A. Leroy, P. Beaufils, B. Faivre, C. Steltzlen, P. Boisrenoult, and N. Pujol, “Actifit® polyurethane meniscal scaffold: MRI and functional outcomes after a minimum follow-up of 5 years,” *Orthopaedics & Traumatology, Surgery & Research*, vol. 103, no. 4, pp. 609–614, 2017.
- 35.- C. Baynat, C. Andro, J. P. Vincent et al., “Actifit synthetic meniscal substitute: experience with 18 patients in Brest, France,” *Orthopaedics & Traumatology, Surgery & Research*, vol. 100, no. 8, pp. S385–S389, 2014.
- 36.- F. Inchingolo, M. Tatullo, M. Marrelli et al., “Trial with platelet-rich fibrin and Bio-Oss used as grafting materials in the treatment of the severe maxillar bone atrophy: clinical and radiological evaluations,” *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, vol. 14, no. 12, pp. 1075–1084, 2010.

COMPROMETIDOS CON LOS NUEVOS DESCUBRIMIENTOS MEDICOS

“Creemos en la aplicación ética de estas nuevas tecnologías, para mejorar o resolver problemas de salud”

- 37.- D. M. Dohan Ehrenfest, I. Andia, M. A. Zumstein, C. Q. Zhang, N. R. Pinto, and T. Bielecki, “Classification of platelet concentrates (platelet-rich plasma-PRP, platelet-rich fibrin- PRF) for topical and infiltrative use in orthopedic and sports medicine: current consensus, clinical implications and perspectives,” *Muscles, Ligaments and Tendons Journal*, vol. 4, pp. 3–9, 2014.
- 38.- C. C. Wong, T. F. Kuo, T. L. Yang et al., “Platelet-rich fibrin facilitates rabbit meniscal repair by promoting meniscocytes proliferation, migration, and extracellular matrix synthesis,” *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 18, no. 8, 2017.
- 39.- S. C. Mordecai, N. Al-Hadithy, H. E. Ware, and C. M. Gupte, “Treatment of meniscal tears: an evidence based approach,” *World Journal of Orthopedics*, vol. 5, no. 3, pp. 233–241, 2014.
- 40.- A. Osawa, C. D. Harner, B. Gharaibeh et al., “The use of blood vessel-derived stem cells for meniscal regeneration and repair,” *Medicine and Science in Sports and Exercise*, vol. 45, no. 5, pp. 813–823, 2013.
- 41.- T. B. Kurth, F. Dell'accio, V. Crouch, A. Augello, P. T. Sharpe, and C. De Bari, “Functional mesenchymal stem cell niches in adult mouse knee joint synovium in vivo,” *Arthritis and Rheumatism*, vol. 63, no. 5, pp. 1289–1300, 2011.
- 42.- R. S. Decker, H. B. Um, N. A. Dymant et al., “Cell origin, volume and arrangement are drivers of articular cartilage formation, morphogenesis and response to injury in mouse limbs,” *Developmental Biology*, vol. 426, no. 1, pp. 56–68, 2017.
- 43.- W. Shen, J. Chen, T. Zhu et al., “Intra-articular injection of human meniscus stem/progenitor cells promotes meniscus regeneration and ameliorates osteoarthritis through stromal cell-derived factor-1/CXCR4-mediated homing,” *Stem Cells Translational Medicine*, vol. 3, no. 3, pp. 387–394, 2014.
- 44.- X. Yuan, G. M. Eng, D. E. Arkonac, P. H. G. Chao, and G. Vunjak-Novakovic, “Endothelial cells enhance the migration of bovine meniscus cells,” *Arthritis & Rheumatology*, vol. 67, no. 1, pp. 182–192, 2015.
- 45.- A. Narita, M. Takahara, D. Sato et al., “Biodegradable gelatin hydrogels incorporating fibroblast growth factor 2 promote healing of horizontal tears in rabbit meniscus,” *Arthroscopy*, vol. 28, no. 2, pp. 255–263, 2012.
- 46.- S. Zhang, T. Matsushita, R. Kuroda et al., “Local administration of simvastatin stimulates healing of an avascular meniscus in a rabbit model of a meniscal defect,” *The American Journal of Sports Medicine*, vol. 44, no. 7, pp. 1735–1743, 2016.
- 47.- A. L. McNulty, F. T. Moutos, J. B. Weinberg, and F. Guilak, “Enhanced integrative repair of the porcine meniscus in vitro by inhibition of interleukin-1 or tumor necrosis factor α ,” *Arthritis & Rheumatism*, vol. 56, no. 9, pp. 3033–3043, 2007.
- 48.- U. Freymann, S. Metzloff, J. P. Krüger et al., “Effect of human serum and 2 different types of platelet concentrates on human meniscus cell migration, proliferation, and matrix formation,” *Arthroscopy*, vol. 32, no. 6, pp. 1106–1116, 2016.
- 49.- D. J. Sanchez-Gonzalez, E. Mendez-Bolaina, and N. I. Trejo-Bahena, “Platelet-rich plasma peptides: key for regeneration,” *International Journal of Peptides*, vol. 2012, Article ID 532519, 10 pages, 2012.
- 50.- U. Freymann, L. Degrassi, J. P. Kruger, S. Metzloff, M. Endres, and W. Petersen, “Effect of

COMPROMETIDOS CON LOS NUEVOS DESCUBRIMIENTOS MEDICOS

“Creemos en la aplicación ética de estas nuevas tecnologías, para mejorar o resolver problemas de salud”

serum and platelet-rich plasma on human early or advanced degenerative meniscus cells,” *Connective Tissue Research*, vol. 58, no. 6, pp. 509–519, 2017.

51.- K. R. Robinson and M. A. Messerli, “Left/right, up/down: the role of endogenous electrical fields as directional signals in development, repair and invasion,” *BioEssays*, vol. 25, no. 8, pp. 759–766, 2003.

52.- B. Baker, R. O. Becker, and J. Spadaro, “A study of electro-chemical enhancement of articular cartilage repair,” *Clinical Orthopaedics and Related Research*, vol. 102, pp. 251–267, 1974.

53.- B. Baker, J. Spadaro, A. Marino, and R. O. Becker, “Electrical stimulation of articular cartilage regeneration,” *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 238, pp. 491–499, 1974.

54.- X. Yuan, D. E. Arkonac, P. H. Chao, and G. Vunjak-Novakovic, “Electrical stimulation enhances cell migration and integrative repair in the meniscus,” *Scientific Reports*, vol. 4, no. 1, p. 3674, 2014.

55.- J. E. Reing, L. Zhang, J. Myers-Irvin et al., “Degradation products of extracellular matrix affect cell migration and proliferation,” *Tissue Engineering Part A*, vol. 15, no. 3, pp. 605–614, 2009.