

Como citar este artigo:

Mazzeo A, Santos EJ. Nanotecnologia e as células progenitoras adultas multipotentes na Medicina Reparativa: perspectivas terapêuticas. *einstein* (São Paulo). 2018;16(4):eRB4587. http://dx.doi.org/10.31744/einstein_journal/2018RB4587

Autor correspondente:

Enrico Jardim Clemente Santos
Rua Ângelo Maglio, 132 – Vila Yara
CEP: 06020-020 – Osasco, SP, Brasil
Tel.: (11) 97442-1402
E-mail: enricojs@gmail.com

Data de submissão:

22/5/2018

Data de aceite:

5/9/2018

Copyright 2018

Esta obra está licenciada sob
uma Licença *Creative Commons*
Atribuição 4.0 Internacional.

Nanotecnologia e as células progenitoras adultas multipotentes na Medicina Reparativa: perspectivas terapêuticas

Nanotechnology and multipotent adult progenitor cells in
Reparative Medicine: therapeutic perspectives

Angela Mazzeo¹, Enrico Jardim Clemente Santos²

¹ Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein, Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil.

² Celltrovet, São Paulo, SP, Brasil.

DOI: [10.31744/einstein_journal/2018RB4587](https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2018RB4587)

RESUMO

A biologia das células-tronco é um dos campos mais dinâmicos e promissores das ciências biológicas, pois é a base do desenvolvimento dos organismos. Sua complexidade biológica demanda esforços de diversas linhas de pesquisa, visando principalmente à sua utilização terapêutica. A Nanotecnologia surge como um novo campo de estudo, o qual demonstra grande potencial no que tange ao tratamento de diversas doenças. Esta nova área da saúde vem sendo denominada “Nanomedicina” ou “Bionanotecnologia”, a qual pode ser aplicada na Medicina por meio da utilização de sistemas de transporte e liberação de fármacos, ferramentas robóticas a serem utilizadas em processos de diagnóstico e cirurgia, nanobiomateriais, terapias gênicas, dispositivos nanobiomédicos, entre outros. Em razão das células-tronco e a Nanotecnologia serem duas áreas da ciência extremamente promissoras, um novo campo de estudo, denominado “Nanotecnologia das células-tronco”, surge gradativamente. Neste, a Nanotecnologia é utilizada de forma a auxiliar as células-tronco a exercerem seu potencial terapêutico no tratamento, na cura e na reparação dos tecidos lesionados, de forma eficaz e segura. A Nanotecnologia das células-tronco tem gerado grande interesse, podendo resultar em contribuições significativas na Medicina Regenerativa e na engenharia de tecidos. O presente trabalho teve por objetivo apresentar o estado da arte visando à sua utilização terapêutica na Medicina Humana.

Descritores: Nanotecnologia; Células-tronco; Terapêutica

ABSTRACT

The biology of stem cells is one of the most dynamic and promising fields of the biological sciences, since it is the basis for the development of organisms. Its biological complexity demands efforts from several lines of research aimed mainly at its therapeutic use. Nanotechnology has been emerging as a new field of study, which shows great potential in the treatment of various diseases. This new area of health has been called “Nanomedicine” or “Bionanotechnology”, which can be applied in Medicine by transport and drug delivery systems, robotic tools to be used in diagnostic and surgical processes, nanobiomaterials, gene therapies, nanobiomedical devices, among others. Because stem cells and Nanotechnology are two areas of extremely promising science, a new field of study, called “stem cell Nanotechnology”, has gradually emerged. In this, Nanotechnology is used to help the stem cells apply their therapeutic potential in the treatment, cure, and repair of the damaged tissues, in an effective and safe way. In this way, stem cell Nanotechnology has generated great interest, since it may result in significant contributions to Regenerative Medicine and tissue engineering. The present work aims to present the state-of-the-art regarding its therapeutic use in Human Medicine.

Keywords: Nanotechnology; Stem cells; Therapeutics

I INTRODUÇÃO

A cada ano, a humanidade vem sendo acometida por diversas patologias ocasionadas por alterações biofísicas ou bioquímicas, promovendo o desequilíbrio nos sistemas fisiológicos (órgãos e tecidos) e podendo, a médio e longo prazo, caso não tratadas corretamente, levar a falência dos mesmos. Recentemente, uma nova abordagem terapêutica tem se apresentado de forma extremamente promissora, sendo denominada “terapia com células-tronco” ou, mais precisamente, “terapia com células progenitoras adultas multipotentes” (CPAMs) (Figura 1). Mais conhecida no meio científico como células-tronco mesenquimais (CTMs), as CPAMs vêm sendo objeto de inúmeras pesquisas direcionadas a diferentes tipos de doenças.

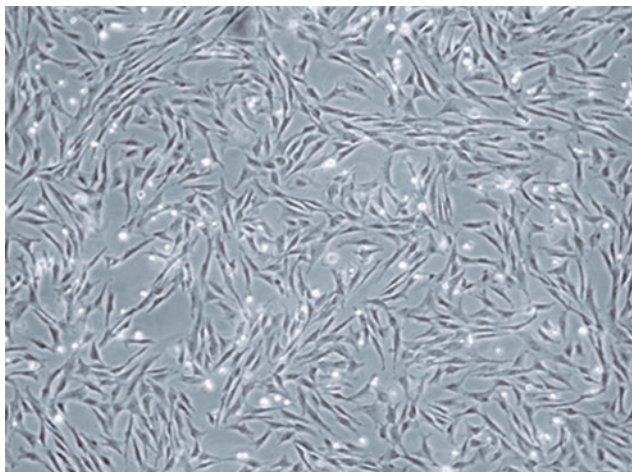


Figura 1. Aspecto morfológico fibroblastoide das células progenitoras adultas multipotentes

A CPAM é definida na literatura científica como uma população celular imatura, ou seja, não especializada, capaz de se autorrenovar e dar origem, de acordo com o microambiente onde se encontra, a múltiplas linhagens celulares. Em 2006, o Comitê de Células-Tronco Mesenquimais e Teciduais da *International Society for Cell & Gene Therapy* (ISCT) estabeleceu características mínimas para a identificação das CPAMs humanas: (a) células aderentes a plástico quando mantidas em condições de cultura padrão; (b) expressão de CD105, CD73 e CD90, e falta expressão de CD45, CD34, CD14 ou CD11b, CD79a ou CD19 e HLA-DR; e (c) capacidade de se diferenciar em osteoblastos, adipócitos e condroblastos *in vitro*.

Presentes em todos os tecidos que constituem o organismo, as CPAMs são responsáveis pela manutenção tanto da homeostase como da reparação tecidual du-

rante o transcorrer da vida.⁽¹⁻³⁾ Devido à habilidade de migrar para os tecidos injuriados, por meio do processo de quimiotaxia, as CPAMs podem ser inseridas e atingir o local da injúria, por meio de infusão endovenosa, promovendo a recuperação do tecido lesionado. Estudos demonstram que a maioria das CPAMs transplantadas no organismo não são integradas ao tecido lesionado, mas exercem seu efeito terapêutico por meio da secreção de diversos fatores tróficos. Estes, por sua vez, dão suporte ao processo reparativo do microambiente celular dos tecidos injuriados, pelo processo diferenciação celular das CPAMs endógenas; à modulação do sistema imunológico por meio da ação supressora das respostas imunológicas inata e adaptativa; à renovação celular; à inibição do estresse oxidativo responsável por ocasionar redução na taxa de proliferação celular; ao aumento da senescência e inibição o efeito imunomodulatório das CPAMs; à ação antiapoptótica por meio da prevenção da morte celular, via restauração do microambiente local; à produção de proteínas inibidoras de apoptose; e à diminuição da expressão de proteínas antiapoptóticas, ação antifibrótica responsável por reduzir a formação de cicatrizes, além de estimular a angiogênese, processo pelo qual novos vasos sanguíneos surgem, a partir de vasos preexistente.^(4,5)

A Nanotecnologia é um campo multidisciplinar que vem, nos últimos anos, desenvolvendo-se rapidamente. Foi idealizada pelo físico Richard Feynman, segundo o qual os átomos poderiam ser organizados conforme a necessidade, desde que não ocorressem violações às leis da natureza. Baseado neste cenário, a capacidade de manipular átomos e moléculas, materiais com novas propriedades, pode ser sintetizada, dando origem a produtos e processos inovadores. Tal desenvolvimento tende a resultar na fabricação de dispositivos em escala nanométrica, entre 0,1 e 100 nanômetros, aplicáveis, de acordo com suas propriedades físico-químicas, a inúmeras áreas do conhecimento.^(6,7) Assim, a Nanotecnologia pode ser vista como o processo de síntese de estruturas funcionais em escala manométrica, que resulte em dispositivos que apresentem novas propriedades físicas, químicas e biológicas, as quais dependem de características como tamanho estrutural, condutividade, reatividade, coformação funcional e temperatura de fusão.⁽⁸⁾

No escopo da Medicina, a Nanotecnologia surge como um novo campo de estudo, o qual demonstra possuir grande potencial, no que tange ao tratamento de diversas doenças. Esta nova área da saúde é denominada “Nanomedicina” ou “Bionanotecnologia”, a qual pode ser aplicada na Medicina utilizando-se sistemas de transporte e liberação de fármacos, ferramentas robóticas a serem usadas em processos de diagnóstico e ci-

rurgia, nanobiomateriais, terapias gênicas, dispositivos nanobiomédicos, entre outros.

Em razão de as células-tronco, mais especificamente as CPAMs, e a Nanotecnologia serem duas áreas da ciência extremamente promissoras, no que diz respeito à saúde humana, um novo campo de estudo, denominado “Nanotecnologia das células-tronco” surge gradativamente. Neste, a Nanotecnologia é utilizada de forma a auxiliar as células-tronco a exercerem seu potencial terapêutico no tratamento, cura e reparação dos tecidos lesionados, de forma eficaz e segura. Desta forma, a Nanotecnologia das células-tronco tem gerado grande interesse, uma vez que pode resultar em contribuições significativas na Medicina Regenerativa e na engenharia de tecidos.

No campo de pesquisa das CPAMs, a Nanotecnologia vem sendo utilizada basicamente em três áreas específicas: (1) nos procedimentos de marcação, que têm por objetivo o rastreamento das CPAMs após serem infundidas no receptor, de forma a gerar dados visando à melhor compreensão dos mecanismos envolvidos nos processos de proliferação, diferenciação, migração e enxerto dentro do tecido hospedeiro;⁽⁹⁾ (2) no transporte de fármacos, DNA e microRNA introduzidos nas CPAMs para órgãos e tecidos lesionados; e (3) na utilização de biomateriais que tendem a reproduzir o nicho das CPAMs, de forma que elas desempenhem suas funções terapêuticas de forma satisfatórias.^(10,11)

I PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS

As células-tronco são consideradas a ferramenta do futuro na engenharia de tecidos e na Medicina Regenerativa, sendo importante a compreensão dos mecanismos de interação entre nanomateriais e CPAMs para aplicações biomédicas. As nanopartículas mais utilizadas podem ser classificadas, com base em sua natureza, em cinco diferentes grupos:

- Nanotubos de carbono: estruturas derivadas de folhas de grafeno, preparadas por meio de um preciso controle de orientação, alinhamento, comprimento, diâmetro, pureza e densidade do nanotubo. Apresentam propriedades químicas e mecânicas ajustáveis, como condutividade, biocompatibilidade e dimensões em nanoescala, servindo como pistas topográficas, além de gerarem propriedades eletrofisiológicas. Em presença de membrana de policarbonato e esponjas de colágeno, promovem o potencial osteogênico das CPAMs.
- Base inorgânica: nanopartículas de base cerâmica, sintetizadas sob elevada temperatura e pressão, formadas pela combinação de um metal e um

componente não metal, sendo uma estrutura de alta força mecânica e baixa biodegradabilidade. São exemplos as nanopartículas de hidroxiapatita e fosfato tricálcico, as quais tendem a promover a formação óssea.

- Base de metais, na quais as nanopartículas de óxido de metal fornecem variabilidades exibindo características condutoras ou isolantes. Estas exibem propriedades químicas e físicas exclusivas, com carga diferentes no centro e nas extremidades da nanopartícula, tendo sido utilizadas principalmente no processo de rastreamento das CPAMs pós-transplante. As CPAMs incubadas com nanopartículas de óxido de ferro magnetizado tendem a promover a formação de nódulos de cálcio, em presença de meio de cultura osteogênico.
- Hidrogéis nanoestruturados: substratos engenheirados em nanoescala em três dimensões, carreadoras de drogas e proteínas, capazes de serem introduzidos diretamente no local da lesão.
- *Quantum dots*: alternativa à utilização de corantes orgânicos e proteínas fluorescentes no processo de marcação e rastreamento celular *in vitro* e *in vivo*, sendo nanopartículas resistentes à degradação química e metabólica, além de apresentar fotoestabilidade a longo prazo⁽¹²⁾ (Figura 2).

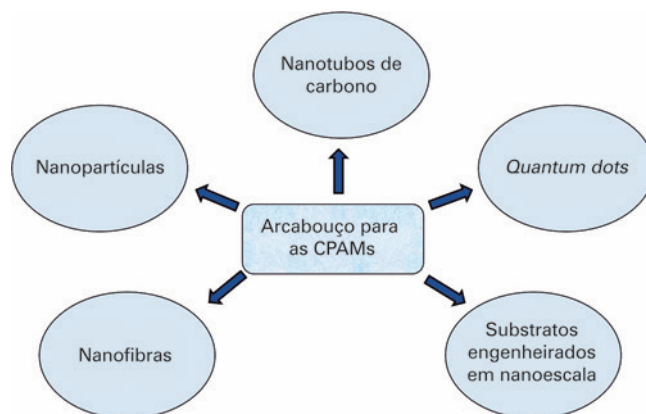


Figura 2. Materiais e estruturas em nanoescala utilizadas como arcabouço para que as células progenitoras adultas multipotentes (CPAMs) possam exercer de forma mais efetiva o processo de reparação celular: nanopartículas, nanotubos de carbono, *quantum dots*, nanofibras e substratos engenheirados em nanoescala

Dentre as maiores preocupações relacionadas à utilização das nanopartículas estão sua toxicidade e os efeitos ambientais, uma vez que elas podem influenciar nos processos de adesão, alinhamento, proliferação, diferenciação e migração celular.

Doenças osteoarticulares

Um dos maiores desejos da Medicina Reparativa é a reconstituição do tecido ósseo em casos de fraturas, não união óssea e perda óssea. Um dos pré-requisitos para a restauração óssea é a utilização de fontes celulares apropriadas, carreadores e arcabouços celulares, assim como fatores de crescimento específicos de forma a gerarem um ambiente biocompatível com a estrutura óssea nativa.⁽¹³⁾

Embora diferentes abordagens venham sendo estudadas, visando obter regeneração óssea efetiva, distintos nanoarcabouços estruturais contendo CPAMs têm sido utilizados como grande sucesso.^(14,15) Pesquisadores da *University of Tennessee* analisaram os efeitos osteoindutores e osteocondutores de nanopartículas à base de grafeno (NBG) sobre as CPAMs *in vitro* e *in vivo*. Os dados *in vitro* demonstraram que as CPAMs mantinham sua morfologia, seu grau de aderência e sua viabilidade em presença de um arcabouço constituído por NBG. Após serem implantados em lesões ósseas em ratos, a composição CPAMs/NBG ocasionou acentuada melhora na formação óssea e mineralização. Estes resultados demonstraram a aplicabilidade das nanopartículas como tratamento adjuvante para engenharia de tecido ósseo.⁽¹⁶⁾ Resultados equivalentes foram obtidos por Jing et al., quando da utilização de nanotubo de carbono como arcabouço para as CPAMs, visando à reparação óssea mais efetiva.⁽¹⁷⁾

Diferentemente de outros tecidos, o tendão e o ligamento têm baixa propensão a se regenerarem, por serem constituídos por uma alta densidade de matriz extracelular e reduzida vascularização. Quando injuriados, o organismo tende a iniciar um processo de cicatrização, o qual resulta em uma constituição inadequada do tendão e do ligamento danificado. Devido à sua alta porosidade, a nanofibra possibilita elevada taxa de inclusão das CPAMs em sua estrutura, além de propiciar alinhamento conformacional semelhante ao encontrado no tendão e no ligamento nativos. Yin et al., demonstraram que a expressão de genes específicos do tendão foi significativamente maior, similar à de tecido nativo, quando as CPAMs estavam inseridas nas nanofibras de Poly (ácido láctico), sendo o alinhamento das fibras superior quando comparado ao controle. O estudo demonstrou que a geração de um microambiente adequado tende a dar origem a tendões e ligamentos com constituições desejáveis.⁽¹⁸⁾

Doenças cardiovasculares

A ideia da infusão direta das CPAMs no local infartado tem resultado em melhoras funcionais do órgão. Porém,

tal abordagem tem se mostrado limitada devido à baixa sobrevivência das células transplantadas no miocárdio danificado (menos de 1% dentro de uma semana após a administração).⁽¹⁹⁾ A combinação da Nanotecnologia com as CPAMs tem como finalidade o aumento do índice de retenção celular, de 1% para quase 100%, tornando mais eficiente a regeneração miocárdica. Uma estratégia para aumentar a taxa de retenção das células, após o transplante intramiocárdico, é incorporá-las a nanomateriais de bioengenharia capazes de mimetizar as nanoestruturas tridimensionais presentes no tecido nativo.⁽²⁰⁾ Existem duas modalidades de engenharia biológica de tecidos: adesivos para estrutura cardíaca e hidrogéis injetáveis. Ambas as abordagens representam opções viáveis de tratamento, e a escolha da estratégia adequada de regeneração do miocárdio depende do tempo pós-infarto e do tamanho da área afetada. Os adesivos cardíacos, modificados pela engenharia de tecidos, podem ser mais úteis para a substituição completa de áreas não contráteis, enquanto os hidrogéis injetáveis, contendo CPAMs ou quimiocinas ou fatores de crescimento, que visam atrair as CPAMs endógenas, têm a vantagem de ser uma abordagem local e minimamente invasiva, além de minimizar a formação de tecido cicatricial e atenuar o processo de remodelação patológica.

Chachques et al., documentaram que a área infartada do miocárdio tende a apresentar alterações estruturais na matriz extracelular do miocárdio com a diminuição dos índices de colágenos tipo 1 de 80% para 40%.⁽²¹⁾ Dados obtidos em modelo murino demonstraram melhora na perfusão sanguínea e redução da extensão da região infartada, com aumento de espessura da parede ventricular e angiogênese, quando as CPAMs, agregadas a um arcabouço de colágenos tipo 1, foram introduzidas.⁽²²⁾

Doenças neurológicas

Atualmente, os distúrbios neurológicos representam um problema clínico desafiador para a comunidade médica. A compreensão das funções do sistema nervoso central e do desenvolvimento de novas terapias que visem reparar danos causados a este sistema, após ser acometido por doenças e lesões, tem sido o objeto de estudo de diversos grupos de médicos e cientistas. Sendo as CPAMs capazes de dar origem *in vitro* a várias linhagens neurais, como astrócitos, oligodendrócitos e neurônios, quando transplantadas *in vivo*, elas tendem a apresentar um processo de regeneração do tecido nervoso. A utilização de nanofibras e nanoarcabouços em conjunto com as CPAMs tem demonstrado mais eficiência quando comparada com os resultados obtidos por meio de infusões com apenas CPAMs, pois

demonstram possuir importantes efeitos sobre a capacidade de diferenciação das CPAMs em células nervosas.^(23,24) Shah et al., demonstraram a capacidade de um arcabouço híbrido de grafeno-nanofibra fornecer um suporte favorável a uma eficaz diferenciação das células-tronco neurais em oligodendrócitos maduros sem a necessidade da presença de agentes indutores exógenos ao meio de cultura como vetores virais, fatores de crescimento e drogas. O estudo mostra que um arcabouço híbrido, que combine as características morfológicas das nanofibras e as propriedades do grafeno, pode constituir poderosa ferramenta para o desenvolvimento de futuras terapias para doenças e lesões relacionadas ao sistema nervoso central.⁽²⁵⁾

Tumores

Tendo em vista o conhecido tropismo das CPAMs por regiões tumorgênicas, afetando as características biológicas dos tumores, por meio da liberação de fatores de crescimento, citocinas e quimiocinas que tendem a inibir ou promover o crescimento das células tumorais, as CPAMs têm sido vistas como um potencial veículo celular de direcionamento de nanopartículas carregadas com drogas anticancerígenas.⁽²⁶⁻²⁸⁾ Esta metodologia visa aumentar a concentração de nanopartículas na região tumorgênica de forma a elevar a eficácia das drogas, reduzindo os efeitos colaterais dos fármacos.⁽²⁹⁾ Estudo realizado por Saulite et al., demonstrou que CPAMs derivadas do tecido cutâneo são capazes de carrear nanocristais de *quantum dots* tanto *in vitro* como *in vivo* até a região tumoral, sugerindo que esta estrutura possa ser utilizada como um mecanismo de carregamento de drogas anticancerígenas.⁽³⁰⁾ Saulite et al., demonstraram que nanocristais de *quantum dots* revestidos com carboxilo são biocompatíveis com as CPAMs obtidas do tecido cutâneo, as quais não tiveram o potencial de proliferação, imunofenótipo e diferenciação afetado em função do acúmulo dos nanocristais de *quantum dots* nas células. Em presença de soro, os nanocristais de *quantum dots* foram internalizados nas CPAMs por meio do mecanismo de endocitose mediada por clatrina, enquanto que, na ausência de soro, a captação dos nanocristais de *quantum dots* ocorre pelas vias de endocitose mediada por clatrina e caveolina/lipídeo. O estudo também demonstra que o sinal emitido pelos nanocristais de *quantum dots* tende a diminuir com o transcorrer do tempo, em função, provavelmente, da excreção dos nanocristais de *quantum dots* das CPAMs. Tal fato tende a validar o potencial das CPAMs como possíveis vetores carreadores de nanopartículas para regiões tumorgênicas.⁽³⁰⁾

CONCLUSÃO

A combinação da Nanotecnologia com as células progenitoras adultas multipotentes é um campo relevante e altamente promissor, que pode vir a fornecer contribuições significativas para o tratamento de diversas doenças. No entanto, a utilização das células progenitoras adultas multipotentes juntamente de estruturas nanoengenheiradas, objetivando a reparação tecidual, ainda está em seus estágios iniciais, sendo necessária a realização de pesquisas *in vitro* e *in vivo* antes que esta tecnologia inovadora se torne uma realidade para a Medicina.

INFORMAÇÃO DOS AUTORES

Mazzeo A: <https://orcid.org/0000-0001-8483-5002>

Santos EJ: <https://orcid.org/0000-0003-0869-3342>

REFERÊNCIAS

1. Kfoury Y, Scadden DT. Mesenchymal cell contributions to the stem cell niche. *Cell Stem Cell*. 2015;16(3):239-53.
2. Tsimbouri PM. Adult stem cell responses to nanostimuli. *J Funct Biomater*. 2015;6(3):598-622.
3. Gong JH, Dong JY, Xie T, Lu SL. The Influence of AGEs Environment on Proliferation, Apoptosis, Homeostasis, and Endothelial Cell Differentiation of Human Adipose Stem Cells. *Int J Low Extrem Wounds*. 2017;16(2):94-103.
4. Yagi H, Soto-Gutierrez A, Parekkadan B, Kitagawa Y, Tompkins RG, Kobayashi N, et al. Mesenchymal stem cells: mechanisms of immunomodulation and homing. *Cell Transplant*. 2010;19(6):667-79.
5. Caplan AI, Hariri R. Body Management: Mesenchymal Stem Cells Control the Internal Regenerator. *Stem Cells Transl Med*. 2015;4(7):695-701.
6. Hill EK, Li J. Current and future prospects for nanotechnology in animal production. *J Anim Sci Biotechnol*. 2017;8(1):26.
7. Moradkhani MR, Karimi A, Negahdari B. Nanotechnology application for pain therapy. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*. 2017;46(2):368-73. Review.
8. Chen R, Riviere JE. Biological and environmental surface interactions of nanomaterials: characterization, modeling, and prediction. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*. 2017;9(3):e1440.
9. Santos EJ. Análise tecnológica do processo de marcação de células progenitoras multipotentes adultas com nanopartículas superparamagnéticas visando sua utilização na área de terapia celular. *Rev Cient Multidisciplinar Núcleo Conhecimento*. 2017;2(2):547-54.
10. Paris JL, de la Torre P, Manzano M, Cabañas MV, Flores AI, Vallet-Regí M. Decidua-derived mesenchymal stem cells as carriers of mesoporous silica nanoparticles. *In vitro and in vivo evaluation on mammary tumors*. *Acta Biomater*. 2016;33:275-82.
11. Guo W, Zheng X, Zhang W, Chen M, Wang Z, Hao C, et al. Mesenchymal Stem Cells in Oriented PLGA/ACECM Composite Scaffolds Enhance Structure-Specific Regeneration of Hyaline Cartilage in a Rabbit Model. *Stem Cells Int*. 2018;2018:6542198.
12. Wang W, Deng Z, Xu X, Li Z, Jung F, Ma N, et al. Functional Nanoparticles and their Interactions with Mesenchymal Stem Cells. *Curr Pharm Des*. 2017;23(26):3814-32.
13. Amini AR, Laurencin CT, Nukavarapu SP. Bone tissue engineering: recent advances and challenges. *Crit Rev Biomed Eng*. 2012;40(5):363-408.

14. Kargozar S, Mozafari M, Hashemian SJ, Brouki Milan P, Hamzehlou S, Soleimani M, et al. Osteogenic potential of stem cells-seeded bioactive nanocomposite scaffolds: A comparative study between human mesenchymal stem cells derived from bone, umbilical cord Wharton's jelly, and adipose tissue. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2018;106(1):61-72.
15. Li Y, Ye D, Li M, Ma M, Gu N. Adaptive Materials Based on Iron Oxide Nanoparticles for Bone Regeneration. *Chemphyschem*. 2018;19(16):1965-79. Review.
16. Elkhenany H, Bourdo S, Hecht S, Donnell R, Gerard D, Abdelwahed R, et al. Graphene nanoparticles as osteoinductive and osteoconductive platform for stem cell and bone regeneration. *Nanomedicine (Lond)*. 2017;13(7):2117-26.
17. Jing Z, Wu Y, Su W, Tian M, Jiang W, Cao L, et al. Carbon Nanotube Reinforced Collagen/Hydroxyapatite Scaffolds Improve Bone Tissue Formation In Vitro and In Vivo. *Ann Biomed Eng*. 2017;45(9):2075-87.
18. Yin Z, Chen X, Chen JL, Shen WL, Hieu Nguyen TM, Gao L, et al. The regulation of tendon stem cell differentiation by the alignment of nanofibers. *Biomaterials*. 2010;31(8):2163-75.
19. Wang H, Zhou J, Liu Z, Wang C. Injectable cardiac tissue engineering for the treatment of myocardial infarction. *J Cell Mol Med*. 2010;14(5):1044-55.
20. Karam JP, Muscari C, Montero-Menei CN. Combining adult stem cells and polymeric devices for tissue engineering in infarcted myocardium. *Biomaterials*. 2012;33(23):5683-95.
21. Chachques JC, Trainini JC, Lago N, Masoli OH, Barisani JL, Cortes-Morichetti M, et al. Myocardial assistance by grafting a new bioartificial upgraded myocardium (MAGNUM clinical trial): one year follow-up. *Cell Transplant*. 2007;16(9):927-34.
22. Maureira P, Marie PY, Yu F, Poussier S, Liu Y, Groubatch F, et al. Repairing chronic myocardial infarction with autologous mesenchymal stem cells engineered tissue in rat promotes angiogenesis and limits ventricular remodeling. *J Biomed Sci*. 2012;19(1):93.
23. Prabhakaran MP, Venugopal JR, Ramakrishna S. Mesenchymal stem cell differentiation to neuronal cells on electrospun nanofibrous substrates for nerve tissue engineering. *Biomaterials*. 2009;30(28):4996-5003.
24. Oliveira JT, Almeida FM, Biancalana A, Baptista AF, Tomaz MA, Melo PA, et al. Mesenchymal stem cells in a polycaprolactone conduit enhance median-nerve regeneration, prevent decrease of creatine phosphokinase levels in muscle, and improve functional recovery in mice. *Neuroscience*. 2010;170(4):1295-303.
25. Shah S, Yin PT, Uehara TM, Chueng ST, Yang L, Lee KB. Guiding stem cell differentiation into oligodendrocytes using graphene-nanofiber hybrid scaffolds. *Adv Mater*. 2014;26(22):3673-80.
26. Vegh I, Grau M, Gracia M, Grande J, de la Torre P, Flores AI. Decidua mesenchymal stem cells migrated toward mammary tumors in vitro and in vivo affecting tumor growth and tumor development. *Cancer Gene Ther*. 2013;20(1):8-16.
27. De Boeck A, Pauwels P, Hensen K, Rummens JL, Westbroek W, Hendrix A, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells promote colorectal cancer progression through paracrine neuregulin 1/HER3 signalling. *Gut*. 2013;62(4):550-60.
28. Moradian Tehrani R, Verdi J, Nouredini M, Salehi R, Salarinia R, Mosalaei M, et al. Mesenchymal stem cells: A new platform for targeting suicide genes in cancer. *J Cell Physiol*. 2018;233(5):3831-45.
29. Dapkute D, Steponkiene S, Bulotiene D, Saulite L, Riekstina U, Rotomskis R. Skin-derived mesenchymal stem cells as quantum dot vehicles to tumors. *Int J Nanomedicine*. 2017;12:8129-42.
30. Saulite L, Dapkute D, Pleiko K, Popena I, Steponkiene S, Rotomskis R, et al. Nano-engineered skin mesenchymal stem cells: potential vehicles for tumour-targeted quantum-dot delivery. *Beilstein J Nanotechnol*. 2017;8:1218-30.