

Potencial regenerativo das células-tronco na reparação de cartilagem articular

Regenerative potential of stem cells in articular cartilage repair

Potencial regenerativo de las células madre en la reparación del cartílago articular

Tailane Abling Sartori¹, Fernanda Alves Volkman¹, Júlia Nicolini Borghetti², Luiz Eduardo da Costa Góes³, Manuela Ritterbusch Quaini², Pedro Henrique Gomes Bigolin², Rafaela Cabeda¹, Raquel Ottoni⁴, Vinícius Pascoetti², Gabriel Cabeda Spalding Alves⁵.

RESUMO

Objetivo: Analisar o potencial regenerativo da cartilagem articular por meio da engenharia tecidual, com ênfase na utilização de células-tronco mesenquimais (CTMs) e biomateriais. **Revisão bibliográfica:** A literatura destaca que as CTMs possuem alta plasticidade e capacidade de diferenciação condrogênica, sendo promissoras para a regeneração da cartilagem hialina. Estudos demonstram que o microambiente, o uso de scaffolds biocompatíveis e o cultivo em biorreatores favorecem a viabilidade e a funcionalidade celular. Técnicas como o uso de hidrogéis, colágeno tipo II e cultura em hipóxia também contribuem para uma resposta condrogênica mais eficiente. A aplicação clínica, no entanto, ainda enfrenta desafios, como o controle da resposta inflamatória e a estabilidade fenotípica das células. Revisões e experimentos com modelos animais e humanos apontam avanços na engenharia de tecidos, mas reforçam a necessidade de padronização metodológica. **Considerações finais:** Considera-se que a terapia com CTMs associada a biomateriais representa uma abordagem promissora para o reparo da cartilagem articular, embora sejam necessários mais estudos clínicos para garantir sua eficácia e segurança a longo prazo.

Palavras-chave: Cartilagem, Reparação, Células tronco.

ABSTRACT

Objective: To analyze the regenerative potential of articular cartilage through tissue engineering, with an emphasis on the use of mesenchymal stem cells (MSCs) and biomaterials. **Literature review:** The literature highlights that MSCs possess high plasticity and chondrogenic differentiation capacity, making them promising for the regeneration of hyaline cartilage. Studies show that the microenvironment, the use of biocompatible scaffolds, and cultivation in bioreactors favor cell viability and functionality. Techniques such as the use of hydrogels, type II collagen, and hypoxic culture also contribute to a more efficient chondrogenic response. However, clinical application still faces challenges, such as controlling the inflammatory response and maintaining phenotypic stability of the cells. Reviews and experiments in animal and human models show advances in tissue engineering, but emphasize the need for methodological standardization. **Final considerations:** Therapy using MSCs combined with biomaterials is considered a promising approach for articular cartilage repair, although further clinical studies are needed to ensure its long-term efficacy and safety.

Keywords: Cartilage, Repair, Stem cells.

RESUMEN

Objetivo: Analizar el potencial regenerativo del cartílago articular mediante la ingeniería de tejidos, con énfasis en el uso de células madre mesenquimales (CMM) y biomateriales. **Revisión bibliográfica:** La

¹ ATITUS Educação, Passo Fundo - RS.

² Universidade de Passo Fundo (UPF), Passo Fundo - RS.

³ Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre - RS.

⁴ Universidade do Vale do Rio dos Sinos (UNISINOS), São Leopoldo - RS.

⁵ Hospital Divina Providência, Porto Alegre - RS.

literatura destaca que las CMM poseen alta plasticidad y capacidad de diferenciación condrogénica, siendo prometedoras para la regeneración del cartílago hialino. Los estudios demuestran que el microambiente, el uso de andamios biocompatibles y el cultivo en biorreactores favorecen la viabilidad y funcionalidad celular. Técnicas como el uso de hidrogeles, colágeno tipo II y cultivo en hipoxia también contribuyen a una respuesta condrogénica más eficaz. Sin embargo, la aplicación clínica todavía enfrenta desafíos, como el control de la respuesta inflamatoria y la estabilidad fenotípica de las células. Revisiones y experimentos en modelos animales y humanos evidencian avances en la ingeniería de tejidos, pero refuerzan la necesidad de estandarización metodológica. **Consideraciones finales:** Se considera que la terapia con CMM asociada a biomateriales representa un enfoque prometedor para la reparación del cartílago articular, aunque se requieren más estudios clínicos para garantizar su eficacia y seguridad a largo plazo.

Palabras clave: Cartílago, Reparación, Células madre.

INTRODUÇÃO

A cartilagem hialina é um tecido especializado presente nas superfícies articulares, caracterizado por sua natureza aneural, avascular, alinfática e hipocelular. Sua estrutura é composta predominantemente por matriz extracelular, na qual os condrócitos se dispõem de forma isolada ou em grupos clonais. Esses condrócitos são responsáveis pela produção de componentes essenciais da matriz cartilaginosa, como colágeno, glicoproteínas e proteoglicanas, e apresentam metabolismo lento devido à escassez celular e à baixa vascularização do tecido (CRUZ IMB, et al., 2017).

A formação da cartilagem tem início a partir de células totipotentes derivadas do mesoderma, as quais se diferenciam em células mesenquimais e, posteriormente, em condroblastos, que são os responsáveis pela síntese da matriz extracelular inicial. Com a maturação, essas células transformam-se em condrócitos, regulando a renovação e manutenção da matriz (HUANG J, et al., 2022).

A limitada capacidade regenerativa da cartilagem articular, consequência direta de sua hipocelularidade e ausência de vascularização, torna as lesões articulares um desafio clínico. Nesse contexto, o uso de terapias celulares, especialmente baseadas em células-tronco, vem ganhando destaque como alternativa promissora na regeneração da cartilagem hialina, com o objetivo de restaurar a função articular de maneira eficiente e duradoura (ZAKRZEWSKI W, 2019; GARCIA LFM, et al., 2017).

As células-tronco são caracterizadas por sua capacidade de autorrenovação e diferenciação em múltiplas linhagens celulares, inclusive condrogênicas. Elas podem ser classificadas em embrionárias, adultas e pluripotentes induzidas (iPSCs). As células-tronco embrionárias possuem ampla plasticidade, mas enfrentam restrições éticas e risco de formação de teratomas. Já as células-tronco adultas, como as mesenquimais (MSCs), são obtidas de diversas fontes, como medula óssea, tecido adiposo e membrana sinovial, e apresentam reconhecido potencial condrogênico (MARTINS MA, 2022; MURPHY JM, 2013; TAKAHASHI K, 2007).

Entre as fontes de MSCs, destacam-se a medula óssea, o tecido adiposo, o cordão umbilical e a membrana sinovial. As MSCs da medula óssea foram as primeiras utilizadas clinicamente na regeneração da cartilagem, mas sua coleta é invasiva e seu rendimento diminui com o envelhecimento. As MSCs do tecido adiposo, por outro lado, são mais acessíveis e apresentam bom potencial de diferenciação. Células da geleia de Wharton, do cordão umbilical, e da membrana sinovial também demonstram alta eficiência em estudos comparativos, com destaque para a capacidade condrogênica das MSCs sinoviais (STREM BM, 2005; WEISS ML, 2008; DE BARI C, 2008).

Os mecanismos que regulam a regeneração da cartilagem envolvem não apenas a diferenciação celular das MSCs, mas também a interação com o microambiente tecidual. A matriz extracelular exerce papel fundamental na sinalização e na modulação das funções celulares. Os principais processos envolvidos na regeneração incluem proliferação, motilidade, adesão, apoptose e interações bioquímicas. A manipulação dessas vias representa um avanço na engenharia tecidual voltada à reparação articular (KORPERSHOEK JV, et al., 2023). Além da capacidade de diferenciação, as MSCs também apresentam propriedades imunomoduladoras e anti-inflamatórias.

Por meio da secreção de citocinas, vesículas extracelulares e enzimas reguladoras, essas células promovem a modulação da resposta imune, favorecendo um ambiente propício à regeneração. Destaca-se, ainda, sua ação na polarização de macrófagos, inibição de células T e NK, e promoção de respostas anti-inflamatórias via secreção de microRNAs e prostaglandinas (BORNERT, et al., 2015). Diante do crescente interesse na aplicação das células-tronco mesenquimais na regeneração da cartilagem articular, este estudo tem como objetivo analisar, por meio de revisão bibliográfica, os mecanismos pelos quais essas células atuam na reparação do tecido cartilaginoso, com ênfase em sua capacidade de diferenciação, propriedades imunomoduladoras e interações com o microambiente tecidual.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A relação entre células-tronco e a cartilagem

A cartilagem hialina é uma estrutura aneural, avascular, alinfática e hipocelular. Os gases e nutrientes difundem-se a partir dos vasos do tecido conjuntivo adjacente ou do líquido sinovial das articulações. Os condrócitos, células residentes do tecido cartilaginoso, correspondem a 5% a 10% do volume total da cartilagem e apresentam metabolismo lento, reflexo da baixa proporção celular em relação ao volume da matriz. A cartilagem articular apresenta abundante matriz extracelular, onde os condrócitos se distribuem isoladamente ou em grupos clonais, formando pequenas colônias celulares. Esses condrócitos são responsáveis pela síntese dos componentes da matriz cartilaginosa, como colágeno, glicoproteínas e proteoglicanas.

São consideradas células metabolicamente ativas, pois seu citoplasma contém estruturas anabólicas como o complexo de Golgi e os retículos endoplasmáticos, essenciais para a produção de macromoléculas da matriz (CRUZ IMB, et al., 2017). O processo de formação da cartilagem tem origem em células totipotentes derivadas do mesoderma, o folheto embrionário intermediário. As células mesenquimais diferenciam-se em condroblastos, iniciando a produção da matriz sinovial. Com o amadurecimento, tornam-se condrócitos e passam a regular de forma equilibrada a renovação da matriz. Essas células mesenquimais originárias do mesoderma também podem seguir caminhos de diferenciação voltados para a formação de articulações, tecidos conjuntivo e muscular, além de células sanguíneas e vasculares (HUANG J, et al., 2022).

Devido à sua natureza avascular, aneural e hipocelular, a cartilagem articular possui capacidade regenerativa limitada frente a lesões traumáticas ou degenerativas. Nesse cenário, terapias celulares baseadas em células-tronco surgem como estratégias promissoras para promover a regeneração da cartilagem hialina, restaurando a função articular. As células-tronco são células indiferenciadas, dotadas de autorrenovação e capacidade de diferenciação em diversas linhagens, incluindo condrócitos. Elas são classificadas em três categorias principais: embrionárias, adultas e pluripotentes induzidas (ZAKRZEWSKI W, 2019).

As células-tronco embrionárias, derivadas da massa celular interna do blastocisto, são pluripotentes e capazes de originar praticamente todos os tipos celulares do organismo. Contudo, seu uso clínico ainda é restrito por questões éticas e pelo risco de formação de teratomas. Já as células-tronco adultas, como as mesenquimais, são multipotentes, podendo ser obtidas da medula óssea, tecido adiposo e membrana sinovial, com comprovada capacidade de diferenciação condrogênica. As células-tronco pluripotentes induzidas, obtidas por reprogramação de células somáticas adultas, aliam a pluripotência das ESCs a um menor risco ético e imunológico, constituindo um dos maiores avanços da medicina regenerativa (MARTINS MA, 2022).

Diversas fontes de células-tronco vêm sendo investigadas com foco na regeneração articular. Entre elas, destacam-se a medula óssea, o tecido adiposo, o cordão umbilical e a membrana sinovial. As MSCs da medula óssea foram as primeiras aplicadas clinicamente na reparação da cartilagem, com alta capacidade condrogênica e propriedades imunomoduladoras. No entanto, sua coleta é invasiva, e o rendimento celular diminui com o envelhecimento do doador. Por sua vez, as MSCs derivadas do tecido adiposo (ADSCs) são obtidas por lipoaspiração, mantendo bom potencial de diferenciação em condrócitos, além de serem

abundantes no organismo (MURPHY JM, 2013). O cordão umbilical, especialmente a geleia de Wharton, representa outra fonte promissora, com células de alta taxa proliferativa, baixo risco imunológico e viabilidade em terapias alogênicas, ampliando suas aplicações clínicas.

A membrana sinovial, por sua vez, fornece células com elevada capacidade condrogênica e menor propensão à ossificação, sendo considerada uma das fontes mais eficazes na regeneração da cartilagem articular, conforme evidenciado em estudos comparativos com outras origens celulares. Com os avanços da engenharia tecidual, essas células-tronco podem ser associadas a scaffolds biocompatíveis e fatores de crescimento, gerando um microambiente propício à regeneração da cartilagem hialina com propriedades estruturais e funcionais similares às do tecido nativo (ZAKRZEWSKI W, 2019).

Mecanismos de regeneração

A cartilagem articular é caracterizada por uma matriz extracelular abundante, onde condrócitos isolados ou agrupados em clones celulares são responsáveis pela síntese de componentes como colágeno, glicoproteínas e proteoglicanos. A nutrição desse tecido varia conforme sua localização: cartilagens com pericôndrio recebem aporte nutricional via capilares presentes nesse tecido conjuntivo, o qual também abriga células-tronco mesenquimais adultas denominadas condroblastos (AMORIN B, et al., 2012). Já nas articulações móveis, desprovidas de pericôndrio, a nutrição ocorre por difusão a partir do líquido sinovial — um ultrafiltrado plasmático enriquecido com ácido hialurônico e proteínas de alto peso molecular. A escassez de células e a alta densidade de colágeno dificultam a regeneração tecidual, favorecendo a cronicidade de lesões articulares recorrentes (BORNER T, et al., 2015).

A compreensão do papel das células-tronco mesenquimais (CTMs) na regeneração da cartilagem envolve a consideração não apenas da indução da diferenciação celular, mas também da influência do microambiente tecidual, especialmente da matriz extracelular, cuja composição é determinante para a homeostase e regeneração. A diferenciação celular em tecidos e órgãos, bem como o processo regenerativo, são mediados por cinco mecanismos fundamentais: proliferação celular (mitose), interações bioquímico-moleculares, motilidade celular, adesão e apoptose. Esses processos representam alvos estratégicos para a manipulação de CTMs com fins terapêuticos, especialmente na engenharia tecidual voltada à regeneração da cartilagem articular (KORPERSHOEK JV, et al., 2023).

As MSCs apresentam propriedades imunomoduladoras e anti-inflamatórias significativas, aumentando seu potencial terapêutico no tratamento de doenças degenerativas como a osteoartrite. Elas modulam a resposta imune por meio da secreção de citocinas, fatores de crescimento e vesículas extracelulares, criando um microambiente favorável à regeneração tecidual. Sua ação imunossupressora, mediada pela expressão de Antígeno Leucocitário Humano G, inibe a proliferação de células mononucleares e citocinas inflamatórias, além de suprimir a ativação de células T e natural killer, reduzindo inflamação e dano tecidual (LEE DH, et al., 2022).

Em paralelo, as MSCs também promovem a diferenciação de macrófagos do tipo M1 para M2, favorecem respostas anti-inflamatórias e secretam fatores como prostaglandina E2, quimiocinas e microRNAs, que regulam a função e migração de células imunes. Esses efeitos não apenas aliviam os sintomas da osteoartrite, mas também contribuem para a reparação da cartilagem, tornando as MSCs candidatas promissoras em terapias regenerativas para distúrbios articulares (ZAKRZEWSKI W, 2019).

Outrossim, a sinalização parácrina é um dos principais mecanismos pelos quais as MSCs promovem a regeneração da cartilagem, atuando principalmente por meio da secreção de moléculas bioativas — como fatores de crescimento, citocinas e vesículas extracelulares — que influenciam as células vizinhas no microambiente tecidual.

Esses fatores estimulam a proliferação de condrócitos e a produção de componentes essenciais da matriz extracelular, como colágeno e proteoglicanos, fundamentais para a reparação da cartilagem. Já nos processos inflamatórios, as MSCs secretam citocinas que atraem células imunológicas, enquanto produzem enzimas imunossupressoras como a sintase de óxido nítrico induzível e a indoleamina 2,3-dioxigenase, que inibem a atividade de células T (WU KC, et al., 2024).

Nesse sentido, é ressaltada a importância da glicose para a sobrevivência e função das MSCs no ambiente parácrino, sendo sua privação mais prejudicial do que a falta de oxigênio. Em condições quase anóxicas, as MSCs dependem da glicólise anaeróbica e possuem reservas limitadas de glicose. Além disso, a glicose não apenas promove a sobrevivência das MSCs, como também aumenta seu potencial angiogênico.

Estratégias desenvolvidas por pesquisadores como “scaffolds” (estruturas) liberadores de glicose e hidrogéis nutritivos controlados por enzimas demonstraram melhora na viabilidade e função parácrina das MSCs *in vitro* e *in vivo*. Esses efeitos em conjunto contribuem para a proteção da cartilagem existente e a criação de condições ideais para a reparação das articulações, especialmente nas terapias com MSCs voltadas à osteoartrite e à degeneração da cartilagem (VOHRA M e ARORA SK., 2023).

Avanços e perspectivas futuras

A cartilagem articular, por sua natureza avascular e baixa densidade celular, apresenta capacidade regenerativa limitada. Diante disso, estratégias de medicina regenerativa, especialmente aquelas envolvendo células-tronco mesenquimais, vêm ganhando destaque na tentativa de restaurar o tecido cartilaginoso lesado. Uma das abordagens mais investigadas atualmente envolve o uso de scaffolds tridimensionais compostos por biomateriais biocompatíveis, os quais atuam como arcabouços que sustentam a adesão, proliferação e diferenciação celular. Tais estruturas, ao replicarem o microambiente nativo da cartilagem, favorecem a formação de matriz extracelular condrogênica, o que foi amplamente demonstrado em estudos recentes (PERS Y, et al., 2016; MAKRIS E., 2023).

No campo da engenharia de tecidos, os biorreatores representam um avanço significativo na construção de enxertos de cartilagem com características funcionais superiores. Esses sistemas permitem o cultivo celular em condições controladas de pressão, oxigenação e estímulos mecânicos, simulando o ambiente fisiológico intra-articular. Investigações com o uso de biorreatores revelaram aumento na produção de colágeno tipo II e glicosaminoglicanos, além de uma organização mais semelhante à cartilagem hialina nativa, quando comparada ao cultivo estático tradicional. Esses achados reforçam o potencial dessas tecnologias para melhorar a qualidade do tecido regenerado e ampliar a aplicabilidade clínica dessas terapias (CARVALHO A, et al., 2020).

Além do suporte tridimensional e dos estímulos biomecânicos, o fornecimento de sinais bioquímicos adequados é essencial para guiar a diferenciação das CTMs em condrócitos funcionais. Nesse contexto, a combinação com fatores de crescimento, como o TGF- β (fator de crescimento transformador beta) e o IGF-1 (fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1), tem se mostrado promissora. O TGF- β estimula a expressão de genes condrogênicos e a deposição de matriz cartilaginosa, enquanto o IGF-1 favorece a sobrevivência celular e a produção de componentes da matriz extracelular. A ação sinérgica desses fatores, quando aplicada em sistemas com scaffolds e CTMs, potencializa a regeneração do tecido cartilaginoso em diferentes modelos experimentais (BARRY F, et al., 2013).

Estudos *in vitro* e em modelos animais corroboram a eficácia dessa abordagem multifatorial. Ensaios em roedores e outras espécies demonstraram que a aplicação de CTMs em conjunto com biomateriais e fatores de crescimento promoveu melhoria morfológica do tecido cartilaginoso, alívio da dor e restauração da função articular. Também se observaram reduções em marcadores inflamatórios, sugerindo um efeito imunomodulador adicional das CTMs. Esses resultados indicam que tais estratégias não apenas favorecem a reparação anatômica da cartilagem, mas também contribuem para o controle da inflamação intra-articular (ZHOU Y, et al., 2020).

Apesar dos avanços promissores observados em estudos experimentais e ensaios clínicos iniciais, a implementação das terapias com CTMs na prática clínica ainda requer avaliações rigorosas quanto à sua segurança e eficácia em longo prazo. A maioria dos estudos publicados até o momento apresenta acompanhamento limitado, frequentemente inferior a dois anos, o que dificulta conclusões definitivas sobre a durabilidade do tecido regenerado. Ainda não está completamente esclarecido se o novo tecido formado mantém as propriedades biomecânicas e estruturais da cartilagem hialina nativa ao longo do tempo. Há também relatos de degradação progressiva do enxerto e recorrência dos sintomas articulares após melhora

inicial, indicando a necessidade de estudos clínicos com maior número de participantes e seguimento prolongado (PERS Y, et al., 2016).

Outro desafio importante para a consolidação dessas abordagens está relacionado à falta de padronização nos protocolos utilizados, tanto em pesquisas quanto na prática clínica. Observa-se grande heterogeneidade nos métodos de isolamento, expansão e caracterização das CTMs, assim como nos tipos de scaffolds empregados, nas doses celulares aplicadas e nas vias de administração. Essa variabilidade compromete a reprodutibilidade dos resultados e dificulta a comparação entre os estudos. Para viabilizar a adoção segura e eficaz dessas terapias, é imprescindível o desenvolvimento de diretrizes técnicas claras e padronizadas, com critérios mínimos para a qualidade celular, a composição dos biomateriais e os desfechos clínicos esperados. Além disso, a incorporação de sistemas de controle de qualidade em tempo real — capazes de verificar a viabilidade celular, o potencial condrogênico e a ausência de contaminações antes da aplicação — representa um passo fundamental rumo à aplicação clínica em larga escala (BARRY F, et al., 2013).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto, conclui-se que as células-tronco mesenquimais representam uma alternativa terapêutica inovadora e altamente promissora para a regeneração da cartilagem articular, em virtude de sua capacidade de diferenciação condrogênica, modulação do sistema imune e atuação no microambiente tecidual por meio de sinais parácrinos. A combinação dessas propriedades permite não apenas a reparação estrutural do tecido cartilaginoso, mas também a promoção da homeostase local e a atenuação de processos inflamatórios crônicos, comuns em doenças articulares. Ainda que os resultados obtidos em modelos experimentais sejam encorajadores, a aplicação clínica segura e eficaz dessa abordagem depende da superação de obstáculos técnicos, como a padronização dos protocolos de isolamento e cultivo celular, o controle da resposta inflamatória e a manutenção de um fenótipo estável. Assim, o cenário atual aponta para um campo em plena expansão, que exige esforços contínuos de pesquisa e desenvolvimento para transformar esse potencial biotecnológico em soluções terapêuticas concretas e acessíveis na prática médica.

REFERÊNCIAS

1. AMORIN B, et al. Mesenchymal stem cells – Characterization, cultivation, immunological properties, and clinical applications. 2012; 32(1): 71–81.
2. BARRY F. Mesenchymal stem cells in joint disease and repair. *Nature Reviews Rheumatology*, 2013; 9: 584–594.
3. BORNER T, et al. Hypoxic culture of bone marrow-derived mesenchymal stromal stem cells differentially enhances in vitro chondrogenesis within cell-seeded collagen and hyaluronic acid porous scaffolds. 2015; 6(84): 1–17.
4. CARVALHO A. Use of bioreactors in cartilage tissue engineering: a systematic review. *Tissue Engineering Part B: Reviews*, 2020; 26: 507–515.
5. CRUZ IBM. Potencial regenerativo do tecido cartilaginoso por células-tronco mesenquimais: atualização, limitações e desafios. *Revista Brasileira de Ortopedia*, 2017; 52: 2–10.
6. DE BARI C, et al. Human periosteum-derived cells maintain phenotypic stability and chondrogenic potential throughout expansion regardless of donor age. *Arthritis & Rheumatism*, 2008; 58: 138–150.
7. GARCIA LFM, et al. Potencial regenerativo do tecido cartilaginoso por células-tronco mesenquimais: atualização, limitações e desafios. *Revista Brasileira de Ortopedia*, 2017; 52(1): 2–10.
8. HUANG J, et al. Modification of mesenchymal stem cells for cartilage-targeted therapy. *Journal of translational medicine*, 2022; 20(1): 515.
9. KORPERSHOEK JV, et al. Isolation of Chondrons from Hyaline Cartilage. 2023; 2598: 21–7.
10. LEE DH, et al. Cartilage regeneration using human umbilical cord blood derived mesenchymal stem cells: A systematic review and meta-analysis. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 2022; 58(12): 1801.
11. MAKRIS E. Repair and tissue engineering techniques for articular cartilage. *Nature Reviews Rheumatology*, 2023; 11: 21–34.
12. MARTINS MA, et al. Células-tronco embrionárias: aplicações, desafios e perspectivas para uso clínico. *Revista Brasileira de Biociências*, 2022; 20: 1–10.
13. MURPHY JM, et al. Mesenchymal stem cells: environmentally responsive therapeutics for regenerative medicine. *Experimental & Molecular Medicine*, 2013; 45: 54.

14. PERS Y. Mesenchymal stem cells for the management of inflammation in osteoarthritis: state of the art and perspectives. *Osteoarthritis and Cartilage*, 2016; 23: 2027–2035.
15. STREM BM, et al. Multipotential differentiation of adipose tissue-derived stem cells. *Keio Journal of Medicine*, 2005; 54: 132–141.
16. TAKAHASHI K, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell*, 2007; 131: 861–872.
17. VOHRA M e ARORA SK. Mesenchymal stem cells—the master immunomodulators. *Exploration of immunology*, 2023: 104–122.
18. WEISS ML, et al. Human umbilical cord matrix stem cells: preliminary characterization and effect of transplantation in a rodent model of Parkinson's disease. *Stem Cells*, 2008; 24: 781–792.
19. WU KC, et al. Mesenchymal stromal cells for aging cartilage regeneration: A review. *International Journal of Molecular Sciences*, 2024; 25: 12911.
20. ZAKRZEWSKI W, et al. Stem cells: past, present, and future. *Stem Cell Research & Therapy*, 2019; 10: 68.
21. ZHOU Y. In vivo regeneration of large cartilage defects using mesenchymal stem cells seeded on a novel fibrous scaffold. *Tissue Engineering Part A*, 2020; 26: 471–482.