

CANDELARIO RAMIREZ RIVERA.
MEDICO CIRUJANO
CEDULA PROFESIONAL 2289766

RESUMEN DE LAS PRINCIPALES APLICACIONES DEL ALGA
APHANIZOMENON FLOS-AQUAE (AFA) Y LA LIBERACIÓN DE CÉLULAS MADRE ADULTAS
DE LA MÉDULA ÓSEA

ADVERTENCIA: La información, los datos y las propuestas articuladas en este informe y sus archivos adjuntos han sido elaboradas de acuerdo a publicaciones en revistas especializadas, así como la experiencia de prestigiosos profesionales del sector, hasta la fecha. Sin embargo, NO pretenden diagnosticar, tratar o curar ninguna enfermedad, y NO sustituye el tratamiento ni el consejo emitido por un profesional competente y experto. Todas las decisiones basadas en el contenido de este informe o cualquiera de sus archivos adjuntos serán responsabilidad de los lectores. Por lo tanto, cualquier indicación está exenta de responsabilidad por parte de los autores, editores y del resto del equipo. Los ajustes prácticos sobre dosis, combinación, eliminación, o sustitución de nutrientes y micronutrientes, correrán a cargo del profesional correspondiente, teniendo en cuenta las características, el caso clínico y el contexto de la persona. Al tratarse de conocimiento basado en la evidencia científica, éste está sujeto a los cambios que puedan tener lugar por el avance de la misma.

A continuación, se presentan, de forma resumida, las ideas principales de las grandes áreas de interés respecto al uso del extracto de alga **AFA**, así como las aplicaciones y beneficios para la salud de la **liberación de células madre adultas de la médula ósea**. También están incluidos estudios que ayudan a resolver algunas cuestiones de tipo técnico, y a disipar posibles dudas sobre producción y seguridad de los suplementos nutricionales basados en **AFA**.

Informes recientes demuestran que las células madre adultas derivadas de la médula ósea pueden traspasar sus fronteras, migrar y transdiferenciarse en hepatocitos, células endoteliales, tejido muscular, e incluso tejido del sistema nervioso (Mezey et al., *Science* 2000; Ferrari et al., *Science* 1998)

Las principales áreas en las que clasificamos la información en este informe son:

- Aplicaciones en la salud cardiovascular
- Aplicaciones en la salud hepática, del páncreas, del intestino y los riñones
- Aplicaciones en la salud pulmonar
- Aplicaciones en la salud del Sistema Nervioso
- Aplicaciones sobre el Sistema Inmunitario
- Aplicaciones sobre la salud de otros tejidos (piel, retina, etc...)
- Aplicaciones en situaciones de enfermedad metabólica
- Aplicaciones en el ámbito muscular y osteoarticular
- Seguridad y Control en la producción de suplementos de AFA

El presente informe van adjuntos artículos adicionales en su versión completa, sobre aspectos de interés sobre AFA y las células madre adultas de la médula ósea.

Estudios específicos sobre el alga *Aphanizomenon Flos-Aquae* y StemEnhance

Jensen GS, Hart AN, Zaske LA, Drapeau C, Gupta N, Schaeffer DJ, Cruickshank JA. **Mobilization of human CD34+ CD133+ and CD34+ CD133(-) stem cells in vivo by consumption of an extract from *Aphanizomenon flos-aquae*--related to modulation of CXCR4 expression by an L-selectin ligand?** Cardiovasc Revasc Med. 2007 Jul-Sep;8(3):189-202. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17765649>

CANDELARIO RAMIREZ RIVERA.
MEDICO CIRUJANO
CEDULA PROFESIONAL 2289766

Drapeau C, Ma H, Yang Z, Tang L, Hoffman RM, Schaeffer DJ. **The stem cell mobilizer StemEnhance does not promote tumor growth in an orthotopic model of human breast cancer.** Anticancer Res. 2009 Jan;29(1):443-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19331184>

Drapeau C, Antarr D, Ma H, Yang Z, Tang L, Hoffman RM, Schaeffer DJ. **Mobilization of bone marrow stem cells with StemEnhance improves muscle regeneration in cardiotoxin-induced muscle injury.** Cell Cycle. 2010 May;9(9):1819-23. Epub 2010 May 17. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20404540>

Hart AN, Zaske LA, Patterson KM, Drapeau C, Jensen GS. **Natural killer cell activation and modulation of chemokine receptor profile in vitro by an extract from the cyanophyta Aphanizomenon flos-aquae.** J Med Food. 2007 Sep;10(3):435-41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17887936>

En general son varias las aplicaciones que se sugieren sobre el uso de las células madre adultas de la médula ósea. Se están estudiando aplicaciones para el tratamiento de afecciones inflamatorias articulares, autoinmunes, osteocartilaginosas, problemas del tracto digestivo, enfermedades neurológicas y desórdenes cardiovasculares (Mariani y Facchini, 2012)

Las células madre adultas tiene varias características que las convierten en protagonistas de la actual medicina regenerativa y están siendo investigadas por su gran potencial terapéutico en multitud de situaciones (González y Bernard, 2012)

Suárez-Álvarez et al. (2012) citan nuevos agentes de tremendo interés clínico por su capacidad de movilizar las células madre adultas de la médula ósea, incrementando su biodisponibilidad allí donde se necesiten.

Existen interesantes revisiones sobre este fenómeno, como la que publicaron Kim y Yang (2012) donde repasan prácticamente una década de ensayos clínicos y trabajos respecto el uso de las células madre adultas. Otra revisión que recoge información valiosa sobre este fenómeno resumen los datos concernientes al rol de las células madre de la médula ósea en la regulación de los procesos de reparación y regeneración. En opinión de los autores, estas células suponen la conexión entre los sistemas vascular, inmune, endocrino y nervioso. (Kalinina et al., 2011)

Aplicaciones en la Salud Cardiovascular

Revisión llevada a cabo en el departamento de Investigación Cardiovascular, en la Facultad de Medicina de Tufts, en Boston. Del texto: *“La médula ósea, en particular, ha emergido como la fuente más prometedora de células madre adultas porque, además de ser el órgano encargado del mantenimiento hematopoyético, contiene una amplia gama de células madre adultas”* (Cho et al., 2006)

Un artículo publicado en la revista *Progress in Cardiovascular Disease*, firmado por investigadores del Laboratorio de Investigación sobre el Músculo Cardíaco, en la Facultad de Medicina de Harvard, sugiere que la movilización de células madre desde la médula

CANDELARIO RAMIREZ RIVERA.
MEDICO CIRUJANO
CEDULA PROFESIONAL 2289766

ósea representa una terapia celular alternativa que cuenta ya con ensayos clínicos (Liao et al., 2007)

“La movilización de las células madre CD34+ puede ofrecer una estrategia pragmática para la mejora de la función y la estructura ventricular 1 año después de sufrir infarto agudo de miocardio.” (Ince et al., *Circulation* 2005)

La prestigiosa revista *Nature* publicaba un artículo titulado “Células de la médula ósea regeneran miocardio infartado” (Orlic et al., 2001)

Una revisión publicada en la revista *Current Opinions on Organ Transplantation* titulado ‘Células derivadas de la médula ósea y reparación cardiaca’ evalúa y concluye que *“existen beneficios de las células derivadas de médula ósea sobre la reparación del corazón, a pesar de no entender al completo los mecanismos por los que tienen lugar dichos beneficios.”* (Clavel y Verfaillie, 2008)

Existen evidencias de la seguridad a la hora de movilizar células hematopoyéticas CD34+, a la luz de trabajos como el de Boy y Sauerbruch (2001).

Beneficios evidentes de la aplicación de un tratamiento con células madre de la médula ósea en pacientes con problemas de isquemia en las extremidades inferiores. El estudio utilizó las propias células madre de la médula ósea de cada participante. Se evaluaron parámetros de dolor, distancia caminando, estado de la piel, y un índice específico del tobillo. La distancia caminando media fue de 56 metros al comienzo del estudio, y de 132 metros al final, el dolor mejoró claramente en el 50% de las personas, y mostró una mejora moderada en el 5%. También el 50% de los participantes experimentó una mejora en la piel, y en todo momento no se observaron complicaciones relacionadas con el tratamiento (Gabr et al., 2011)

Ray C. Chiu, profesor de cirugía cardiovascular en la Universidad de McGill (Montreal, Canadá) publicó un artículo (Chiu, 2003) sobre la terapia celular en el ámbito cardiovascular, en el que presenta numerosas referencias acerca de la utilidad de las células madre de la médula ósea en la regeneración y reparación cardiovascular. Del texto: *“En vivo, estas células pueden convertirse en cardiomiocitos, en respuesta a señales del microambiente concreto. Parecen participar en el proceso fisiológico de reparación y sanación del tejido dañado, tal y como ocurre en un infarto de miocardio [...] Por lo tanto, estas células pueden ser utilizadas para aumentar la reparación miocardiaca previniendo o retrasando el fallo cardiaco.”* Podemos deducir fácilmente que movilizar de forma natural in vivo (diferente del uso de transplantes y/o auto-transplantes) las células madre adultas de médula ósea, tiene beneficios en el mantenimiento de la integridad del miocardio, con las repercusiones preventivas que ello conlleva.

Otro artículo publicado en 2010 se focaliza en el papel clave que juegan las células madre de la médula ósea en el tratamiento de la hipertensión. En el artículo se afirma que uno de

CANDELARIO RAMIREZ RIVERA.
MEDICO CIRUJANO
CEDULA PROFESIONAL 2289766

los abordajes para mejorar la salud cardiovascular es la reducción de las lesiones en la pared de los vasos sanguíneos, y la mejora de los mecanismos de reparación... Uno de esos mecanismos tiene lugar gracias las células madre de la médula ósea (Park y Pepine, 2010)

En una revisión recientemente publicada (Krawiec y Vorp, 2012) revisa el interés del uso de células madre de la médula ósea en la vascularización.

El uso de las propias células madre de la médula ósea se muestra seguro y favorable para el tratamiento y la mejora de la perfusión y la fracción de eyección tras un episodio de infarto de miocardio (Nuri y Hafeez, 2012). Al poder aumentar la biodisponibilidad de células madre adultas de la médula ósea para sea cual sea la función que se necesite en nuestro organismo.

Aplicaciones en la salud hepática, del páncreas, del intestino y los riñones

Artículo sobre el interés de las células madre de médula ósea para el endotelio y su relación con la disfunción renal. Del texto: *"These are primitive bone marrow cells that have the ability to mature into endothelial cells and have a physiologic role in the repair of endothelial lesions"* (Santoro et al., 2010)

Otro artículo muestra el potencial de las células madre de la médula ósea en los casos de enfermedad hepática crónica. El trabajo cubre algunos de los mecanismos por los que se producen efectos favorables de estas células en la enfermedad hepática (Pai et al., 2012)

"Las células madre adultas (multipotentes) tienen la habilidad de diferenciarse en determinados tipos de células. Se obtienen de la médula ósea, el cordón umbilical, la placenta o el tejido adiposo, entre otros ejemplos. La terapia con células madre es una de las que goza de mayor interés para varias enfermedades y situaciones degenerativas del sistema digestivo, el hígado, el síndrome de colon irritable, casos de enfermedad celíaca, pancreatitis, etc." (Seo, 2011)

Un estudio publicado en la European Journal of Gastroenterology and Hepatology (Amer et al., 2011) concluyó lo siguiente: *"Se demuestra la seguridad y eficacia en un periodo corto de tiempo del uso de las propias células madre adultas de la médula ósea en casos de fallo hepático."* El estudio se realizó con células madre inyectadas, por lo que plantea la necesidad de ver la vida media de dichas células, así estudios a largo plazo. De cualquier modo el concepto es evidente.

CANDELARIO RAMIREZ RIVERA.
MEDICO CIRUJANO
CEDULA PROFESIONAL 2289766

Aplicaciones en la salud pulmonar

Recientemente se ha sugerido un papel mucho más relevante de las células madre adultas de la médula ósea en la salud pulmonar y la modulación local de la inflamación y la respuesta inmune (Weiss, 2008)

“Las células madre de la médula ósea pueden revertir la remodelación vascular gracias a la diferenciación, neo-vascularización y reparación de las pequeñas arterias pulmonares. De este modo reducen la presión arterial pulmonar, reduciendo – e incluso revirtiendo – de forma eficaz la progresión de la hiper-tensión arterial pulmonar en ratas.” (He et al., 2009).

En esta misma línea la revisión publicada por Subeblinvong y Weiss (2009) indica como ensayos clínicos están mostrando el potencial del uso de las propias células madre de la médula ósea en pacientes con hipertensión pulmonar. Además, revisan avances recientes de este tipo de terapias en la reparación y desarrollo pulmonar.

En otro estudio (Huh et al., 2011) se observó como, entre otras, las células de la médula ósea indujeron reparación de enfisema pulmonar inducido por el tabaco.

Gharaee-Kermani et al. (2007) revisaron el interés del uso de células madre de la médula ósea en la salud pulmonar, la reparación y regeneración y su tremenda aplicabilidad incluso en los casos de fibrosis pulmonar.

En 2011 se publicó en la revista *Intensive Care Medicine* un exhaustivo artículo de revisión en el que se analizaron 11 años de evidencias clínicas y experimentales sobre la utilización de células madre de médula ósea en la salud pulmonar. Concluyeron que hay evidencias sobre los efectos beneficiosos de estas células en el desarrollo pulmonar, reparación y remodelación. La migración hacia el tejido pulmonar dañado no es fácil, pero el hecho es que tiene lugar y que, además, hay estudios que reportan efectos antiinflamatorios gracias a la secreción por parte de las células madre de citoquinas antiinflamatorias (Abreu et al., 2011)

Aplicaciones en la salud del Sistema Nervioso

Artículo sobre el interés que posee la movilización y el incremento en sangre del nivel de células madre adultas de médula ósea, para los casos de demencia vascular. Del texto: *“The homeostasis of neuronal cells is maintained by the cerebral circulation and blood-brain barrier. Circulating bone marrow-derived immature cells, including CD34-positive (CD34+) cells, have been implicated in homeostasis of the cerebral microvasculature. Decreased levels of circulating CD34+ cells, associated with ageing and/or cardiovascular risk factors, correlate with poor clinical outcomes in patients with cerebrovascular and cardiovascular diseases”* (Taguchi, 2011)

CANDELARIO RAMIREZ RIVERA.
MEDICO CIRUJANO
CEDULA PROFESIONAL 2289766

A pesar de las limitaciones de los estudios en animales, no está demás destacar resultados como los obtenidos por Edalatmanesh et al. (2011), que indican que el uso de células madre de médula ósea redujo significativamente las anormalidades en el comportamiento y la neuroanatomía después de 6 semanas del tratamiento, sugiriendo que existen grandes esperanzas en el tratamiento de problemas cerebrales con este tipo de células.

Artículo publicado en la prestigiosa *Lancet Neurology* en 2012 sobre el uso de las propias células madre de la médula ósea para el tratamiento de la esclerosis múltiple progresiva secundaria. El artículo concluye que hay evidencias de mejoras estructurales, funcionales y fisiológicas después del tratamiento, sugiriéndose también un papel neuroprotector (Connick et al., 2012)

Múltiples estudios recientes muestran beneficios de la células madre de la médula ósea en las enfermedades neurodegenerativas. Sobre este asunto trata la revisión publicada por Wislet-Gendebien et al. (2012)

Aplicaciones sobre el Sistema Inmunitario

Se ha demostrado recientemente que las células madre de la médula ósea también poseen propiedades inmunomoduladores [...] En términos de aplicaciones clínicas, sus principales aplicaciones son: regeneración de cartílago, hueso, músculo, tendón y tejido neurológico; tratamiento de problemas autoinmunes como la artritis reumatoide, la pancreatitis aguda, o la esclerosis múltiple; mejora de la función hematopoyética; etc. La revisión de Yi y Song (2012) recoge información sobre usos clínicos de las células madre de la médula ósea para fines inmunomoduladores.

En la revista *The Journal of the American Nutraceutical Association*. Vol. 2, No. 3. January 2000, en la página 50 y en la página 59 se publicaron sendos artículos respecto al uso del alga *Aphanizomenon Flos-Aquae* en el terreno de la inmunomodulación, con interesantes evidencias sobre sus beneficios. <http://www.anajana.org/Journal/journals/JANAVol23.pdf>

Aplicaciones sobre la salud de otros tejidos (piel, retina, etc...)

Beneficios de las células madre adultas de la médula ósea en el tratamiento de las úlceras por presión, en pacientes con lesión de la médula espinal (Sarasúa et al., 2011)

En la revisión publicada por Siqueira (2011) se presentan los avances y el potencial del uso de células madre en el ámbito de la salud de la retina.

Los resultados de un estudio sobre cicatrización en las extremidades inferiores indican que el uso de una única aplicación de células madre de la médula ósea incrementan la tasa de cicatrización en heridas de las extremidades inferiores (Jain et al., 2011)

CANDELARIO RAMIREZ RIVERA.
MEDICO CIRUJANO
CEDULA PROFESIONAL 2289766

“Recientemente numerosos estudios han demostrado la capacidad de las células madre adultas para diferenciarse en distintos tipos de células”. La revisión de Zhang et al. (2012) explora las aplicaciones de dichas células en cuanto a la disponibilidad de células madre adultas, su diferenciación, y su aplicación en tratamientos para la disfunción eréctil. [...] “Hay importantes evidencias del potencial de la terapia con éstas células en el abordaje de la disfunción eréctil. Hay gran cantidad de aplicaciones de estas células en el terreno neurológico, vascular, endotelial, sobre la musculatura, etc. en modelos animales de disfunción eréctil”

Aplicaciones en situaciones de enfermedad metabólica

Existen avances el uso de células madre de la médula ósea para la inmunomodulación, que albergan serias esperanzas en cuanto a su aplicación en la Diabetes Tipo 2, especialmente las complicaciones asociadas a las terapias inmunosupresivas. (Zhao et al., 2011)

Sabemos que, entre las muchas complicaciones asociadas a la diabetes, la isquemia está asociada a una alta tasa de morbilidad y mortalidad. El estudio llevado a cabo en los hospitales San Lázaro y Macarena de Sevilla concluye que en pacientes diabéticos con isquemia severa, la perfusión intra-arterial de células madre de la médula ósea es un procedimiento seguro que genera una mejora significativa en la red capilar de las áreas afectadas por la isquemia, donde se producen marcadas mejoras. En dicho estudio las mejoras se mantenían después de 12 meses. (Ruíz-Salmerón et al., 2011)

Aplicaciones en el ámbito muscular y osteoarticular

Los ensayos clínicos han demostrado que estas células (células madre de médula ósea) pueden utilizarse con éxito para regenera este tejido muscular. (Mohal et al., 2012)

“Las células madre de la médula ósea podrían ser utilizadas para regenerar y recuperar tejido muscular” (Ferrari et al., Science, 1998)

La conversión de células madre de la médula ósea en células musculares depende de la lesión (pensemos que el entrenamiento muscular también es una forma de microlesión). Además esta conversión también guarda relación con la movilización de dichas células madre. (Abedi et al., 2004)

Sabemos que el tejido cartilaginoso raramente se repara de forma espontánea debido, principalmente a su pobre vascularización. Sin embargo, se ha observado que las células madre de la médula ósea pueden diferenciarse en tejido condrogénico. (Lubis y Lubis, 2012). He aquí el potencial del uso de dichas células en problemas articulares.

CANDELARIO RAMIREZ RIVERA.
MEDICO CIRUJANO
CEDULA PROFESIONAL 2289766

Seguridad y Control en la producción de suplementos de AFA

En ellos queda demostrado el riguroso control de calidad al que se somete dicho suplemento nutricional, y la patente ausencia de toxicidad del producto.

REFERENCIAS

1. Abedi M, Greer DA, Colvin GA, Demers DA, Dooner MS, Harpel JA, Weier HU, Lambert JF, Quesenberry PJ. Robust conversion of marrow cells to skeletal muscle with formation of marrowderived muscle cell colonies: a multifactorial process. *Exp Hematol*. 2004 May;32(5):426-34.
2. Abreu SC, Antunes MA, Pelosi P, Morales MM, Rocco PR. Mechanisms of cellular therapy in respiratory diseases. *Intensive Care Med*. 2011 Sep;37(9):1421-31. Epub 2011 Jun 9.
3. Amer ME, El-Sayed SZ, El-Kheir WA, Gabr H, Gomaa AA, El-Noomani N, Hegazy M. Clinical and laboratory evaluation of patients with end-stage liver cell failure injected with bone marrow-derived hepatocyte-like cells. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011 Oct;23(10):936-41.
4. Boy S, Sauerbruch S. Mobilisation of hematopoietic CD34+ precursor cells in patients with acute stroke is safe--results of an open-labeled non randomized phase I/II trial. *PLoS One*. 2011;6(8):e23099. Epub 2011 Aug 26.
5. Chiu RC. Bone-marrow stem cells as a source for cell therapy. *Heart Fail Rev*. 2003 Jul;8(3):247-51.
6. Cho HJ, Lee J, Wecker A, Yoon YS. Bone marrow-derived stem cell therapy in ischemic heart disease. *Regen Med*. 2006 May;1(3):337-45.
7. Clavel C, Verfaillie CM. Bone-marrow-derived cells and heart repair. *Curr Opin Organ Transplant*. 2008 Feb;13(1):36-43.
8. Connick P, Kolappan M, Crawley C, Webber DJ, Patani R, Michell AW, Du MQ, Luan SL, Altmann DR, Thompson AJ, Compston A, Scott MA, Miller DH, Chandran S. Autologous mesenchymal stem cells for the treatment of secondary progressive multiple sclerosis: an open-label phase 2a proof-of-concept study. *Lancet Neurol*. 2012 Feb; vol. 11(2) pp. 150-6
9. Drapeau C, Ma H, Yang Z, Tang L, Hoffman RM, Schaeffer DJ. The stem cell mobilizer StemEnhance does not promote tumor growth in an orthotopic model of human breast cancer. *Anticancer Res*. 2009 Jan;29(1):443-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19331184>
10. Drapeau C, Antarr D, Ma H, Yang Z, Tang L, Hoffman RM, Schaeffer DJ. Mobilization of bone marrow stem cells with StemEnhance improves muscle regeneration in cardiotoxin-induced muscle injury. *Cell Cycle*. 2010 May;9(9):1819-23. Epub 2010 May 17. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20404540>
11. Edalatmanesh MA, Bahrami AR, Hosseini E, Hosseini M, Khatamsaz S Neuroprotective effects of mesenchymal stem cell transplantation in animal model of cerebellar degeneration. *Neurol. Res*. 2011 Nov; vol. 33(9) pp. 913-20.
12. Ferrari G, Cusella-De Angelis G, Coletta M, Paolucci E, Stornaiuolo A, Cossu G, Mavilio F. Muscle regeneration by bone marrow-derived myogenic progenitors. *Science*. 1998 Mar 6;279(5356):1528-30.
13. Gabr H, Hedayet A, Imam U, Nasser M. Limb salvage using intramuscular injection of unfractionated autologous bone marrow mononuclear cells in critical limb ischemia: a prospective pilot clinical trial. *Exp Clin Transplant*. 2011 Jun;9(3):197-202.
14. Gharaee-Kermani M, Gyetko MR, Hu B, Phan SH. New insights into the pathogenesis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a potential role for stem cells in the lung parenchyma and implications for therapy. *Pharm Res*. 2007 May;24(5):819-41. Epub 2007 Mar 1.

CANDELARIO RAMIREZ RIVERA.
MEDICO CIRUJANO
CEDULA PROFESIONAL 2289766

15. Gonzalez MA, Bernad A. Characteristics of adult stem cells. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2012; vol. 741 pp. 103-20
16. Hart AN, Zaske LA, Patterson KM, Drapeau C, Jensen GS. Natural killer cell activation and modulation of chemokine receptor profile in vitro by an extract from the cyanophyta *Aphanizomenon flos-aquae*. *J Med Food.* 2007 Sep;10(3):435-41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17887936>
17. He ZX, Wang HW, Shang F, Yan H, Yang Y. [Administating bone marrow mesenchymal stem cells to treat the experimental pulmonary arterial hypertension in rats]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2009 Aug 11;89(30):2110-5.
18. Huh JW, Kim SY, Lee JH, Lee JS, Van Ta Q, Kim M, Oh YM, Lee YS, Lee SD. Bone marrow cells repair cigarette smoke-induced emphysema in rats. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2011 Sep;301(3):L255-66. Epub 2011 May 27.
19. Ince H, Petzsch M, Kleine HD, Eckard H, Rehders T, Burska D, Kische S, Freund M, Nienaber CA. Prevention of left ventricular remodeling with granulocyte colony-stimulating factor after acute myocardial infarction: final 1-year results of the Front-Integrated Revascularization and Stem Cell Liberation in Evolving Acute Myocardial Infarction by Granulocyte Colony-Stimulating Factor (FIRSTLINE-AMI) Trial. *Circulation.* 2005 Aug 30;112(9 Suppl):I73-80.
20. Jain P, Perakath B, Jesudason MR, Nayak S. The effect of autologous bone marrow-derived cells on healing chronic lower extremity wounds: results of a randomized controlled study. *Ostomy Wound Manage.* 2011 Jul;57(7):38-44.
21. Jensen GS, Hart AN, Zaske LA, Drapeau C, Gupta N, Schaeffer DJ, Cruickshank JA. Mobilization of human CD34+ CD133+ and CD34+ CD133(-) stem cells in vivo by consumption of an extract from *Aphanizomenon flos-aquae*--related to modulation of CXCR4 expression by an L-selectin ligand? *Cardiovasc Revasc Med.* 2007 Jul-Sep;8(3):189-202. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17765649>
22. Kalinina NI, Sysoeva VY, Rubina KA, Parfenova YV, Tkachuk VA. Mesenchymal stem cells in tissue growth and repair. *Acta Naturae.* 2011 Oct; vol. 3(4) pp. 30-7
23. Krawiec JT, Vorp DA. Adult stem cell-based tissue engineered blood vessels: a review. *Biomaterials.* 2012 Apr; vol. 33(12) pp. 3388-400.
24. Liao R, Pfister O, Jain M, Mouquet F. The bone marrow--cardiac axis of myocardial regeneration. *Prog Cardiovasc Dis.* 2007 Jul-Aug;50(1):18-30.
25. Lubis AM, Lubis VK. Adult bone marrow stem cells in cartilage therapy. *Acta Med Indones.* 2012 Jan; vol. 44(1) pp. 62-8
26. Mariani E, Facchini A. Clinical applications and biosafety of human adult mesenchymal stem cells. *Curr. Pharm. Des.* 2012; vol. 18(13) pp. 1821-45
27. Mezey E, Chandross KJ, Harta G, Maki RA, McKercher SR. Turning blood into brain: cells bearing neuronal antigens generated in vivo from bone marrow. *Science.* 2000 Dec 1;290(5497):1779-82
28. Mohal JS, Tailor HD, Khan WS. Sources of adult mesenchymal stem cells and their applicability for musculoskeletal applications. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2012 Mar;7(2):103-9.
29. Nuri MM, Hafeez S. Autologous bone marrow stem cell transplant in acute myocardial infarction. *J Pak Med Assoc.* 2012 Jan; vol. 62(1) pp. 2-6
30. Obradović S, Rusović S, Balint B, Ristić-Andelkov A, Romanović R, Baskot B, Vojvodić D, Gligić B. Autologous bone marrow-derived progenitor cell transplantation for myocardial regeneration after acute infarction. *Vojnosanit Pregl.* 2004 Sep-Oct;61(5):519-29.
31. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Jakoniuk I, Anderson SM, Li B, Pickel J, McKay R, Nadal-Ginard B, Bodine DM, Leri A, Anversa P. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature.* 2001 Apr 5;410(6829):701-5.
32. Pai M, Spalding D, Xi F, Habib N. Autologous bone marrow stem cells in the treatment of chronic liver disease. *Int J Hepatol.* 2012; vol. 2012 pp. 307165
33. Park KE, Pepine CJ. Bone marrow-derived cells and hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2010 Aug;8(8):1139-48.

CANDELARIO RAMIREZ RIVERA.
MEDICO CIRUJANO
CEDULA PROFESIONAL 2289766

34. Ruiz-Salmeron R, de la Cuesta-Diaz A, Constantino-Bermejo M, Pérez-Camacho I, Marcos-Sánchez F, Hmadcha A, Soria B. Angiographic demonstration of neoangiogenesis after intra-arterial infusion of autologous bone marrow mononuclear cells in diabetic patients with critical limb ischemia. *Cell Transplant*. 2011;20(10):1629-39.
35. Sarasúa JG et al. Treatment of pressure ulcers with autologous bone marrow nuclear cells in patients with spinal cord injury. *J Spinal Cord Med*. 2011;34(3):301-7.
36. Seo GS. [Stem cell properties of therapeutic potential]. *Korean J Gastroenterol*. 2011 Sep 25;58(3):125-32.
37. Siqueira RC. Stem cell therapy for retinal diseases: update. *Stem Cell Res Ther*. 2011; vol. 2(6) pp. 50
38. Suárez-Álvarez B, López-Vázquez A, López-Larrea C. Mobilization and homing of hematopoietic stem cells. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2012; vol. 741 pp. 152-70
39. Sueblinvong V, Weiss DJ. Cell therapy approaches for lung diseases: current status. *Curr Opin Pharmacol*. 2009 Jun;9(3):268-73. Epub 2009 Apr 6.
40. Taguchi A. Cell-based therapy for patients with vascular dementia. *Psychogeriatrics*. 2011 Jun;11(2):113-5.
41. Weiss DJ. Stem cells and cell therapies for cystic fibrosis and other lung diseases. *Pulm Pharmacol Ther*. 2008 Aug;21(4):588-94. Epub 2007 Dec 7.
42. Wislet-Gendebien S, Laudet E, Neirinckx V, Rogister B. Adult bone marrow: which stem cells for cellular therapy protocols in neurodegenerative disorders? *J Biomed Biotechnol*. 2012;2012:601560. Epub 2012 Jan 26.
43. Yi T, Song SU. Immunomodulatory properties of mesenchymal stem cells and their therapeutic applications. *Arch. Pharm. Res*. 2012 Feb; vol. 35(2) pp. 213-21.
44. Kim PJ, Yang PC. Bone Marrow Cell Therapy in Clinical Trials: A Review of the Literature. *Reviews on recent clinical trials*. 2012 Apr 27.
45. Zhang H, Albersen M, Jin X, Lin G. Stem cells: novel players in the treatment of erectile dysfunction. *Asian J Androl*. 2012 Jan;14(1):145-55.
46. Zhao Y, Jiang Z, Guo C. New hope for type 2 diabetics: targeting insulin resistance through the immune modulation of stem cells. *Autoimmun Rev*. 2011 Dec;11(2):137-42. Epub 2011 Sep 22.