

# Terapias Celulares y Productos de Ingeniería de Tejidos para el Tratamiento de Lesiones Condrales de Rodilla

## Cell Therapy and Tissue Engineering Products for Chondral Knee Injuries

*Adriana Flórez Cabrera<sup>\*1</sup>, Martha Isabel González Duque<sup>\*\*1</sup>, Marta R Fontanilla<sup>\*\*\*</sup>*

DOI: 10.15446/rev.colomb.biote.v19n2.70276

### RESUMEN

El cartílago articular es un tejido vulnerable a las lesiones de diferente etiología; siendo uno de los más afectados, el cartílago de la rodilla. Aunque la mayoría de los tratamientos convencionales reducen los síntomas, generalmente conducen a la formación de fibrocartílago; el cual, posee características diferentes a las del cartílago hialino de las articulaciones. Son pocas las aproximaciones terapéuticas que promueven el reemplazo del tejido dañado por cartílago hialino funcional; las más exitosas son las denominadas terapias avanzadas, que aplican células y productos de ingeniería de tejidos con el fin de estimular la regeneración del cartílago. La mayoría de ellas se basan en colocar soportes hechos con biomateriales de diferente origen, que sembrados o no con células exógenas o endógenas, reemplazan al cartílago dañado y promueven su regeneración. Este trabajo revisa algunas de las aproximaciones terapéuticas enfocadas en la regeneración del cartílago articular de rodilla; así como, los biomateriales más empleados en la elaboración de soportes para terapia celular e ingeniería de tejido cartilaginoso.

**Palabras clave:** biomaterial, cartílago, lesiones de rodilla, ingeniería de tejidos.

### ABSTRACT

The articular cartilage is prone to suffer lesions of different etiology, being the articular cartilage lesions of the knee the most common. Although most conventional treatments reduce symptoms they lead to the production of fibrocartilage, which has different characteristics than the hyaline cartilage of the joint. There are few therapeutic approaches that promote the replacement of damaged tissue by functional hyaline cartilage. Among them are the so-called advanced therapies, which use cells and tissue engineering products to promote cartilage regeneration. Most of them are based on scaffolds made of different biomaterials, which seeded or not with endogenous or exogenous cells, can be used as cartilage artificial replacement to improve joint function. This paper reviews some therapeutic approaches focused on the regeneration of articular cartilage of the knee and the biomaterials used to develop scaffolds for cell therapy and tissue engineering of cartilage.

**Key words:** Tissue Scaffolds, Cartilage, Knee Injuries, Tissue Engineering

**Recibido:** marzo 1 de 2017

**Aprobado:** noviembre 15 de 2017

<sup>1</sup> Grupo de Trabajo en Ingeniería de Tejidos, Departamento de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá D.C., Colombia

\* Ingeniera Biomédica. Magister en Microbiología. Estudiante de Doctorado en Ingeniería, Ciencia y Tecnología de Materiales. Correo electrónico: amflorezc@unal.edu.co.

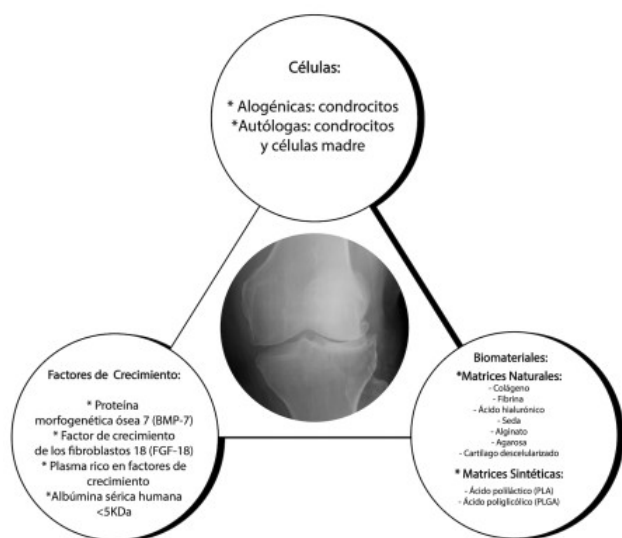
\*\* Médica. Estudiante de Doctorado en Ciencias Farmacéuticas. Correo electrónico: migonzalezd@unal.edu.co.

\*\*\* Química Farmacéutica. Ph.D. Carrera 30 # 45-03 Facultad de Ciencias, Edificio 450 Laboratorio 318. Teléfonos: Conmutador 57+ (1)3165000 extensión: 14664 -14668, Bogotá D.C. Colombia. Correo electrónico: mrfontanillad@unal.edu.co.

## INTRODUCCIÓN

El cartílago articular es un tejido conjuntivo avascular de consistencia sólida cuyas funciones son permitir la movilidad de la articulación con un bajo coeficiente de fricción y facilitar la transmisión de cargas al hueso subyacente (Sophia *et al.*, 2009). Está conformado por condrocitos y una matriz extracelular de la que hacen parte proteínas de la familia del colágeno, principalmente colágeno tipo II, proteoglicanos, glicosaminoglicanos y agua. La naturaleza química de sus componentes, su microestructura y organización le confieren una capacidad única de soportar las cargas a las que cíclicamente es sometido (Dijkgraaf *et al.*, 1995; Sophia *et al.*, 2009; Vinatier *et al.*, 2009).

Por hacer parte de una articulación constantemente sometida a fuerzas de compresión y tensión mecánica, las lesiones del cartílago articular de la rodilla son frecuentes (Hardmeier *et al.*, 2009). Su tratamiento convencional incluye manejo del dolor e inflamación (Zhang *et al.*, 2016) y el uso de diferentes técnicas quirúrgicas (Ossendorf *et al.*, 2007; Richter *et al.*, 2016). Debido a la limitada capacidad que tiene el cartílago para repararse, estas intervenciones conducen al reemplazo del cartílago hialino propio de la articulación por fibrocartílago con características biológicas y mecánicas muy diferentes, en un proceso conocido como reparación (Sherwood *et al.*, 2014; Hwang *et al.*, 2015). En consecuencia, las mejorías que se observan son transitorias y generalmente la exacerbación de los síntomas que ocurre con el tiempo, conduce a que los pacientes terminen necesitando un reemplazo de rodilla (Paschos *et al.*, 2015).



**Figura 1. Componentes de las terapias avanzadas de lesiones articulares de rodilla.** Se muestran los pilares fundamentales de las terapias avanzadas de lesiones condrales de rodilla: Células-Factores de Crecimiento-Soportes o Matrices.

La alta incidencia de lesiones del cartílago y las dificultades descritas, han llevado a que en el mundo se investiguen nuevos tratamientos; entre ellos, los basados en la aplicación de células, factores de crecimiento y productos de ingeniería de tejidos obtenidos a partir de soportes o matrices elaborados con diferentes materiales (Peretti, *et al.*, 2011; Stein *et al.*, 2013; Ondršík *et al.*, 2016). El uso independiente de cada uno de ellos o como terapia que combina células-soportes o células-factores de crecimiento-soportes (figura 1), puede conducir a la reparación o regeneración parcial o total del cartílago dañado y constituye un pilar importante de lo que hoy se denomina medicina regenerativa; campo multidisciplinario cuyo objetivo es inducir la capacidad de regenerar de los órganos y tejidos humanos mediante intervenciones que hagan que el cuerpo recambie los tejidos lesionados por nuevos iguales en morfología y función a los originales (Langer *et al.*, 1993; Witten *et al.*, 2015). El efecto biológico que pueden tener al implantarse en tejidos lesionados, ha llevado a que la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) considere a las terapias celulares y a los productos que sustituyen tejidos como productos medicinales de terapias avanzadas y a que la FDA, los defina como productos medicinales basados en células o tejidos (<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/TissueTissueProducts/default.html>. Revisado el 18/01/2017). En esta revisión se describen las características del cartílago articular, las terapias celulares y productos de ingeniería de tejidos para el tratamiento de lesiones del cartílago articular de la rodilla y algunos de los materiales más empleados en las terapias destinadas a promover la regeneración del cartílago.

## Características del Cartílago Articular

El cartílago articular es de tipo hialino, cubre los extremos óseos de las articulaciones del cuerpo, es avascular y aneural. Las únicas células que posee son los condrocitos; los cuales, se encuentran inmersos en una red tridimensional de proteínas de la familia del colágeno, principalmente colágeno II, proteoglicanos y glicosaminoglicanos que constituye la matriz extracelular condral (Hardmeier *et al.*, 2010). Como se mencionó, sus características químicas y estructurales le permiten transmitir las cargas y mantener un microambiente acorde con sus funciones (Zhang *et al.*, 2016). Se forma durante la condrogénesis, un proceso que ocurre entre la quinta y sexta semana de la etapa embrionaria, con una duración aproximada de 14 días. Este proceso se lleva a cabo durante la organogénesis fetal, en cuatro etapas que son: i) Condensación mesenquimal o etapa precartilaginosa; ii) Formación de la interzona; iii) Cavitación; IV) Estabilización. Inicia con la migración de células mesenquimales desde el plano mesodérmico lateral y

finaliza con la maduración del tejido condral. Cada etapa se caracteriza por la presencia y ausencia de factores de transcripción y vías de señalización que conducen a la formación de cartílago sano dentro de una articulación funcional (Bhattacharjee *et al.*, 2015).

El cartílago articular maduro está constituido por condrocitos y la matriz extracelular sintetizada por ellos. Esta es rica en colágenos tipo II, IV, IX y XI, fibromodulina, matrilina 3 (Cole, 2011 Goldring, 2012) y proteoglicanos, de los cuales el agregano es el más abundante. La organización microestructural de estos componentes confiere al cartílago sus propiedades anatómicas y funcionales, siendo el colágeno tipo II y el agregano las moléculas más abundantes e importantes del cartílago hialino articular (Maroudas *et al.*, 1998). Cuando el cartílago hialino se daña es reemplazado por fibrocartílago, el cual contiene colágeno tipos I y II y posee características morfológicas y funcionales diferentes (Wu *et al.*, 2013).

### **Tratamientos de las Lesiones del Cartílago de la Rodilla.**

**Tratamiento Farmacológico.** Debido a la baja tasa proliferativa de los condrocitos, la avascularidad y poca actividad metabólica basal del cartílago, el tejido condral tiene una limitada capacidad de regenerarse cuando se lesiona (Hunter, 1995; Mobasher *et al.*, 2014). Cuando el cartílago de la rodilla sufre un daño, la etiología y el tamaño de la lesión determinan que el tratamiento sea farmacológico o quirúrgico. Los tratamientos farmacológicos están dirigidos a disminuir los síntomas y signos de lesiones que no son consideradas severas, de acuerdo con la escala de Kellgren-Lawrence (Kellgren & Lawrence, 1957). Convencionalmente, los medicamentos empleados en las terapias farmacológicas son analgésicos, antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores selectivos de COX2, opioides, corticoides intraarticulares, inhibidores de la recaptación de serotonina y agentes viscosantes (Busija *et al.*, 2010). Con el avance de las ciencias farmacéuticas y biomédicas, se han desarrollado tratamientos farmacológicos que involucran medicamentos biológicos. Entre ellos, se destacan proteínas recombinantes humanas que se encuentran en diferentes fases de estudios clínicos. En estudios fase II se encuentran la proteína morfogenética ósea-7 (BMP-7) para aplicación intraarticular (Hunter *et al.*, 2010; Zhang *et al.*, 2016); el anticuerpo monoclonal anti-IL-1a e IL-1b para administración subcutánea o intravenosa denominado AMG 108, (Cohen *et al.*, 2011), el factor de crecimiento de los fibroblastos-18 (FGF-18) para aplicación intraarticular (Dahlberg *et al.*, 2016). En estudio clínico fase III se encuentra el tanezumab, anticuerpo monoclonal anti-factor de crecimiento neuronal (NGF) para administración subcutánea o intravenosa

(Chen *et al.*, 2016; Reichert 2017). Los datos clínicos obtenidos indican que su administración resulta en disminución del dolor articular y mejoría en la escala OARSI (Osteoarthritis Research Society International); también, la ocurrencia de eventos adversos relacionados con síntomas gastrointestinales y la ocurrencia de inflamación, edema y eritema en el sitio de aplicación. Además de las proteínas mencionadas, se usan otros productos biológicos no recombinantes; entre ellos, el ácido hialurónico y el plasma rico en plaquetas (PRP). Aunque parece ser mejor que la viscosuplementación intraarticular con ácido hialurónico (Paterson *et al.*, 2016), la aplicación de PRP genera controversia debido a los resultados clínicos contradictorios y el beneficio sintomático transitorio reportado después de su aplicación (Shahid & Kundra, 2017). En estudio fase III se encuentra Ampion (albúmina sérica humana < 5kDa), producto biológico no recombinante para aplicación intraarticular que inhibe la secreción de citoquinas proinflamatorias sintetizadas por los linfocitos T (Bar-Or *et al.*, 2014).

**Tratamiento Quirúrgico.** Cuando la severidad de la lesión es alta requiere tratamientos quirúrgicos dirigidos a reparar y restaurar la función de la articulación (Richter *et al.*, 2016). Las intervenciones quirúrgicas convencionales pueden ser de tipo paliativo como la condroplastia y el desbridamiento; reparativas como la microfractura y las perforaciones del hueso subcondral, o restaurativas como el implante de condrocitos autólogos, el autoinjerto y el aloinjerto osteocondral (Richter *et al.*, 2016). Las técnicas que estimulan el sangrado del hueso subcondral y con ello la presencia de células estromales de la médula, han funcionado en pacientes con lesiones pequeñas (Gudas *et al.*, 2005); sin embargo, conducen a la formación de fibrocartílago. Los auto o aloinjertos de cartílago están limitados por la cantidad de tejido disponible para injerto y también reportan fallas terapéuticas debido a la poca integración del injerto (Reddy *et al.*, 2007; Pot *et al.*, 2016).

**Terapias Avanzadas.** Entre los tratamientos quirúrgicos más innovadores, se encuentra la implantación de condrocitos autólogos (ACI). Estas células se aíslan de una región en la articulación que no soporte peso, se cultivan *in vitro* hasta alcanzar una población apropiada para el implante, se colocan en la zona lesionada después de que ha sido desbridada y se fijan en el defecto con un colgajo periosteal (Correa & Lietman, 2016). La idea de aplicar condrocitos autólogos expandidos *in vitro*, surgió casi veinte años después de que se reportara la aplicación de láminas de queratinocitos cultivadas *in vitro* en pacientes quemados (O'Connor, 1981). Fue en los Estados Unidos en 1995, donde se realizó el primer

implante de condrocitos autólogos en un paciente con lesión articular de rodilla; el producto, denominado Carticel®, se constituyó en la primera terapia celular aprobada por la Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos (Food and Drug Administration-FDA), para reparar cartílago del cóndilo femoral humano (<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/ucm171702.ht>; revisado el 20/01/2017). Desde su aprobación en 1997, continúa siendo la única terapia de ésta naturaleza disponible en los Estados Unidos para el tratamiento de lesiones del cartílago de la rodilla (<http://www.carticel.com/patients/about-carticel/a-history-of-first>; revisado el 20/01/2017). Actualmente, está indicada en la reparación del cartílago del cóndilo femoral cuando se presentan lesiones agudas o repetidas y en pacientes en los que no se observa mejoría después de una artroscopia u otro procedimiento quirúrgico convencional. Aunque ha sido utilizada en el tratamiento de lesiones condrales de rodilla con resultados positivos (Macmull *et al.*, 2011; Viste *et al.*, 2012; Abbas *et al.*, 2014; Bhattacharjee *et al.*, 2015; Kwon *et al.*, 2016), presenta varias desventajas. Entre ellas la necesidad de una doble intervención quirúrgica, la morbilidad del sitio donante, el tiempo prolongado de cultivo que puede comprometer la estabilidad fenotípica de los condrocitos, pérdida celular a través del colgajo periosteal después de la implantación, hipertrofia del colgajo periosteal y costos elevados (Haleem *et al.*, 2010; Brittberg *et al.*, 2010; Matsiko *et al.*, 2013; Makris *et al.*, 2015). Debido a las características técnicas del procedimiento de obtención de la biopsia de donde se aíslan los condrocitos y de la cirugía de implantación de las células en la zona lesionada, la compañía que ofrece esta terapia exigen que los ortopedistas interesados hagan un entrenamiento que los habilite para hacer parte de su red de médicos tratantes; lo cual, también puede limitar su utilización en Colombia y América Latina (<http://www.carticel.com/>).

Una variante de la ACI conocida como ACI-C, consiste en utilizar matrices biodegradables hechas de colágeno tipos I y III de origen porcino para cubrir el sitio en que se implantan los condrocitos, con el fin de reducir el riesgo de hipertrofia asociado al uso del colgajo periosteal (Briggs *et al.*, 2003; Haddo *et al.*, 2004; Steinwachs & Kreuz, 2007; Brittberg *et al.*, 2010). Estas matrices constan de dos superficies estructuralmente diferentes, para facilitar su interacción con los condrocitos y la cavidad articular. La cara en la que se siembran las células contiene poros interconectados que facilitan la adhesión celular, lo cual le confiere una apariencia rugosa; esta superficie es la que enfrenta al hueso subcondral en el momento del implante. La cara opuesta es lisa debido a

que posee una mayor densidad de fibras de colágeno y en consecuencia menor porosidad, con el fin de impedir la migración de los condrocitos sembrados en la matriz hacia la cavidad articular (Gigante *et al.*, 2007; Brittberg *et al.*, 2010). Datos provenientes de estudios clínicos indican que al utilizar ACI-C se obtienen mejores o similares resultados que los observados con ACI (Bartlett *et al.*, 2006; McCarthy & Roberts, 2013). Después de ACI y ACI-C, surgió una alternativa que involucra la siembra de condrocitos en matrices elaboradas con diferentes materiales. Estas matrices actúan como un sistemas de transporte de células y de los factores proteicos que éstas secretan; los cuales, funcionan como señalizadores que modifican el comportamiento celular y modifican el microambiente de la zona lesionada (Behrens *et al.*, 2006). En conjunto, hacen parte de las terapias celulares conocidas como “implante de condrocitos autólogos inducida por matriz” (MACI, por sus siglas en inglés), o “transplante de condrocitos autólogos asistida con matriz” (MACT por sus siglas en inglés) (Madeira *et al.*, 2015).

Otra estrategia desarrollada para el tratamiento de lesiones condrales, se basa en el uso de soportes o matrices acelulares para cubrir microfracturas o perforaciones del hueso subcondral. Las propiedades microestructurales, físicas y químicas de estas matrices acelulares (sin células), contribuyen a crear un microambiente adecuado para que células mesenquimales provenientes de la médula ósea se adhieran, proliferen, diferencien y recambien la matriz artificial por cartílago hialino (Hoemann *et al.*, 2005; Kang *et al.*, 2008; Erggelet *et al.*, 2009; Kon *et al.*, 2015). Tienen la ventaja de que se pueden aplicar en procedimientos mínimamente invasivos y en un solo paso quirúrgico; además, al no requerir cultivo celular son menos costosas, se puede disponer de ellas de forma inmediata y tienen menos restricciones regulatorias, Pot *et al.*, 2016. Los procedimientos basados en ésta aproximación son conocidos como condrogénesis autóloga inducida por matriz (AMIC, por sus siglas en inglés), Volz *et al.*, 2017.

El enorme desarrollo de la ciencia de los materiales, ha permitido estudiar las propiedades de los soportes o matrices; así como, hacer modificaciones de éstas propiedades para aumentar su bioactividad (Tatara & Mikos, 2016). Las características estructurales, mecánicas y fisicoquímicas de los soportes, juegan un papel importante en el desenlace de los procesos biológicos asociados con la reparación o regeneración del tejido tratado (Cheng *et al.*, 2009). De la naturaleza química del material depende la interacción con las células, que como se mencionó, pueden haber sido sembradas en los soportes, provenir de la sangre del hueso subcondral y en

menor medida del cartílago sano que rodea a la lesión (Demoor *et al.*, 2014). No todos los materiales exhiben características apropiadas para que las células puedan adherirse, proliferar y diferenciarse; de ahí la tendencia a favorecer el uso de materiales de origen natural o sintético que posean secuencias de adhesión reconocidas por las células (Filardo, Kon, Roffi, Di Martino, & Marcacci, 2013). Los materiales ideales, son los que naturalmente hacen parte de la matriz condral como el colágeno II, glicosaminoglicanos y proteoglicanos (Madeira *et al.*, 2015). Sin embargo, hasta ahora lo que más se utiliza es el colágeno I o mezclas de colágeno I y III (Trzeciak *et al.*, 2016).

Como ya se mencionó, se han desarrollado matrices con materiales naturales o sintéticos, con o sin células, que imitan la arquitectura de la matriz extracelular del cartílago articular hialino (Filardo *et al.*, 2013). La tabla 1 incluye algunos de los productos de ingeniería de teji-

dos que han sido aprobados o están siendo revisados por la FDA y la EMA para aprobación.

### Biomateriales Empleados para la Elaboración de Productos de Ingeniería de Tejidos con Aplicación en la Terapia de Lesiones de Rodilla

Por la importancia de las características de los biomateriales empleados en la elaboración de soportes o matrices útiles en el tratamiento de lesiones condrales, a continuación se hace una pequeña descripción de ellos y de los productos en que se encuentran.

**Proteínas de la familia del colágeno.** La familia de proteínas del colágeno es la más abundante de la matriz extracelular de los tejidos de sostén. Su popularidad como biomaterial es atribuida a que es altamente conservada en mamíferos; así como, a su biocompatibilidad, biodegradabilidad, baja inmunogenicidad y capaci-

**Tabla 1.** Productos de Ingeniería de Tejidos utilizados en lesiones condrales<sup>1</sup>

Producto	Fase de estudio	Descripción del producto	Aplicación terapéutica	Referencia
BioCart™II	Fase II FDA	Condrocitos autólogos sembrados en soportes de fibrina/ácido hialurónico.	Lesiones de cartílago articular.	(Domayer <i>et al.</i> , 2010)
MACI®	Fase III FDA	Condrocitos autólogos sembrados en membrana de colágeno porcino I/III.	Defectos de espesor total de cartílago de rodilla en pacientes adultos.	(Ortved & Nixon, 2015)
CARTIPATCH®	Fase III FDA	Suspensión de condrocitos autólogos en hidrogel de agarosa-alginato.	Lesiones osteocondrales.	(Clavé <i>et al.</i> , 2016)
Hyalograft-C	Comercializado en Europa	Condrocitos autólogos sembrados en membrana de ácido hialurónico.	Defectos de espesor total de cartílago articular de rodilla.	(Brix <i>et al.</i> , 2014)
NeoCart	Fase III FDA	Condrocitos autólogos sembrados en membrana de colágeno tipo I.	Defectos de cartílago articular de rodilla.	(Anderson <i>et al.</i> , 2017)
ChondroCelect	Fase III FDA. Comercializado en Europa	Condrocitos autólogos.	Lesiones de cartílago articular.	(Vanlauwe <i>et al.</i> , 2012)
CAIS	Fase III	Fragmentos de cartílago autólogo en un copolímero de PCL y PGA, reforzado con una malla de PDS.	Osteoartritis disecante.	(Farr <i>et al.</i> , 2012)
Chondro-Gide®	Fase III	Membrana bicapa de colágeno porcino I/III.	Defectos de cartílago.	(Volz <i>et al.</i> , 2017)
Denovo®	Análisis post-mercado FDA	Fragmentos de cartílago juvenil heterólogo.	Lesiones de cartílago articular.	(Yanke <i>et al.</i> , 2015)
Biocartilage	Aprobado por la FDA	Fragmentos de cartílago heterólogo.	Lesiones osteocondrales.	(Hirahara <i>et al.</i> , 2015)
Novocart® 3D	Fase III FDA	Células autólogas sembradas en matriz bifásica de colágeno tipo I.	Lesiones de cartílago articular.	(Niethammer <i>et al.</i> , 2017)

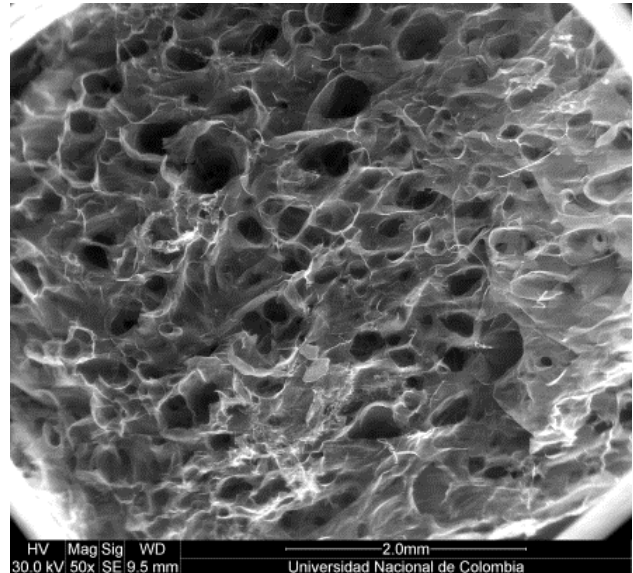
<sup>[1]</sup> Fuente: [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov), [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu), sitio web de las compañías PCL, policaprolactona; PGA, ácido poliglicólico; PDS, polidioxanona; PLA, ácido poliláctico

dad para promover la adhesión, diferenciación y proliferación celular, todas características necesarias para restaurar la estructura y función de los tejidos (Parenteau-Bareil *et al.*, 2010). Como ya se mencionó, matrices de colágeno porcino tipo I y III han sustituido el uso del colgajo periosteal, reduciendo el riesgo de hipertrofia del injerto en lesiones condrales (Briggs *et al.*, 2003; Haddo *et al.*, 2004; Steinwachs & Kreuz, 2007). Al sembrarse y cultivarse *in vitro* con condrocitos, estas matrices han demostrando mantener la viabilidad celular y el fenotipo de los condrocitos; además, por sus características microestructurales permiten que las células sembradas se adhieran a sus fibras evitando la pérdida de las mismas cuando el producto se coloca en la lesión (Gigante *et al.*, 2007).

El colágeno tipo I es el material natural más empleado en la elaboración de soportes para ingeniería de tejidos; sin embargo, los condrocitos sembrados en soportes de colágeno I disminuyen su actividad biosintética, adquieren una morfología fibroblastoide (Nehrer *et al.*, 1997; Hardmeier *et al.*, 2009) y producen colágeno tipo I en lugar de colágeno tipo II, convirtiendo a la matriz extracelular en una red fibrótica que pierde las características elásticas y amortiguadoras propias del cartílago hialino (Aigner *et al.*, 2003). Por lo anterior y debido a que el principal colágeno del cartílago articular es el colágeno II, hay una tendencia a favorecer el uso de éste biomaterial en la elaboración de soportes para el tratamiento de lesiones condrales (Matsiko *et al.*, 2013). Diversos estudios *in vitro* han mostrado el potencial de los soportes elaborados con colágeno tipo II en el mantenimiento del fenotipo diferenciado de condrocitos, la promoción de la síntesis de componentes de la matriz extracelular de cartílago (Nehrer *et al.*, 1997; Pieper *et al.*, 2002; Gigante *et al.*, 2003), y la inducción de la diferenciación condrogénica de células madre mesenquimales (Bosnakovski, 2006; Lu *et al.*, 2010).

**Fibrina.** La fibrina, una proteína involucrada en el proceso de coagulación de la sangre, ha sido un material de interés para regeneración de cartílago debido a que al ser un producto del sistema de la coagulación, señala a los condrocitos para que secreten proteínas que degradan y recambian el cartílago dañado. Desafortunadamente, los soportes elaborados con fibrina no reúnen las propiedades mecánicas requeridas por las células para mantener su función (Van *et al.*, 1999) y han desencadenado respuestas inflamatorias (Kawabe & Yoshinai, 1991). Por lo anterior, este material ha sido empleado principalmente para fijar otros biomateriales en el lecho de la lesión (Pavesio *et al.*, 2003).

**Seda.** Este biopolímero extraído de gusanos de seda y



**Figura 2. Microscopía electrónica de barrido de soportes de cartílago hialino descelularizado.** Imagen que evidencia la presencia de una matriz esponjosa con poros interconectados (Grupo de Trabajo en Ingeniería de Tejidos, Universidad Nacional de Colombia).

arañas, se destaca por su biocompatibilidad, biodegradabilidad y excelentes propiedades mecánicas (Altman *et al.*, 2003). Condrocitos aislados de cartílago articular humano y sembrados en soportes hechos con seda fueron capaces de adherirse, proliferar y secretar componentes de matriz extracelular del cartílago (Gellynck *et al.*, 2008); lo mismo ha sido descrito al sembrar células madre mesenquimales (CMM). Los inconvenientes de emplear soportes de seda están relacionados con el hecho de que se observan diferencias en la morfología de los condrocitos, la estructura zonal del tejido obtenido y la concentración celular necesaria para obtener el tejido cartilaginoso (Wang *et al.*, 2006). En hidrogeles de seda reforzados con microfibras de seda se han sembrado exitosamente condrocitos durante 42 días, observándose el recambio del hidrogel y síntesis de componentes de matriz extracelular del cartílago (Yodmuang *et al.*, 2014).

**Ácido Hialurónico.** El ácido hialurónico es un componente de la matriz extracelular del cartílago articular, ampliamente usado en la elaboración de soportes para ingeniería de tejido cartilaginoso. Uno de los productos de este material que se encuentra en el mercado es HYAFF II. Es un soporte que *in vitro* ha demostrado su capacidad de mantener el fenotipo de los condrocitos y estimular la producción de matriz extracelular (Grigolo, 2002). Datos provenientes de ensayos *in vivo*, indican que promueven la regeneración del cartílago regenerativos (Aigner *et al.*, 1998; Grigolo *et al.*, 2001). Hyalo-

graft-C, es otro soporte de ácido hialurónico autorizado para aplicación en humanos. Después de sembrarse con condrocitos autólogos y cultivarse por una semana, es colocado en lesiones condrales para estimular el reemplazo del tejido perdido por cartílago con características similares al nativo (Gobbi *et al.*, 2006). En un estudio clínico en el que se hizo el seguimiento por cinco años a pacientes tratados con Hyalograft-C o intervenidos con la técnica quirúrgica de la microfractura, su aplicación condujo a mejores resultados clínicos y a la reanudación de la actividad deportiva en menor tiempo que cuando solo se hizo el tratamiento quirúrgico (Kon *et al.*, 2009). El inconveniente de este tipo de productos, es que se ha reportado que los subproductos de su degradación pueden ser citotóxicos (Nishida *et al.*, 2000).

El uso de mezclas de materiales en la fabricación de matrices o soportes, ha ampliado la gama de productos en desarrollo o con registro sanitario indicados para el tratamiento de las lesiones articulares. Un estudio de seguimiento de ocho pacientes durante un año, mostró empleando las escalas de valoración clínica Lysholm e IKDC (International Knee Documentation Committee Knee Form), que cuando se implantan soportes de fibrina y ácido hialurónico sembrados con condrocitos autólogos ocurre mejoría de la lesión articular. Adicionalmente, imágenes de resonancia magnética (IRM) han demostrado la formación de tejido con aspecto cartilaginoso en todos los pacientes tratados (Eshed *et al.*, 2012).

**Alginato.** Los hidrogeles de mezclas de alginato-agarosa se utilizan como vehículos para el implante de condrocitos autólogos. En un estudio prospectivo de 17 pacientes con lesiones condrales y osteocondrales a quienes se les aplicó esta terapia, se encontró mejoría significativa a nivel clínico de lesiones grandes y profundas. Además en 8 de los 17 pacientes, se observó la formación de un tejido similar al cartílago hialino (Selmi *et al.*, 2008). *In vitro*, estos hidrogeles han inducido la diferenciación condrogénica de células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo (Awad, 2004). Sin embargo, como biomaterial poseen propiedades mecánicas limitadas y por su naturaleza heteropolisacarida son inmunógenos y poco biocompatibles (Chiang & Jiang, 2009).

**Agarosa.** La agarosa es un polisacárido aislado de las algas de los géneros *Gellidium* y *Gracilaria*. Tiene mayor actividad condrogénica que otros biomateriales ampliamente utilizados como la fibrina, colágeno I, alginato y ácido poliglicólico (PGA) (Mouw *et al.*, 2005). Un hidrogel de agarosa/seda con las principales características de cada material fue sembrado con condrocitos para evaluar la formación de tejido cartilaginoso. Los resulta-

dos demostraron síntesis de colágeno tipo II y agregaron además de inmunocompatibilidad (Singh *et al.*, 2016); sin embargo, la agarosa no es biodegradable y puede ser inmunogénica (Singh *et al.*, 2016; Yodmuang *et al.*, 2014).

**Cartílago descelularizado.** Los soportes derivados de tejidos y órganos descelularizados constituyen otra fuente de soportes de origen natural. El objetivo del proceso de descelularización es eliminar de manera eficiente el material celular y nuclear, preservando los componentes y estructura del tejido nativo. De este modo, se evita la activación de la respuesta inmune y se preservan características estructurales que modulan la migración, proliferación y diferenciación celular (Zhang, 2014). La capacidad que tienen los soportes derivados de cartílago articular para inducir diferenciación condrogénica de células madre mesenquimales de tejido adiposo y de médula ósea, ha sido demostrada *in vitro* (Cheng *et al.*, 2009; Estes *et al.*, 2010) e *in vivo* su capacidad de formar tejido cartilaginoso (Xue *et al.*, 2012; Yang *et al.*, 2008). Nuestro grupo de investigación ha logrado obtener soportes de cartílago hialino descelularizado, conservando componentes de matriz cartilaginosa con su microestructura original que puede proporcionar un ambiente adecuado para el cultivo de condrocitos y células madre mesenquimales autólogas, así como servir de sistema de liberación de factores de crecimiento y citoquinas asociados a ello (figura 2).

### **Biomateriales Sintéticos**

Entre los materiales de origen sintético más empleados están el ácido poliláctico (PLA), el ácido poliglicólico (PLGA) y copolímeros de los mismos (PLA/PLGA). Estos biomateriales se encuentran libres de patógenos por lo tanto no desencadenan respuestas de tipo inmune y pueden ser diseñados y elaborados para que presenten una tasa de degradación controlada. Bio-Seed®, un biomaterial de origen sintético sembrado con condrocitos autólogos, ha mostrado ser un tratamiento efectivo de lesiones articulares que han progresado a osteoartritis (Ossendorf *et al.*, 2007). Sin embargo, sus productos de degradación pueden causar inflamación y muerte celular (Nesic *et al.*, 2006; Matsiko *et al.*, 2013). Adicionalmente, estas matrices sintéticas no poseen secuencias que faciliten la adhesión celular (Haleem *et al.*, 2010).

### **CONCLUSIONES**

Las lesiones de tipo condral que afectan a la articulación de la rodilla pueden ser abordadas con tratamientos paliativos, reparativos y restaurativos. La ingeniería de tejidos y la terapia celular proporcionan productos que contienen células, factores de crecimiento y bioma-

teriales, solos o combinados, que pueden favorecer la regeneración del cartílago articular. Si bien existen barreras por superar (costos, estudios clínicos, dificultades técnicas en su aplicación, regulaciones, etc); constituyen una opción cada vez más real de lograr que el cartílago se pueda regenerar. El desarrollo y producción local de estos productos puede ayudar a que todos los Colombianos, no solo los que tengan recursos económicos, accedan a tecnologías que limitan el impacto social y económico del daño del cartílago articular de la rodilla. A pesar de esto, aún continúa la búsqueda del constructo ideal capaz de imitar las características únicas del cartílago articular.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abbas AA, Mohamad JA, Lydia AL, Selvaratnam L, Razif A, Ab-Rahim S, Kavitha G, Shilpa PN, K. T. (2014). Autologous chondrocyte implantation for knee focal cartilage defects: 3 years' follow-up at the university malaya medical centre. *Journal of Health and Translational Medicine, Volume 17* (Issue 1).
- Aigner, J., Tegeler, J., Hutzler, P., Campoccia, D., Pavesio, A., Hammer, C., ... Naumann, A. (1998). Cartilage tissue engineering with novel nonwoven structured biomaterial based on hyaluronic acid benzyl ester. *Journal of Biomedical Materials Research, 42*(2), 172–81.
- Aigner, T., & Stöve, J. (2003). Collagens—major component of the physiological cartilage matrix, major target of cartilage degeneration, major tool in cartilage repair. *Advanced Drug Delivery Reviews, 55* (12), 1569–93.
- Altman, G. H., Diaz, F., Jakuba, C., Calabro, T., Horan, R. L., Chen, J., ... Kaplan, D. L. (2003). Silk-based biomaterials. *Biomaterials, 24*(3), 401–416. [http://doi.org/10.1016/S0142-9612\(02\)00353-8](http://doi.org/10.1016/S0142-9612(02)00353-8).
- Anderson, D. E., Williams, R. J., DeBerardino, T. M., Taylor, D. C., Ma, C. B., Kane, M. S., & Crawford, D. C. (2017). Magnetic Resonance Imaging Characterization and Clinical Outcomes After NeoCart Surgical Therapy as a Primary Reparative Treatment for Knee Cartilage Injuries. *The American Journal of Sports Medicine, 36*(3546516677255). <http://doi.org/10.1177/0363546516677255>.
- Awad, H. A., Wickham, M. Q., Leddy, H. A., Gimble, J. M., & Guilak, F. (2004). Chondrogenic differentiation of adipose-derived adult stem cells in agarose, alginate, and gelatin scaffolds. *Biomaterials, 25* (16), 3211–22. <http://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2003.10.045>.
- Bar-Or, D., Salottolo, K. M., Loose, H., Phillips, M. J., McGrath, B., Wei, N., ... Clift, V. (2014). A randomized clinical trial to evaluate two doses of an intra-articular injection of LMWF-5A in adults with pain due to osteoarthritis of the knee. *PLoS One, 9* (2), e87910. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0087910>.
- Bartlett, W., Krishnan, S. P., Skinner, J. A., Carrington, R. W. J., Briggs, T. W. R., & Bentley, G. (2006). Collagen-covered versus matrix-induced autologous chondrocyte implantation for osteochondral defects of the knee: a comparison of tourniquet times. *European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology, 16*(4), 315–317. <http://doi.org/10.1007/s00590-006-0096-x>.
- Behrens, P., Bitter, T., Kurz, B., & Russlies, M. (2006). Matrix-associated autologous chondrocyte transplantation/implantation (MACT/MACI)—5-year follow-up. *The Knee, 13*(3), 194–202. <http://doi.org/10.1016/j.knee.2006.02.012>.
- Bhattacharjee, M., Coburn, J., Centola, M., Murab, S., Barbero, A., Kaplan, D. L., ... Ghosh, S. (2015). Tissue engineering strategies to study cartilage development, degeneration and regeneration. *Advanced Drug Delivery Reviews, 84*, 107–22. <http://doi.org/10.1016/j.addr.2014.08.010>.
- Bosnakovski, D., Mizuno, M., Kim, G., Takagi, S., Okumura, M., & Fujinaga, T. (2006). Chondrogenic differentiation of bovine bone marrow mesenchymal stem cells (MSCs) in different hydrogels: influence of collagen type II extracellular matrix on MSC chondrogenesis. *Biotechnology and Bioengineering, 93*(6), 1152–63. <http://doi.org/10.1002/bit.20828>.
- Briggs, T. W. R., Mahroof, S., David, L. A., Flannelly, J., Pringle, J., & Bayliss, M. (2003). Histological evaluation of chondral defects after autologous chondrocyte implantation of the knee. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume, 85*(7), 1077–83.
- Brittberg, M. (2010). Cell Carriers as the Next Generation of Cell Therapy for Cartilage Repair. *The American Journal of Sports Medicine, 38*(6), 1259–1271. <http://doi.org/10.1177/0363546509346395>.
- Brix, M. O., Stelzeneder, D., Chiari, C., Koller, U., Nehrer, S., Dorotka, R., ... Domayer, S. E. (2014). Treatment of Full-Thickness Chondral Defects With Hyalograft C in the Knee: Long-term Results. *The American Journal of Sports Medicine, 42*(6), 1426–32. <http://doi.org/10.1177/0363546514526695>.
- Busija, L., Bridgett, L., Williams, S. R. M., Osborne, R. H., Buchbinder, R., March, L., & Fransen, M. (2010). Osteoarthritis. *Best Practice & Research. Clinical Rheumatology, 24*, 757–768. <http://doi.org/10.1016/j.berh.2010.11.001>.
- Carticel. (2015). Carticel (autologous cultured chondro-



- cytes).
- Chen, J., Li, J., Li, R., Wang, H., Yang, J., Xu, J., & Zha, Z. (2016). Efficacy and Safety of Tanezumab on Osteoarthritis Knee and Hip Pains: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Pain Medicine*, *pnw262*. <http://doi.org/10.1093/pm/pnw262>.
- Cheng, N.-C., Estes, B. T., Awad, H. A., & Guilak, F. (2009). Chondrogenic differentiation of adipose-derived adult stem cells by a porous scaffold derived from native articular cartilage extracellular matrix. *Tissue Engineering. Part A*, *15*(2), 231–41. <http://doi.org/10.1089/ten.tea.2008.0253>.
- Chiang, H., & Jiang, C. (2009). Repair of articular cartilage defects: review and perspectives. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan Yi Zhi*, *108*(2), 87–101. [http://doi.org/10.1016/S0929-6646\(09\)60039-5](http://doi.org/10.1016/S0929-6646(09)60039-5).
- Clavé, A., Potel, J.-F., Servien, E., Neyret, P., Dubrana, F., & Stindel, E. (2016). Third-generation autologous chondrocyte implantation versus mosaicplasty for knee cartilage injury: 2-year randomized trial. *Journal of Orthopaedic Research*, *34*(4), 658–665. <http://doi.org/10.1002/jor.23152>.
- Cohen, S. B., Proudman, S., Kivitz, A. J., Burch, F. X., Donohue, J. P., Burstein, D., ... Zack, D. J. (2011). A randomized, double-blind study of AMG 108 (a fully human monoclonal antibody to IL-1R1) in patients with osteoarthritis of the knee. *Arthritis Research & Therapy*, *13*(4), R125. <http://doi.org/10.1186/ar3430>.
- Cole, A. G. (2011). A review of diversity in the evolution and development of cartilage: the search for the origin of the chondrocyte. *European Cells & Materials*, *21*, 122–9.
- Correa, D., & Lietman, S. A. (2016). Articular cartilage repair: Current needs, methods and research directions. *Seminars in Cell & Developmental Biology*. <http://doi.org/10.1016/j.semcdb.2016.07.013>.
- Dahlberg, L. E., Aydemir, A., Muurahainen, N., Gühring, H., Fredberg Edebo, H., Krarup-Jensen, N., ... Jurvelin, J. S. (2016). A first-in-human, double-blind, randomised, placebo-controlled, dose ascending study of intra-articular rhFGF18 (sprifermin) in patients with advanced knee osteoarthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology*, *34*(3), 445–50.
- Demoor, M., Ollitrault, D., Gomez-Leduc, T., Bouyoucef, M., Hervieu, M., Fabre, H., ... Galera, P. (2014). Cartilage tissue engineering: molecular control of chondrocyte differentiation for proper cartilage matrix reconstruction. *Biochimica et Biophysica Acta*, *1840*(8), 2414–40. <http://doi.org/10.1016/j.bbagen.2014.02.030>.
- Dijkgraaf, L. C., de Bont, L. G. M., Boering, G., & Liem, R. S. B. (1995). Normal cartilage structure, biochemistry, and metabolism. A review of the literature. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, *53*(8), 924–929. [http://doi.org/10.1016/0278-2391\(95\)90283-X](http://doi.org/10.1016/0278-2391(95)90283-X).
- Domayer, S. E., Welsch, G. H., Nehrer, S., Chiari, C., Dorotka, R., Szomolanyi, P., ... Trattig, S. (2010). T2 mapping and dGEMRIC after autologous chondrocyte implantation with a fibrin-based scaffold in the knee: Preliminary results. *European Journal of Radiology*, *73*(3), 636–642. <http://doi.org/10.1016/j.ejrad.2008.12.006>.
- Erggelet, C., Endres, M., Neumann, K., Morawietz, L., Ringe, J., Haberstroh, K., ... Kaps, C. (2009). Formation of cartilage repair tissue in articular cartilage defects pretreated with microfracture and covered with cell-free polymer-based implants. *Journal of Orthopaedic Research : Official Publication of the Orthopaedic Research Society*, *27*(10), 1353–60. <http://doi.org/10.1002/jor.20879>.
- Eshed, I., Trattig, S., Sharon, M., Arbel, R., Nierenberg, G., Konen, E., & Yayon, A. (2012). Assessment of cartilage repair after chondrocyte transplantation with a fibrin-hyaluronan matrix—correlation of morphological MRI, biochemical T2 mapping and clinical outcome. *European Journal of Radiology*, *81*(6), 1216–23. <http://doi.org/10.1016/j.ejrad.2011.03.031>.
- Estes, B. T., Diekman, B. O., Gimble, J. M., & Guilak, F. (2010). Isolation of adipose-derived stem cells and their induction to a chondrogenic phenotype. *Nature Protocols*, *5*(7), 1294–1311. <http://doi.org/10.1038/nprot.2010.81>.
- Farr, J., Cole, B. J., Sherman, S., & Karas, V. (2012). Particulated articular cartilage: CAIS and DeNovo NT. *The Journal of Knee Surgery*, *25*(1), 23–9.
- Filardo, G., Kon, E., Roffi, A., Di Martino, A., & Maccacci, M. (2013). Scaffold-Based Repair for Cartilage Healing: A Systematic Review and Technical Note. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery*, *29*(1), 174–186. <http://doi.org/10.1016/j.arthro.2012.05.891>.
- Gellynck, K., Verdonk, P. C. M., Van Nimmen, E., Almqvist, K. F., Gheysens, T., Schoukens, G., ... Verbruggen, G. (2008). Silkworm and spider silk scaffolds for chondrocyte support. *Journal of Materials Science. Materials in Medicine*, *19*(11), 3399–409. <http://doi.org/10.1007/s10856-008-3474-6>.
- Gigante, A., Bevilacqua, C., Cappella, M., Manzotti, S., & Greco, F. (2003). Engineered articular cartilage: influence of the scaffold on cell phenotype and proliferation. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, *14*(8), 713–716. <http://doi.org/10.1023/A:1024915817061>.

- Gigante, A., Bevilacqua, C., Ricevuto, A., Mattioli-Belmonte, M., & Greco, F. (2007). Membrane-seeded autologous chondrocytes: cell viability and characterization at surgery. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy: Official Journal of the ESSKA*, 15(1), 88–92. <http://doi.org/10.1007/s00167-006-0115-9>.
- Gobbi, A., Kon, E., Berruto, M., Francisco, R., Filardo, G., & Marcacci, M. (2006). Patellofemoral full-thickness chondral defects treated with Hyalograft-C: a clinical, arthroscopic, and histologic review. *The American Journal of Sports Medicine*, 34(11), 1763–73. <http://doi.org/10.1177/0363546506288853>.
- Goldring, M. B. (2012). Chondrogenesis, chondrocyte differentiation, and articular cartilage metabolism in health and osteoarthritis. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*, 4(4), 269–85. <http://doi.org/10.1177/1759720X12448454>.
- Grigolo, B., Lisignoli, G., Piacentini, A., Fiorini, M., Gobbi, P., Mazzotti, G., ... Facchini, A. (2002). Evidence for redifferentiation of human chondrocytes grown on a hyaluronan-based biomaterial (HYAff 11): molecular, immunohistochemical and ultrastructural analysis. *Biomaterials*, 23(4), 1187–95.
- Grigolo, B., Roseti, L., Fiorini, M., Fini, M., Giavaresi, G., Aldini, N. N., ... Facchini, A. (2001). Transplantation of chondrocytes seeded on a hyaluronan derivative (hyaff-11) into cartilage defects in rabbits. *Biomaterials*, 22(17), 2417–24.
- Gudas, R., Kalesinskas, R. J., Kimtys, V., Stankevicius, E., Toliushis, V., Bernotavicius, G., & Smailys, A. (2005). A Prospective Randomized Clinical Study of Mosaic Osteochondral Autologous Transplantation Versus Microfracture for the Treatment of Osteochondral Defects in the Knee Joint in Young Athletes. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery*, 21(9), 1066–1075. <http://doi.org/10.1016/j.arthro.2005.06.018>.
- Haddo, O., Mahroof, S., Higgs, D., David, L., Pringle, J., Bayliss, M., ... Briggs, T. W. R. (2004a). The use of chondrocyte membrane in autologous chondrocyte implantation. *The Knee*, 11(1), 51–55. [http://doi.org/10.1016/S0968-0160\(03\)00041-3](http://doi.org/10.1016/S0968-0160(03)00041-3).
- Haddo, O., Mahroof, S., Higgs, D., David, L., Pringle, J., Bayliss, M., ... Briggs, T. W. R. (2004b). The use of chondrocyte membrane in autologous chondrocyte implantation. *The Knee*, 11(1), 51–5. [http://doi.org/10.1016/S0968-0160\(03\)00041-3](http://doi.org/10.1016/S0968-0160(03)00041-3).
- Haleem, A. M., Singergy, A. A. El, Sabry, D., Atta, H. M., Rashed, L. A., Chu, C. R., ... Abdel Aziz, M. T. (2010). The Clinical Use of Human Culture-Expanded Autologous Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Transplanted on Platelet-Rich Fibrin Glue in the Treatment of Articular Cartilage Defects: A Pilot Study and Preliminary Results. *Cartilage*, 1(4), 253–261. <http://doi.org/10.1177/1947603510366027>.
- Hardmeier, R., Redl, H., & Marlovits, S. (2009). Effects of mechanical loading on collagen propeptides processing in cartilage repair. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 4(1), n/a-n/a. <http://doi.org/10.1002/term.211>.
- Hardmeier, R., Redl, H., & Marlovits, S. (2010). Effects of mechanical loading on collagen propeptides processing in cartilage repair. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 4(1), n/a-n/a. <http://doi.org/10.1002/term.211>.
- Hirahara, A. M., & Mueller, K. W. (2015). BioCartilage: A New Biomaterial to Treat Chondral Lesions. *Sports Medicine and Arthroscopy Review*, 23(3), 143–8. <http://doi.org/10.1097/JSA.0000000000000071>.
- Hoemann, C. D., Hurtig, M., Rossomacha, E., Sun, J., Chevrier, A., Shive, M. S., & Buschmann, M. D. (2005). Chitosan-glycerol phosphate/blood implants improve hyaline cartilage repair in ovine microfracture defects. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*, 87(12), 2671–86. <http://doi.org/10.2106/JBJS.D.02536>.
- Hunter, D. J., Pike, M. C., Jonas, B. L., Kissin, E., Krop, J., & McAlindon, T. (2010). Phase 1 safety and tolerability study of BMP-7 in symptomatic knee osteoarthritis. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 11(1), 232. <http://doi.org/10.1186/1471-2474-11-232>.
- Hunter, W. (1995). Of the structure and disease of articulating cartilages. 1743. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, (317), 3–6.
- Hwang, H., & Kim, H. (2015). Chondrocyte Apoptosis in the Pathogenesis of Osteoarthritis. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(11), 26035–26054. <http://doi.org/10.3390/ijms161125943>.
- Kang, S.-W., Bada, L. P., Kang, C.-S., Lee, J.-S., Kim, C.-H., Park, J.-H., & Kim, B.-S. (2008). Articular cartilage regeneration with microfracture and hyaluronic acid. *Biotechnology Letters*, 30(3), 435–439. <http://doi.org/10.1007/s10529-007-9576-2>.
- Kawabe, N., & Yoshinai, M. (1991). The repair of full-thickness articular cartilage defects. Immune responses to reparative tissue formed by allogeneic growth plate chondrocyte implants. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, (268), 279–93.
- Kellgren, J. H., & Lawrence, J. S. (1957). RADIOLOGICAL ASSESSMENT OF OSTEO-ARTHRITIS. *Ann. Rheum. Dis*, 16.
- Kon, E., Gobbi, A., Filardo, G., Delcogliano, M., Zaffagnini, S., & Marcacci, M. (2009). Arthroscopic second-generation autologous chondro-

- cyte implantation compared with microfracture for chondral lesions of the knee: prospective non-randomized study at 5 years. *The American Journal of Sports Medicine*, 37(1), 33–41. <http://doi.org/10.1177/0363546508323256>.
- Kon, E., Roffi, A., Filardo, G., Tesei, G., & Marcacci, M. (2015). Scaffold-Based Cartilage Treatments: With or Without Cells? A Systematic Review of Preclinical and Clinical Evidence. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery*, 31(4), 767–775. <http://doi.org/10.1016/j.arthro.2014.11.017>.
- Kwon, H., Paschos, N. K., Hu, J. C., & Athanasiou, K. (2016). Articular cartilage tissue engineering: the role of signaling molecules. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 73(6), 1173–1194. <http://doi.org/10.1007/s00018-015-2115-8>.
- Langer, R., & Vacanti, J. P. (1993). Tissue engineering. *Science*, 260(5110), 920–926.
- Lu, Z., Doulabi, B. Z., Huang, C., Bank, R. A., & Helder, M. N. (2010). Collagen type II enhances chondrogenesis in adipose tissue-derived stem cells by affecting cell shape. *Tissue Engineering. Part A*, 16(1), 81–90. <http://doi.org/10.1089/ten.TEA.2009.0222>.
- Macmull, S., Parratt, M. T. R., Bentley, G., Skinner, J. A., Carrington, R. W. J., Morris, T., & Briggs, T. W. R. (2011). Autologous chondrocyte implantation in the adolescent knee. *The American Journal of Sports Medicine*, 39(8), 1723–30. <http://doi.org/10.1177/0363546511404202>.
- Madeira, C., Santhaganam, A., Salgueiro, J. B., & Cabral, J. M. S. (2015). Advanced cell therapies for articular cartilage regeneration. *Trends in Biotechnology*, 33(1), 35–42. <http://doi.org/10.1016/j.tibtech.2014.11.003>.
- Makris, E. A., Gomoll, A. H., Malizos, K. N., Hu, J. C., & Athanasiou, K. A. (2015). Repair and tissue engineering techniques for articular cartilage. *Nature Reviews. Rheumatology*, 11(1), 21–34. <http://doi.org/10.1038/nrrheum.2014.157>.
- Maroudas, A., Bayliss, M. T., Uchitel-Kaushansky, N., Schneiderman, R., & Gilav, E. (1998). Aggrecan Turnover in Human Articular Cartilage: Use of Aspartic Acid Racemization as a Marker of Molecular Age. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 350(1), 61–71. <http://doi.org/10.1006/abbi.1997.0492>.
- Matsiko, A., Levingstone, T., & O'Brien, F. (2013). Advanced Strategies for Articular Cartilage Defect Repair. *Materials*, 6(2), 637–668. <http://doi.org/10.3390/ma6020637>.
- Matsiko A, Levingstone TJ, O. F. (2013). Advanced Strategies for Articular Cartilage Defect Repair. *Materials*, 6, 637–668.
- McCarthy, H. S., & Roberts, S. (2013). A histological comparison of the repair tissue formed when using either Chondrogide® or periosteum during autologous chondrocyte implantation. *Osteoarthritis and Cartilage*, 21(12), 2048–57. <http://doi.org/10.1016/j.joca.2013.10.004>.
- Mobasheri, A., Kalamegam, G., Musumeci, G., & Batt, M. E. (2014). Chondrocyte and mesenchymal stem cell-based therapies for cartilage repair in osteoarthritis and related orthopaedic conditions. *Maturitas*, 78(3), 188–198. <http://doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.04.017>.
- Mouw, J. K., Case, N. D., Guldberg, R. E., Plaas, A. H. K., & Levenston, M. E. (2005). Variations in matrix composition and GAG fine structure among scaffolds for cartilage tissue engineering. *Osteoarthritis and Cartilage*, 13(9), 828–36. <http://doi.org/10.1016/j.joca.2005.04.020>.
- Nehrer, S., Breinan, H. A., Ramappa, A., Shortkroff, S., Young, G., Minas, T., ... Spector, M. (1997). Canine chondrocytes seeded in type I and type II collagen implants investigated in vitro. *Journal of Biomedical Materials Research*, 38(2), 95–104.
- Nehrer, S., Breinan, H. A., Ramappa, A., Young, G., Shortkroff, S., Louie, L. K., ... Spector, M. (1997). Matrix collagen type and pore size influence behaviour of seeded canine chondrocytes. *Biomaterials*, 18(11), 769–76.
- Nesic, D., Whiteside, R., Brittberg, M., Wendt, D., Martin, I., & Mainil-Varlet, P. (2006). Cartilage tissue engineering for degenerative joint disease. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 58(2), 300–22. <http://doi.org/10.1016/j.addr.2006.01.012>.
- Niethammer, T. R., Holzgruber, M., Gülecüy, M. F., Weber, P., Pietschmann, M. F., & Müller, P. E. (2017). Matrix based autologous chondrocyte implantation in children and adolescents: a match paired analysis in a follow-up over three years post-operation. *International Orthopaedics*, 41(2), 343–350. <http://doi.org/10.1007/s00264-016-3321-1>.
- Nishida, Y., Knudson, C. B., Eger, W., Kuettner, K. E., & Knudson, W. (2000). Osteogenic protein 1 stimulates cells-associated matrix assembly by normal human articular chondrocytes: up-regulation of hyaluronan synthase, CD44, and aggrecan. *Arthritis and Rheumatism*, 43(1), 206–14. [http://doi.org/10.1002/1529-0131\(200001\)43:1<206::AID-ANR25>3.0.CO;2-1](http://doi.org/10.1002/1529-0131(200001)43:1<206::AID-ANR25>3.0.CO;2-1).
- O'Connor. (1981). Grafting of burns with cultured epithelium prepared from autologous epidermal cells. *Lancet (London, England)*, 1(8211), 75–8.
- Ondrésik, M., Azevedo Maia, F. R., da Silva Morais, A., Gertrudes, A. C., Dias Bacelar, A. H., Correia, C.,

- ... Reis, R. L. (2016). Management of knee osteoarthritis. Current status and future trends. *Biotechnology and Bioengineering*. <http://doi.org/10.1002/bit.26182>.
- Ortved, K. F., & Nixon, A. J. (2015). Cell-based cartilage repair strategies in the horse. *The Veterinary Journal*. <http://doi.org/10.1016/j.tvjl.2015.10.027>.
- Ossendorf, C., Kaps, C., Kreuz, P. C., Burmester, G. R., Sittinger, M., & Erggelet, C. (2007). Treatment of posttraumatic and focal osteoarthritic cartilage defects of the knee with autologous polymer-based three-dimensional chondrocyte grafts: 2-year clinical results. *Arthritis Research & Therapy*, 9(2), R41. <http://doi.org/10.1186/ar2180>.
- Parenteau-Bareil R, Gauvin R, B. F. (2010). Collagen-Based Biomaterials for Tissue Engineering Applications. *Materials*, 3(3), 1863–1887.
- Paschos, N. K. (2015). Recent advances and future directions in the management of knee osteoarthritis: Can biological joint reconstruction replace joint arthroplasty and when? *World J Orthop*, 6(9), 655–659. <http://doi.org/10.5312/wjo.v6.i9.655>.
- Paterson, K. L., Nicholls, M., Bennell, K. L., & Bates, D. (2016). Intra-articular injection of photo-activated platelet-rich plasma in patients with knee osteoarthritis: a double-blind, randomized controlled pilot study. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 17. <http://doi.org/10.1186/s12891-016-0920-3>.
- Pavesio, A., Abatangelo, G., Borrione, A., Brocchetta, D., Hollander, A. P., Kon, E., ... Marcacci, M. (2003). Hyaluronan-based scaffolds (Hyalograft C) in the treatment of knee cartilage defects: preliminary clinical findings. *Novartis Foundation Symposium*, 249, 203-17-33, 234–8, 239–41.
- Peretti, G. M., Pozzi, A., Ballis, R., Deponti, D., & Pellacci, F. (2011). Current surgical options for articular cartilage repair. *Acta Neurochirurgica. Supplement*, 108, 213–9. [http://doi.org/10.1007/978-3-211-99370-5\\_33](http://doi.org/10.1007/978-3-211-99370-5_33).
- Pieper, J. S., van der Kraan, P. M., Hafmans, T., Kamp, J., Buma, P., van Susante, J. L. C., ... van Kuppevelt, T. H. (2002). Crosslinked type II collagen matrices: preparation, characterization, and potential for cartilage engineering. *Biomaterials*, 23(15), 3183–3192. [http://doi.org/10.1016/S0142-9612\(02\)00067-4](http://doi.org/10.1016/S0142-9612(02)00067-4).
- Pot, M. W., Gonzales, V. K., Buma, P., Int'Hout, J., van Kuppevelt, T. H., de Vries, R. B. M., & Daamen, W. F. (2016). Improved cartilage regeneration by implantation of acellular biomaterials after bone marrow stimulation: a systematic review and meta-analysis of animal studies. *PeerJ*, 4, e2243. <http://doi.org/10.7717/peerj.2243>.
- Reddy, Sudheer; Pedowitz, David; Parekh, Selene; Sennett, Brian and Okereke, E. (2007). The Morbidity Associated with Osteochondral Harvest From Asymptomatic Knees for the Treatment of Osteochondral Lesions of the Talus. *The American Journal of Sports Medicine*, 35(1), 80–85. <http://doi.org/10.1177/0363546506290986>.
- Reichert, J. M. (2017). Antibodies to watch in 2017. *mAbs*, 9(2), 167–181. <http://doi.org/10.1080/19420862.2016.1269580>.
- Richter, D. L., Schenck, R. C., Wascher, D. C., & Treme, G. (2016). Knee Articular Cartilage Repair and Restoration Techniques. *Sports Health*, 8(2), 153–160. <http://doi.org/10.1177/1941738115611350>.
- Selmi, T. A. S., Verdonk, P., Chambat, P., Dubrana, F., Potel, J.-F., Barnouin, L., & Neyret, P. (2008). Autologous chondrocyte implantation in a novel alginate-agarose hydrogel: outcome at two years. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume*, 90(5), 597–604. <http://doi.org/10.1302/0301-620X.90B5.20360>.
- Shahid, M., & Kundra, R. (2017). Platelet-rich plasma (PRP) for knee disorders. *EFORT Open Reviews*, 2(1), 28–34. <http://doi.org/10.1302/2058-5241.2.160004>.
- Sherwood, J. C., Bertrand, J., Eldridge, S. E., & Dell'Accio, F. (2014). Cellular and molecular mechanisms of cartilage damage and repair. *Drug Discovery Today*, 19(8), 1172–7. <http://doi.org/10.1016/j.drudis.2014.05.014>.
- Singh, Y. P., Bhardwaj, N., & Mandal, B. B. (2016). Potential of Agarose/Silk Fibroin Blended Hydrogel for in Vitro Cartilage Tissue Engineering. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 8(33), 21236–49. <http://doi.org/10.1021/acsami.6b08285>.
- Sophia Fox, A. J., Bedi, A., & Rodeo, S. A. (2009). The basic science of articular cartilage: structure, composition, and function. *Sports Health*, 1(6), 461–8. <http://doi.org/10.1177/1941738109350438>.
- Stein, S., Strauss, E., & Bosco, J. (2013). Advances in the Surgical Management of Articular Cartilage Defects. *Cartilage*, 4(1), 12–19. <http://doi.org/10.1177/1947603512463226>.
- Steinwachs, M., & Kreuz, P. C. (2007a). Autologous Chondrocyte Implantation in Chondral Defects of the Knee With a Type I/III Collagen Membrane: A Prospective Study With a 3-Year Follow-up. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery*, 23(4), 381–387. <http://doi.org/10.1016/j.arthro.2006.12.003>.
- Steinwachs, M., & Kreuz, P. C. (2007b). Autologous chondrocyte implantation in chondral defects of the knee with a type I/III collagen membrane: a prospective study with a 3-year follow-up. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Sur-*

- gery: *Official Publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association*, 23(4), 381–7. <http://doi.org/10.1016/j.arthro.2006.12.003>.
- Tatara, A. M., & Mikos, A. G. (2016). *Tissue Engineering in Orthopaedics. The Journal of Bone & Joint Surgery*, 98(13), 1132–1139. <http://doi.org/10.2106/JBJS.16.00299>.
- Trzeciak, T., Richter, M., Suchorska, W., Augustyniak, E., Lach, M., Kaczmarek, M., & Kaczmarczyk, J. (2016). Application of cell and biomaterial-based tissue engineering methods in the treatment of cartilage, menisci and ligament injuries. *International Orthopaedics*, 40(3), 615–624. <http://doi.org/10.1007/s00264-015-3099-6>.
- U.S. Food & Drug Administration. (1997). August 22, 1997 Approval Letter - Carticel.
- van Susante, J. L., Buma, P., Schuman, L., Homminga, G. N., van den Berg, W. B., & Veth, R. P. (1999). Resurfacing potential of heterologous chondrocytes suspended in fibrin glue in large full-thickness defects of femoral articular cartilage: an experimental study in the goat. *Biomaterials*, 20(13), 1167–75.
- Vanlauwe, J., Huylebroek, J., Van Der Bauwhede, J., Saris, D., Veeckman, G., Bobic, V., ... Haazen, L. (2012). Clinical Outcomes of Characterized Chondrocyte Implantation. *Cartilage*, 3(2), 173–80. <http://doi.org/10.1177/1947603511430325>.
- Vinatier, C., Mrugala, D., Jorgensen, C., Guicheux, J., Noël, D., Alsalameh, S., ... al., et. (2009). Cartilage engineering: a crucial combination of cells, biomaterials and biofactors. *Trends in Biotechnology*, 27(5), 307–314. <http://doi.org/10.1016/j.tibtech.2009.02.005>.
- Viste, A., Piperno, M., Desmarchelier, R., Grosclaude, S., Moyon, B., & Fessy, M. H. (2012). Autologous chondrocyte implantation for traumatic full-thickness cartilage defects of the knee in 14 patients: 6-year functional outcomes. *Orthopaedics & Traumatology, Surgery & Research: OTSR*, 98(7), 737–43. <http://doi.org/10.1016/j.otsr.2012.04.019>.
- Volz, M., Schaumburger, J., Frick, H., Grifka, J., & Anders, S. (2017). A randomized controlled trial demonstrating sustained benefit of Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis over microfracture at five years. *International Orthopaedics*. <http://doi.org/10.1007/s00264-016-3391-0>.
- Wang, Y., Blasioli, D., Kim, H., Kim, H., & Kaplan, D. (2006). Cartilage tissue engineering with silk scaffolds and human articular chondrocytes. *Biomaterials*, 27(25), 4434–4442. <http://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2006.03.050>.
- Witten, C. M., McFarland, R. D., & Simek, S. L. (2015). Concise Review: The U.S. Food and Drug Administration and Regenerative Medicine. *STEM CELLS Translational Medicine*, 4(12), 1495–1499. <http://doi.org/10.5966/sctm.2015-0098>.
- Wu, L., Bluguermann, C., Kyupelyan, L., Latour, B., Gonzalez, S., Shah, S., ... Evseenko, D. (2013). Human developmental chondrogenesis as a basis for engineering chondrocytes from pluripotent stem cells. *Stem Cell Reports*, 1(6), 575–89. <http://doi.org/10.1016/j.stemcr.2013.10.012>.
- Xue, J. X., Gong, Y. Y., Zhou, G. D., Liu, W., Cao, Y., & Zhang, W. J. (2012). Chondrogenic differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells induced by acellular cartilage sheets. *Biomaterials*, 33(24), 5832–40. <http://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2012.04.054>.
- Yang, Q., Peng, J., Guo, Q., Huang, J., Zhang, L., Yao, J., ... Lu, S. (2008). A cartilage ECM-derived 3-D porous acellular matrix scaffold for in vivo cartilage tissue engineering with PKH26-labeled chondrogenic bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Biomaterials*, 29(15), 2378–87. <http://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2008.01.037>.
- Yanke, A. B., Tilton, A. K., Wetters, N. G., Merkow, D. B., & Cole, B. J. (2015). DeNovo NT Particulated Juvenile Cartilage Implant. *Sports Medicine and Arthroscopy Review*, 23(3), 125–9. <http://doi.org/10.1097/JSA.0000000000000077>.
- Yodmuang, S., McNamara, S. L., Nover, A. B., Mandal, B. B., Agarwal, M., Kelly, T.-A. N., ... Vunjak-Novakovic, G. (2014). Silk microfiber-reinforced silk hydrogel composites for functional cartilage tissue repair. *Acta Biomaterialia*, 11, 27–36. <http://doi.org/10.1016/j.actbio.2014.09.032>.
- Zaslav, K., Cole, B., Brewster, R., DeBerardino, T., Farr, J., Fowler, P., ... STAR Study Principal Investigators. (2009). A prospective study of autologous chondrocyte implantation in patients with failed prior treatment for articular cartilage defect of the knee: results of the Study of the Treatment of Articular Repair (STAR) clinical trial. *The American Journal of Sports Medicine*, 37(1), 42–55. <http://doi.org/10.1177/0363546508322897>.
- Zhang, L., He, A., Yin, Z., Yu, Z., Luo, X., Liu, W., ... Zhou, G. (2014). Regeneration of human-ear-shaped cartilage by co-culturing human microtia chondrocytes with BMSCs. *Biomaterials*, 35(18), 4878–87. <http://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2014.02.043>.
- Zhang, W., Ouyang, H., Dass, C. R., & Xu, J. (2016). Current research on pharmacologic and regenerative therapies for osteoarthritis. *Bone Research*, 4, 15040. <http://doi.org/10.1038/boneres.2015.40>.