

**apunts**

MEDICINA DE L'ESPORT

www.apunts.org



## REVISIÓ

# Conceptes actuals de la fisiopatologia de les tendinopaties. Enginyeria tissular

Tomás F. Fernández Jaén<sup>a</sup>, Fernando Baró Pazos<sup>b</sup>, Ascensión Fernández Jiménez<sup>a</sup>,  
Marta Guillén Vicente<sup>c</sup> i Pedro Guillén García<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Medicina y Traumatología del Deporte, Clínica CEMTRO, Madrid, Espanya

<sup>b</sup>Clínica Traumatológica, Valladolid, Espanya

<sup>c</sup>Unidad de la Mano de la Clínica CEMTRO, Madrid, Espanya

<sup>d</sup>Departamento de Traumatología y Cirugía Ortopédica Clínica CEMTRO, Madrid, Espanya

Rebut el 23 de març de 2010; acceptat el 30 d'abril de 2010

### PARAULES CLAU

Tendinopaties;  
Fisiopatologia;  
Enginyeria tissular;  
Esport

### KEYWORDS

Tendinopathies;  
Pathophysiology;  
Tissue engineering;  
Sport

### Resum

La tendinopatia és una lesió freqüent que es produeix durant la pràctica esportiva. El repartiment desigual de la càrrega de treball al llarg del tendó produeix trencaments heterogenis en extensió i distribució. Aquests trencaments posen en marxa processos de reparació defectuosos que produeixen un tendó degenerat amb alteració estructural i de la resposta funcional a l'exercici.

En aquest treball s'estudien i analitzen els diferents factors predisponents, mecanismes d'acció dels agents químics i cel·lulars implicats en la fisiopatologia de les tendinopaties.

D'altra banda, s'analitzen els components bàsics (suport, cèl·lules i substàncies químiques) que es fan servir per a la enginyeria tissular. Les probabilitats actuals d'ús dels components bàsics i les seves interrelacions i el nivell actual de desenvolupament.

© 2010 Consell Català de l'Esport. Generalitat de Catalunya. Publicat per Elsevier España, S.L. Tots els drets reservats.

### Current concepts of the pathophysiology of tendinopathies. Tissue engineering

### Abstract

Tendinopathy is a common condition that occurs while practising sport. The unequal distribution of the work load throughout the tendon causes heterogeneous ruptures in extension and distribution. These ruptures start defective repair processes that produce a degenerated tendon with a change in structure and functional response to exercise.

\*Autor per a correspondència.

Correu electrònic: tomas.fernandez@clinicacentro.com; drfernandezjaen@gmail.com (T. F. Fernández Jaén).

In this article the different predisposing factors are study, along with the mechanisms of action of the chemical and cellular agents involved in the physiology of tendinopathies. The basic components (support, cells and chemical substances) that are used for tissue engineering are also analysed, as well as the current possibilities of using the basic components, the inter-relationships between them and the current level of execution. © 2010 Consell Català de l'Esport. Generalitat de Catalunya. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducció

Per valorar la transcendència de la lesió del tendó en el món de l'esport direm que l'afectació tendinosa és una patologia freqüent durant la pràctica esportiva. La freqüència és, segons diversos autors, del 30-50% de totes les lesions esportives<sup>1</sup>. Hi ha estudis que assenyalen que el 30% dels corredors pateixen tendinopaties cròniques i que en els esports de raqueta un 40% presenta colze de tennista<sup>2</sup>. L'afectació degenerativa del tendó d'Aquil·les és la més comuna (56,6%) en els corredors de fons, està relacionada amb el nombre d'anys de pràctica de cursa i és més freqüent a la part medial del tendó<sup>3</sup>.

La tendinopatia del manegot dels rotatoris és la causa més freqüent de dolor i disfunció del membre superior i l'aparició augmenta amb l'edat<sup>4</sup>.

## Fisiopatologia

Durant l'activitat física, des del punt de vista etiopatogènic i biomecànic, la càrrega que actua sobre el tendó produeix un trencament fibril·lar quan la tracció mecànica supera el 4% de la longitud en repòs, que esdevé un trencament complet si supera el 8%. El repartiment desigual de la càrrega al llarg del tendó produeix trencaments heterogenis en extensió i distribució. D'altra banda, a causa d'una diversa proporció de les unions encreuades entre les fibres de col·lagen segons la regió tendinosa (zona musculotendinosa, part medial, zona osteotendinosa), és diferent la resistència mecànica, el perfil bioquímic i estructural del tendó<sup>5,6</sup>.

Aquests trencaments parcials o fibril·lars posen en marxa els mecanismes de reparació tendinosa, en els quals estan implicats:

- Diverses substàncies químiques, entre les quals els factors de creixement.
- Cèl·lules com els tenòcits residents que s'encarreguen del balanç, la producció i la destrucció de la matriu extracel·lular; les cèl·lules mare, que es diferenciarien en tenòcits, adipòcits, en línia condrogènica o osteogènica en funció, entre altres factors, de la càrrega mecànica que rebí durant el procés de reparació.
- La matriu extracel·lular, que té com a component fonamental les fibres de col·lagen tipus I<sup>6,7</sup>.

Aquests processos normals de reparació són defectuosos perquè produeixen un tendó degenerat amb alteració estructural. Aquesta regeneració defectuosa s'ha relacionat

amb nivells d'hipòxia en la zona de la lesió, presència de dany isquèmic, apoptosi desigual mediada per citocines i mediadors inflamatoris, existència d'un estrès oxidatiu, presència d'hipertèrmia local i una alteració del balanç de les metal·loproteïnases (MMP) de la matriu.

Les interaccions químiques en la matriu, els dipòsits insolubles, la tensió mecànica, l'alliberament local de citocines i de molècules de senyalització tindran efecte directe en l'activitat del tenòcit, en l'expressió dels gens cel·lulars i en els enzims de la matriu.

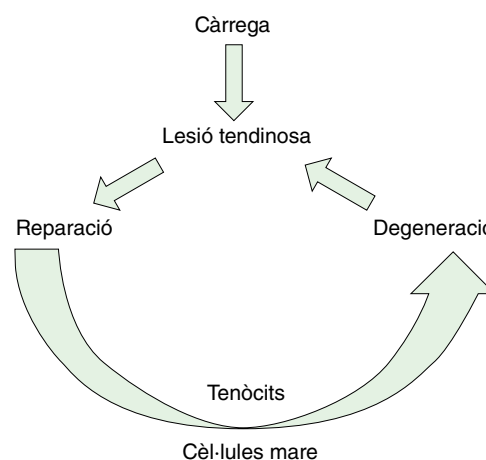
El tenòcit té un paper fonamental en l'homeòstasi normal, en la regularització de la matriu i del canvi patològic que s'esdevé durant la malaltia degenerativa; a més, sembla que té un paper transcendental en la producció inadequada de teixit durant la reparació del fibrocartilag en el desenvolupament de les tendinopaties<sup>8</sup>.

Tots aquests processos generen un tendó degenerat i fibròtic, per la qual cosa disminueix la seva capacitat de suportar càrrega. Així es tanca el cercle fisiopatològic de les tendinopaties (fig. 1).

## Factors predisposants

L'aparició de les tendinopaties depèn d'uns factors intrínsecs del mateix esportista i d'altres que són extrínsecs.

Factors intrínsecs: s'ha demostrat la presència del gen variant de la tenascina C (TNC) i variants del gen de col·lagen V alfa1 (COL5A1)<sup>9</sup>; la mala alineació dels mem-



**Figura 1** Esquema general de la fisiopatologia de les tendinopaties.

bres inferiors, sigui com a var/valg, recurvat; l'eversió del turmell en corredors afavoreix l'aparició de la tendinopatia aquil·liana<sup>10-11</sup>; canvis en la biomecànica normal articular amb alteració de la longitud tendinosa, modificació de la relació gruix/potència muscular en el cas de la ingestió d'anabolitzants, alteració del braç de palanca amb canvis en el moment de força que fa augmentar la càrrega en un punt determinat del tendó.

Com a factors extrínsecs podem trobar: els paràmetres relacionats amb la càrrega, tant en intensitat com en freqüència; l'entrenament; la realització del gest tècnic; la periodicitat en el temps de recuperació i de descans del tendó; determinades drogues (quinolones, estatines) per la seva interrelació amb les MMP o en altres casos per interferència en els mecanismes de reparació<sup>12,13</sup>. Les MMP tenen un paper fonamental en la degeneració tendinosa<sup>14</sup>.

Un recanvi més elevat del col·lagen de la matriu extracel·lular s'associa amb un augment en l'expressió i activitat de diversos membres de la família d'MMP. L'MMP-3 (stromelisin) és considerat l'enzim regulador clau en el control del recanvi de la matriu, i la seva disminució podria representar una alteració en el procés de remodelatge normal. L'estudi de líquid sinovial tendinós va mostrar nivells elevats d'expressió d'MMP-1 i MMP-3; a més, un estudi molecular de la patologia del tendó d'Aquil·les va confirmar l'absència d'inflamació, amb increments notables en l'expressió de gens del col·lagen tipus I i tipus III, augment de versican, biglicà, perlecan i de les glucoproteïnes laminina, SPARC i tenascina C. Els nivells d'MMP-3 van ser menys abundants o absents en la tendinopatia dolorosa i en el trencament del tendó. Fàrmacs com l'ibuprofèn augmenta l'expressió de l'MMP-1, 2, 8, 9 i 13 sense alterar l'expressió de col·lagen I i III<sup>15,16</sup>. Les fluoroquinolones poden induir tendinopaties en alguns casos, atès que modulen l'activitat MMP; també els corticoides augmenten el risc de patir tendinopaties<sup>17</sup>.

La histologia ha demostrat l'alteració de la distribució normal de la curació, l'absència de les cèl·lules inflamàtores, l'existència d'una pobre resposta reparativa que condiciona una degeneració no inflamatòria intratendinosa de les fibres de col·lagen, tot provocant una desorientació i aprimament de les fibres amb un augment interfibril·lar de glucosamines, hipercol·lularitat i un creixement vascular dispers. S'ha observat l'alteració de la matriu extracel·lular combinada amb augment de l'expressió de proteoglicans i augment del quocient col·lagen III/I que apareix en les tendinopaties calcificants<sup>18</sup>.

En les tendinopaties, a l'estructura de la matriu extracel·lular es manifesta: una reducció en el contingut total de col·lagen, tot esdevenint la morfologia anormal; una disminució de la densitat fibril·lar i una alteració de l'alineació<sup>19</sup> amb una major proporció de col·lagen tipus III organitzat a l'atzar respecte del tipus I, d'estructura més alineada i organitzada; augment de proteoglicans als tendons amb procés degeneratiu; acumulació de teixit necròtic i de fibrina; també hi augmenten les glucoproteïnes, com la tenascina C; i un deteriorament gradual de la qualitat del tendó.

D'altra banda, el mesurament dels factors de creixement ha demostrat que:

- L'Insulin Growth Factor 1 (IGF1) ajuda a la proliferació i migració de fibroblastos i incrementa la producció de col·lagen.
- El Transforming Growth Factor beta (TGF-beta) regula la migració cel·lular, la proliferació de les unions encreuades i la remodelació de la matriu<sup>20</sup>.
- El Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) és un potent estimulador de l'angiogènesi. La demostració de l'augment de la quantitat de VEGF en els tenòcits intrínsecs suggereix un paper del VEGF en l'angiogènesi de la reparació del tendó. En tendons degenerats es pot detectar un augment dels receptors de tipus 1 i 2 per als factors de creixement de l'endoteli vascular VEGF<sup>21,22</sup>, fet que no s'esdevé als tendons normals.
- El Platelet Derived Growth Factor (PDGF) estimula la producció d'altres factors de creixement i té un paper en la remodelació tendinosa.
- El *basic* Fibroblast Growth Factor (bFGF) és un potent estimulador de l'angiogènesi i també regula la proliferació i migració cel·lular<sup>23,24</sup>. Els tenòcits proliferen en cultiu quan estan exposats al bFGF<sup>25</sup>.

En relació amb el dolor que presenten les tendinopaties, s'ha demostrat que augmenta en dues vegades la concentració de lactat intratendinós. També hi ha augment del neurotransmissor glutamat i augment de la PGE2, que s'ha relacionat fins i tot amb l'aparició de la formació de calcificacions. El nivell de substància P s'ha vinculat amb el nivell de dolor en la tendinopatia del manegot i del colze<sup>26</sup>. En altres estudis s'ha detectat un increment de l'expressió de la substància P i del gen relacionat amb el pèptid de la calcitonina (GRP) en la reparació defectuosa i dolorosa del tendó<sup>27</sup>.

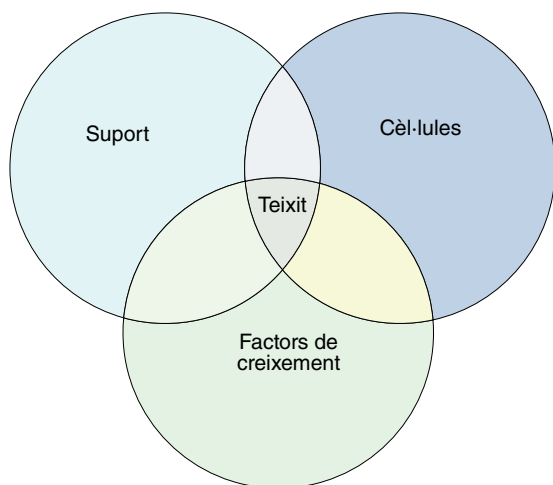
D'altra banda, en les tendinopaties hi ha evidències histològiques del creixement neural a nivell intratendinós i paratendó que és regulat per mediadors proinflamatoris i antiinflamatoris de la perifèria del tendó durant el procés de reparació. Aquest fet depèn del temps de reparació, d'aspectes sensitius, autonòmics i de mediadors glutamatèrgics, per bé que als tendons normals només s'observa presència de nervis al nivell del paratendó que reflecteix la normal homeòstasi del tendó<sup>27,28</sup>.

En resum, hi ha evidències clíniques, histològiques i bioquímiques de l'alteració de l'homeòstasi del tendó durant el procés de regeneració i reparació després d'un trencament fibril·lar postexercici.

## Enginyeria tissular

Des del punt vista teòric, podem considerar qualsevol teixit biològic, compost per:

- Un suport o transportador (*scaffold* en anglès) que engloba les estructures de sosteniment del teixit fonamentalment compost per substàncies fibril·lars.
- Cèl·lules que poden tenir qualsevol grau de diferenciació, des de les indiferenciades (cèl·lules mare) fins a les més diferenciades, com per exemple, els tenòcits mardurs.
- Substàncies químiques de diversa mena, entre les quals els factors de creixement. Aquestes substàncies químiques



**Figura 2** Representació gràfica dels components d'un teixit biològic.

ques actuen com a missatgers intercel·lulars, intracel·lulars i autocrins per mediar les diverses respostes cel·lulars.

L'enginyeria tissular, branca de la bioenginyeria, intenta crear o produir teixits per reomplir defectes tissulars. Amb aquesta finalitat, parteix del desenvolupament o la combinació d'un, dos o dels tres components esmentats prèviament; així, pot crear només suport perquè serveixi de bastiment per a les cèl·lules del mateix individu o suport amb cèl·lules per ser implantat en el defecte tissular, com per l'exemple en l'implant de matriu de col·lagen amb condrocits autòlegs cultivats (MACI) (fig. 2).

Aquesta revisió assenyala alguns treballs que s'estan desenvolupant en el camp de l'enginyeria tissular per al tractament de les lesions tendinoses, molts dels quals només estan en l'estadi de model animal o *in vitro*.

## Possibilitats actuals

### Suport

Actualment s'estan utilitzant suports de biomaterials biocompatibles i biodegradables per reomplir defectes ossis<sup>29</sup>; també s'ha creat una estructura de nanofibres *electrospun* que estimula la diferenciació de les cèl·lules mare tendinoses<sup>30</sup>. Altres treballs han afrontat el suport amb bioceràmiques d'ortofosfats de calci per reomplir els defectes de les insercions tendinoses<sup>31</sup>. Per últim, alguns utilitzen estructures de polilàctic en les seves formes planars i en dues dimensions per doble capa<sup>32</sup>.

### Combinació de suport i cèl·lules

Per augmentar la producció proteica fibril·lar s'ha realitzat combinació de cèl·lules fibroblàstiques en gel de polímer<sup>33</sup>. En altres casos, als tendons acèl·lulars de cadàver s'han implantat tenòcits cultivats per ser usats com a empelts<sup>34</sup>. També en suport d'hidrogeles s'han implantat cèl·lules me-

senquimals<sup>35</sup>, fins i tot en suport d'intestí porcí s'han col·locat els tenòcits cultivats<sup>36</sup>.

### Cèl·lules

Per regenerar teixit musculotendinos s'ha utilitzat l'implant de cèl·lules musculars sotmeses a camps magnètics de baixa intensitat<sup>37</sup>. En el cas de trencament i defecte del manegot dels rotatoris de l'espatlla, s'ha practicat implant amb cèl·lules que sintetitzen glucoproteïnes i lubricina<sup>38</sup>. S'ha elaborat una tècnica amb tenòcits cultivats i crioconservats<sup>39</sup> i en altres treballs s'han desenvolupat cèl·lules mesenquimals procedents del teixit adipós<sup>40</sup>.

### Cèl·lules i factors de creixement

En defectes tendinosos s'han utilitzat cèl·lules mesenquimals de medul·la òssia més factors de creixement<sup>41</sup>. Altres investigadors han utilitzat les cèl·lules mare embriològiques humanes més factor de diferenciació fetal per a la curació tendinosa<sup>42</sup>. En casos de fallades en la inserció tendinosa s'ha estudiat la possibilitat de l'implant de les cèl·lules mare mesenquimals amb plasma ric en plaqueta de tamponament (bPRP) que augmenta la proliferació i diferenciació en la línia condrogènica, treball que s'ha realitzat *in vitro*<sup>43</sup>.

### Factors de creixement

En un centre d'investigació utilitzen un bioreactor per afavorir el guariment i les propietats mecàniques dels tendons<sup>44</sup>. D'altres utilitzen una proteïna soluble per estimular la regeneració musculo-esquelètica<sup>45</sup>. El *basic* Fibroblast Growth Factor (bFGF) com a factor de creixement més conegut, s'ha usat per estimular la diferenciació de les cèl·lules mare mesenquimals (MSC) del tendó<sup>46</sup>.

### Factors de creixement més suport

El col·lagen tipus I combinat amb el 6-sulfat de condroitina com a substància que afavoreix l'estimulació de les cèl·lules mare mesenquimals autòloges per a la reparació tendinosa<sup>47</sup>. EL bFGF en suport fibrós biohíbrid (nano i micro) per a lligament encreuat anterior del genoll i per a l'afectació tendinosa<sup>48</sup>. Els factors de creixement del plasma enriquit més suport sintètic pot augmentar la proliferació i síntesi de les cèl·lules tendinoses (*in vitro*)<sup>49</sup>. Les nanofibres amb gradient mineral per a la inserció tendinosa<sup>50</sup>.

### Cèl·lules més factors de creixement i suport

S'estan utilitzant i manipulant els teixits autòlegs i heteròlegs per realitzar autoempelt o al·loempelt modificats per mitjà de la tècnica de conservació.

En resum, hi ha procediments diversos i variats per aconseguir la construcció d'un teixit viu. Estudis posteriors delimitaran quin mètode o procediment és més eficaç per a una determinada lesió tendinosa i s'hi establiran les indicacions de cadascuna de les possibilitats terapèutiques.

## Conclusions

La càrrega de treball sobre el tendó produeix un dany de distribució i intensitat desigual que posa en marxa mecanismes de regeneració i reparació defectuosos en qualitat pel que fa a la matriu extracel·lular, cel·lular i als processos bioquímics, per la qual cosa disminueix la tolerància del tendó a l'exercici físic.

Calen més estudis i més aprofundits per ajustar amb més precisió el diagnòstic de la patologia tendinosa, definir estratègies i establir protocols terapèutics per aconseguir restaurar la histologia normal del tendó.

## Agraïments

Al Dr. Carlos Revilla per les seves indicacions sàvies i magistrals.

## Bibliografia

- De Vos RJ, Weir A, van Schie HT, Bierma-Zeinstra SM, Verhaar JA, Weinans H, et al. Platelet-rich plasma injection for chronic Achilles tendinopathy: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303:144.
- Sharma P, Maffulli N. Biology of tendon injury: healing, modeling and remodeling. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2006;6:181-90.
- Knobloch K, Yoon U, Vogt PM. Acute and overuse injuries correlated to hours of training in master running athletes. *Foot Ankle Int*. 2008;29:671-6.
- Hansen P, Haraldsson BT, Aagaard P, Kovanen V, Avery NC, Qvortrup K, et al. Lower strength of the human posterior patellar tendon seems unrelated to mature collagen cross-linking and fibril morphology. *J Appl Physiol*. 2010;108:47-52.
- Hansen P, Hassenkam T, Svensson RB, Aagaard P, Trappe T, Haraldsson BT, et al. Glutaraldehyde cross-linking of tendon-mechanical effects at the level of the tendon fascicle and fibril. *Connect Tissue Res*. 2009;50:211-22.
- Zhang J, Wang JH. Mechanobiological response of tendon stem cells: Implications of tendon homeostasis and pathogenesis of tendinopathy. *J Orthop Res*. 2010;28:639-43.
- Abate M, Gravare-Silbernagel K, Siljeholm C, Di Iorio A, De Amicis D, Salini V, et al. Pathogenesis of tendinopathies: inflammation or degeneration? *Arthritis Res Ther*. 2009;11:235.
- Clegg PD, Strassburg S, Smith RK. Cell phenotypic variation in normal and damaged tendons. *Int J Exp Pathol*. 2007;88:227-35.
- Collins M, Raleigh SM. Genetic risk factors for musculoskeletal soft tissue injuries. *Med Sport Sci*. 2009;54:136-49.
- Ryan M, Grau S, Krauss I, Maiwald C, Taunton J, Horstmann T. Kinematic analysis of runners with achilles mid-portion tendinopathy. *Foot Ankle Int*. 2009;30:1190-5.
- Rodas G, Bové T, Puigdemívol J, Martínez X, Pedret C, Dalmau A. Lesión de "tennis leg" asociada a rotura parcial del tendón de Aquiles. *Apunts Med Esport*. 2010;165:40-4.
- Marie I, Delafenêtre H, Massy N, Thuillez C, Noblet C. Tendinous disorders attributed to statins: a study on ninety-six spontaneous reports in the period 1990-2005 and review of the literature. *Arthritis Rheum*. 2008;59:367-72.
- Barge-Caballero E, Crespo-Leiro MG, Paniagua-Martin MJ, Muñoz J, Naya C, Bouzas-Mosquera A, et al. Quinolone-related Achilles tendinopathy in heart transplant patients: incidence and risk factors. *J Heart Lung Transplant*. 2008;27:46-51.
- Pasternak B, Aspenberg P. Metalloproteinases and their inhibitors-diagnostic and therapeutic opportunities in orthopedics. *Acta Orthop*. 2009;80:693-703.
- Hosaka YZ, Takahashi H, Uratsuji T, Tangkawattana P, Ueda H, Takehana K. Comparative study of the characteristics and properties of tendinocytes derived from three tendons in the equine forelimb. *Tissue Cell*. 2010;42:9-17.
- Tsai WC, Hsu CC, Chang HN, Lin YC, Lin MS, Pang JH. Ibuprofen upregulates expressions of matrix metalloproteinase-1, -8, -9, and -13 without affecting expressions of types I and III collagen in tendon cells. *J Orthop Res*. 2010;28:487-91.
- Sendzik J, Shakibaei M, Schäfer-Korting M, Lode H, Stahlmann R. Synergistic effects of dexamethasone and quinolones on human-derived tendon cells. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;35:366-74.
- Lui PP, Chan LS, Lee YW, Fu SC, Chan KM. Sustained expression of proteoglycans and collagen type III/type I ratio in a calcified tendinopathy model. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:231-9.
- Kongsgaard M, Qvortrup K, Larsen J, Aagaard P, Doessing S, Hansen P, et al. Fibril morphology and tendon mechanical properties in patellar tendinopathy: Effects of heavy slow resistance training. *Am J Sports Med*. 2010;38:749-56.
- Hou Y, Mao Z, Wei X, Lin L, Chen L, Wang H, et al. The roles of TGF-beta1 gene transfer on collagen formation during Achilles tendon healing. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009;383:235-9.
- Petersen W, Pufe T, Zantop T, Tillmann B, Tsokos M, Mentlein R. Expression of VEGFR-1 and VEGFR-2 in degenerative Achilles tendons. *Clin Orthop Relat Res*. 2004;420:286-91.
- Petersen W, Pufe T, Unterhauser F, Zantop T, Mentlein R, Weiler A. The splice variants 120 and 164 of the angiogenic peptide vascular endothelial cell growth factor (VEGF) are expressed during Achilles tendon healing. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2003;123:475-80.
- Molloy T, Wang Y, Murrell G. The roles of growth factors in tendon and ligament healing. *Sports Med*. 2003;33:381-94.
- Kjaer M, Langberg H, Heinemeier K, Bayer ML, Hansen M, Holm L, et al. From mechanical loading to collagen synthesis, structural changes and function in human tendon. *Scand J Med Sci Sports*. 2009;19:500-10.
- Tang JB, Xu Y, Wang XT. Tendon healing in vitro: activation of NIK, IKKalpha, IKKbeta, and NF-kappa B genes in signal pathway and proliferation of tenocytes. *Plast Reconstr Surg*. 2004;113:1703-11.
- Alfredson H. The chronic painful Achilles and patellar tendon: research on basic biology and treatment. *Scand J Med Sci Sports*. 2005;15:252-9.
- Lui PP, Chan LS, Fu SC, Chan KM. Expression of sensory neuropeptides in tendon is associated with failed healing and activity-related tendon pain in collagenase-induced tendon injury. *Am J Sports Med*. 2010;38:757-64.
- Ackermann PW, Salo PT, Hart DA. Neuronal pathways in tendon healing. *Front Biosci*. 2009;14:5165-87.
- Longo UG, Lamberti A, Maffulli N, Denaro V. Tendon augmentation grafts: a systematic review. *Br Med Bull*. 2010;94:165-88.
- 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;31:2163-75.
- Dorozhkin SV. Bioceramics of calcium orthophosphates. *Biomaterials*. 2010;31:1465-85.
- Inui A, Kokubu T, Makino T, Nagura I, Toyokawa N, Sakata R, et al. Potency of double-layered Poly L-lactic Acid scaffold in tissue engineering of tendon tissue. *Int Orthop*. 2009. [Epub ahead of print.]
- Hunt NC, Grover LM. Cell encapsulation using biopolymer gels for regenerative medicine. *Biotechnol Lett*. 2010;32:733-42.

34. Thorfinn J, Saber S, Angelidis IK, Ki SH, Zhang AY, Chong AK, et al. Flexor tendon tissue engineering: temporal distribution of donor tenocytes versus recipient cells. *Plast Reconstr Surg.* 2009;124:2019-26.
35. Salinas CN, Anseth KS. Mesenchymal stem cells for craniofacial tissue regeneration: designing hydrogel delivery vehicles. *J Dent Res.* 2009;88:681-92.
36. Gumina S, Patti AM, Vulcano A, Della Rocca C, Postacchini F. Culture of human rotator cuff cells on orthobiologic support (porcine small intestinal submucosa). *Chir Organi Mov.* 2009;93:S65-70.
37. Fujita H, Shimizu K, Yamamoto Y, Ito A, Kamihira M, Nagamori E. Fabrication of scaffold-free contractile skeletal muscle tissue using magnetite-incorporated myogenic C2C12 cells. *J Tissue Eng Regen Med.* 2010. [Epub ahead of print.]
38. Funakoshi T, Spector M. Chondrogenic differentiation and lubricin expression of caprine infraspinatus tendon cells. *J Orthop Res.* 2010;28:716-25.
39. Liao M, Liu C, Zhu M, Qin T. Effect of vitreous-cryopreservation on in vivo implantation of tissue engineered tendons. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi.* 2009;23:1229-34.
40. Uysal AC, Mizuno H. Tendon regeneration and repair with adipose derived stem cells. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2010;5:161-7.
41. Salamon A, Toldy E. Use of mesenchymal stem cells from adult bone marrow for injured tissue repair. *Orv Hetil.* 2009;150:1259-65.
42. Chen X, Song XH, Yin Z, Zou XH, Wang LL, Hu H, et al. Stepwise differentiation of human embryonic stem cells promotes tendon regeneration by secreting fetal tendon matrix and differentiation factors. *Stem Cells.* 2009;27:1276-87.
43. Mishra A, Tummala P, King A, Lee B, Kraus M, Tse V, et al. Buffered platelet-rich plasma enhances mesenchymal stem cell proliferation and chondrogenic differentiation. *Tissue Eng Part C Methods.* 2009;15:431-5.
44. Saber S, Zhang AY, Ki SH, Lindsey DP, Smith L, Riboh J, et al. Flexor tendon tissue engineering: Bioreactor cyclic strain increases construct strength. *Tissue Eng Part A.* 2010;16:2085-90.
45. Murphy WL. Temporal and spatial control over soluble protein signaling for musculoskeletal tissue engineering. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2009;1:2103-5.
46. Sahoo S, Ang LT, Cho-Hong Goh J, Toh SL. Bioactive nanofibers for fibroblastic differentiation of mesenchymal precursor cells for ligament/tendon tissue engineering applications. *Differentiation.* 2010;79:102-10.
47. Kinneberg KR, Nirmalanandhan VS, Juncosa-Melvin N, Powell HM, Boyce ST, Shearn JT, et al. Chondroitin-6-sulfate incorporation and mechanical stimulation increase MSC-collagen sponge construct stiffness. *J Orthop Res.* 2010;28:1092-9.
48. Sahoo S, Toh SL, Goh JC. A bFGF-releasing silk/PLGA-based biohybrid scaffold for ligament/tendon tissue engineering using mesenchymal progenitor cells. *Biomaterials.* 2010;31:2990-8.
49. Visser LC, Arnoczky SP, Caballero O, Kern A, Ratcliffe A, Gardner KL. Growth factor-rich plasma increases tendon cell proliferation and matrix synthesis on a synthetic scaffold: An in vitro study. *Tissue Eng Part A.* 2010;16:1021-9.
50. Li X, Xie J, Lipner J, Yuan X, Thomopoulos S, Xia Y. Nanofiber scaffolds with gradations in mineral content for mimicking the tendon-to-bone insertion site. *Nano Lett.* 2009;7:2763-8.