

“TRATAMIENTO DE SECUELAS TARDÍAS DE CICATRICES EN QUEMADURAS UTILIZANDO LA FRACCIÓN DEL ESTROMA VASCULAR (FEV) DERIVADAS DEL TEJIDO ADIPOSO A PARTIR DE LIPOASPIRADOS HUMANOS”. TRABAJO DE INVESTIGACION EXPERIMENTAL

“TREATMENT OF LATE SEQUELS OF SCARS IN BURNS USING THE FRACTION OF THE VASCULAR STROMA (FEV) DERIVED FROM THE ADIPOSE TISSUE FROM HUMAN LIPOASPIRATES”. EXPERIMENTAL INVESTIGATION

Dr. Bruno Balmelli Forno¹, Dr. Derliz Alban Mussi Martínez², Dr. José Rodrigo Canese López², Dr. José Hernando Sandoval Pérez³, Lic. María Daniela Ibarra Lovera⁴

RESUMEN

Objetivo: Demostrar los efectos funcionales y estéticos de la aplicación de la fracción vascular del estroma derivadas de tejido adiposo autólogo para el tratamiento de secuelas tardías de quemaduras.

Materiales y métodos: Estudio analítico, experimental tipo ensayo no controlado con pacientes que presentaban cicatrices por quemaduras, se realizaron mediciones con escalas y microscopía óptica para la evaluación de las características de la cicatriz antes y a los 6 meses del procedimiento.

Resultados: No hubo complicaciones locales o sistémicas con respecto al procedimiento y se encontraron mejorías con respecto a las escalas de evaluación y a la microscopía óptica. Por lo que benefician de manera notable la evolución de las lesiones, tanto estética como sintomáticamente y en la capacidad funcional así como en la angiogénesis.

Conclusión: La remodelación de las cicatrices utilizando fracción derivadas de tejido adiposo del estroma vascular (SVF) puede plantearse como una alternativa en el manejo conjunto o aislado de las cicatrices por quemaduras con nula morbilidad para el paciente.

Palabras clave: lipoaspiración, cicatrices por quemaduras, fracción derivadas de tejido adiposo del estroma vascular (SVF).

ABSTRACT

Objective: Demonstrate the functional and aesthetic effects of the application of the derived stromal vascular fraction of autologous adipose tissue for the treatment of sequelae of burns.

Materials and methods: Study analytical, experimental essay not controlled with patients who had scars from burns, measurements with scales and optical microscopy for the evaluation of the characteristics of the scar before and 6 months after the procedure.

Results: There were no local or systemic complications with respect

to the procedure and found improvements with respect to the scales of assessment and optical microscopy. For what benefit in a remarkable way the evolution of the lesions, both aesthetic and symptomatically and in the functional capacity as well as angiogenesis.

Conclusion: The remodeling of the scars using fraction derived from adipose tissue of the vascular stroma (SVF) could be used as an alternative in the joint management or isolated from burn scars with no morbidity for the patient.

Keywords: liposuction, scars, burns, fraction derived from adipose tissue of the vascular stroma (SVF).

INTRODUCCIÓN

Las fibrosis derivadas de cicatrices por quemaduras siguen siendo un reto en la medicina plástica reconstructiva no sólo por el aspecto estético sino también por las contracturas finales que pueden afectar la función de algún miembro. Los estudios histológicos de injertos de grasa han documentado cambios en la textura y apariencia con signos de regeneración que se caracterizan por la neovascularización, aumento del contenido de colágeno, y la hiperplasia cutánea⁽¹⁻³⁾. Esto se traduce en una mejor flexibilidad, color y textura con una mejoría en futuras contracciones.

Sin embargo, el espacio subcutáneo en una lesión por quemadura constituye un ambiente hostil para un injerto de grasa, a menudo esto compromete de último el resultado clínico. Por lo tanto, una estrategia óptima sería la de introducir

1. Cirujano Plástico. Miembro de la SPACPRE. Director del Hospital CENQUER-Ministerio de Salud Pública. Paraguay
2. Sociedad Paraguaya de Cirugía Plástica, Reconstructiva y Estética (SPACPRE). Paraguay
3. Residente 2º año de Cirugía Plástica. Unidad de Cirugía Plástica. Hospital de Clínicas y Centro Nacional De Quemaduras y Cirugías Reconstructivas (CENQUER). Paraguay
4. Lic. en Instrumentación Quirúrgica – Centro Nacional De Quemaduras y Cirugías Reconstructivas (CENQUER). Paraguay

Autor correspondiente: Dr. José Sandoval. Correo electrónico: sandovalperez@hotmail.com.

Artículo recibido: 22.11.17. Artículo aceptado: 23.12.17

Autofinanciado por los autores. Los autores no declaran ningún conflicto de interés.

en el espacio subcutáneo los elementos capaces de inducir la formación de nuevos vasos sanguíneos mientras se asegura la restauración del volumen y regeneración de tejidos.

Las células madre mesenquimáticas (MSC) constituyen una población de células presente en todos los tejidos, incluyendo la grasa, organizada en el espacio perivascular⁽⁴⁻⁷⁾. Como parte de sus actividades tróficas⁽⁸⁾, que producen factores angiogénicos tales como VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular) y HGH (factor de crecimiento de hepatocitos), postulados en la supervivencia de los injertos^(9,10).

Hoy en día existen varias tecnologías que permiten el procesamiento de la grasa con el fin de obtener la fracción vascular del estroma (SVF), que constituye el componente celular, donde se incluyen las MSC y otros tipos de células.

MATERIALES Y MÉTODO

Estudio analítico, experimental tipo ensayo no controlado o estudio de intervención.

Utilizamos un total de 4 pacientes con cicatrices por quemaduras que consultaron previamente en el Centro Nacional de Quemaduras y Cirugía Reconstructivas (CENQUER). Las muestras de tejido adiposo humano fueron procedentes de liposucciones con zonas donantes en abdomen, flancos y cara interna de los muslos, principalmente.

Todas las pacientes fueron mujeres que mediante consentimiento informado permitieron la utilización de estas muestras con propósito de investigación.

La recogida del tejido adiposo se realizó mediante aspiración utilizando el dispositivo de jeringas de succión y cánulas de punta roma tipo mercedes de 4 y 3 mm de diámetro, previa infiltración de la zona donante mediante solución salina fisiológica y adrenalina.

Para el aislamiento de la FEV utilizamos un dispositivo médico cerrado (GID SVF-1) (Figura 1) que permite la recogida directa del lipoaspirado desde la cánula de liposucción, así como el procesamiento del mismo de forma rápida y sencilla (The GID Group Inc, Colorado, EE.UU.).

El procedimiento empleado, de forma resumida, fue el siguiente:

- Tres lavados consecutivos del tejido adiposo utilizando solución Ringer Lactado suplementada con antibióticos y heparina.
- Digestión enzimática durante 40 minutos a 37 °C en agitación utilizando el reactivo GIDzyme-2 (The GID Group Inc, Colorado, EE.UU.)
- Inactivación del enzima mediante albúmina humana al 2,5% y centrifugación a 800 G durante 10 minutos para obtener el pellet celular (tejido comprimido) que contiene la FVE (Figura 2).
- Este pellet se resuspendió en 20 ml de Ringer Lactato mediante una aguja espinal de 14 G (Abbot) y la suspensión celular obtenida se analizó y se inyectó en las cicatrices por quemaduras.

Para la selección de la muestra utilizamos los siguientes criterios de inclusión:

- Pacientes de cualquier edad con cicatrices postquemadura de 3° grado.
- Antigüedad de la lesión superior o igual a 2 años.

Los criterios de exclusión empleados fueron los siguientes:

- Pacientes embarazadas o en periodo de lactancia.

- Antecedentes de ingesta de retinoides orales demenos de 6 meses.
- Infecciones activas o lesiones sospechosas de malignidad.
- Pacientes que se encontraranrecibiendo otro tratamiento para la remodelación de la cicatriz.

CRITERIOS DE EVALUACIÓN

Durante la primera consulta procedimos a la evaluación general del paciente y completamos la historia clínica y el consentimiento informado. Tomamos nota de la información médica y de los antecedentes aportados en la historia clínica previa. Todos los pacientes fueron fotografiados con cámara digital en el preoperatorio y a los 6 meses. Para la obtención de los datos pre y postoperatorios utilizamos 2 escalas que permitieron la evaluación de las características de la cicatriz. La primera fue la Escala de Vancouver para cicatrices (*Vancouver Scar Assessment / VSS*)⁽⁵⁾, que categoriza las diferentes características valorables en una cicatriz:pigmentación, vascularización, flexibilidad y altura/grosor. Estos parámetros se expresaron sobre untotal de 13 puntos. La evaluación de la pigmentación y de la vascularización se realizó por observación; para la flexibilidad mediante digitopresión del área examinada y para la altura /grosor con una reglamilimétrica, durante la primera visita del paciente y tras 6 meses desde el tratamiento. Dado que en la escala de Vancouver no se evalúa la percepción del paciente con respecto a sus cicatrices, y esto representa un punto muy importante a tener en cuenta, utilizamos la tabla de percepción del paciente presente en la Escala del Observador y Paciente para Evaluación de Cicatrices (*Patient and Observer Scar AssessmentScale/ POSAS*), que permite evaluar sobre una medida numérica y de manera subjetiva los síntomas relativos a dolor, picor, color, rigidez, espesor y alivio⁽³⁾. Los datos en dicha escala se obtuvieron tras interrogatorio alpaciente por parte de los observadores con una puntuación mínima del 1(mejor posible) al 10 (peor posible), completando simultáneamente la ficha escrita de cada paciente para cada parámetro. También se tomaron muestras de tejido cicatricial antes de iniciar eltratamiento y tras 6 meses desde la inyección y fueron evaluados a la microscopía óptica.

RESULTADOS

La muestra estudiada involucró 4 cicatrices en una población de 4 pacientes. Las características de la muestra se resumen en las Tablas 1 y 2. Todas fueron de sexo femenino, la edad media (media +/- desviación estándar (DP)) fue de 30,5 +/- 7,2 años, con un rango de 22 a 37 años. El índice de masa corporal (IMC) medio fue de 20 +/- 2. El promedio de antigüedad de las cicatrices fue de 22 años. Ninguna paciente presentaba infección, enfermedad o alteración endocrina concomitante.

Todas mostraron mejoría en lo que respecta a las características de las cicatrices según la escala VSS (Tabla 3) del 36% y según POSAS (Tabla 4) del 20%.

Se observó aumento de angiogénesis en las muestras analizadas a la microscopía óptica a los 6 meses en comparación a las muestras del preoperatorio.

Ningún paciente presentó complicaciones con respecto al procedimiento de lipoaspiración (**Figura 3**).

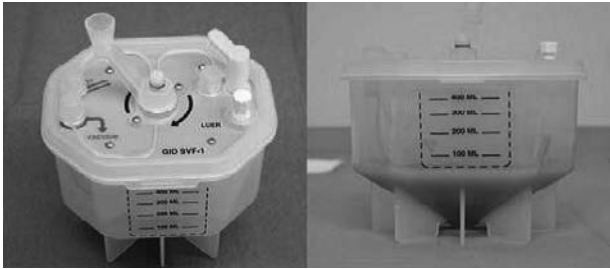


Figura 1: Imagen del dispositivo GID SVF-1 vacío (izquierda) y conteniendo un lipoaspirado crudo, sin procesar (derecha).

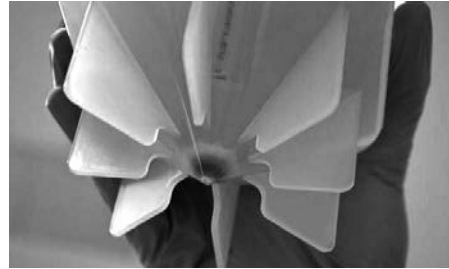


Figura 2: Imagen que muestra el *pellet* celular que contiene la FVE, tras disociación y centrifugación del lipoaspirado utilizando el dispositivo GID SVF-1.



Paciente 1: Pre-operatorio.



Paciente 1: Post-operatorio.



Paciente 2: Pre-operatorio



Paciente 2: Post-operatorio



Paciente 3: Pre-operatorio



Paciente 3: Post-operatorio.



Paciente 4: Pre-operatorio.



Paciente 4: Post-operatorio.

Figura 3: Imágenes de las lesiones antes y después del tratamiento.

Tabla 1: Características de la muestra.

EDAD	PROMEDIO: 30,5 AÑOS	RANGO DE 22 A 37 AÑOS
SEXO	FEMENINO: 100% (N=4)	
IMC	PROMEDIO: 20	
ANTIGÜEDAD DE LA CICATRIZ	PROMEDIO: 22 AÑOS	RANGO DE 10 A 30 AÑOS

Tabla 2: Distribución anatómica de las cicatrices.

UBICACIÓN ANATÓMICA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
ROSTRO	2	50%
PIERNA	1	25%
BRAZO	1	25%
TOTAL	4	100%

Tabla 3: Características de las cicatrices antes y después del tratamiento. Según la escala de Vancouver.

	ESCALA VANCOUVER	
	PRE-TRATAMIENTO	POST-TRATAMIENTO
PACIENTE 1	7	4
PACIENTE 2	5	3
PACIENTE 3	4	3
PACIENTE 4	6	4
TOTAL	22	14

Tabla 4: Características de las cicatrices antes y después del tratamiento según la escala de POSAS.

	ESCALA POSAS	
	PRE-TRATAMIENTO	POST-TRATAMIENTO
PACIENTE 1	43	38
PACIENTE 2	49	40
PACIENTE 3	36	28
PACIENTE 4	40	30
TOTAL	168	136

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El uso de injertos de grasa para la reconstrucción subcutánea ha sido parte de la cirugía plástica (Libro Tatum Armamentum) hace más de 100 años. El advenimiento de la lipoaspiración en la década de 1980 facilitó la acumulación de grasa, dando impulso a los esfuerzos renovados para inyectar el tejido recogido. No obstante, la experiencia clínica tuvo que madurar porque las técnicas para poder procesar las grasas para injertos eran al principio muy rudimentaria, con pobres resultados conseguidos⁽¹⁵⁾.

Al inicio de un procedimiento de injerto de grasa el injerto debe adquirir su nutrición por difusión hasta que los vasos del tejido circundante puedan infiltrarse con nuevas ramificaciones. En grandes injertos, el tejido vascular resulta insuficiente por lo que provoca necrosis de la parte central del tejido que se manifiesta durante los primeros 6 meses como una atrofia con la pérdida de los adipocitos, la fibrosis y la producción de quistes⁽¹⁶⁾.

Para minimizar estas pérdidas de volumen, Coleman desarrolló técnicas menos traumáticas para la cosecha, el proceso, y la inyección con resultados demostrados ser fiables y duraderos^(17,18). Muchos informes documentan ahora la utilidad de los injertos de grasa para restablecer el volumen subcutáneo en la cara⁽¹⁹⁻²²⁾, en las mamas⁽²³⁻²⁴⁾, en defectos subcutáneos congénitos⁽²⁵⁾, y en las úlceras cutáneas⁽²⁶⁾. La clave para entenderlos mecanismos involucrados en este fenómeno tera-

peúutico radica en la existencia de células madre mesenquimales (MSCs) dentro del tejido adiposo como primero reportado por Zuk et al.^(29,30) en la Universidad de Pittsburgh. La grasa se considera un tejido conectivo estructural, compuesta por acumulaciones de adipocitos intercalados en un marco de estroma. Este componente estromal incluye una red reticular de fibras vasculares (típicamente pequeños vasos de calibre) y sus células asociadas. Por lo tanto, después de procesar la grasa con la digestión de enzimas (p.ej: colagenasa), el componente celular del estroma puede liberarse. Esta fracción vascular del estroma (SVF) contiene células diferenciadas, tales como monocitos / macrófagos, leucocitos, fibroblastos, pericitos, y adipocitos inmaduros, así como células indiferenciadas, tales como células progenitoras endoteliales y MSCs⁽³¹⁾. Estas células no diferenciadas dentro de la SVF constituyen el componente biológicamente activo de un injerto de grasa, ya que son capaces de inducir la formación de nuevos vasos sanguíneos mientras se ejerce otro efecto trófico⁽⁸⁾. Un número creciente de literatura documenta los efectos terapéuticos de estas células después de reconocer sitios lesionados caracterizados por la inflamación activa^(6,32-34). Estos efectos están relacionados con inmunomoduladores y mecanismos tróficos, y todo se ejerce a través de la secreción parácrina de factores de crecimiento y citocinas por las MSC, esta multi-señalización resultante promueve el establecimiento de un entorno de regeneración mediante la limitación de tejido

cicatrización / fibrosis-inflamatoria mediada mientras que se induce angiogénesis y la supervivencia / multiplicación de las células locales^(8,35-37).

Durante la curación de heridas cutáneas, mecanismos especiales han descrito que dan cuenta de los efectos generadores de MSC⁽³⁸⁾. Ellos incluyen: 1) La modulación del fenotipo y la función de las células T y los macrófagos; 2) La neutralización de especies reactivas de oxígeno a nivel local; 3) La secreción de factores anti-fibróticos que modulan la producción de fibroblastos asociados de curación de heridas; 4) Mejora la función de los fibroblastos dérmicos al tiempo que reducen su conversión a miofibroblastos; 5) La promoción de la angiogénesis y estabilidad vascular; y 6) Potencial de diferenciación directamente en las células residentes de la piel tales como queratinocitos y fibroblastos dérmicos. Está bien establecido que las MSC expresan y secretan factores angiogénicos tales como VEGF-A básico, HGF y FGF, que mejoran la proliferación, migración y diferenciación de progenitores de células endoteliales^(39,40). Además de este efecto inductivo, factores MSCs secretados también promueven la estabilidad vascular y vasoprotección. Se ha planteado la hipótesis de que este angiogénico se ve facilitado por su origen perivascular, que se adapta durante el período de regeneración luego de la reorientación a sitios lesionados⁽⁶⁾, y cuando el proceso de remodelación vascular se lleva a cabo.

CONCLUSIÓN

Este estudio aporta los resultados preliminares del tratamiento de cicatrices posterior quemaduras utilizando fracción derivadas de tejido adiposo del estroma vascular (SVF) a partir de lipos aspirados humanos. Puede concluirse que el estudio realizado, benefician de manera notable la evolución de las lesiones, con resultados favorables según la correlación de las dos escalas de evaluación, tanto estética como sintomáticamente y en la capacidad funcional así como en la angiogénesis a la microscopía óptica. La remodelación de las cicatrices utilizando fracción derivadas de tejido adiposo del estroma vascular (SVF) puede plantearse como una alternativa en el manejo conjunto o aislado de las cicatrices por quemaduras con nula morbilidad para el paciente.

DECLARACIÓN DE INTERESES Y FINANCIACIÓN:

Dispositivos y enzimas para este estudio fueron donados por el Grupo HUMANUS-REGENERATIVE MEDICINE en el marco de la Jornada de Medicina Regenerativa y Cirugía Plástica realizado en la Facultad de Ciencias Médicas en mayo de 2017. Los costos de los estudios y la logística estuvieron a cargo del Centro Nacional de Quemaduras y Cirugías Reconstructivas (CENQUER) y los estudios de microscopía a cargo de la Facultad de Ciencias Médicas de la UNA.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pretheeban T, Lemos DR, Paylor B, Zhang RH, Rossi FM. Role of stem/progenitor cells in reparative disorders. *Fibrogenesis Tissue Repair*. 2012; 5 (1): 20-32.
2. Gimble JM, Katz AJ, Bunnell BA. Adipose derived stem cells for regenerative medicine. *Circ. Res*. 2007; 100 (9): 1249-60.
3. Yang XF, He X, He J, Zhang LH, Su XJ, Dong ZY, et al.: High efficient isolation and systematic identification of human adipose-derived mesenchymal stem cells. *J. Biomed. Sci*. 2011; 18: 59-67.
4. Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, Huang J, Futrell JW, Katz AJ, et al.: Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng*. 2001. 7 (2): 211-28.
5. Rodriguez JP, Murphy MP, Hong S, Madrigal M, March KL, Minev B, et al.: Autologous stromal vascular fraction therapy for rheumatoid arthritis: rationale and clinical safety. *Int. Arch. Med*. 2012; 5: 5-14.
6. Koh YJ, Koh BI, Kim H, Joo HJ, Jin HK, Jeon J, et al.: Stromal vascular fraction from adipose tissue forms profound vascular network through the dynamic reassembly of blood endothelial cells. *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol*. 2011; 31(5): 1141-50.
7. Astori G, Vignati F, Bardelli S, Tubio M, Gola M, Albertini V, et al.: "In vitro" and multicolor phenotypic characterization of cell subpopulations identified in fresh human adipose tissue stromal vascular fraction and in the derived mesenchymal stem cells. *J. Transl. Med*. 2007; 5: 55-65.
8. Bunnell BA, Estes BT, Guilak F, Gimble JM. Differentiation of adipose stem cells. *Methods Mol. Biol*. 2008; 456: 155-71.
9. Kachgal S, Putnam AJ. Mesenchymal stem cells from adipose and bone marrow promote angiogenesis via distinct cytokine and protease expression mechanisms. *Angiogenesis*. 2011; 14(1): 47-59.
10. Puissant B, Barreau C, Bourin P, Clavel C, Corre J, Bousquet C, et al.: Immunomodulatory effect of human adipose tissue-derived adult stem cells: comparison with bone marrow mesenchymal stem cells. *Br. J. Haematol*. 2005; 129(1): 118-129.
11. Gonzalez-Rey E, Anderson P, González MA, Rico L, Büscher D, Delgado M: Human adult stem cells derive from adipose tissue protect against experimental colitis and sepsis. *Gut*. 2009; 58 (7): 929-939.
12. Salgado AJ, Reis RL, Sousa NJ, Gimble JM. Adipose tissue derived stem cell secretome: soluble factors and their roles in regenerative medicine. *Curr. Stem Cell. Res. Ther*. 2010; 5 (2): 103-110.
13. Casteilla L, Planat-Benard V, Laharrague P, Cousin B. Adipose-derived stromal cells: Their identity and uses in clinical trials, an update. *World J. Stem Cells*. 2011; 3(4): 25-33.
14. Tholpady SS, Lull R, Ogle RC, Rubin JP, Futrell JW, Katz AJ. Adipose tissue: stem cells and beyond. *Clin Plast Surg*. 2006; 33 (1): 55-62.
15. Coleman SR. Structural fat grafting. *Aesthet Surg J* 1998; 18: 386-8.
16. Coleman SR. Facial augmentation with structural fat grafting. *Clin Plast Surg* 2006; 33: 567-77.
17. Clauser L, Sarti E, Dallera V, Galiè M. Integrated reconstructive strategies for treating the anophthalmic orbit. *J Craniomaxillofac Surg* 2004; 32: 279-90.
18. Clauser LC, Tieghi R, Consorti G. Parry-Romberg syndrome volumetric regeneration by structural fat grafting technique. *J Craniomaxillofac Surg* 2010; 38: 605-9.
19. Clauser LC, Tieghi R, Galiè M, Carinci F. Structural fat grafting: facial volumetric restoration in complex reconstructive surgery. *J Craniofac Surg* 2011; 22: 1695-701.
20. Tanna N, Wan DC, Kawamoto HK, Bradley JP. Craniofacial microsomia soft-tissue reconstruction comparison: inframammary extended circumflex scapular flap versus serial fat grafting. *Plast Reconstr Surg* 2011; 127: 802-11.
21. Babovic S. Complete breast reconstruction with autologous fat graft—a case report. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2010; 63: e561-3.
22. Illouz YG, Sterodimas A. Autologous fat transplantation to the breast: a personal technique with 25 years of experience. *Aesthetic Plast Surg* 2009; 33: 706-15.
23. Giugliano C, Benitez S, Wisnia P, Sorolla JP, Acosta S, Andrades P.

- Liposuction and lipoinjection treatment for congenital and acquired lipodystrophies in children. *Plas Reconstr Surg* 2009; 124: 134-43.
24. Klinger M, Caviggioli F, Vinci V, Salval A, Villani F. Treatment of chronic posttraumatic ulcers using autologous fat graft. *Plast Reconstr Surg* 2010; 126: 154e-155e.
 25. Coleman SR. Hand rejuvenation with structural fat grafting. *Plast Reconstr Surg* 2002; 110: 1731-44; discussion 1745-7.
 26. Patel N. Fat injection in severe burn outcomes: a new perspective of scar remodeling and reduction. *Aesthetic Plast Surg* 2008; 32: 470-2.
 27. Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, Huang J, Futrell JW, Katz AJ, et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng* 2001; 7: 211-228.
 28. Zuk PA, Zhu M, Ashjian P, De Ugarte DA, Huang JI, Mizuno H, et al. Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. *Mol Biol Cell* 2002; 13: 4279-95.
 29. Amos PJ, Shang H, Bailey AM, Taylor A, Katz AJ, Peirce SM. IFATS collection: The role of human adipose-derived stromal cells in inflammatory microvascular remodeling and evidence of a perivascular phenotype. *Stem Cells* 2008; 26: 2682-90.
 30. Chen L, Tredget EE, Liu C, Wu Y. Analysis of allogenicity of mesenchymal stem cells in engraftment and wound healing in mice. *PLoS One* 2009; 4: e7119.
 31. Ponte AL, Marais E, Gallay N, Langonné A, Delorme B, Héroult O, et al. The in vitro migration capacity of human bone marrow mesenchymal stem cells: comparison of chemokine and growth factor chemotactic activities. *Stem Cells* 2007; 25: 1737-45.
 32. Sasaki M, Abe R, Fujita Y, Ando S, Inokuma D, Shimizu. Mesenchymal stem cells are recruited into wound skin and contribute to wound repair by transdifferentiation into multiple skin cell type. *J Immunol* 2008; 180: 2581-7.
 33. Bourin P, Bunnell BA, Casteilla L, Dominici M, Katz AJ, March KL, et al. Stromal cells from the adipose tissue-derived stromal vascular fraction and culture expanded adipose tissue-derived stromal/stem cells: a joint statement of the International Federation for Adipose Therapeutics and Science (IFATS) and the International Society for Cellular Therapy (ISCT). *Cytotherapy* 2013; 15: 641-8.
 34. Gimble JM, Katz AJ, Bunnell BA. Adipose-derived stem cells for regenerative medicine. *Circ Res* 2007; 100: 1249-60.
 35. Gir P, Oni G, Brown SA, Mojallal A, Rohrich RJ. Human adipose stem cells: current clinical applications. *Plast Reconstr Surg* 2012; 129: 1277-90.
 36. Jackson WM, Nesti LJ, Tuan RS. Mesenchymal stem cell therapy for attenuation of scar formation during wound healing. *Stem Cell Res Ther* 2012; 3: 20.
 37. Gruber R, Kandler B, Holzmann P, Vögele-Kadletz M, Losert U, Fischer MB, Watzek G. Bone marrow stromal cells can provide a local environment that favors migration and formation of tubular structures of endothelial cells. *Tissue Eng* 2005; 11: 896-903.
 38. Kaigler D, Krebsbach PH, Polverini PJ, Mooney DJ. Role of vascular endothelial growth factor in bone marrow stromal cell modulation of endothelial cells. *Tissue Eng* 2003; 9: 95-103.
 39. Kato J, Tsuruda T, Kita T, Kitamura K, Eto T. Adrenomedullin: a protective factor for blood vessels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 2480-7.
 40. Lozito TP, Taboas JM, Kuo CK, Tuan RS. Mesenchymal stem cell modification of endothelial matrix regulates their vascular differentiation. *J Cell Biochem* 2009; 107: 706-13.