

NUEVOS ENFOQUES EN LA INGENIERÍA BIOMÉDICA

LIPOGEMS: UN NUEVO DISPOSITIVO PARA LA MEDICINA REGENERATIVA QUE PROPORCIONA UN BIORREACTOR VIVO IMPLANTABLE.

Un breve análisis.

Carlo Tremolada Y Silvia Versari*

RESUMEN:

Lipogems® es un sistema novedoso y fácil de utilizar diseñado para cosechar, procesar e inyectar un tejido graso aspirado, refinado caracterizado por un gran potencial regenerativo y una óptima manipulación quirúrgica. Con la ayuda de esta tecnología, se lava, se emulsiona y enjuaga el tejido graso mientras se reducen gradualmente las dimensiones del grupo en un dispositivo completamente cerrado, empleando solo leves fuerzas mecánicas.

El producto de tejido Lipogems® representa un biorreactor natural implantable que incorpora los elementos principales para una respuesta regenerativa natural: el andamio (la estructura del tejido adiposo), las células (pericitos / MSC) y los factores de crecimiento (citoquinas y quimiocinas secretadas). La inyección local de

dicho tejido puede funcionar durante mucho tiempo y potenciar el potencial de cicatrización natural, lo cual puede explicar por cuales razones su uso clínico ha tenido tanto éxito en muchos campos, aparentemente sin inconvenientes.

El objetivo de esta breve reseña es presentar los conceptos y la experiencia con la tecnología de Lipogems® y aclarar el papel que este nuevo enfoque ha adquirido en la medicina regenerativa y cirugía hasta el momento.

Potencial de tejido graso: una fuente ideal de MSC:

El concepto de que el tejido graso es una fuente óptima para MSCs (ASCs) se encuentra bien establecido, principalmente debido a su abundancia en comparación con otros tejidos. De hecho, 1/100 células en el tejido adiposo en las ASC en comparación con 1/ 100.000 células en

NUEVOS ENFOQUES EN LA INGENIERÍA BIOMÉDICA

la médula ósea El tejido graso está disponible en la mayoría de los pacientes y se puede cosechar fácilmente con un enfoque quirúrgico mínimamente invasivo, ofreciendo una población ASC altamente viable con un óptimo potencial de diferenciación que se mantiene con el envejecimiento. Estas células pueden diferenciarse in vitro en varios linajes celulares, como adipocitos, condrocitos, osteoblastos y mioblastos. Además, secretan muchas moléculas bioactivas trabajando como una especie de "mini-droguería" que modula la respuesta local inmune y crea un ambiente regenerativo ideal.

El uso de las ASC ya sea ampliado o simplemente obtenido por tratamiento enzimático como el SVF, ha suscitado un enorme interés y los estudios tanto in vitro como in vivo demostraron claramente su potencial antiinflamatorio y regenerativo. Sin embargo, la expansión ex vivo prolongada puede inducir senescencia celular y una disminución de la multipotencia, lo que lleva a resultados clínicos por debajo de lo esperado. Además, la mayoría de las técnicas propuestas tienen complejos problemas regulatorios. La creciente necesidad de encontrar nuevas terapias para el tratamiento de enfermedades crónicas e inmunológicas y enfermedades degenerativas indujo a

muchos investigadores a buscar productos de tejido que contengan células progenitoras y, al mismo tiempo, evitar los diversos problemas y restricciones relacionadas con la manipulación enzimática y la expansión celular. En los últimos años, hemos estado encarando un número significativo de estudios destinados a mejorar los efectos terapéuticos proporcionados por la transferencia de grasa tradicional y técnicas estructurales de injerto de grasa. En un esfuerzo por optimizar este potencial regenerativo, se han propuesto técnicas de enriquecimiento de las MSC, esencialmente basadas en dispositivos enzimáticos o mecánicos. En nuestra experiencia, un tejido graso mínimamente manipulado es preferible, no solo desde un prospecto regulatorio, sino que principalmente debido a la lógica biológica. De hecho, las MSC obtenidas mecánicamente frente a las MSC aisladas enzimáticamente han demostrado tener un mejor potencial de diferenciación, y un rango más amplio de secretoma, con una gran diferencia en contenido de exosomas. La tecnología Lipogems® garantiza todos los requisitos en un dispositivo desechable fácil, rápido y representa un enfoque "natural" muy prometedor en diferentes campos.

NUEVOS ENFOQUES EN LA INGENIERÍA BIOMÉDICA

TECNOLOGÍA LIPOGEMS®

El sistema Lipogems® incorpora una nueva tecnología para cosechar, procesar y transferir tejido adiposo. La parte técnica del procedimiento está bien descrita tanto en artículos de revistas como en la web (https://www.youtube.com/results?search_query=Lipogems+system). El producto resultante se compone de pequeños grupos de tejido adiposo intactos (250-650 micras) y conserva unos pericitos dentro de un nicho vascular estromal intacto y biológicamente preparado (por el trauma mecánico). Con base en los requisitos clínicos, científicos y normativos emergentes, la tecnología Lipogems® basa su efectividad en algunos principios básicos.

Ha quedado ya bien establecido que las células definidas como MSC exhiben una localización perivascular sustancial y una identidad de pericito in vivo. Los pericitos son células estructurales que abarcan la pared externa de los micro vasos y los capilares de la fracción vascular estromal del tejido adiposo y, después de una lesión tal como una inflamación o un daño de la pared vascular, se desprenden de los capilares y gradualmente se convierten en MSCs regenerativas

activadas. Tal activación de los pericitos a MSC implica la liberación (a través de exosomas) de factores regenerativos y moléculas bioactivas que harían que el producto Lipogems® trasplantado actuara como una "farmacia personalizada". El exquisito equilibrio entre unas propiedades giogenéticas, antiinflamatorias, inmunomoduladoras, antiapoptóticas, antimicrobianas, mitóticas y anti cicatrizantes de las MSC permite una regeneración y reparación de los tejidos de manera completamente natural.

La segunda característica principal de Lipogems® está relacionada con la ventaja de tiempo. De hecho, el leve método mecánico permite obtener un producto listo para usar en menos de 20 minutos en comparación con las varias horas, días o semanas requeridos para la digestión enzimática del lipoaspirado y, posiblemente, la expansión celular in vitro con retraso sustancial en la aplicación clínica. Además, Lipogems® se manipula mínimamente de acuerdo con las regulaciones establecidas por la FDA. Este dispositivo, recibió la autorización de la FDA como un dispositivo médico de clase II para el procesamiento de tejido adiposo autólogo (aprobación 510 (k) en EE.

NUEVOS ENFOQUES EN LA INGENIERÍA BIOMÉDICA

UU. En diciembre de 2014 y nueva autorización en noviembre de 2016. Lipogems® califica como un "HCT/P" 361 (células humanas, tejidos, y producto celular y tisular) porque es autólogo, mínimamente manipulado, destinado para uso homólogo, sin enzimas, no depende de la actividad metabólica de las células para su función principal, utilizado en el mismo procedimiento quirúrgico, y no combinado con nada más que solución salina.

La reducción de las dimensiones del grupo adiposo de 2-4,5 mm antes del procesamiento a 0,3-0,7 mm del producto final, manteniendo una integridad estructural perfecta, mejorando su facilidad de manejo y el injerto postrasplante, debido a una revascularización más efectiva y más rápida del injerto.

Cada mes se publican nuevos y prometedores campos de aplicación, ya que esta técnica se está extendiendo por todo el mundo y en la actualidad ha recibido aprobación regulatoria en 23 países (<http://www.lipogems.eu/index-eng.html>).

APLICACIONES CLÍNICAS

Se ha demostrado que Lipogems es absolutamente seguro y parece funcionar clínicamente mucho mejor que las MSCs enzimáticamente

aisladas (SVF o cultivadas) ya que preserva el nicho del estroma dentro de un andamio adiposo natural, funciona como la "unidad funcional perfecta". En cirugía general, Lipogems® se ha utilizado como un enfoque válido para el tratamiento de la incontinencia fecal y las fístulas anales, mostrando una impresionante regeneración morfológica a largo plazo de la función muscular y neurológica.

En oncología, Lipogems® ha demostrado ser útil al ser inyectado en aquellos tejidos atrofiados después de la radioterapia

En las enfermedades musculoesqueléticas se ha estado analizando su potencial regenerativo, pero actualmente se realizan ensayos clínicos más extensos en todo el mundo para confirmar los primeros resultados

En la cirugía ortopédica, la mayoría de los pacientes con enfermedades conjuntivas degenerativas e inflamatorias pueden beneficiarse de la inyección intra y periarticular de Lipogems®. La inyección intraarticular de Lipogems® para el tratamiento de la osteoartritis (realizada por muchos colegas europeos, de Oriente Medio y Estados Unidos), basada en los resultados clínicos en miles de pacientes en todo

NUEVOS ENFOQUES EN LA INGENIERÍA BIOMÉDICA

el mundo, muestra una sorprendente mejoría de los síntomas. Después de la inyección de una cantidad variable de Lipogems® (2-12 ml dependiendo de la articulación), los pacientes generalmente informaron una mejoría inmediata de los síntomas con una resolución del dolor a largo plazo. En algunos casos, en pacientes que habían sido candidatos para una cirugía, no necesitaron dicha intervención debido a una resolución completa o sustancial de sus síntomas. Las radiografías preoperatorias y postoperatorias y la comparación de las imágenes de Resonancia Magnética mostraron una posible regeneración del cartílago articular y una ampliación del espacio articular de 6 a 18 meses después del tratamiento. Además, el uso de Lipogems® en la ortopedia ha demostrado fomentar la reparación en ligamentos o tendones lesionados, en lesiones meniscales, alrededor de heridas quirúrgicas, dentro y alrededor de espacios de osteotomía. Estos hallazgos han sido confirmados en la medicina veterinaria, donde Lipogems se está convirtiendo en la principal terapia regenerativa en caballos de polo y en perros.

En la cirugía plástica reconstructiva, Lipogems® ayuda a la curación de la ulceración crónica de las piernas y los pies, sobre todo en pacientes diabéticos, con unos resultados muy

alentadores. Solo las propiedades vasculogénicas de las MSCs pueden explicar estos logros.

La cirugía estética es un campo de aplicación en crecimiento. Lipogems® se usa solo o en asociación con técnicas quirúrgicas tradicionales como estiramiento facial, blefaroplastia, aumento de senos y otros. En este último caso, Lipogems® mejora y acelera la curación de heridas y la textura de la piel. Se han obtenido óptimos resultados en la aplicación de Lipogems en el área periorbital. Después de la cirugía, los pacientes no se quejan de dolor, hinchazón o moratones, y en general quedan muy satisfechos. A menudo este tratamiento se extiende a una bio restauración de cara completa, con el objetivo de definir el contorno facial y aportarle tonicidad, brillo y uniformidad. Una publicación reciente describe el uso de Lipogems® durante la cirugía ortognática en 120 pacientes que se sometieron a una doble intervención mandibular. se inyectó Lipogems® en múltiples planos de tejido y túneles en los que se tenía que restaurar el tejido blando (cara media y contorno de la mandíbula, cuello, labios, perfil de la barbilla). Los resultados se compararon con una serie de pacientes tratados con una técnica de relleno de lipotransferencia tradicional. Todos

NUEVOS ENFOQUES EN LA INGENIERÍA BIOMÉDICA

los pacientes, a excepción de 2, mostraron una mejor morfología de la cara y de la textura de la piel, y mucho menos hinchazón postoperatoria con la consiguiente recuperación más rápida.

Lipogems, MSCs y sus futuras perspectivas.

La transferencia de tejido graso es un método autólogo bien establecido que tiene varias aplicaciones clínicas. La tecnología Lipogems® se ha creado para mejorar la técnica de injerto tradicional.

La característica más importante y atractiva de la tecnología Lipogems®, y en general de las MSC, es la capacidad de reparar y regenerar de forma natural ciertos tipos de tejido, como el cartílago articular, que representa un andamio ideal. Recientemente, se ha demostrado que la exposición de MSCs derivadas de Lipogems a campos radioeléctricos adecuadamente transportados es capaz de optimizar la expresión de multipotencia y linaje de células madre en un grado notablemente más alto que en MSCs enzimáticamente disociadas, obtenidas de los mismos donantes. Este hallazgo puede mejorar significativamente los esfuerzos futuros de la terapia celular.

La tecnología Lipogems® cumple con el requisito de superar las limitaciones actuales relacionadas con la manipulación de grasas in vitro, haciendo que las MSC estén fácilmente disponibles dentro de su andamio tridimensional natural. Debe destacarse que la IFATS (Federación Internacional de Terapéutica Adiposa y Ciencia) e ISCT (Sociedad Internacional de la Terapia Celular) establecieron recientemente algunas definiciones claras sobre la Fracción Vascular Estromal y las células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo para administrar mejor los ensayos futuros y permitir estudios multicéntricos comparativos. Creemos firmemente que muchos de estos ensayos se deben comparar con la seguridad y efectividad de Lipogems®.

Conclusión

El tejido adiposo es la fuente ideal para la extracción, pero sobre todo para el uso de las MSC, ya que (i) son de fácil acceso y cosecha mediante un procedimiento quirúrgico mínimamente invasivo, (ii) se puede encontrar en cantidades suficientes en la mayoría de las personas y (iii) garantiza una cantidad adecuada de células progenitoras con una buena viabilidad y un potencial de

NUEVOS ENFOQUES EN LA INGENIERÍA BIOMÉDICA

diferenciación mínimamente relacionado con la edad.

La tecnología Lipogems® optimiza las propiedades naturales del tejido graso. Sin utilizar enzimas, aditivos o centrifugaciones, pero confiando en el uso de fuerzas mecánicas leves, el sistema Lipogems® produce un producto microfragmentado que se comporta como una herramienta a gran escala para suministrar a los tejidos dañados con un entorno regenerativo. Actualmente se están llevando a cabo varios estudios aleatorizados y controlados para fortalecer su análisis crítico y desarrollar y acelerar aún más las estrategias terapéuticas innovadoras y los protocolos clínicos.

Referencias

1. Bourin P, Bunnell BA, Casteilla L, Dominici M, Katz AJ, et al. Stromal cells from the adipose tissue-derived stromal vascular fraction and culture expanded adipose tissue-derived stromal/stem cells: a joint statement of the International Federation for Adipose Therapeutics and Science (IFATS) and the International Society for Cellular Therapy (ISCT). *Cytotherapy*. 2013; 15: 641-648.
2. Jeon YJ, Kim J, Cho JH, Chung HM, Chae JJ. Comparative analysis of human mesenchymal stem cells derived from bone marrow, placenta, and adipose tissue as sources of cell therapy. *Journal of cellular biochemistry*. 2016; 117: 1112-1125.
3. Strem BM, Hickok KC, Zhu M, Wulur I, Alfonso Z, et al. Multipotential differentiation of adipose tissue-derived stem cells. *The Keio journal of medicine*. 2005; 54: 132-141.
4. Zuk PA, Zhu M, Ashjian P, De Ugarte DA, Huang JJ, et al. Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. *Molecular biology of the cell*. 2002; 13: 4279-4295.
5. Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, Huang J, Futrell JW, et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue engineering*. 2001; 7: 211-228.
6. De Ugarte DA, Morizono K, Elbarbary A, Alfonso Z, Zuk PA, et al. Comparison of multi-lineage cells from human adipose tissue and bone marrow. *Cells tissues organs*. 2003; 174: 101-109.
7. Gimble JM, Bunnell BA, Chiu ES, Guilak F. Concise review: Adipose-derived stromal vascular fraction cells and stem cells: Let's not get lost in translation. *Stem Cells*. 2011; 29: 749-754.
8. Lin G, Garcia M, Ning H, Banie L, Guo Y-L, et al. Defining stem and progenitor cells within adipose tissue. *Stem cells and development*. 2008; 17: 1053-1063.
9. Bianchi F, Maioli M, Leonardi E, Olivi E, Pasquinelli G, et al. A new nonenzymatic method and device to obtain a fat tissue derivative highly enriched in pericyte-like elements by mild mechanical forces from human lipoaspirates. *Cell transplantation*. 2013; 22: 2063-2077.
10. Carelli S, Messaggio F, Canazza A, Hebda DM, Caremoli F, et al. Characteristics and properties of mesenchymal stem cells derived from microfragmented adipose tissue. *Cell transplantation*. 2015; 24: 1233-1252.
11. Stolzinger A, Jones E, McGonagle D, Scutt A. Age-related changes in human bone marrow-derived mesenchymal stem cells: consequences for cell therapies. *Mechanisms of ageing and development*. 2008; 129: 163-173.
12. von Heimburg D, Hemmrich K, Haydarlioglu S, Staiger H, Pallua N. Comparison of viable cell yield from excised versus aspirated adipose tissue. *Cells Tissues Organs*. 2004; 178: 87-92.

NUEVOS ENFOQUES EN LA INGENIERÍA BIOMÉDICA

13. Cao Y, Sun Z, Liao L, Meng Y, Han Q, et al. Human adipose tissue-derived stem cells differentiate into endothelial cells *in vitro* and improve postnatal neovascularization in vivo. *Biochemical and biophysical research communications*. 2005; 332: 370-379.
14. Caplan AI. Mesenchymal stem cells. *Journal of orthopaedic research*. 1991; 9: 641-650.
15. Erickson GR, Gimble JM, Franklin DM, Rice HE, Awad H, et al. Chondrogenic potential of adipose tissue-derived stromal cells *in vitro* and in vivo. *Biochemical and biophysical research communications*. 2002; 290: 763-769.
16. Fraser JK, Schreiber R, Strem B, Zhu M, Alfonso Z, et al. Plasticity of human adipose stem cells toward endothelial cells and cardiomyocytes. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine*. 2006; 3: S33-S37.
17. Halvorsen Y, Wilkison W, Gimble J. Adipose-derived stromal cells--their utility and potential in bone formation. *International Journal of Obesity*. 2000; 24: S41.
18. Halvorsen Y-DC, Franklin D, Bond AL, Hitt DC, Auchter C, et al. Extracellular matrix mineralization and osteoblast gene expression by human adipose tissue-derived stromal cells. *Tissue engineering*. 2001; 7: 729-741.
19. Ren H, Sang Y, Zhang F, Liu Z, Qi N, et al. Comparative analysis of human mesenchymal stem cells from umbilical cord, dental pulp, and menstrual blood as sources for cell therapy. *Stem cells international*. 2016; 2016.
20. Caplan AI. Adult mesenchymal stem cells for tissue engineering versus regenerative medicine. *Journal of cellular physiology*. 2007; 213: 341-347.
21. Caplan AI, Dennis JE. Mesenchymal stem cells as trophic mediators. *Journal of cellular biochemistry*. 2006; 98: 1076-1084.
22. Rani S, Ryan AE, Griffin MD, Ritter T. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles: toward cellfree therapeutic applications. *Molecular Therapy*. 2015; 23: 812-823.
23. Somoza RA, Correa D, Caplan AI. Roles for mesenchymal stem cells as medicinal signaling cells. *Nature Protocols*.
24. Chamberlain G, Fox J, Ashton B, Middleton J. Concise review: mesenchymal stem cells: their phenotype, differentiation capacity, immunological features, and potential for homing. *Stem cells*. 2007; 25: 2739-2749.
25. Åhrlund-Richter L, De Luca M, Marshak DR, Munsie M, Veiga A, et al. Isolation and production of cells suitable for human therapy: challenges ahead. *Cell Stem Cell*. 2009; 4: 20-26.
26. Arcidiacono JA, Blair JW, Benton KA. US Food and Drug Administration international collaborations for cellular therapy product regulation. *Stem cell research & therapy*. 2012; 3: 1.
27. Sensebé L, Bourin P, Tarte K. Good manufacturing practices production of mesenchymal stem/stromal cells. *Human gene therapy*. 2010; 22: 19-26.
28. Riis S, Zachar V, Boucher S, Vemuri M, Pennisi C, et al. Critical steps in the isolation and expansion of adipose-derived stem cells for translational therapy. *Expert reviews in molecular medicine*. 2015; 17: e11.
29. Roseti L, Serra M, Tigani D, Brognara I, Lopriore A, et al. Cell manipulation in autologous chondrocyte implantation: from research to cleanroom. *La Chirurgia degli organi di movimento*. 2008; 91: 147-151.
30. Coleman SR. Structural Fat Grafting. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2005; 115: 1777-1778.
31. Coleman SR. Structural fat grafting: more than a permanent filler. *Plastic and reconstructive surgery*. 2006; 118: 108S-120S.
32. Tremolada C, Colombo V, Ventura C. Adipose Tissue and Mesenchymal Stem Cells: State of the Art and Lipogems® Technology Development. *Current Stem Cell Reports*. 2016; 2: 304-312.

NUEVOS ENFOQUES EN LA INGENIERÍA BIOMÉDICA

33. Alexander R. Autologous fat grafts as mesenchymal stromal stem cell source for use in prolotherapy: a simple technique to acquire lipoaspirants. *Journal of Prolotherapy*. 2011; 3: 680-688.
34. Dongen JA, Tuin AJ, Spiekman M, Jansma J, Lei B, et al. Comparison of intraoperative procedures for isolation of clinical grade stromal vascular fraction for regenerative purposes: a systematic re-view. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. 2017.
35. Oberbauer E, Steffenhagen C, Wurzer C, Gabriel C, Redl H, et al. Enzymatic and non-enzymatic isolation systems for adipose tissue-derived cells: current state of the art. *Cell Regeneration*. 2015; 4: 7.
36. Coronado R, Krutchkoff B, Cormier M, Peault B. Characterization and differentiation of human adipose derived stem cells isolated non enzymatically from micro-fractured fat obtained with a commercially available kit (Lipogems). IFATS SAN DIEGO 2016 CONFERENCE. 2016.
37. García-Contreras M, Messaggio F, Jimenez O, Mendez A. Differences in exosome content of human adipose tissue processed by non-enzymatic and enzymatic methods. *CellR4*. 2015; 3: e1423.
38. Yu B, Zhang X, Li X. Exosomes derived from mesenchymal stem cells. *International journal of molecular sciences*. 2014; 15: 4142-4157.
39. Benzi R, Marfia G, Bosetti M, Beltrami G, Magri A, et al. Microfracturedlipoaspirate may help oral bone and soft tissue regeneration: a case report. *CellR4*. 2015; 3: e1583.
40. Bosetti M, Borrone A, Follenzi A, Messaggio F, Tremolada C, et al. Human lipoaspirate as auto-logous injectable active scaffold for one-step repair of cartilage defects. *Cell transplantation*. 2016; 25: 1043-1056.
41. Cestaro G, De Rosa M, Massa S, Amato B, Gentile M. Intersphincteric anal lipo filling with micro-fragmented fat tissue for the treatment of faecal incontinence: preliminary results of three patients. *Videosurgery and Other Miniinvasive Techniques*. 2015.
42. Franceschini M, Castellaneta C, Mineo G. Injection of autologous micro-fragmented adipose tissue for the treatment of post traumatic degenerative lesion of knee cartilage: a case report. *CellR4*; 2016.
43. Giori A, Tremolada C, Vailati R, Navone S, Marfia G, et al. Recovery of function in anal incontinence after micro-fragmented fat graft (Lipogems®) injection: two years follow up of the first 5 cases. *CellR4*. 2015; 3: e1544.
44. Grossi P, Giarratana S, Cernei S, Grossi S, Doniselli F. Low back pain treated with disc decompression and autologous micro-fragmented adipose tissue: a case report. *CellR4*; 2016.
45. Raffaini M, Tremolada C. Micro fractured and purified adipose tissue graft (Lipogems®) can improve the orthognathic surgery outcomes both aesthetically and in postoperative healing. *CellR4*. 2014; 2: e1118.
46. Randelli P, Menon A, Ragone V, Creo P, Bergante S, et al. Lipogems product treatment increases the proliferation rate of human tendon stem cells without affecting their stemness and differentiation capability. *Stem cells international*. 2016; 2016.
47. Saibene A, Pipolo C, Lorusso R, Portaleone S, Felisati G. Transnasal endoscopic microfractured fat injection in glottic insufficiency. *B-ENT*. 2015; 11: 229-234.
48. Striano R, Chen H, Bilbool N, Azatullah K, Hilado J, et al. Non-responsive knee pain with os-teoarthritis and concurrent meniscal disease treated with autologous micro-fragmented adipose tissue under continuous ultrasound guidance. *CellR4*. 2015; 3: e1690.
49. Testa A, Verdi A, Termini L. New frontiers of the treatment of perianal fistulas: the autologous transplantation of stem cells adult multipotent cells derived from human adipose tissue. 6th National Congress of the Italian Society of ColoRectal Surgery Patients First: Quality of Care, Management, Multidisciplinary Approach. 2015.

NUEVOS ENFOQUES EN LA INGENIERÍA BIOMÉDICA

50. Tremolada C, Beltrami G, Magri A, Bianchi F, Ventura C, et al. Adipose mesenchymal stem cells and “regenerative adipose tissue graft”(Lipogems®) for musculoskeletal regeneration. *Eur J Musculoskelet Dis.* 2014; 3: 57-67.
51. Tremolada C, Palmieri G, Ricordi C. Adipocyte transplantation and stem cells: plastic surgery meets regenerative medicine. *Cell transplantation.* 2010; 19: 1217-1223.
52. Tremolada C. Device and method for preparing tissue, particularly adipose tissue. Google Patents; 2015.
53. Caplan AI. All MSCs are pericytes? *Cell stem cell.* 2008; 3: 229-230.
54. Crisan M, Yap S, Casteilla L, Chen C-W, Corselli M, et al. A perivascular origin for mesenchymal stem cells in multiple human organs. *Cell stem cell.* 2008; 3: 301-313.
55. da Silva Meirelles L, Caplan AI, Nardi NB. In search of the in vivo identity of mesenchymal stem cells. *Stem cells.* 2008; 26: 2287-2299.
56. Caplan AI, Correa D. The MSC: an injury drugstore. *Cell stem cell.* 2011; 9: 11-15.
57. Nudo R, Bianchini G, De Villa F, Guarino E. Role of lipofilling with Lipogems® device in the treatment of anal fistulas – my personal experience. 14° International Coloproctology Meeting - SICCR 2016.
58. Tremolada C. Autologous Cell-Therapy with Lipogems. 13th Annual cell-based therapies & tissue engineering, May 12-14, 2014. 2014.
59. Russo A, Condello V, Madonna V, Zorzi C. Two years experience with Lipogems® system: our indications and results. *Sigascot* 2016. 2016.
60. Slynarski K. LIPOGEMS® injections for the treatment of knee chondropathy: two years follow up. *ICRS* 2016. 2016: 22.
61. Zeira O. Autologous micro-fragmented adipose tissue in dogs with arthropaties: safety, feasibility and clinical outcome. *IFATS SAN DIEGO 2016 CONFERENCE.* 2016.
62. Ceserani V, Ferri A, Berenzi A, Benetti A, Ciusani E, et al. Angiogenic and anti-inflammatory properties of micro-fragmented fat tissue and its derived mesenchymal stromal cells. *Vascular Cell.* 2016; 8: 3.
63. Del Papa N, Di Luca G, Sambataro D, Zaccara E, Maglione W, et al. Regional implantation of autologous adipose tissue-derived cells induces a prompt healing of long-lasting indolent digital ulcers in patients with systemic sclerosis. *Cell transplantation.* 2015; 24: 2297-2305.
64. Kao C. The use of micro fractured fat for grafting of the periorbital region: 46 consecutive cases. *IFATS New Orleans 2015 Conference - 13th Annual IFATS Meeting.* 2015.
65. Maioli M, Rinaldi S, Santaniello S, Castagna A, Pigliaru G, et al. Radioelectric asymmetric conveyed fields and human adipose-derived stem cells obtained with a nonenzymatic method and de-vice: a novel approach to multipotency. *Cell transplantation.* 2014; 23: 1489-1500.
66. Ventura C, Bianchi F, Cavallini C, Olivi E, Tassinari R. The use of physical energy for tissue healing. *Eur Heart J Suppl.* 2015; 17: A69-A73.
67. Magalon J, Daumas A, Veran J, Magalon G, Rossi P, et al. Autologous Adipose Tissue-Derived Cells: Are We Talking About Adipose Derived Stem Cells, Stromal Vascular Fraction, or Coleman Fat Grafting? *Cell transplantation.* 2015; 24: 2667-2668.
68. Zhao Y, Betzler C, Popp F, Bruns C. Fair or foul: time for standard protocols for potential application of adipose-derived stem cells. *J Stem Cell Res Ther.* 2014; 4: 2.

NUEVOS ENFOQUES EN LA INGENIERÍA BIOMÉDICA

El presente documento aborda los nuevos enfoques en la Ingeniería Biomédica, explorando las tendencias actuales y las futuras direcciones de esta disciplina. Se discute el papel de la tecnología en la mejora de la salud y la calidad de vida de los pacientes, así como los desafíos éticos y legales asociados con estas innovaciones.

En primer lugar, se examina el impacto de la nanotecnología en la medicina, destacando su capacidad para desarrollar dispositivos y fármacos más efectivos y personalizados. Se menciona también el uso de la inteligencia artificial en el diagnóstico y el tratamiento de enfermedades, así como el papel de la robótica en la cirugía y la rehabilitación.

Además, se exploran las aplicaciones de la biotecnología en la ingeniería biomédica, como el desarrollo de biomateriales y dispositivos de bioinspiración. Se discute también el papel de la simulación y el modelado en el diseño y la optimización de dispositivos médicos, así como el uso de la realidad virtual y aumentada en la formación y la evaluación de procedimientos.

Por último, se abordan los aspectos éticos y legales de la ingeniería biomédica, destacando la importancia de la transparencia, la privacidad de los datos y la equidad en el acceso a las tecnologías. Se concluye que la ingeniería biomédica es una disciplina en constante evolución, que requiere la colaboración entre ingenieros, médicos y científicos para lograr avances significativos en la medicina.

En conclusión, los nuevos enfoques en la Ingeniería Biomédica ofrecen grandes oportunidades para mejorar la salud y la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, también presentan desafíos que deben ser abordados de manera responsable y ética. Se espera que estas tecnologías continúen desarrollándose y aplicándose en el futuro, mejorando así el bienestar humano.

Este documento es una revisión general de los temas mencionados y no pretende ser una guía exhaustiva. Se recomienda consultar fuentes adicionales para obtener más detalles sobre cada uno de los aspectos tratados. La ingeniería biomédica es un campo fascinante y en constante crecimiento, que merece la atención y el interés de todos los profesionales de la salud y la tecnología.

El presente documento es una obra de investigación y análisis, cuyo objetivo es proporcionar una visión general de los nuevos enfoques en la Ingeniería Biomédica. Se ha buscado ser lo más objetivo y riguroso posible, basándose en fuentes científicas y técnicas de primera mano. Sin embargo, no se puede garantizar la exactitud absoluta de toda la información presentada, ya que esta puede estar sujeta a cambios y actualizaciones.

Se agradece a todos los autores y colaboradores que hicieron posible este trabajo, así como a las instituciones y organismos que brindaron su apoyo y recursos. Se espera que este documento sea útil y valioso para los lectores interesados en el campo de la Ingeniería Biomédica. Se invita a la comunidad científica y profesional a seguir explorando y desarrollando estas tecnologías, con el fin de mejorar la salud y la calidad de vida de todos.

Este documento es una obra de investigación y análisis, cuyo objetivo es proporcionar una visión general de los nuevos enfoques en la Ingeniería Biomédica. Se ha buscado ser lo más objetivo y riguroso posible, basándose en fuentes científicas y técnicas de primera mano. Sin embargo, no se puede garantizar la exactitud absoluta de toda la información presentada, ya que esta puede estar sujeta a cambios y actualizaciones.

Se agradece a todos los autores y colaboradores que hicieron posible este trabajo, así como a las instituciones y organismos que brindaron su apoyo y recursos. Se espera que este documento sea útil y valioso para los lectores interesados en el campo de la Ingeniería Biomédica. Se invita a la comunidad científica y profesional a seguir explorando y desarrollando estas tecnologías, con el fin de mejorar la salud y la calidad de vida de todos.