

TERAPIA CELULAR PARA LA REGENERACIÓN DE CARTÍLAGO ARTICULAR por PATRICIA V. LÓPEZ GÓMEZ

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

PATRICIALOPEZ.BIO@GMAIL.COM

La reparación de las lesiones producidas en el cartílago articular es un problema no resuelto y de enorme importancia a nivel mundial. La terapia celular surge como respuesta a la necesidad de paliar los problemas ocasionados por la degeneración articular tras una lesión en el cartílago. La perspectiva de un enfoque interdisciplinario dota de gran relevancia a la ingeniería tisular y a la medicina regenerativa, revolucionando la manera en que los científicos abordan el problema. Las estrategias actuales, así como su posible traslación clínica y la posible dirección en el futuro de la investigación, serán discutidas en el siguiente texto.

Introducción

El tejido condral y, en especial, aquel que conforma las articulaciones, ha recibido una atención crítica debido a su papel esencial en el funcionamiento del aparato locomotor, a su gran susceptibilidad a la enfermedad y a su escasa capacidad de regeneración tras ser objeto de una lesión.

Actualmente, los esfuerzos clínicos para reparar el cartílago articular dañado enfrentan obstáculos importantes debido a la limitada capacidad de regeneración intrínseca del tejido y a las intervenciones, que resultan ser insuficientes para el paciente. Esto pone de manifiesto la imperiosa necesidad de mejorar la búsqueda de estrategias terapéuticas que pongan solución a la actual brecha existente con los tratamientos empleados hoy día^[1]

El objetivo del siguiente trabajo es realizar una revisión bibliográfica acerca del estado actual de esta cuestión, discutir las técnicas clínicas en uso y su progreso en las últimas tres décadas, así como dar a conocer las futuras estrategias de investigación más prometedoras para la regeneración del cartílago articular.

El cartílago como tejido

El cartílago hialino articular es un tejido avascular, aneural^[2] y alinfático^[3] que cubre los extremos de los huesos presentes en las articulaciones, proporcionando una superficie lisa y deslizante con un bajo

coeficiente de fricción, protegiéndolos de las cargas compresivas. Este tejido posee una organización y una composición únicas^[4], por lo que describir su estructura tridimensional es indispensable para comprender en su totalidad las complejas condiciones de difusión y permeabilidad que subyacen a su fisiología^[5].

El cartílago articular está conformado por condrocitos como componente celular y una matriz extracelular con agua, colágeno y proteoglicanos cargados negativamente^[6]. El agua es el componente mayoritario en el tejido, pudiendo representar hasta un 80 % de su peso total^[7]. El principal componente de la matriz extracelular es el colágeno de tipo II, conformando entre un 60 % - 70 % del peso seco, seguido por los proteoglicanos, que representan entorno al 20 % - 40 % del peso seco del tejido^[8].

Los condrocitos son células altamente especializadas, responsables de sintetizar y mantener toda la infraestructura y composición de la matriz y del propio cartílago^[6]. Representan tan solo entre el 1 % y el 5 % del volumen total del tejido, y son capaces de nutrirse mediante un proceso de difusión a través del líquido sinovial circundante y, en menor grado, a través de la placa subcondral^[3]. Mientras que el tejido es altamente celular e isotrópico al nacer, se desarrollan zonas únicas a medida que el tejido madura^[9]. Desde una perspectiva histológica, el cartílago articular adulto se organiza en 4 capas distintas: superficial, de transición, profunda y calcificada. Cada una de ellas aporta características y propiedades biomecánicas necesarias para que el cartílago articular pueda soportar cargas y funcionar con la menor fricción posible^[6].

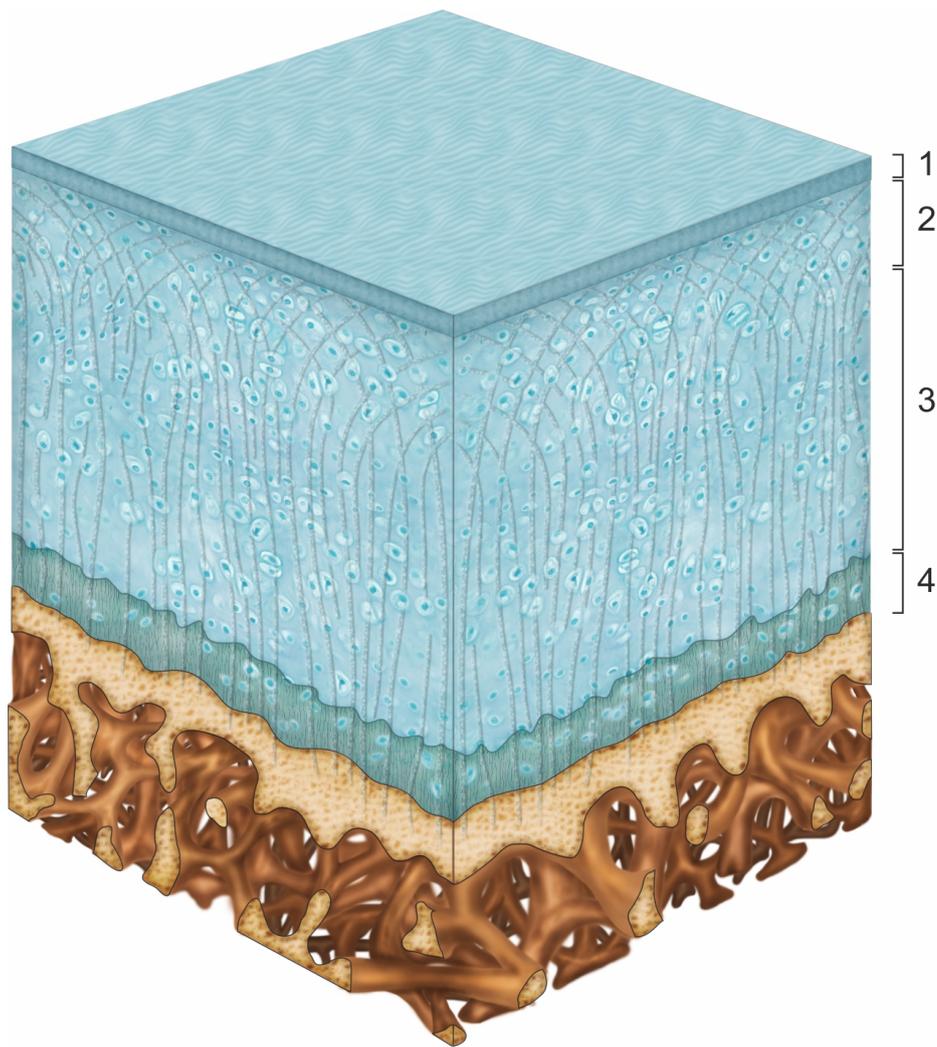


Figura 1. Representación gráfica de las capas y composición del cartílago articular y tejido subcondral: 1, capa superficial. 2, capa de transición. 3, capa profunda. 4, capa calcificada.

Patología del tejido condral

Debido a su condición avascular y a su baja tasa metabólica^[6] el cartílago articular posee una capacidad de regeneración intrínseca muy baja^[9]. La pérdida de macromoléculas, la rotura de la matriz de cartílago y la pérdida de la integridad de la propia articulación ocurren durante una lesión en el tejido condral^[10], por ello, la susceptibilidad a la enfermedad y a los trastornos asociados toma gran relevancia en la investigación biomédica^[1].

Numerosas lesiones se producen durante el transcurso de enfermedades articulares como la osteoartritis o la artritis reumatoide, o bien por una lesión traumática. El problema puede originarse directa o indirectamente: como consecuencia de una fractura intraarticular, un impacto de alta intensidad o después de una lesión muscular^[11].

La incidencia y la prevalencia de defectos condrales en algunas articulaciones son difíciles de de-

terminar. Dichas lesiones pueden ser de naturaleza silenciosa, pudiendo desarrollarse y acrecentarse con el paso del tiempo, resultando en defectos de mayor gravedad^[10,12]; por ello, una escala de calificación que permita medir y establecer el daño producido en el tejido articular es totalmente necesaria, con el fin de aproximarse tanto como sea posible a la realidad de la gravedad de la lesión^[6]. En consecuencia, la Sociedad Internacional para la Reparación del Cartílago estableció un sistema de clasificación en 4 grados que además tiene en cuenta la profundidad de la lesión articular^[6,13]:

- Grado 0 – Cartílago normal y sano
- Grado 1 – Casi normal
- Grado 2 – Anormal
- Grado 3 – Alterado
- Grado 4 – Gravemente alterado

Una vez que se ha evaluado y caracterizado la lesión mediante técnicas de diagnóstico de imagen, se puede elaborar un protocolo de tratamiento personal para cada paciente^[10]. Las personas con una baja actividad física y un tamaño de lesión pequeño pueden optar por someterse a un procedimiento

paliativo como tratamiento de primera línea^[14]. Por el contrario, un paciente de menor edad, pero con una mayor actividad física, aunque padezca el mismo tipo de lesión en el tejido, debería someterse a tratamientos de «segunda línea» para la reparación del tejido condral dañado^[6].

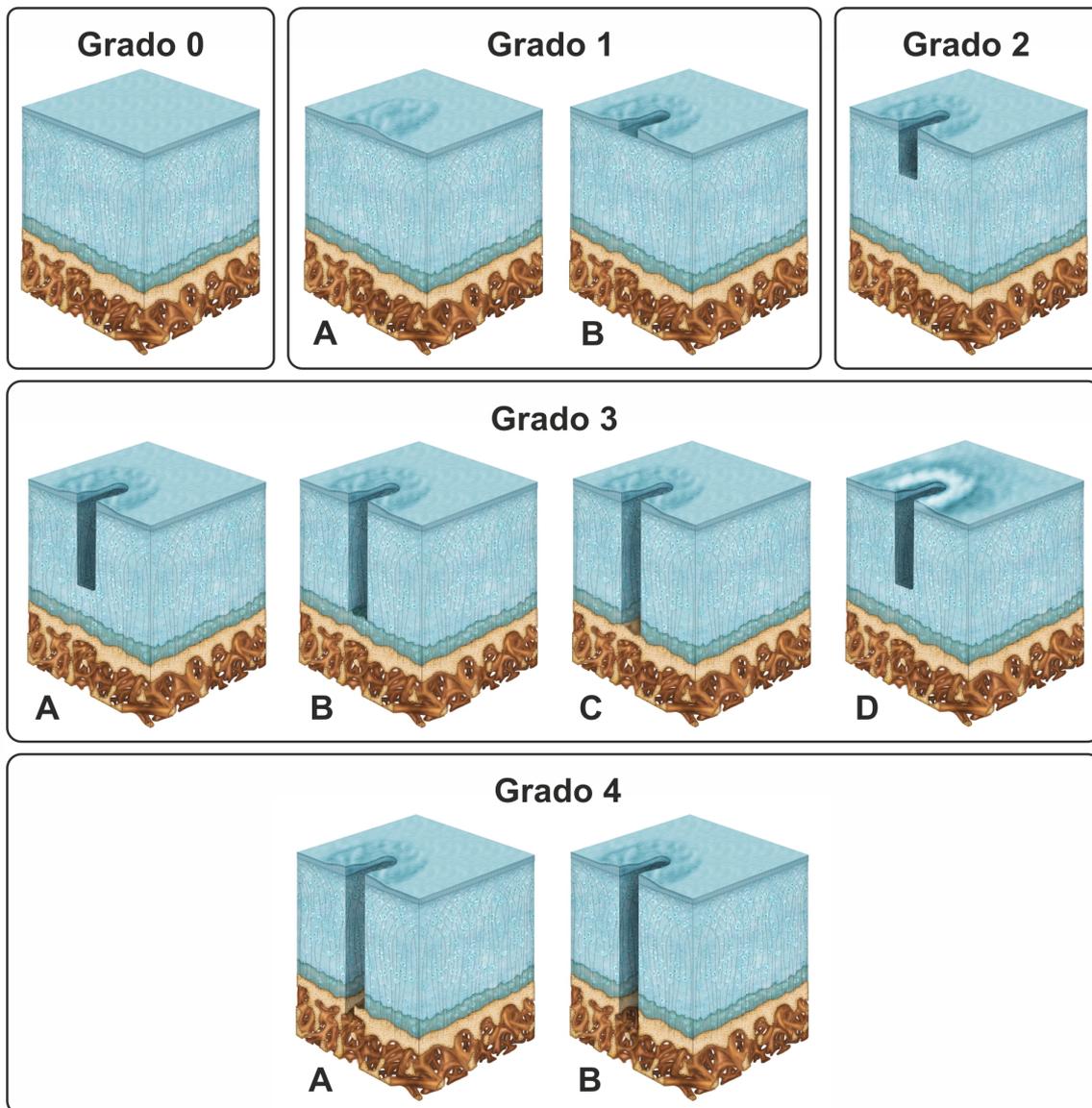


Figura 2. Representación gráfica del algoritmo de lesión condral previamente descrito. Grado 0: cartílago sano. Grado 1: A, daño superficial. B, laceración superficial. Grado 2: daño menor del 50% de profundidad. Grado 3: A, daño mayor del 50% sin alcanzar la capa calcificada. B, daño hasta la capa calcificada. C, compromiso de la capa subcondral. D, ampolla en la capa superficial. Grado 4: Lesiones graves: A, abarca la placa ósea subcondral. B, defecto muy profundo hasta el hueso trabecular.

Estrategias actuales para el tratamiento de la lesión de cartílago.

Actualmente existe un amplio número de técnicas que pueden ser empleadas en el tratamiento de las lesiones de cartílago articular^[15]. Cada técnica tiene criterios específicos, en los que además de las características de la lesión, se incluyen otros factores como la experiencia del cirujano, la edad del paciente, la cronicidad, y la existencia de patologías y/o enfermedades previas, etc.

Las estrategias operativas se pueden agrupar en técnicas paliativas, reparadoras y restaurativas. Las técnicas de «primera línea» son aquellas en las que se establece un tratamiento paliativo, aconsejado para lesiones de menor tamaño y para pacientes con una baja demanda física. Por otro lado, para pacientes con una alta demanda física (aquellos en los que el tratamiento paliativo ha resultado fallido) puede ser más indicada una estrategia «de segunda línea»^[6].

Las técnicas denominadas de «estimulación de la médula ósea» dan como resultado la formación de fibrocartílago: mediante microperforaciones de la placa subcondral, para la formación de un «supercoágulo», que posteriormente dará lugar a tejido nuevo en el área dañada. Por otro lado, otras metodologías intentan reemplazar el cartílago dañado mediante el trasplante de injertos osteocondrales o bien, mediante el implante de condrocitos autólogos^[10,15].

Lavado y desbridamiento artroscópico

El desbridamiento artroscópico incluye el alisado de la superficie articular fibrilada, el afeitado de los osteofitos que restringen el movimiento debido a su alta proliferación y la eliminación del sinovio inflamado en el tejido condral. El desbridamiento puede realizarse en combinación con otros procedimientos como la abrasión, la meniscectomía, la sinovectomía o la osteotomía. El lavado de la articulación con una solución salina^[16] elimina los fragmentos de cartílago o posibles cuerpos sueltos, desechos o posibles cristales que pueden quedar en la articulación^[6].

Estimulación medular por microfractura

En esta técnica se crean bordes verticales y estables a lo largo del cartílago, efectuando perforaciones con aproximadamente 2 mm de separación entre ellas, hasta penetrar el hueso subcondral. La perforación de la placa subcondral promueve el sangrado y la migración local de células pluripotentes y otros factores de señalización que contribuyen a la formación de un «supercoágulo». El bajo costo y la relativa simplicidad de esta técnica, que puede realizarse artroscópicamente^[17], han favorecido su uso extendido. La principal desventaja de esta técnica incluye la aparición de un tejido cartilaginoso con capacidad de regeneración limitada, dando como resultado una futura degeneración estructural y funcional del tejido generado^[14,17].

Técnicas de trasplante

Autoinjerto osteocondral

El procedimiento de trasplante de autoinjerto osteocondral, también denominado mosaicoplastia, está indicado para lesiones menores de 2x2 cm en una articulación que no se encuentre en proceso de degeneración y en pacientes jóvenes. Por lo general, es un tratamiento de segunda línea, y se emplea tras haber realizado al menos un desbridamiento artroscópico. Esta técnica se puede llevar a cabo mediante artroscopia o una pequeña artrotomía.

Aloinjerto osteocondral

Cuando es necesario reparar lesiones condrales de mayor tamaño, en las que la placa subcondral se ha visto comprometida, se recurre al trasplante mediante aloinjerto; esta técnica requiere de una mayor cantidad de tejido, lo que compromete la integridad de la articulación, siendo necesaria su obtención del cuerpo sin vida de un donante^[10]. Dicha técnica se puede realizar por vía artroscópica, pero con más frecuencia requiere una artrotomía^[14]. Las desventajas del trasplante de aloinjertos incluyen la disponibilidad del injerto, la viabilidad celular con fecha límite y el riesgo de transmisión de patógenos^[10].

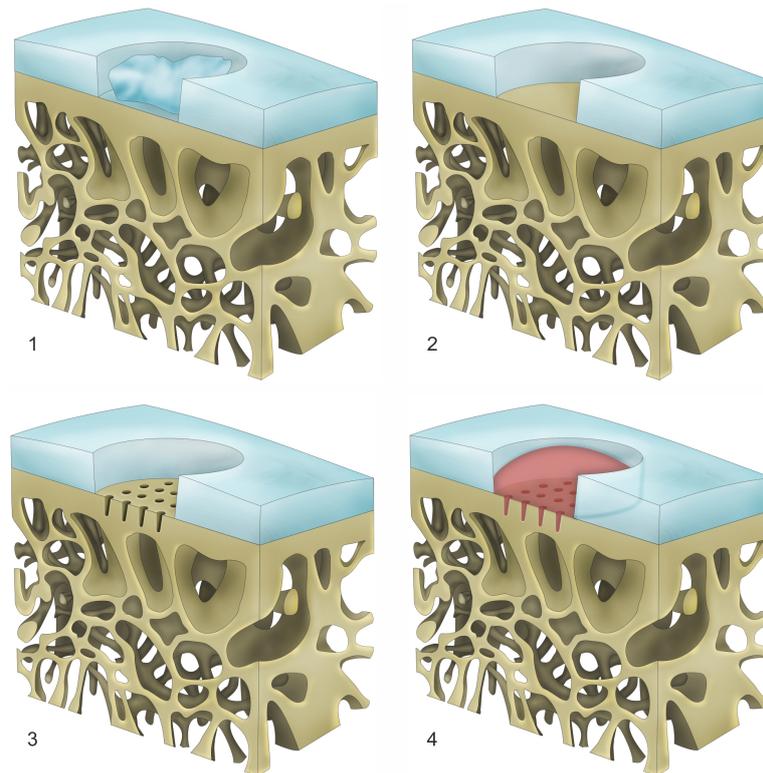


Figura 3. Representación gráfica del tratamiento de la lesión condral mediante la técnica de microfracturas: 1, cartílago articular dañado. 2, desbridamiento y lavado de la zona condral dañada. 3, realización de las microperforaciones pertinentes hasta el hueso subcondral. 4, formación del coágulo que posteriormente dará lugar al nuevo tejido de reparación.

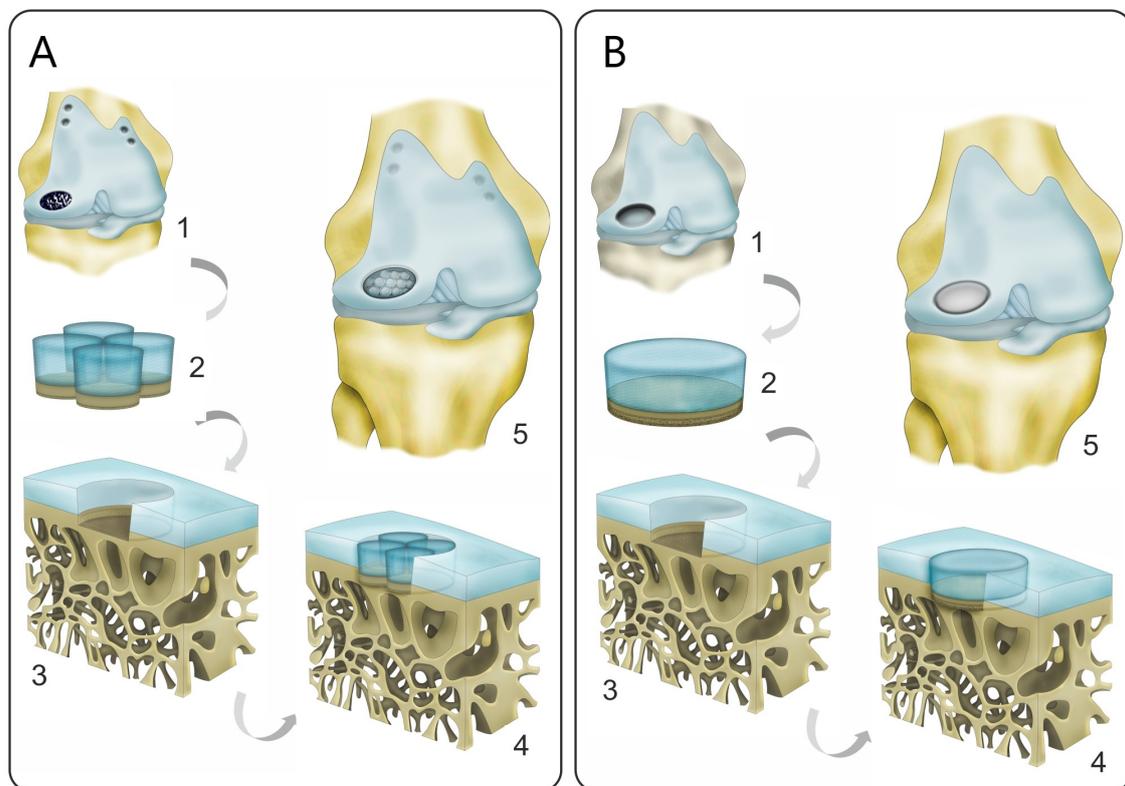


Figura 4 En el panel A, representación gráfica del proceso de autoinjerto osteocondral (mosaicoplastia). 1, extracción de tejido osteocondral de la rodilla afectada. 2, preparación del implante. 3, lavado de la zona dañada y preparación del injerto. 4, Implante del tejido osteocondral en la zona afectada. 5, resultado final y reparación posterior de la zona afectada. En el panel B, representación gráfica del procedimiento de aloinjerto osteocondral para el tratamiento de una lesión articular. 1, extracción del injerto del donante. 2, preparación del implante. 3, lavado de la zona afectada, 4, colocación del injerto osteocondral. 5, resultado final y posterior reparación del tejido en la zona condral afectada.

Implantación de condrocitos autólogos

A mediados de la década de los 90, fue propuesto por primera vez el trasplante autólogo de condrocitos, mayormente conocido como «ACI», por sus correspondientes siglas en inglés^[18]. Es una técnica que por primera vez es capaz de unir las metodologías quirúrgicas clásicas y los cultivos celulares, para el tratamiento de lesiones en el cartílago^[10]. Se emplea a menudo para el tratamiento de lesiones condrales mayores de 2x2 cm^[19], e incluso está indicada para tratar lesiones especialmente profundas^[20].

La metodología está claramente dividida en 2 pasos: primero es necesario realizar una recolección de los condrocitos mediante una biopsia previa de cartílago articular^[19]. En una segunda etapa, se cultivan y se expanden las células, y, una vez obtenida la cantidad necesaria, se implantan en el paciente: se depositan los condrocitos cultivados sobre el hueso

subcondral, se recubre el implante con una membrana y para finalizar se sella con fibrina.

La evolución de dicha técnica ha pasado por diferentes fases, que pueden ser designada como «generaciones»^[10]:

- El ACI de primera generación es aquel en el que se emplea un parche perióstico extraído del propio hueso del paciente, el cual evita evita la salida de los condrocitos inyectados de la zona afectada y facilita la formación de tejido nuevo^[21].
- El ACI de segunda generación es el denominado Implante de condrocitos autólogos inducidos por membrana, «MACI», por sus siglas en inglés. En esta técnica, las células se depositan en el interior de una membrana capaz de adherirse al hueso subcondral, facilitando enormemente el procedimiento quirúrgico, ya que puede realizarse mediante artroscopía, siendo innecesarias las suturas y el empleo del periostio^[10].

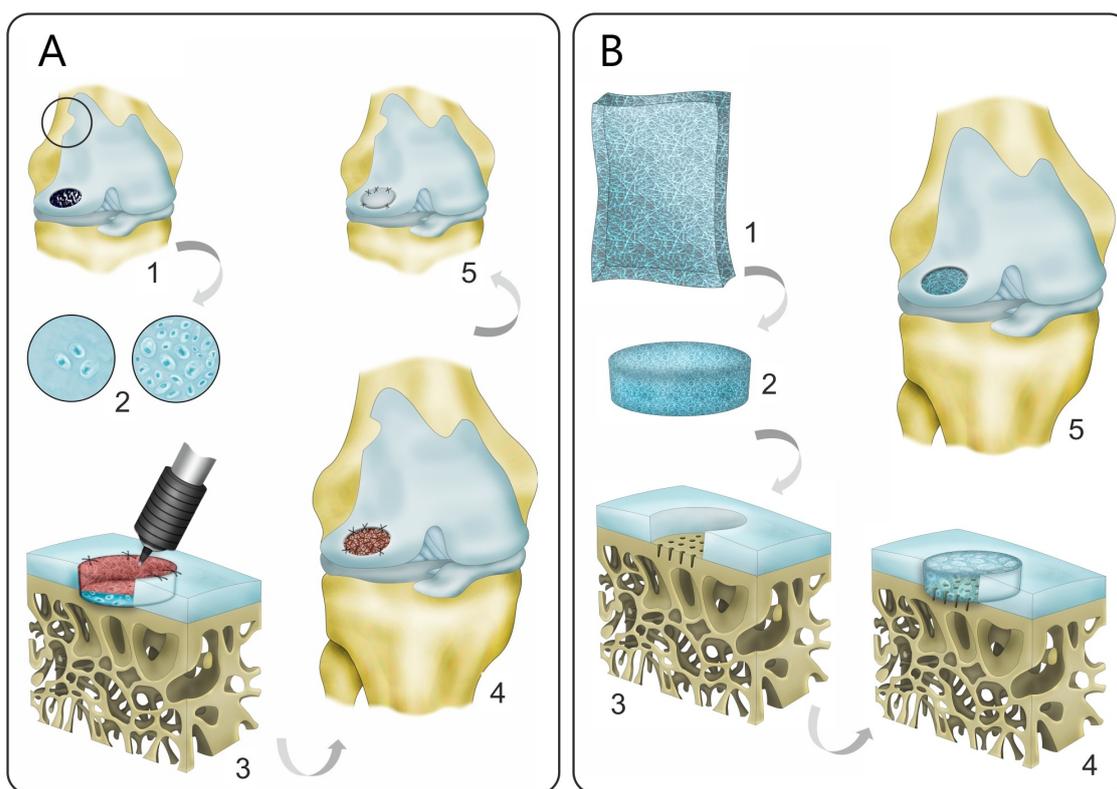


Figura 5. En el panel A, representación gráfica del procedimiento a realizar en la técnica de implante de condrocitos autólogos (ACI). 1, extracción de una porción de cartílago articular del paciente. 2, cultivo y expansión de los condrocitos. 3, implante de condrocitos en la zona afectada, sellado y sutura. 4, resultado final tras el implante. 5, reparación posterior de la zona condral dañada. En el panel B, representación gráfica del proceso para implantación de condrocitos autólogos mediados por membrana (MACI). 1, preparación de la malla. 2, extracción y preparación de la membrana con condrocitos. 3, protocolo realizado junto con el proceso de microfractura. 4, colocación de la membrana y estabilización de las células presentes en la herida. 5, resultado final y reparación posterior.

Comparativa y limitaciones actuales

En general, lesiones pequeñas se tratan mejor con técnicas clásicas como la microfractura o la mosaicoplastia. Por otro lado, las lesiones de un tamaño intermedio han mostrado unos resultados similares utilizando las opciones de mosaicoplastia como el implante de condrocitos autólogos. Para lesiones mucho más profundas, el implante de condrocitos autólogos (ACI/MACI) o el aloinjerto osteocondral han mostrado los mejores resultados^[20].

Una de las principales necesidades de investigación es el seguimiento a largo plazo de la metodología de implantes ACI/MACI, ya que, como consecuencia de su rápida evolución en la última década, los datos a largo plazo en su mayoría provienen de ensayos en los que se han empleado protocolos de ACI que ahora están siendo reemplazados por otros mucho más novedosos y prometedores^[22].

Estrategias de futuro

Las opciones de tratamiento discutidas hasta ahora han dado como resultado la formación de fibrocartílago de forma total o predominante sobre la formación de cartílago hialino propiamente dicho^[20].

La limitada capacidad de regeneración en las lesiones del tejido condral y la morbilidad asociada con transferencia de hueso y cartílago^[9] hacen muy atractiva la búsqueda de técnicas que propicien la regeneración del cartílago como una alternativa que pueda acabar reemplazando por completo a las técnicas empleadas hasta la fecha. El futuro de la gestión de los defectos del cartílago se encuentra en el planteamiento de soluciones a través de la medicina regenerativa y la ingeniería de tejidos^[4,6,23].

Se puede definir la ingeniería de tejidos como la técnica que busca reconstituir tejidos, tanto a nivel estructural como funcional. Dicha técnica puede realizarse completamente *in vitro*, inicialmente *in vitro* y luego *in vivo* (*in situ*), o bien realizarse completamente *in vivo*^[24]. Tres son los elementos constituyentes que forman las piezas básicas de un enfoque basado en la ingeniería de tejidos: un aporte celular, un andamio matricial, y moléculas de señalización^[24].

Las combinaciones de estos 3 elementos impulsan las principales vías de regeneración de cartílago que existen actualmente, las denominadas «estrategias de tercera y cuarta generación»^[10]:

1. Implantes basados en andamios que promueven el reclutamiento de células con moléculas señalizadoras (sin aporte celular externo).

2. Andamios en adición de células que imitan la arquitectura del tejido nativo.
3. Técnicas basadas únicamente en células, sin andamiaje matricial^[1].

Fuente celular

Existen células precursoras con un origen diverso de numerosos tejidos de mamíferos que tienen la capacidad de diferenciarse en condrocitos, para posteriormente ser empleadas en técnicas de trasplante de tejido condral. Las células madre constituyen un grupo de células indiferenciadas con alto potencial de regeneración, capacidad ilimitada para la división y capacidad de autorregeneración^[1,24].

En los últimos años, se han recolectado células madre con un gran potencial condrogénico de una variedad de tejidos, incluyendo la médula ósea, tejido adiposo, piel, folículos pilosos, periostio, pericondrio, músculo esquelético, membrana sinovial, pulpa dental e incluso del propio cartílago maduro^[24].

Biomateriales

La gran mayoría de las nuevas técnicas de ingeniería tisular en el ámbito de la reparación de las lesiones de cartílago articular utilizan biomateriales, que ayudan a soportar y crear estructuras similares a las de la matriz condral. En estas metodologías se busca optimizar ciertos aspectos entre los que se incluyen la biocompatibilidad en la articulación, la toxicidad, la tasa de degradación, la rigidez, el tamaño y la arquitectura obtenida^[25].

Los andamiajes fabricados a partir de proteína natural (como por ejemplo colágeno o fibrina) o bien de polisacáridos (como por ejemplo agarosa o ácido hialurónico) se caracterizan por una buena biocompatibilidad y biodegradabilidad. Es importante señalar que las superficies de estos biomateriales naturales contienen ligandos que son reconocidos por receptores celulares en la articulación, lo que aumenta la adaptabilidad del injerto *in situ*, mientras que los andamios fabricados a partir de materiales artificiales destacan por sus propiedades mecánicas, de resistencia y claramente manipulables en función de las necesidades del injerto^[26].

Moléculas señalizadoras

Son las encargadas de guiar a las células en el transcurso de su diferenciación de una forma adecuada^[24]. Son moléculas activas que pueden estimular el

crecimiento a nivel celular y mejorar la condrogénesis con el fin de aumentar la reparación de las lesiones presentes en el cartílago.

En la mayoría de las estrategias en desarrollo, el tipo celular que se haya elegido se aplica en el tejido junto con factores de crecimiento libres o bien encapsulados de una forma adecuada^[20].

Discusión y conclusión

La reparación de las lesiones producidas en el tejido condral articular ha evolucionado notoriamente en las últimas 3 décadas: aunque actualmente existen tratamientos capaces de paliar y restaurar parcialmente las lesiones producidas en el cartílago a corto y medio plazo, han surgido grandes expectativas de cara a un futuro próximo.

Sin embargo, una sola estrategia podría no ser suficiente para hacer frente de forma efectiva a las lesiones en un estado más avanzado: la ingeniería tisular y la medicina regenerativa han revolucionado la manera en que los científicos son capaces de abordar la reparación y regeneración del cartílago articular gracias a la introducción del concepto del enfoque interdisciplinar; nuevas estrategias de futuro que integran una combinación de diferentes fuentes celulares, con nuevos biomateriales junto con la liberación de determinadas moléculas activas.

La traslación clínica de muchas de estas técnicas ha ofrecido grandes ventajas para el paciente: el desarrollo de un tratamiento totalmente personalizado y capaz de solventar con precisión daños articulares de gran complejidad. Sin embargo, para la traslación clínica de las nuevas terapias celulares y activos biológicos aún existen múltiples obstáculos que deben superarse antes de su puesta en valor en dimensiones clínicamente relevantes, no solo porque requiere de una fabricación celular costosa y segura, sino porque el tratamiento al paciente es crítico, y requiere de una revisión y regulación a todos los niveles; siendo imprescindible la comunicación entre médicos e investigadores, para obtener resultados efectivos y eficaces que mejoren la calidad de vida de los pacientes.

A pesar de que aún no encajan todas las piezas que conforman este gran puzzle, este nuevo enfoque supone una gran promesa para la investigación: futuras tecnologías de nueva generación, emergentes y en desarrollo son las herramientas más poderosas para afrontar los problemas de hoy día.

Referencias

- [1] K. L. Caldwell and J. Wang. Cell-based articular cartilage repair: the link between development and regeneration. *Osteoarthr. Cartil.*, vol. 23, no. 3, pp. 351–362, 2015.
- [2] M. Huber, y otros. Anatomy, biochemistry, and physiology of articular cartilage. *Invest. Radiol.*, vol. 35, no. 10, pp. 573–580, 2000.
- [3] A. M. Bhosale and J. B. Richardson. Articular cartilage: Structure, injuries and review of management. *Br. Med. Bull.*, vol. 87, no. 1, pp. 77–95, 2008.
- [4] D. Correa and S. A. Lietman. Articular cartilage repair: Current needs, methods and research directions. *Semin. Cell Dev. Biol.*, vol. 62, pp. 67–77, 2017.
- [5] E. B. Hunziker, y otros. Quantitative structural organization of normal adult human articular cartilage. *Osteoarthr. Cartil.*, vol. 10, no. 7, pp. 564–572, 2002.
- [6] E. S. Tetteh, y otros. The Basic Science and Surgical Treatment Options for Articular Cartilage Injuries of the Knee. *J. Orthop. Sport. Phys. Ther.*, vol. 42, no. 3, pp. 243–253, 2012.
- [7] F. S. Chen, y otros. Repair of articular cartilage defects: part I. Basic Science of cartilage healing. *Am. J. Orthop.*, vol. 28, no. 1, pp. 31–33, 1999.
- [8] J. K. Suh, y otros. Basic science of articular cartilage injury and repair. *Oper. Tech. Sports Med.*, 1995.
- [9] R. S. Decker. Articular cartilage and joint development from embryogenesis to adulthood. *Semin. Cell Dev. Biol.*, vol. 62, pp. 50–56, 2017.
- [10] E. Álvarez, y otros. Cartilage repair, possibilities and results. *Trauma*, vol. 21, pp. 117–134, 2010.
- [11] T. Pap and A. Korb-Pap. Cartilage damage in osteoarthritis and rheumatoid arthritis—two unequal siblings. *Nat. Rev. Rheumatol.*, vol. 11, no. 10, pp. 606–615, Oct. 2015.
- [12] J. R. Steadman, y otros. Outcomes of microfracture for traumatic chondral defects of the knee: average 11-year follow-up. *Arthroscopy*, vol. 19, no. 5, pp. 477–484, 2003.
- [13] M. M. Mata-Miranda, y otros. Implante de condrocitos autólogos con potencial regenerativo en lesiones articulares. *Rev. Colomb. Ortop. y Traumatol.*, 2015.
- [14] B. J. Cole, y otros. Surgical management of articular cartilage defects in the knee. *J. Bone Joint Surg. Am.*, vol. 91, no. 7, pp. 1778–1790, Jul. 2009.
- [15] A. W. Anz, y otros. Concepts in regenerative medicine: Past, present, and future in articular cartilage treatment. *J. Clin. Orthop. Trauma*, vol. 7, no. 3, pp. 137–144, 2016.
- [16] Medical Advisory Secretariat. Arthroscopic lavage and debridement for osteoarthritis of the knee: an evidence-based analysis. *Ont. Health Technol. Assess. Ser.* vol. 5, no.12, pp. 1-37, 2005.
- [17] K. Rönn, y otros. Current surgical treatment of knee osteoarthritis. *Arthritis*, vol. 2011, p. 454873, 2011.
- [18] M. Brittberg, y otros. Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. *N. Engl. J. Med.*, vol. 331, no. 14, pp. 889–895, 1994.
- [19] C. B. Foldager. Advances in autologous chondrocyte implantation and related techniques for cartilage repair. *Dan. Med. J.*, vol. 60, no. 4, p. B4600, 2013.
- [20] D. L. Richter, y otros. Knee Articular Cartilage Repair and Restoration Techniques: A Review of the Literature. *Sports Health*, vol. 8, no. 2, pp. 153–160, 2016.
- [21] E. V Medvedeva, y otros. Repair of Damaged Articular Cartilage: Current Approaches and Future Directions. *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 19, no. 8, 2018.
- [22] H. Mistry, y otros. Autologous chondrocyte implantation in the knee: systematic review and economic evaluation. *Health Technol. Assess.*, vol. 21, no. 6, pp. 1–294, 2017.

-
- [23] E. R. Vina and C. K. Kwok. Epidemiology of osteoarthritis: literature update. *Curr. Opin. Rheumatol.* vol. 30, no. 2, pp. 160–167, 2018.
- [24] E. B. Hunziker y otros. An educational review of cartilage repair: precepts & practice—myths & misconceptions—progress & prospects. *Osteoarthr. Cartil.*, vol. 23, no. 3, pp. 334–350, 2015.
- [25] S. L. Francis y otros. Cartilage Tissue Engineering Using Stem Cells and Bioprinting Technology—Barriers to Clinical Translation. *Front. Surg.*, vol. 5, p. 70, 2018.
- [26] B. Zylinska y otros. Treatment of Articular Cartilage Defects: Focus on Tissue Engineering. *In Vivo*, vol. 32, no. 6, pp. 1289–1300, 2018.
-
-