الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي
الجامعة السورية الخاصة
كلية الصيدلة

الجامعة السورية الخاصة
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

الدهون النانوية

بحث تخرج مقدم كمتمم جزئي للحصول على درجة البكالوريوس في الصيدلة

مقدم من الطالبات:

قمر قاسم كارلا المرعي

تحت اشراف:

د/ شوقي حسين ناجي العودي

أستاذ مساعد علم الأدوية والصيدلة السريرية

كلية الصيدلة–الجامعة السورية الخاصة

كلية الطب – جامعة ذمار – اليمن

2024–2023

إهداء

كلمة شكر

المحتويات

الموضوع	الصفحة
المحتويات.....	4
قائمة الجداول.....	5
قائمة الأشكال والرسوم البيانية.....	6
ملخص.....	7
مقدمة وأهداف الدراسة.....	8
مراجعة أدبية.....	10
الخلاصة والاستنتاجات	27
المراجع.....	28
القسم الانجليزي.....	----

قائمة الجداول

الجدول	رقم الصفحة
الجدول 1: الدهون النانوية المعدلة	19

قائمة الأشكال و الرسوم البيانية

الشكل	رقم الصفحة
الشكل 1: توضح هذه الصورة كيفية استحلاب الأنسجة الدهنية ميكانيكيًا للحصول على الدهون النانوية.	9
الشكل 2: البنية المنظمة للأنسجة الدهنية. MSCs: الخلايا الجذعية الوسيطة.	11
الشكل 3: التركيب الجزيئي للجسيمات النانوية الشحمية	13
الشكل 4: المخطط التوضيحي لكيفية تحضير الجسيمات النانوية الشحمية.	15

التطبيقات العلاجية بالدهون النانوية

الخلاصة:

ملخص: يعتبر النسيج الدهني نسيج كثيف يحتوي على مجموعة متنوعة من الخلايا غير المتجانسة والتي تتطور من الخلايا الأولية السلفية (progenitor cells) ، مثل الخلايا الجذعية الوسيطة. نظرًا لتوفرها وسهولة الوصول إليها، تعتبر الأنسجة الدهنية "مستودعًا للخلايا الجذعية". تمتلك مكونات الأنسجة الدهنية تأثيرات مضادة للالتهابات، ومضادة للتليف، ومضادة لموت الخلايا المبرمج، بالإضافة لخواصها المعدلة للمناعة. الشحوم النانوية ، هي عبارة عن مجموعة متراصة من الخلايا الجذعية والتي تملك القدرة على التجدد وإعادة تشكيل الأنسجة، كما تملك فوائد تمكننا من استخدامها في مجالات الطب الذاتي والتجديدي. وبالنظر إلى إمكانيتها الكبيرة وخصائصها المتعددة وخاصة قدراتها الترميمية والتجديدية، يمكن استخدام الشحوم النانوية في العديد من المجالات . تسلك الشحوم النانوية سلوك الخلايا الجذعية الوسيطة المشتقة من الأنسجة الدهنية. في موقع الإصابة، تبدأ هذه الخلايا استجابة تعويضية خاصة بموقع الإصابة حيث تقوم بإعادة تشكيل مطرس الخلية، وتزيد تشكيل الأوعية الدموية ، بالإضافة إلى أنها تقوم بتعديل الجهاز المناعي. بسبب الخصائص المذكورة سابقاً يمكن استخدام هذا النوع من الخلايا في الطب التجديدي وأيضاً في الحد من الأمراض المختلفة.

الأهداف: هدفت الدراسة إلى مراجعة الجسيمات الشحمية : طرق التحضير المختلفة، والتوصيف، وطرق الإعطاء ، والأدلة على التطبيقات العملية، والمخاوف الأخلاقية.

الاستنتاجات: الجسيمات الشحمية، كونها مجموعة متراصة من الخلايا الجذعية ذات القدرة على التجدد وإعادة تشكيل الأنسجة، فهي تملك العديد من الاستخدامات في الطب الذاتي والتجديدي. تتصرف الجسيمات النانوية الشحمية مثل الخلايا الوسيطة المشتقة من الأنسجة الدهنية. وبالنظر إلى الإمكانات الترميمية والتجديدية التي تملكها، بإمكاننا توقع استخدامها في مختلف التخصصات الطبية مثل جراحة العظام والطب الرياضي، والجراحة التجميلية، والأمراض الجلدية.

مقدمة:

الجسيمات النانوية الشحمية هي تقنية جديدة لتطعيم الدهون أصبحت تملك شعبية مؤخراً في مجالات الطب التجديدي والاستخدمات التجميلية وفي الطب الذاتي أي استخدمات خلايا وأنسجة المريض نفسه. إمكانيات الخلايا الجذعية الوسيطة (MSC) معروفة منذ السبعينيات وقد أظهرت الدراسات الحديثة أن الخلايا الجذعية الوسيطة موجودة في أنسجة متعددة مثل الأنسجة الدهنية. في الواقع، تعتبر الأنسجة الدهنية مستودعًا رئيسيًا للخلايا الجذعية الوسيطة ويمكن الحصول عليها من خلال تقنيات شفط الدهون المستخدمة يوميًا في الجراحة التجميلية. الجسيمات النانوية الشحمية هي تقنية جديدة نسبيًا في حقن الدهون وقد اكتسبت اهتمامًا كبيرًا في مجالات الطب التجديدي والطب التجميلي والطب الذاتي . وهي تنطوي على استخراج الدهون الذاتية من المريض، والتي يتم تحويلها بعد ذلك إلى "دهون نانوية"، تتكون من جزيئات دهنية صغيرة يبلغ قطرها أقل من 0.1 ملم وتحتوي على تراكيز عالية من الخلايا الجذعية وعوامل النمو. الأنسجة الدهنية هي "مستودع للخلايا الجذعية" وتحتوي الدهون النانوية على العديد من الخلايا الجذعية التي يمكنها التمايز إلى أنواع مختلفة من الخلايا. تتيح تقنية Lipogem (حقن الخلايا الشحمية)، التي تم تطويرها في عام 2013، عزل الدهون النانوية والحصول عليها سليمة البنية ، وذلك باستخدام تركيز عالي من الخلايا الجذعية الوسيطة بالقرب من الخلايا الحوطية (الخلايا قرب الشرايين الدقيقة) في نظام الأوعية الدموية في الأنسجة الشحمية. في الوقت الحاضر يتم استخدام الجسيمات النانوية الشحمية في المقام الأول لأغراض التجميل وخاصة تجديد وتحسين مظهر الجلد، وخصوصاً الوجه. في الواقع، تملك هذه الخلايا تطبيق واسعة وعديدة؛ و يمكن استخدامها لعلاج الخطوط الدقيقة والتجاعيد وندبات حب الشباب والجلد المتضرر من الشمس وإصلاح الندبات الجلدية و أيضاً لعلاج الثعلبة. ومع ذلك، هناك حاجة إلى مزيد من الدراسات لتقييم فعالية وسلامة هذه التقنية على المدى الطويل. في الختام، تعتبر الدهون النانوية خيارًا آمنًا وبسيطًا لتجديد الأنسجة مع إمكانات علاجية كبيرة.



الشكل 1: توضح هذه الصورة كيفية استحلاب الأنسجة الدهنية ميكانيكيًا للحصول على الدهون النانوية.

أهداف الدراسة:

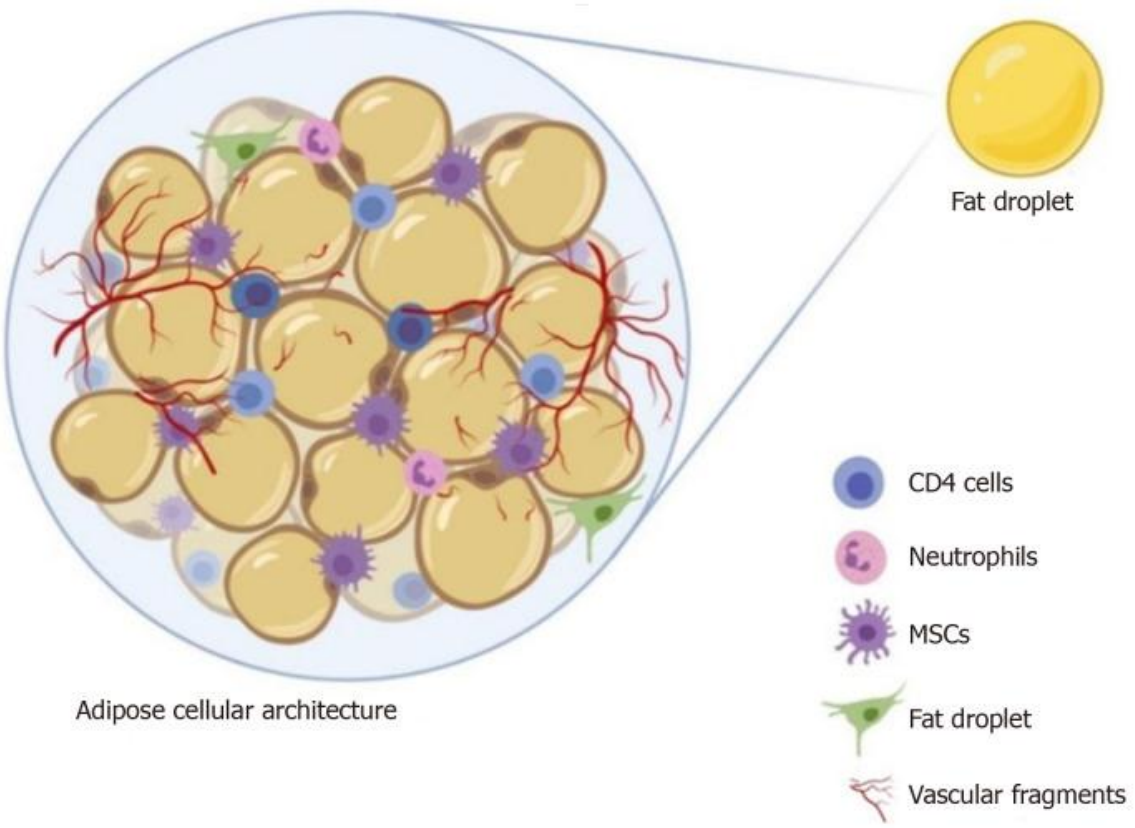
هدفت الدراسة إلى دراسة الجسيمات النانوية الشحمية، بما في ذلك طرق التحضير المختلفة، والتوصيف، وطرق الإعطاء، والأدلة على التطبيقات العملية، والمخاوف الأخلاقية.

1-مقدمة:

يشمل الطب التجديدي مجموعة واسعة من الأساليب، بما في ذلك استخدام العلاج بالخلايا الجذعية، وهندسة الأنسجة، وإعادة البرمجة الخلوية، والعلاج الجيني والتي تستخدم للحد من الاضطرابات المرضية المختلفة [2،1]. أعطت هذه الأساليب بعدًا جديدًا لـ "الطب الذاتي" حيث يتم تعديل الأنسجة أو الأعضاء المريضة وتجديدها للمساعدة في عملية الشفاء[4،3]. من بين مختلف الأساليب التجديدية المتاحة، اكتسب العلاج بالخلايا الجذعية أهمية كبيرة . نظرًا لوفرة الأنسجة الدهنية وتوافرها وسهولة الوصول إليها، فقد زاد استخدام الأنسجة الدهنية ومشتقاتها بشكل كبير في مختلف المجالات الطبية وأيضاً من قبل الباحثين[5-7].

تعتبر الأنسجة الدهنية أنسجة معقدة بسبب وجود مجموعة متنوعة من الخلايا المختلفة ويعتبر النسبج الدهني نسيجاً كثيفاً حيث تكون الخلايا فيه متراصة وهو نسيج خاضع للتنظيم [9،8]. وبما أن الخلايا الجذعية الوسيطة تتواجد كخلايا سلفية داخل بنية النسيج الشحمي (الشكل 2)، فهو يعتبر "مستودعًا للخلايا الجذعية" [10]. بالمقارنة مع الخلايا الجذعية الجنينية، تتمتع الخلايا الجذعية الدهنية (ASCs) بالعديد من المزايا وهي : سهولة الوصول إليها، وإمكانية أخذها من الأنسجة، حيث لا تتطلب عملية الحصول عليها القيام بإجراءات متعددة على المريض ، وأيضاً من مزيا استخدام هذه الخلايا هو مراعاة الجوانب الأخلاقية [11]. تحتوي مستخلصات الأنسجة الدهنية على عناصر مختلفة مثل عوامل النمو، والسيتوكينات، والأديبوكينات، وعوامل النسخ . تمتلك هذه العناصر نشاطًا بيولوجيًا أكبر من الخلايا الشحمية الكاملة [12].

تشتمل مكونات الأنسجة الدهنية على الدهون الميكروية، والدهون النانوية، وشدف من الأوعية الدموية الدقيقة (MVFs)، والخلايا الوعائية السدوية (stromal) (SVF)، والخلايا الجذعية المشتقة من الدهون (ASCs)، ، والإكسوسومات، والتي يتم الحصول عليها عن طريق الحد الأدنى من التداخلات وهذا يتماشى مع متطلبات المبادئ التوجيهية لإدارة الغذاء والدواء الأمريكية [13].



الشكل 2: البنية المنظمة للأنسجة الدهنية. MSCs: الخلايا الجذعية الوسيطة.

باستخدام التأثيرات نظيرة الصماوية التي تملكها الخلايا الجذعية الشحمية ASCs، يتم تحفيز الخلايا الأولية السلفية في الموقع المطلوب علاجه من أجل الحصول على الاستجابة السريرية. عند استخدام الببتيدات والسيتوكينات وعوامل نمو محددة يتم تحفيز انتقال الجزيئات المفرزة و التي تحتوي على mRNA وعوامل الإشارة إلى موقع المطلوب، وهذا يؤدي إلى ازدياد كبير في الفعالية التجددية [14، 15].

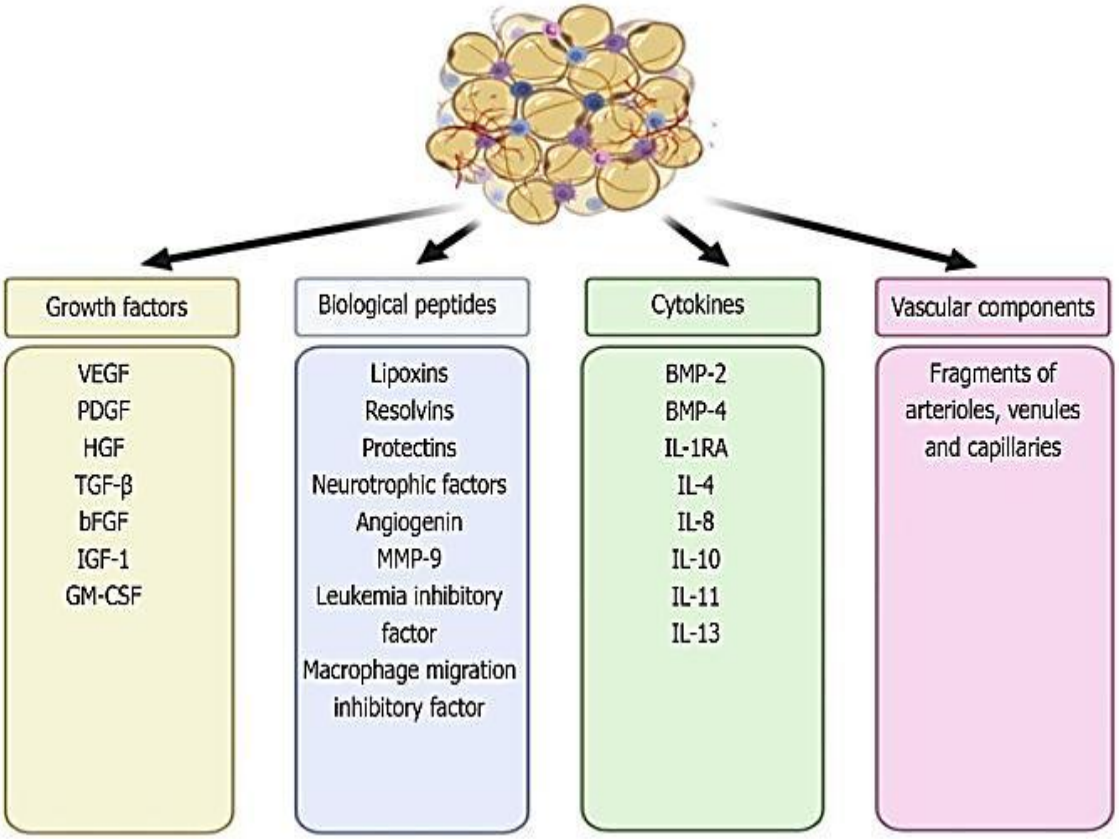
من بين جميع المنتجات المشتقة من الأنسجة الدهنية، يهتم الباحثون بشكل كبير بالدهون النانوية والخلايا الوعائية السدوية (stromal) (SVF) , في الممارسات والأبحاث السريرية حيث أن تحضيرها يتضمن تقنيات تؤدي إلى زيادة كمية الخلايا الجذعية الشحمية ASCs [16,17].

تعد الجسيمات النانوية الشحمية واحدة من أغنى مصادر الخلايا الجذعية الشحمية والخلايا الأولية السلفية الأخرى [16،18–20]. تتميز مستحضرات الجسيمات النانوية الشحمية بجاذبية كبيرة بسبب احتوائها على تراكيز عالية من الخلايا الجذعية والببتيدات البيولوجية[16]. هناك أدلة على قدرة الدهون النانوية على التجدد وإعادة تشكيل الأنسجة في الاضطرابات الجلدية مثل الندبات والتجاعيد والتصبغ والجروح المزمنة وأيضاً لعلاج صغر حجم المفاصل وبعض إصابات الأوتار والأربطة العضلية [21]. وبالتالي، تعتبر الدهون النانوية علاجاً محتملًا لاستخدامه في الطب الذاتي والتجديدي.

2-الجسيمات النانوية الشحمية:

في عام 2013، قام تونارد وزملاؤه [16] بتطوير منتج ثانوي قابل للحقن من الأنسجة الدهنية يسمى "الجسيمات النانوية الشحمية"، والذي تم الحصول عليه عن طريق استحلاب وترشيح النسيج الدهني المأخوذ (المشفوط) [22–24]. يعتبر تفكيك الأنسجة الدهنية هو وسيلة لتقليل حجم الجسيمات وبالتالي الحصول على منتج قابل للحقن [25]. مثل هذه الجسيمات المشتقة من الدهون والتي تسمى الدهون النانوية تحفز الخلايا الجذعية على إصلاح الأوعية الدموية ومطرس الخلايا [26]. الجسيمات النانوية الشحمية هي مركبات مشتقة من الأنسجة الدهنية وهي مركبات فائقة النقاء و خالية من الخلايا الشحمية الناضجة ولكنها تحتوي على خلايا شحمية غنية بـ CD34+ وشدف الأوعية الدموية الدقيقة [أجزاء من الشرايين والأوردة والشعيرات الدموية حيث يتم تحديدها من خلال الواسمات الكيميائية المناعية لـ CD31 وSMA] بالإضافة لذلك فإن الجسيمات النانوية الشحمية تحوي أيضاً على عوامل نمو مختلفة مثل [عامل نمو بطانة الأوعية الدموية (VEGF)، عامل النمو المشتق من الصفائح الدموية (PDGF)، عامل نمو خلايا الكبد (HGF)، عامل النمو بيتا (TGF-β)، عامل نمو الخلايا الليفية (bFGF)، عامل النمو الشبيه بالأنسولين 1 (IGF-1)] وأيضاً تحتوي الجسيمات النانوية الشحمية الببتيدات البيولوجية [الليبوكسينات، والميزولفينات،

وعوامل التغذية العصبية، والأنجيوجينين، والميتالوبروتيناز، وعامل تثبيط سرطان الدم، وعامل تثبيط هجرة البلاعم], والسيتوكينات [BMP-2 و-4، IL-1RA، 4-، 8-، 10-، 11-، و -13] كما هو مبين في الشكل 3 [23،16]. و تتصف الجسيمات النانوية الشحمية بأنها مركبات مسالة قابلة للحقن الذاتي، وهي تتمتع بخاصية التكامل البيولوجي مع الخلايا والأنسجة المجاورة بسبب تركيبها المتجانس. ويبلغ حجم مكونات الدهون النانوية حوالي 400 إلى 600 ميكرومتر[27].



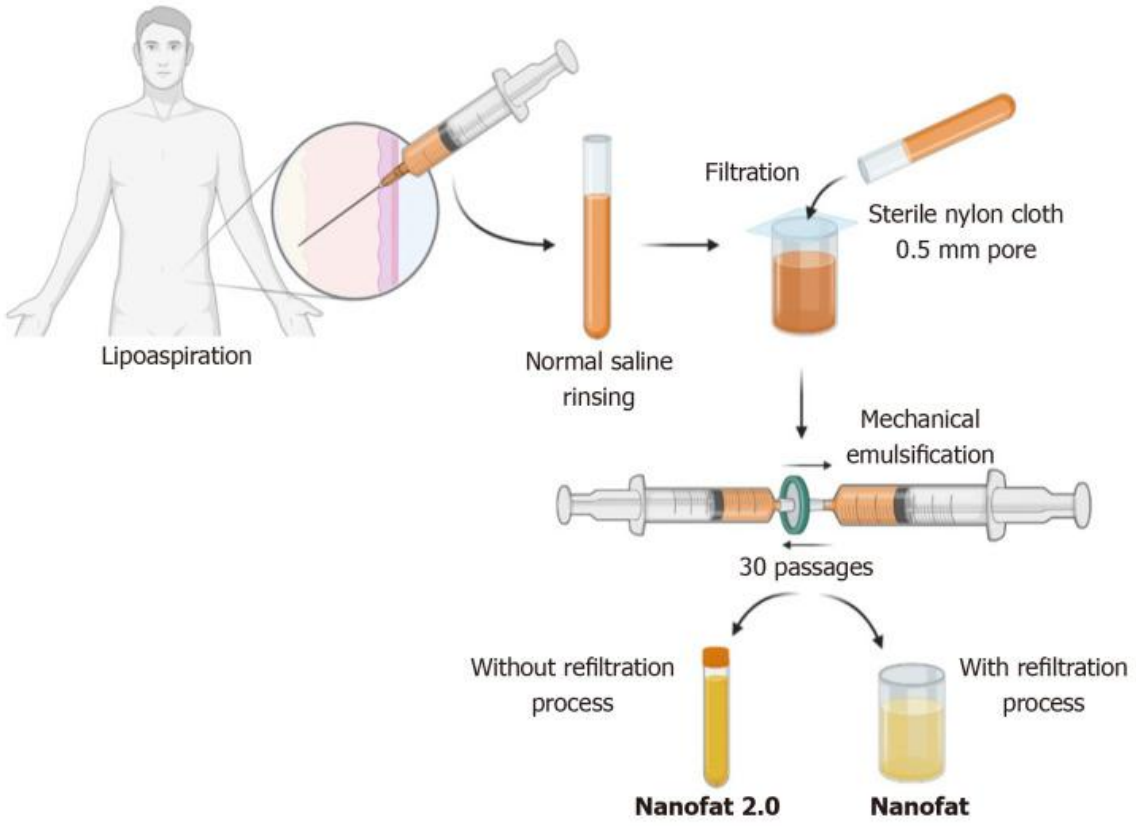
الشكل 3: التركيب الجزيئي للجسيمات النانوية الشحمية. VEGF: عامل نمو بطانة الأوعية الدموية. PDGF: عامل النمو المشتق من الصفائح الدموية؛ HGF: عامل نمو خلايا الكبد. TGF-β: عامل النمو بيتا؛ bFGF: عامل نمو الخلايا الليفية ؛ IGF-1: عامل النمو الشبيه بالأنسولين -1؛ GM-CSF: عامل تحفيز الخلايا البلعمية المحببة.

تمارس الجسيمات النانوية الشحمية تأثيرها على الخلايا الجذعية الوسيطة المشتقة من الأنسجة الدهنية [28]. في موقع الإصابة، تبدأ هذه الخلايا استجابة تعويضية خاصة بالموقع تتألف من إعادة تشكيل المطرس خارج الخلية (ECM)، وتزيد من تكاثر الأوعية الدموية بشكل مستدام، وأيضاً تعمل على تعديل الجهاز المناعي [28]. بسبب الخصائص التي تملكها الخلايا الجذعية فيمكن استخدامها في العلاج الخلوي لمختلف الاضطرابات المرضية . في عام 2016، درس تامبورينو وزملاؤه التطبيقات العلاجية المثلى للتطعيم الخلوي للدهون النانوية لعلاج أمراض مختلفة ولوحظ تحسن في النتائج الوظيفية بعد العلاج [29]. لم يكن هناك أي ملاحظة لفقدان الحجم، أو حدوث اضطراب أو وتنخرفي الدهون بعد القيام بعملية التطعيم بالدهون النانوية.

3-استخلاص الجسيمات النانوية الشحمية:

في عام 2013، وصف تونارد بروتوكول لاستخلاص الدهون النانوية (الشكل 4) [16]. بعد إعطاء محلول كلاين المعدل (ليدوكائين 800 ملغم / لتر والأدرينالين 1: 1000000) في أسفل البطن، يتم إجراء استخلاص الأنسجة الدهنية. للحصول على "الدهون النانوية"، يجب الحصول على الأنسجة الدهنية باستخدام قنية متعددة المنافذ مقاس 3 مم مع فتحات جانبية حادة يبلغ قطرها 1 مم. ثم يتم غسل الأنسجة الدهنية المحصودة بمحلول ملحي ، يليه الترشيح من خلال قطعة قماش نايلون معقمة (حجم المسام 0.5 مم) مثبتة فوق علبة معقمة. يتم الاستحلاب الميكانيكي للأنسجة الدهنية عن طريق تمرير الأنسجة الدهنية بين حقنتين متصلتين بواسطة موصل Luer–Lock حيث يتم إمرار الشحوم ل 30 مرة على الأقل ، يتم تقليل حجم الأنسجة الدهنية مع كل مرور ويتم تحويلها أخيرًا إلى مستحلب. يبدو النسيج الدهني المستحلب أبيض اللون. يتم ترشيح السائل الدهني المستحلب مرة أخرى فوق قطعة قماش النايلون المعقمة و يتم جمع المكونات المرتشحة في وعاء معقم ويسمى المنتج النهائي ب "الجسيمات النانوية الشحمية"[16].

يقلل تحضير الجسيمات النانوية الشحمية بهذه الطريقة من وقت المعالجة والتكلفة مقارنة بالهضم الأنزيمي للأنسجة الدهنية [30،31].



الشكل 4: المخطط التوضيحي لكيفية تحضير الجسيمات النانوية الشحمية.

4-توصيف الجسيمات النانوية الشحمية:

اكتسبت الجسيمات النانوية الشحمية أهمية كبيرة في الطب التجديدي الخلوي وفي الطب الحيوي الحيوي [21]. يعتمد توصيف مكونات الدهون النانوية على التركيب الخلوي وتراكيز الخلايا وإجمالي التعداد النووي بعد تحلل الغشاء النووي . تنتج الجسيمات النانوية الشحمية عن التخفيض الحجمي للخلايا الشحمية الناضجة بنسبة 95٪ ويحتوي على تعداد كبير وكثيف من الخلايا غير المتجانسة

ولوحظ أن الخلايا الموجودة بالجسيمات النانوية الشحمية هي نفس الخلايا الموجودة بال SVF [32،21]. ومع ذلك، قد تكون الدهون النانوية مصدرًا أفضل للخلايا مقارنةً بـ SVF [26].

قدر زيسي وزملاؤه إجمالي الحمل الخلوي في الجسيمات الشحميات المحضرة ميكانيكيًا بـ 6.63 مليون خلية/غرام بينما في SVF المتفكك إنزيميًا كان 0.68 مليون خلية/غرام. كان عدد الخلايا المنواة في الجسيمات النانوية الشحمية 70% وفي SVF 7.3% [26]. تبين أن انخفاض عدد الخلايا في SVF يرجع إلى عدم كفاءة الهضم الأنزيمي وبقيت الغالبية العظمى من الخلايا داخل المطرس الخلوي [26]. توفر الجسيمات النانوية الشحمية تركيزًا أعلى من الجزيئات الدقيقة النشطة بيولوجيًا في الموقع المستهدف ، وهذا الأمر يعزز العوامل الكيميائية المفرزة في الموقع المستهدف المصاب [26]. المكونات الخلوية الموجودة في الدهون النانوية متعددة ومتعددة القدرات ولديها القدرة على التمايز إلى سلالات خلوية مختلفة مثل الأنسجة الدهنية أو النسيج الضام. وبالتالي يمكن استخدام الجسيمات النانوية الشحمية في الأبحاث ما قبل السريرية و في أبحاث الطب الذاتي وأيضاً في هندسة الأنسجة [33]. أظهرت العديد من التجارب ما قبل السريرية والسريرية أن تطعيم الدهون النانوية ساعد في تكوين الأوعية الدموية، والتعديل المناعي، وتعزيز ترسب الكولاجين، ومنع التليف [35،34].

تشمل نظريات بقاء الخلايا الشحمية بعد تطعيم الدهون "نظرية بقاء الخلايا الشحمية المزروعة" (بعض الخلايا الشحمية القابلة للحياة المزروعة تبقى على قيد الحياة لفترة أطول) و"نظرية تجديد الدهون" (في ظل الظروف الصعبة ، يتم تنشيط تحول الخلايا السلفية إلى خلايا شحمية وبالتالي فهي تخضع للتجديد)[37،36]. أظهر تشنغ وزملاؤه [38] أن زرع مستخلص الدهون مع الدهون النانوية يعزز سلامة الدهون، والبقاء على قيد الحياة، وتنشيط المزيد من سلائف الخلايا الشحمية وأيضاً تكوين عدد أكبر من الأوعية الدموية الإيجابية CD31، ويؤدي أيضاً إلى إنتاج المزيد من الخلايا المتكاثرة الإيجابية Ki67. في ظل الظروف الصعبة وغير المناسبة، أظهرت عملية زرع الدهون النانوية مع مستخلص الدهون تأثيرات محفزة لتولد الأوعية ومضادة لموت الخلايا المبرمج مع إمكانية التمايز للعديد من أنواع الخلايا [38].

5-الخصائص الخلوية والجزيئية للجسيمات النانوية الشحمية:

الجسيمات النانوية الشحمية تحوي على العديد من العناصر المستخلصة من الأنسجة الدهنية؛ وبالتالي ، تؤثر الجسيمات النانوية الشحمية على الخلايا الجذعية الوسيطة المشتقة من الأنسجة الدهنية (MSCs) على المستويين الخلوي والجزيئي. لاحظ محمد أحمد وزملاؤه تعبيرًا أعلى عن CD34 وCD49d في الخلايا الجذعية الشحمية ؛ لقد وجدوا أيضًا أن تعبير CD34 يساعد في انتشار MSC على المدى الطويل [39]. تعبر الخلايا الجذعية الشحمية عن عوامل Runx-1 وALP بعد مرور 14 يومًا، مما أدى إلى انتشار ونضج وتمايز الخلايا الجذعية الوسيطة المشتقة من الدهون . يتم تحفيز تطور القدرة المصلحة للعظام لـ AD-MSCs عن طريق التحفيز الميكانيكي للخلايا المستخلصة إلى جانب إضافة فيتامين D3 و عوامل مثل PDGF وBMP-2 [40]،[41 تقوم الخلايا الجذعية الشحمية بتنشيط عملية تكوين الشحوم عن طريق تحفيز الأديبونيكتين، والليبتين، والبيريليبين، والبروتين المرتبط بالأحماض الدهنية -1 من خلال تنشيط عامل الانتساخ PPAR-γ وزيادة تكوين الحويصلات الدهنية [42] . الانخفاض المحتمل في تكوين الغضاريف عند العلاج بالخلايا الجذعية الشحمية يعود إلى انخفاض التعبير عن TGF-β-R1 وBMP-2 و [44،43]. يتم تحديد النشاط الغضروفي للخلايا الجذعية الشحمية من خلال التعبير عن النوعين 2 و10 من جينات الكولاجين، والبيجليكان، والأغريكان، والديكورين في الخلايا المتمايزة [45]. تمتلك الخلايا الجذعية الوسيطة المشتقة من الأنسجة الدهنية قدرة أعلى على التمايز الدهني مقارنة بالتمايز العظمي والغضروفي بالمقارنة مع الخلايا الجذعية الوسيطة المشتقة من نخاع العظم BM-MSCs [،46, 47،39]

6-أنواع النانوفات

6.1- نانوفات 2.0 :

أطلق لومباردو وزملاؤه على الأنسجة الدهنية غير المستخلصة في البداية اسم الخلايا السدية البالغة، حيث كانت لديها قدرة تكاثر أعلى من الخلايا المستخلصة.

في عام 2017، قام لو فورنو وزملاؤه[49] بتعديل الطريقة التي وصفها تونارد وزملاؤه[16] لطريقة تحضير الدهون النانوية، وقاموا بإلغاء الترشيح النهائي وتمرير العينة الدهنية المستحلبة من خلال قماش النايلون. أطلق لو فورنو وزملاؤه[49] على هذا المنتج اسم "nanofat 2.0"، والذي كان غنيًا جدًا بمجموعة الخلايا الجذعية الوسيطة ويمتلك قدرة كبيرة على النمو والتمايز. لقد أظهر لو فورنو وزملاؤه [49] شفاء أسرع للجروح خلال 8 أيام عن طريق وضع النانوفات 2.0.

بعد استخلاص الأنسجة الدهنية من منطقة البطن من خلال تطبيق ضغط سلبي وباستخدام قنية متعددة المنافذ مقاس 3 مم مع فتحة قطرها 1 مم، يجب إخضاع الشحوم التي حصل عليها للغشل والترشيح والاستحلاب الميكانيكي من خلال إمرار المركب بين حقنتين سعة 10 سم مكعب. متصلة بواسطة موصل Luer Lock. يُطلق على المنتج الثانوي الناتج بعد إجراء 30 عملية إمرار اسم "nanofat 2.0" (الشكل 4) [49].

تحتوي Nanofat 2.0 على خلايا إيجابية بشكل كبير لـ CD44 وCD90 وCD105، والتي تعد أكثر العلامات الكيميائية المناعية تحديدًا للخلايا الجذعية الوسيطة [49،27]. بالإضافة إلى ذلك ، فهي أليفة بشكل إيجابي ضعيف للـ CD14، وCD34، وCD45، وهي علامات تشير لوجود الخلايا الجذعية المكونة للدم. أظهرت الدراسات النسيجية تؤثر الأنسجة وتضررها عند استخدام Nanofat 2.0 ولكن لوحظ أعداد كبيرة من الخلايا الجذعية المشتقة من الدهون بالإضافة إلى الحطام الخلوي. نظرًا لغنى الجسيمات النانوية الشحمية 2.0 بالخلايا الجذعية والخلايا السلفية فقد أدى استخدامها إلى شفاء الجروح والقروح غير الشافية حيث كانت هناك حاجة إلى زيادة حجم

الأنسجة الرخوة بشكل كبير [48]. أظهر لو فورنو وزملاؤه [49] أن Nanofat 2.0 يمتلك زيادة في الخلايا الجذعية و الخلايا السلفية البطانية وقدرة تكاثرية أعلى من الجسيمات الشحمية الأصلية. وبما أن Nanofat 2.0 يتعرض لضغط ميكانيكي أقل أثناء التحضير، فيمكن زيادة فعالية المحتوى الخلوي للمنتج مقارنة بالجسيمات الشحمية الأصلية [48–51]. يتم وصف الدهون النانوية المعدلة في الجدول 11.

الجدول 1: الدهون النانوية المعدلة

الإجراءات	الحجم الكلي للمستخلص الشحمي	النوع
(1)أول 80 مل من النسيج الشحمي المشفوط - الترشيح التلقائي (فلتر 120 ميكرومتر)بعدها يتم إخضاع العينة لجهاز الطرد المركزي عند 1300 دورة في الدقيقة لمدة 10 دقائق في نظام مغلق .يتم جمع الخلاصة الناتجة وتصفيتها للحصول على المنتج النهائي 20 مل؛ (2) الـ 80 مل الثانية - الاستحلاب (30 إمرار) في محقنتين بقفل Leur سعة 10 مل؛ و (3) ينبغي خلط معلق SVF الذي تم الحصول عليه من الجزء الأول مع الدهون المستحلبة لتكوين دهون نانوية مشحونة للغاية.	L + 80 mL	الشحوم النانوية فائقة الشحنة[24]
(1)الطرد المركزي البطيء عند 80 دورة في الدقيقة لمدة 3 دقائق؛ و (2) تجانس الدهون المستحلبة من خلال نظام قفل (20) Luer مقطعًا	L	الشحوم النانوية المعدلة evo [24]
(1)الطرد المركزي المباشر عند 1300 دورة في الدقيقة لمدة 10 دقائق؛ و (2) بعد التخلص من القسم غير المرتشح، يجب استحلاب الدهون المركزة المستخلصة بالطرد المركزي بمقدار 30 تمريراً عبر نظام قفلLuer	L	الشحوم النانوية المحضرة بالطرد المركزي [24]

6.2 الشحوم النانوية الشحمية Vivo:

في عام 2018، قام بي وزملاؤه [52] بتحضير الدهون النانوية باستخدام كلا التفكك الأنزيمي والاستحلاب الميكانيكي للأنسجة الدهنية وأطلقوا على هذه التقنية اسم " Vivo nanofat".

يتم غسل الدهون المستخلصة بـ 1 مل تركيزه 0.2 ملغم/مل من إنزيم الكولاجيناز ويتم حضن الحجم النهائي عند درجة حرارة 37 درجة مئوية لمدة 15 دقيقة. يتم إخضاع العينة النهائية لجهاز الطرد المركزي لمدة 7 دقائق ويتم ترشيح جزء الطافي من خلال مصفاة خلية بحجم 0.6 مم. تسمى النواتج السائلة النهائية التي تم الحصول عليها Vivo nanofat. بتم الحفاظ على الخصائص الحيوية الخلوية للخلايا الشحمية والخلايا الجذعية الوسيطة عند تحضيرها بهذه الطريقة [52].

على الرغم من أن العلماء يزعمون أن تركيز الكولاجيناز المستخدم (0.075%) كان أقل من الكمية المستخدمة لفصل الخلايا الجذعية الدهنية، إلا أن آثار تركيزها في المشتق النهائي يحتاج إلى مزيد من الدراسة.

7- إعطاء الجسيمات النانوية الشحمية :

يعتمد تطبيق وإيصال الدهون إلى الموقع المتلقي على الأوعية الدموية لبقاء الخلايا الشحمية. يمكن توصيل الجسيمات النانوية الشحمية من خلال إستخدام الإبر الدقيقة، أو الحقن داخل الأدمة، أو تحت الجلد، أو الإعطاء الموضعي اعتمادًا على حاجة الفرد و طبيعة المرض [53-55]. إن إيصال الدهون النانوية من خلال قنية صغيرة الحجم يقلل من الإصابة بالاضطرابات في موقع الحقن، وخطر النزيف، وضعف امتصاص الجسيمات النانوية الشحمية المعطاة [56]. في عملية حقن الدهون، تبدأ عملية إعادة تكوين الأوعية الدموية من المناطق الطرفية ، يلجأ الخبراء إلى جرعات متكررة من حقن الدهون لتعزيز الفوائد[56]. يجب أن يتم تطبيق حقن الدهون في الموقع المطلوب

يعد حجم القنية هو المعيار الأكثر أهمية لتحديد تطبيق الدهون، وامتصاص الدهون المزروعة، وبقاء الدهون المزروعة فعالة في الموقع المطلوب. ومع ذلك، هناك عدم توافق في الآراء بين الدراسات حول الحجم المثالي الذي يجب استخدامه. في حين أن التوصية التقليدية هي استخدام قنية أقل من 2.5 ملم لتعزيز حيوية الدهون المستخدمة ، إلا أن إيرديم وزملاؤه [59] لم يلاحظوا نتائج مماثلة في دراستهم حول بقاء الخلية عند استخدام أحجام مختلفة لقياس الإبرة [57-60] .

8- تطبيقات الجسيمات الشحمية النانوية:

تعد الخلايا الجذعية عنصرًا مهمًا في الطب التجديدي مع زيادة أهميتها واستخدامها في التطبيقات السريرية. يتمتع المفهوم الأحدث لـ "الجراحة التجديدية" باستخدامات واسعة في علاج مختلف الاضطرابات الجلدية التي تصيب الأنسجة الرخوة وأيضاً تستخدم في العلاجات الترميمية [62،61]، و تحظى الجسيمات النانوية الشحمية المشتقة من الأنسجة الدهنية باهتمام كبير.

منذ أوائل القرن العشرين، اكتسب حقن الدهون الذاتية الكثير من الاهتمام في مجال الطب التجديدي الخلوي الحيوي وهندسة الأنسجة. تم استخدام الدهون الذاتية ومنتجات تفتيت الأنسجة الدهنية لاستعادة حجم الأنسجة الرخوة في مجال الجراحة التجميلية وإعادة بناء الأنسجة الرخوة. وبالنظر إلى القدرة التجددية للأنسجة الدهنية، يقوم الباحثون باستكشاف العناصر الرئيسية المسؤولة عن وظيفتها. تعتبر الخلايا الدهنية مخزنًا للخلايا الجذعية السلفية والجزيئات الدقيقة النشطة بيولوجيًا [30]. من خلال تركيز الخلايا الجذعية السلفية داخل الأنسجة الدهنية، يتم تعزيز القدرة التجددية للمنتجات الحاوية على الشحوم الدهنية النانوية وبالتالي يصبح بإمكاننا أن نستخدمها في تطبيقات عديدة [21]. يعزز إعطاء الشحوم النانوية تكوين الأوعية الدموية الجديدة دون إنتاج أي ندبات مرئية ويوفر نتائج إيجابية في الطب التجميلي للثدي والأرداف وتكبير الأعضاء التناسلية وتجديد شباب الوجه وزيادة حجم الوجه [63-66]. أظهرت الدراسات ما قبل السريرية والسريرية والتي درست استخدام الجسيمات الشحمية القدرة التجددية التي تملكها هذه الجزئيات.

8.1 الجراحة التجميلية:

يظل زرع الدهون الذاتية أو حشو الدهون هو أفضل طريقة علاج متاحة لإعادة بناء الثدي. يمكن للدهون النانوية المشتقة من الأنسجة الدهنية الحفاظ على شكل الثدي الطبيعي وإخفاء الطرف الاصطناعي وأيضاً زيادة حجم الثدي [68،67]. في تكبير الألوية، يمكن أن تحل الدهون النانوية المعطاة محل تكبير الألوية القائم على زرع الأنسجة إذا كان لدى المريض مخازن كافية ومتاحة للدهون [70،69]. يمكن لحقن الجسيمات النانوية الشحمية أن تقلل من الندبات الضامرة بسبب

وجود الخلايا الجذعية المشتقة من الأنسجة الدهنية و هذا يؤدي إلى تجنب الحاجة إلى العمليات الجراحية [32].

الآليات الأساسية لتراجع الندبات عند استخدام الدهون النانوية غير معروفة بشكل واضح بعد. تقوم مكونات الدهون النانوية بتجديد الأدمة والأنسجة الدهنية تحت الجلد وتعزيز الاتصال بين البشرة والأدمة. وهذه الأنسجة تتجدد عن طريق خلايا ECM المشتقة من الأنسجة الدهنية، وترسب الكولاجين، وتولد الأوعية الدموية الجديدة [72،71].

أكد تشانغ وزملاؤه [73]، في الدراسات ما قبل السريرية، على تقليل الندبات في آذان الأرانب عن طريق تقليل التعبير الجيني عن α–SMA و الكولاجين من النوع I وتعزيز ترسب الكولاجين باستخدام الخلايا الجذعية الوسيطة المشتقة من الشحوم. تقوم الخلايا الجذعية المشتقة من الأنسجة الدهنية باستعادة المنظمات الليفية الكولاجينية وتقليل تليف الأنسجة الندبية. وجد كلينجر وزملاؤه [74] أن إعطاء الدهون الذاتية يسمح للجلد بالتجديد بشكل أكثر ليونة ومرونة، ويطابق لون الجلد المجاور وبالتالي يمكن استخدامه لتجديد النسج وتوحيد لون جلد الندبات الموجودة في المفاصل والجفون، الوجه، والفم.

الحروق: مع التقدم في هندسة الأنسجة، أصبح من الممكن الآن تجديد الأنسجة المحروقة والمندبة مع ضمان الحد الأدنى من التندب والآثار الجانبية في الموقع المصاب . يؤدي إعطاء الجسيمات النانوية الشحمية أسفل وداخل الندبة إلى تحسين مظهر الندبة وملمسها[75]. الأدلة النسيجية لإعطاء الدهون في الندبة تشير لزيادة حجم الأدمة والبشرة، وزيادة تكوين الأوعية الدموية، وترسب الكولاجين. سريريًا، تظهر الندبة المطعمة بالدهون تحسنًا في لونها وملمسها وسمكها ومرونتها واستعادة لون الندبة بالإضافة إلى انخفاض حجم الندبة [77،76].

8.2 الأمراض الجلدية والجراحة التجميلية:

الإجراء الأكثر شيوعًا لتجميل الوجه هو زرع الدهون الذاتية. على الرغم من أنه يتم امتصاص الأنسجة الدهنية المزروعة بسهولة، إلا أن بعض الخلايا الجذعية السلفية تحفز عملية التجديد.

تعمل الخلايا الموجودة في الدهون النانوية مع الفيبرين الغني بالصفائح الدموية (PRF) على تعزيز تكاثر وتمايز الخلايا. عند استخدام العلاج المركب المكون من الدهون النانوية وPRF، لوحظ اختفاء التجاعيد وتحسين محيط الوجه وتجديد شباب الجلد، وهو ما يعزى إلى التأثيرات الإفرازية ونظير الصماوية للخلايا الجذعية الوسيطة في الدهون النانوية وخصائص PRF المضادة للشيخوخة [44،69 ،70]. يعزز هذا العلاج المركب الفوائد طويلة المدى ويتم استخدامه بشكل متزايد في استعادة ملامح الوجه في مجال الطب التجميلي والتجديدي. يمكن استعادة ملمس الجلد ومرونته ونضارته وتجديد شباب الوجه باستخدام الدهون النانوية الممزوجة بـ PRF [78]. في التجارب ما قبل السريرية، أدى حقن الدهون النانوية إلى تحسين سماكة طبقة الجلد وتعزيز تكوين الأوعية الدموية في الجلد المصاب للشيخوخة عند الفئران [79،80]. شوهدت مجموعة واسعة من التحسينات في التجاعيد وتغير اللون والندبات بسبب الحروق باستخدام تطبيقات الدهون النانوية[81–83]. أكد ليانغ وزملاؤه [84] على أن العلاج المركب بين النانوفات وPRF يقلل من علامات تضرر الوجه بالمقارنة مع حشو الهيالورونات. من الناحية الجمالية، يتم استخدام الدهون النانوية لتخفيف الهالات السوداء[85،86]، وانتباج الأجفان [56]، وشحوب العينين[86] وترهل الخدود [87]. بسبب ضمور الدهون أثناء عملية الشيخوخة، ظهرت الدهون النانوية كتقنية واعدة لتجديد شباب الوجه [88–90]. بغض النظر عن كونها أداة أساسية في عمليات تجميل الأنف الجراحية ، يتم استخدام الدهون النانوية بشكل متزايد في إجراءات تجميل الأنف الأولية أيضًا[91]. يتم استخدام الدهون النانوية لتصحيح الاضطرابات الطفيفة في الجلد. بالإضافة لذلك، وبالنظر إلى تكلفة عمليات تجميل الأنف ، يتم استخدام الدهون النانوية بشكل متكرر كإجراء فعال من حيث التكلفة [92،93].

8.3 الاضطرابات العظمية :

نظرًا للإمكانات الترميمية والتجديدية للدهون النانوية، يمكن توقع استخدامها في جراحة العظام. يمكن للأنسجة الدهنية المستحلبة ميكانيكيًا تجديد الأوتار والأربطة والغضاريف المفصلية المتضررة وغير السليمة.

قام قام سيرجينو وزملاؤه [94] بتقييم فعالية مزيج من الدهون النانوية مع PRP لعلاج الجروح المصابة وغير القابلة للشفاء. أدى استخدام الشحوم النانوية من خلال تقنية الوخز بالإبر الدقيقة إلى تحسين وصول المكونات الخلوية إلى الأنسجة الليفية المتصلبة وتعزيز تجديد الأنسجة الرخوة في الجروح المزمنة غير القابلة للشفاء. إضافة PRP مع الدهون النانوية يعزز القدرة التكاثرية وحركة الخلايا الجذعية الوسيطة المشتقة من الأنسجة الدهنية [95،96].

نظرًا لإمكانية التمايز المتعدد للأنسجة الدهنية، والتي تعد أحد مكونات الدهون النانوية المستخدمة، يمكن توقع استخدامها في التنخر اللاوعائي لرأس الفخذ، والدرجات الخفيفة إلى المتوسطة من هشاشة العظام في الركبتين، واعتلال الأوتار، وعدم التئام الكسور .

9- المضاعفات الناجمة عن استخدام الدهون النانوية :

كلما كانت العملية المجراة على الدهون أقل، وكلما تم حقنها بشكل أسرع، زادت فرص بقائها في الموقع المستهدف [97]. المضاعفات البسيطة المتعلقة بعملية الاستخلاص تكون بسبب تقنية الحصول على الدهون. تتراوح المضاعفات المحتملة من الكدمات، وتكوين الورم الدموية، والألم في موقع الحقن، والعدوى، ، بالإضافة إلى الأضرار التي تلحق بمكان الحقن عندما يتم إدخال قنية الشفط إلى المناطق البريتونية أو العضلية [98-103]. ارتبط تكبير الثدي باستخدام حشو الدهون بمضاعفات مثل تنخر الدهون وتكوين الكيسات زيتية والتكلسات عند إجراء هذه العملية باستخدام كميات كبيرة في مناطق تكون الأوعية الدموية الدموية فيها قليلة. لوحظ التهاب النسيج الخلوي في

موقع الحقن [104]، والخدر العابر [105]، والالتهابات في كل من مواقع الإعطاء والاستخلاص [106]، وتكوين الكيسات [107،106] في 10٪ من المرضى الذي قاموا بالإجراء من أجل تجديد حيوية الجلد، بالإضافة إلى المضاعفات الشائعة لحقن الدهون مثل فقدان الإحساس المؤقت [106]، وتنخر الدهون [108،106]، وإعادة امتصاص الدهون المحقونة [107].

تنطوي الإجراءات التي تهدف إلى تجديد شباب الوجه عن طريق حقن الدهون على مضاعفات تتعلق بحقن الدهون في المناطق "الحساسة" من الوجه مثل مفرق الحاجبين والطيات الأنفية الشفوية [109،88]. قد يؤدي الحقن الخاطئ داخل الشرايين إلى تجلط الدم في الشريان الدماغي أو العيني بسبب دخول الدهون إلى الشريان العيني والشريان السباتي الداخلي [109،88]. ولمنع مثل هذه المضاعفات المدمرة، يعد التأكد من عدم وجود ارتجاع دم إلى المحقنة قبل حقن الدهون النانوية أمرًا روتينيًا وهاماً جداً ، بالإضافة إلى الحقن ببطء ، واستخدام قنية حادة[109،88].

10- المخاوف الأخلاقية المتعلقة بحقن الدهون النانوية :

الاستخدام العلاجي للمنتجات الخلوية، بما في ذلك الخلايا البشرية والأنسجة والمنتجات المستحصلة على الأنسجة، يتم تحت تنظيم إدارة الغذاء والدواء (FDA) في الولايات المتحدة ووكالة الأدوية الأوروبية في الاتحاد الأوروبي [110-112]. لكي تتم الموافقة على منتج خلوي من قبل السلطات التنظيمية، يجب أن يتم يخضع للحد الأدنى من التعديلات وأن يكون مخصصًا للاستخدام من قبل نفس الشخص. بالإضافة لذلك، يجب تنفيذ الإجراء بأكمله في نفس اليوم[112]. إدارة الغذاء والدواء الأمريكية، أثناء صياغة هذه المبادئ التوجيهية فيما يتعلق بالمنتجات العلاجية القائمة على الدهون، أخذت في الاعتبار الخلايا الشحمية فقط، دون الأخذ في الاعتبار المكونات المحتملة للعناصر خارج الحلوية مثل الخلايا الجذعية متعددة القدرات، والخلايا الحوطية(حول الشرايين الدقيقة)، والخلايا البطانية، وقيدت استخدامها المعتمد فقط على مجموعة من الاضطرابات مع الاعتراف بفائدة المكون الخلوي الدهني فقط من كافة مكونات النسيج.

وبما أن الدهون النانوية تتم معالجتها بطريقة غير إنزيمية، فهي تخضع لمعايير المعالجة الدنيا الواردة في إرشادات إدارة الغذاء والدواء. بالإضافة لذلك، من الممكن الحصول على الخلايا ومعالجتها وإيصالها إلى المكان المستهدف في إجراء جراحي واحد، مما يقلل الحاجة إلى إجراءات إضافية وخطر التلوث أو عدم الاستقرار الجيني. يجب تحديد الخصائص الوظيفية للمكونات الأخرة خارج الخلوية، ، وخلايا الدم في التركيبة غير المتجانسة للدهون النانوية [113].

وبالتالي من الصعب مقارنة فعالية طرق إعداد المنتج حتى عند استخدامه إجراءات متماثلة [114]. ولذلك، هناك حاجة إلى زيادة الجهود لتحسين الإجراءات المتبعة لإعداد هذه المنتجات باستخدام أساليب موحدة.

الملخص والاستنتاجات:

بما أن الشحوم النانوية، تحوي مجموعة كبيرة وكثيفة من الخلايا الجذعية ذات القدرة على التجدد وإعادة تشكيل الأنسجة، فهي تعتبر من منتجات الأنسجة الدهنية الواعدة والتي يمكن استخدامها في الطب الذاتي والتجديدي. وبالنظر إلى إمكاناتها الترميمية والتجديدية الواسعة، يمكن توقع استخدامها في مختلف التخصصات. ومع ذلك، فإن المبادئ التوجيهية المناسبة وبروتوكولات الإعداد للاستخدام الأمثل ما زالت قيد الدراسة لكي يتم توحيدها واعتمادها لعلاج مجموعة واسعة من الاضطرابات السريرية.

References

1. Tsonis PA. Regenerative biology: the emerging field of tissue repair and restoration. Differentiation. 2002;**70**:397–409. [PubMed] [Google Scholar]

2. Mao AS, Mooney DJ. Regenerative medicine: Current therapies and future directions. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015;**112**:14452–14459. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

3. Wehling M. Translational medicine: science or wishful thinking? J Transl Med. 2008;**6**:31. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

4. Wehling M. Translational medicine: can it really facilitate the transition of research "from bench to bedside"? Eur J Clin Pharmacol. 2006;**62**:91–95. [PubMed] [Google Scholar]

5. Nicoletti GF, De Francesco F, D'Andrea F, Ferraro GA. Methods and procedures in adipose stem cells: state of the art and perspective for translation medicine. J Cell Physiol. 2015;**230**:489–495. [PubMed] [Google Scholar]

6. Astarita C, Arora CL, Trovato L. Tissue regeneration: an overview from stem cells to micrografts. J Int Med Res. 2020;**48**:300060520914794. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

7. Joo HJ, Kim JH, Hong SJ. Adipose Tissue-Derived Stem Cells for Myocardial Regeneration. Korean Circ J. 2017;**47**:151–159. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

8. Kaminski DA, Randall TD. Adaptive immunity and adipose tissue biology. Trends Immunol. 2010;**31**:384–390. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

9. Enerbäck S. Human brown adipose tissue. Cell Metab. 2010;**11**:248–252. [PubMed] [Google Scholar]

10. Chu DT, Nguyen Thi Phuong T, Tien NLB, Tran DK, Minh LB, Thanh VV, Gia Anh P, Pham VH, Thi Nga V. Adipose Tissue Stem Cells for Therapy: An Update on the Progress of Isolation, Culture, Storage, and Clinical Application. J Clin Med. 2019;**8** [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

11. Frese L, Dijkman PE, Hoerstrup SP. Adipose Tissue-Derived Stem Cells in Regenerative Medicine. Transfus Med Hemother. 2016;**43**:268–274. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

12. Silva KR, Baptista LS. Adipose-derived stromal/stem cells from different adipose depots in obesity development. World J Stem Cells. 2019;**11**:147–166. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

13. Kamat P, Frueh FS, McLuckie M, Sanchez-Macedo N, Wolint P, Lindenblatt N, Plock JA, Calcagni M, Buschmann J. Adipose tissue and the vascularization of biomaterials: Stem cells, microvascular fragments and nanofat-a review. Cytotherapy. 2020;**22**:400–411. [PubMed] [Google Scholar]

14. Melief SM, Zwaginga JJ, Fibbe WE, Roelofs H. Adipose tissue-derived multipotent stromal cells have a higher immunomodulatory capacity than their bone marrow-derived counterparts. Stem Cells Transl Med. 2013;**2**:455–463. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

15. Beane OS, Fonseca VC, Cooper LL, Koren G, Darling EM. Impact of aging on the regenerative properties of bone marrow-, muscle-, and adipose-derived mesenchymal stem/stromal cells. PLoS One. 2014;**9**:e115963. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

16. Tonnard P, Verpaele A, Peeters G, Hamdi M, Cornelissen M, Declercq H. Nanofat grafting: basic research and clinical applications. Plast Reconstr Surg. 2013;**132**:1017–1026. [PubMed] [Google Scholar]

17. Ceccarelli S, Pontecorvi P, Anastasiadou E, Napoli C, Marchese C. Immunomodulatory Effect of Adipose-Derived Stem Cells: The Cutting Edge of Clinical Application. Front Cell Dev Biol. 2020;**8**:236. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

18. Shaker RF, Abdel Aal ARM, El Gazzar KMA, Abu Zahra FAK, Elshahat A. In Vitro Comparative Study of Emulsified Fat Grafts. Eplasty. 2020;**20**:e1. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

19. Gentile P, Orlandi A, Scioli MG, Di Pasquali C, Bocchini I, Cervelli V. Concise review: adipose-derived stromal vascular fraction cells and platelet-rich plasma: basic and clinical implications for tissue engineering therapies in regenerative surgery. Stem Cells Transl Med. 2012;**1**:230–236. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

20. Condé-Green A, Kotamarti VS, Sherman LS, Keith JD, Lee ES, Granick MS, Rameshwar P. Shift toward Mechanical Isolation of Adipose-derived Stromal Vascular Fraction: Review of Upcoming Techniques. Plast Reconstr Surg Glob Open. 2016;**4**:e1017. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

21. Alexander RW. Understanding Mechanical Emulsification (Nanofat) Versus Enzymatic Isolation of Tissue Stromal Vascular Fraction (tSVF) Cells from Adipose Tissue: Potential Uses in Biocellular Regenerative Medicine. J Prolotherapy. 2016;**8** [Google Scholar]

22. Memar O, Nezamabadi A, Milani BY, Milani FY, Djalilian A. Nanofat grafting: basic research and clinical application. Plast Reconstr Surg. 2014;**133**:728e. [PubMed] [Google Scholar]

23. Grünherz L, Sanchez-Macedo N, Frueh FS, McLuckie M, Lindenblatt N. Nanofat applications: from clinical esthetics to regenerative research: Potential applications of nanofat in tissue regeneration with a focus on wound healing and vascularization. Curr Opin Biomed Eng. 2019;**10**:174–180. [Google Scholar]

24. Gentile P, Scioli MG, Bielli A, Orlandi A, Cervelli V. Comparing different nanofat procedures on scars: role of the stromal vascular fraction and its clinical implications. Regen Med. 2017;**12**:939–952. [PubMed] [Google Scholar]

25. Young DA, Christman KL. Injectable biomaterials for adipose tissue engineering. Biomed Mater. 2012;**7**:024104. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

26. Sesé B, Sanmartín JM, Ortega B, Matas-Palau A, Llull R. Nanofat Cell Aggregates: A Nearly Constitutive Stromal Cell Inoculum for Regenerative Site-Specific Therapies. Plast Reconstr Surg. 2019;**144**:1079–1088. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

27. Cohen SR, Tiryaki T, Womack HA, Canikyan S, Schlaudraff KU, Scheflan M. Cellular Optimization of Nanofat: Comparison of Two Nanofat Processing Devices in Terms of Cell Count and Viability. Aesthet Surg J Open Forum. 2019;**1**:ojz028. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

28. Tremolada C, Colombo V, Ventura C. Adipose Tissue and Mesenchymal Stem Cells: State of the Art and Lipogems® Technology Development. Curr Stem Cell Rep. 2016;**2**:304–312. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

29. Tamburino S, Lombardo GA, Tarico MS, Perrotta RE. The Role of Nanofat Grafting in Vulvar Lichen Sclerosus: A Preliminary Report. Arch Plast Surg. 2016;**43**:93–95. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

30. Sarkanen JR, Kaila V, Mannerström B, Räty S, Kuokkanen H, Miettinen S, Ylikomi T. Human adipose tissue extract induces angiogenesis and adipogenesis in vitro. Tissue Eng Part A. 2012;**18**:17–25. [PubMed] [Google Scholar]

31. Gentile P, Calabrese C, De Angelis B, Pizzicannella J, Kothari A, Garcovich S. Impact of the Different Preparation Methods to Obtain Human Adipose-Derived Stromal Vascular Fraction Cells (AD-SVFs) and Human Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells (AD-MSCs): Enzymatic Digestion Versus Mechanical Centrifugation. Int J Mol Sci. 2019;**20** [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

32. Bhooshan LS, Devi MG, Aniraj R, Binod P, Lekshmi M. Autologous emulsified fat injection for rejuvenation of scars: A prospective observational study. Indian J Plast Surg. 2018;**51**:77–83. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

33. Evans GRD, Widgerow AD. Stem cells and tissue engineering in plastic surgery: an update. Plast Aesthetic Res. 2020;**7** [Google Scholar]

34. Wang X, Deng M, Yu Z, Cai Y, Liu W, Zhou G, Wang X, Cao Y, Li W, Zhang W. Cell-free fat extract accelerates diabetic wound healing in db/db mice. Am J Transl Res. 2020;**12**:4216–4227. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

35. Kemaloğlu CA. Nanofat grafting under a split-thickness skin graft for problematic wound management. Springerplus. 2016;**5**:138. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

36. Pu LL. Mechanisms of Fat Graft Survival. Ann Plast Surg. 2016;**77 Suppl 1**:S84–S86. [PubMed] [Google Scholar]

37. Doornaert M, Colle J, De Maere E, Declercq H, Blondeel P. Autologous fat grafting: Latest insights. Ann Med Surg (Lond) 2019;**37**:47–53. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

38. Zheng H, Yu Z, Deng M, Cai Y, Wang X, Xu Y, Zhang L, Zhang W, Li W. Fat extract improves fat graft survival *via* proangiogenic, anti-apoptotic and pro-proliferative activities. Stem Cell Res Ther. 2019;**10**:174. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

39. Mohamed-Ahmed S, Fristad I, Lie SA, Suliman S, Mustafa K, Vindenes H, Idris SB. Adipose-derived and bone marrow mesenchymal stem cells: a

donor-matched comparison. Stem Cell Res Ther. 2018;**9**:168. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

40. Park SH, Sim WY, Min BH, Yang SS, Khademhosseini A, Kaplan DL. Chip-based comparison of the osteogenesis of human bone marrow- and adipose tissue-derived mesenchymal stem cells under mechanical stimulation. PLoS One. 2012;**7**:e46689. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

41. Niemeyer P, Kornacker M, Mehlhorn A, Seckinger A, Vohrer J, Schmal H, Kasten P, Eckstein V, Südkamp NP, Krause U. Comparison of immunological properties of bone marrow stromal cells and adipose tissue-derived stem cells before and after osteogenic differentiation in vitro. Tissue Eng. 2007;**13**:111–121. [PubMed] [Google Scholar]

42. Guneta V, Tan NS, Chan SK, Tanavde V, Lim TC, Wong TC, Choong C. Comparative study of adipose-derived stem cells and bone marrow-derived stem cells in similar microenvironmental conditions. Exp Cell Res. 2016;**348**:155–164. [PubMed] [Google Scholar]

43. Strioga M, Viswanathan S, Darinskas A, Slaby O, Michalek J. Same or not the same? vs. **21**:2724–2752. [PubMed] [Google Scholar]

44. Hennig T, Lorenz H, Thiel A, Goetzke K, Dickhut A, Geiger F, Richter W. Reduced chondrogenic potential of adipose tissue derived stromal cells correlates with an altered TGFbeta receptor and BMP profile and is overcome by BMP-6. J Cell Physiol. 2007;**211**:682–691. [PubMed] [Google Scholar]

45. Stromps JP, Paul NE, Rath B, Nourbakhsh M, Bernhagen J, Pallua N. Chondrogenic differentiation of human adipose-derived stem cells: a new path in articular cartilage defect management? Biomed Res Int. 2014;**2014**:740926. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

46. Pachón-Peña G, Yu G, Tucker A, Wu X, Vendrell J, Bunnell BA, Gimble JM. Stromal stem cells from adipose tissue and bone marrow of age-matched female donors display distinct immunophenotypic profiles. J Cell Physiol. 2011;**226**:843–851. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

47. Sakaguchi Y, Sekiya I, Yagishita K, Muneta T. Comparison of human stem cells derived from various mesenchymal tissues: superiority of synovium as a cell source. Arthritis Rheum. 2005;**52**:2521–2529. [PubMed] [Google Scholar]

48. Lombardo GAG, Tamburino S. The Unfiltered Nanofat: A Great Source of Staminal Cells. Ann Plast Surg. 2019;**83**:488. [PubMed] [Google Scholar]

49. Lo Furno D, Tamburino S, Mannino G, Gili E, Lombardo G, Tarico MS, Vancheri C, Giuffrida R, Perrotta RE. Nanofat 2.0: experimental evidence for a fat grafting rich in mesenchymal stem cells. Physiol Res. 2017;**66**:663–671. [PubMed] [Google Scholar]

50. Huang R, Jiao H, Fan J, Liu L, Tian J, Gan C, Yang Z, Zhang T, Zeng Y, Su Z. Nanofat Injection for the Treatment of Depressed Facial Scars. Aesthetic Plast Surg. 2021;**45**:1762–1771. [PubMed] [Google Scholar]

51. Bianchi F, Maioli M, Leonardi E, Olivi E, Pasquinelli G, Valente S, Mendez AJ, Ricordi C, Raffaini M, Tremolada C, Ventura C. 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 Transplant. 2013;**22**:2063–2077. [PubMed] [Google Scholar]

52. Bi HS, Zhang C, Nie FF, Pan BL, Xiao E. Basic and Clinical Evidence of an Alternative Method to Produce Vivo Nanofat. Chin Med J (Engl) 2018;**131**:588–593. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

53. Menkes S, Luca M, Soldati G, Polla L. Subcutaneous Injections of Nanofat Adipose-derived Stem Cell Grafting in Facial Rejuvenation. Plast Reconstr Surg Glob Open. 2020;**8**:e2550. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

54. Righesso R, Piccinini PS, Uebel CO. A Combined Approach for Fast Nanofat Microneedling. J Cutan Aesthet Surg. 2021;**14**:248–255. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

55. Kakagia D, Pallua N. Autologous fat grafting: in search of the optimal technique. Surg Innov. 2014;**21**:327–336. [PubMed] [Google Scholar]

56. Simonacci F, Bertozzi N, Grieco MP, Grignaffini E, Raposio E. Procedure, applications, and outcomes of autologous fat grafting. Ann Med Surg (Lond) 2017;**20**:49–60. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

57. Tong Y, Liu P, Wang Y, Geng C, Han X, Ma J, Li F, Cai L. The Effect of Liposuction Cannula Diameter on Fat Retention-Based on a Rheological Simulation. Plast Reconstr Surg Glob Open. 2018;**6**:e2021. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

58. Gause TM 2nd, Kling RE, Sivak WN, Marra KG, Rubin JP, Kokai LE. Particle size in fat graft retention: A review on the impact of harvesting technique in lipofilling surgical outcomes. Adipocyte. 2014;**3**:273–279. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

59. Erdim M, Tezel E, Numanoglu A, Sav A. The effects of the size of liposuction cannula on adipocyte survival and the optimum temperature for fat graft storage: an experimental study. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2009;**62**:1210–1214. [PubMed] [Google Scholar]

60. Vazquez OA, Markowitz MI, Becker H. Fat Graft Size: Relationship Between Cannula and Needle Diameters. Cureus. 2020;**12**:e7598. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

61. Orlando G, Wood KJ, De Coppi P, Baptista PM, Binder KW, Bitar KN, Breuer C, Burnett L, Christ G, Farney A, Figliuzzi M, Holmes JH 4th, Koch K, Macchiarini P, Mirmalek Sani SH, Opara E, Remuzzi A, Rogers J, Saul JM, Seliktar D, Shapira-Schweitzer K, Smith T, Solomon D, Van Dyke M, Yoo JJ, Zhang Y, Atala A, Stratta RJ, Soker S. Regenerative medicine as applied to general surgery. Ann Surg. 2012;**255**:867–880. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

62. Orlando G, Wood KJ, Stratta RJ, Yoo JJ, Atala A, Soker S. Regenerative medicine and organ transplantation: past, present, and future. Transplantation. 2011;**91**:1310–1317. [PubMed] [Google Scholar]

63. O'Neill RC, Abu-Ghname A, Davis MJ, Chamata E, Rammos CK, Winocour SJ. The Role of Fat Grafting in Buttock Augmentation. Semin Plast Surg. 2020;**34**:38–46. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

64. Sun W, Li T, Yao H, Kang L, Dong F. Effects of concentrated growth factor and nanofat on aging skin of nude mice induced by D-galactose. Physiol Res. 2021;**70**:425–435. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

65. Coleman SR, Katzel EB. Fat Grafting for Facial Filling and Regeneration. Clin Plast Surg. 2015;**42**:289–300, vii. [PubMed] [Google Scholar]

66. Abu-Ghname A, Perdanasari AT, Reece EM. Principles and Applications of Fat Grafting in Plastic Surgery. Semin Plast Surg. 2019;**33**:147–154. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

67. Pu LL, Yoshimura K, Coleman SR. Future Perspectives of Fat Grafting. Clin Plast Surg. 2015;**42**:389–394, ix. [PubMed] [Google Scholar]

68. Pu LL, Yoshimura K, Coleman SR. Fat grafting: current concept, clinical application, and regenerative potential, part 1. Clin Plast Surg. 2015;**42**:ix–ix. [PubMed] [Google Scholar]

69. Ho Quoc C, Mojallal A, Delay E. [Esthetic gluteal remodeling by fat grafting] Ann Chir Plast Esthet. 2013;**58**:194–200. [PubMed] [Google Scholar]

70. Ho Quoc C, Mojallal A. [Semiology for gluteal remodeling by lipofilling] Ann Chir Plast Esthet. 2012;**57**:580–586. [PubMed] [Google Scholar]

71. Sharma S, Muthu S, Jeyaraman M, Ranjan R, Jha SK. Translational products of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells: Bench to bedside applications. World J Stem Cells . 2021:In press. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

72. Riyat H, Touil LL, Briggs M, Shokrollahi K. Autologous fat grafting for scars, healing and pain: a review. Scars Burn Heal. 2017;**3**:2059513117728200. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

73. Zhang Q, Liu LN, Yong Q, Deng JC, Cao WG. Intralesional injection of adipose-derived stem cells reduces hypertrophic scarring in a rabbit ear model. Stem Cell Res Ther. 2015;**6**:145. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

74. Klinger M, Caviggioli F, Klinger FM, Giannasi S, Bandi V, Banzatti B, Forcellini D, Maione L, Catania B, Vinci V. Autologous fat graft in scar treatment. J Craniofac Surg. 2013;**24**:1610–1615. [PubMed] [Google Scholar]

75. Bruno A, Delli Santi G, Fasciani L, Cempanari M, Palombo M, Palombo P. Burn scar lipofilling: immunohistochemical and clinical outcomes. J Craniofac Surg. 2013;**24**:1806–1814. [PubMed] [Google Scholar]

76. Caviggioli F, Klinger FM, Vinci V, Cornegliani G, Klinger M. Treatment of chronic posttraumatic leg injury using autologous fat graft. Case Rep Med. 2012;**2012**:648683. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

77. Al-Hayder S, Gramkow C, Trojahn Kølle SF. Use of autologous fat grafting for the correction of burn scar contracture in the hand: a case report. Case Reports Plast Surg Hand Surg. 2017;**4**:81–83. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

78. Wei H, Gu SX, Liang YD, Liang ZJ, Chen H, Zhu MG, Xu FT, He N, Wei XJ, Li HM. Nanofat-derived stem cells with platelet-rich fibrin improve facial contour remodeling and skin rejuvenation after autologous structural fat transplantation. Oncotarget. 2017;**8**:68542–68556. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

79. Xu P, Yu Q, Huang H, Zhang WJ, Li W. Nanofat Increases Dermis Thickness and Neovascularization in Photoaged Nude Mouse Skin. Aesthetic Plast Surg. 2018;**42**:343–351. [PubMed] [Google Scholar]

80. Xu Y, Deng M, Cai Y, Zheng H, Wang X, Yu Z, Zhang W, Li W. Cell-Free Fat Extract Increases Dermal Thickness by Enhancing Angiogenesis and Extracellular Matrix Production in Nude Mice. Aesthet Surg J. 2020;**40**:904–913. [PubMed] [Google Scholar]

81. Jan SN, Bashir MM, Khan FA, Hidayat Z, Ansari HH, Sohail M, Bajwa AB, Shami HB, Hanif A, Aziz F, Choudhery MS. Unfiltered Nanofat Injections Rejuvenate Postburn Scars of Face. Ann Plast Surg. 2019;**82**:28–33. [PubMed] [Google Scholar]

82. Gu Z, Li Y, Li H. Use of Condensed Nanofat Combined With Fat Grafts to Treat Atrophic Scars. JAMA Facial Plast Surg. 2018;**20**:128–135. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

83. Pallua N, Baroncini A, Alharbi Z, Stromps JP. Improvement of facial scar appearance and microcirculation by autologous lipofilling. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2014;**67**:1033–1037. [PubMed] [Google Scholar]

84. Liang ZJ, Lu X, Li DQ, Liang YD, Zhu DD, Wu FX, Yi XL, He N, Huang YQ, Tang C, Li HM. Precise Intradermal Injection of Nanofat-Derived Stromal Cells Combined with Platelet-Rich Fibrin Improves the Efficacy of Facial Skin Rejuvenation. Cell Physiol Biochem. 2018;**47**:316–329. [PubMed] [Google Scholar]

85. Ziade G, Karam D. Emulsified fat and nanofat for the treatment of dark circles. Dermatol Ther. 2020;**33**:e14100. [PubMed] [Google Scholar]

86. Oh DS, Kim DH, Roh TS, Yun IS, Kim YS. Correction of Dark Coloration of the Lower Eyelid Skin with Nanofat Grafting. Arch Aesthetic Plast Surg. 2014;**20**:92–96. [Google Scholar]

87. Kranendonk S, Obagi S. Autologous fat transfer for periorbital rejuvenation: indications, technique, and complications. Dermatol Surg. 2007;**33**:572–578. [PubMed] [Google Scholar]

88. Boureaux E, Chaput B, Bannani S, Herlin C, De Runz A, Carloni R, Mortemousque B, Mouriaux F, Watier E, Bertheuil N. Eyelid fat grafting:

Indications, operative technique and complications; a systematic review. J Craniomaxillofac Surg. 2016;**44**:374–380. [PubMed] [Google Scholar]

89. Le TP, Peckinpaugh J, Naficy S, Amadi AJ. Effect of autologous fat injection on lower eyelid position. Ophthalmic Plast Reconstr Surg. 2014;**30**:504–507. [PubMed] [Google Scholar]

90. Rihani J. Microfat and Nanofat: When and Where These Treatments Work. Facial Plast Surg Clin North Am. 2019;**27**:321–330. [PubMed] [Google Scholar]

91. Bayat M, Bahrami N, Mesgari H. Rhinoplasty with Fillers and Fat Grafting. Oral Maxillofac Surg Clin North Am. 2021;**33**:83–110. [PubMed] [Google Scholar]

92. Erol OO. Microfat Grafting in Nasal Surgery. Aesthet Surg J. 2014;**34**:671–686. [PubMed] [Google Scholar]

93. Kao WP, Lin YN, Lin TY, Huang YH, Chou CK, Takahashi H, Shieh TY, Chang KP, Lee SS, Lai CS, Lin SD, Lin TM. Microautologous Fat Transplantation for Primary Augmentation Rhinoplasty: Long-Term Monitoring of 198 Asian Patients. Aesthet Surg J. 2016;**36**:648–656. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

94. Segreto F, Marangi GF, Nobile C, Alessandri-Bonetti M, Gregorj C, Cerbone V, Gratteri M, Caldaria E, Tirindelli MC, Persichetti P. Use of platelet-rich plasma and modified nanofat grafting in infected ulcers: Technical refinements to improve regenerative and antimicrobial potential. Arch Plast Surg. 2020;**47**:217–222. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

95. Cervelli V, Gentile P, Scioli MG, Grimaldi M, Casciani CU, Spagnoli LG, Orlandi A. Application of platelet-rich plasma in plastic surgery: clinical and *in vitro* evaluation. Tissue Eng Part C Methods. 2009;**15**:625–634. [PubMed] [Google Scholar]

96. D'Esposito V, Passaretti F, Perruolo G, Ambrosio MR, Valentino R, Oriente F, Raciti GA, Nigro C, Miele C, Sammartino G, Beguinot F, Formisano P. Platelet-Rich Plasma Increases Growth and Motility of Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells and Controls Adipocyte Secretory Function. J Cell Biochem. 2015;**116**:2408–2418. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

97. Shih L, Davis MJ, Winocour SJ. The Science of Fat Grafting. Semin Plast Surg. 2020;**34**:5–10. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

98. Hamza A, Lohsiriwat V, Rietjens M. Lipofilling in breast cancer surgery. Gland Surg. 2013;**2**:7–14. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

99. Shukla L, Yuan Y, Shayan R, Greening DW, Karnezis T. Fat Therapeutics: The Clinical Capacity of Adipose-Derived Stem Cells and Exosomes for Human Disease and Tissue Regeneration. Front Pharmacol. 2020;**11**:158. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

100. Gornitsky J, Viezel-Mathieu A, Alnaif N, Azzi AJ, Gilardino MS. A systematic review of the effectiveness and complications of fat grafting in the facial region. JPRAS Open. 2019;**19**:87–97. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

101. Yang F, Ji Z, Peng L, Fu T, Liu K, Dou W, Li J, Li Y, Long Y, Zhang W. Efficacy, safety and complications of autologous fat grafting to the eyelids and periorbital area: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2021;**16**:e0248505. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

102. Illouz YG, Sterodimas A. Autologous fat transplantation to the breast: a personal technique with 25 years of experience. Aesthetic Plast Surg. 2009;**33**:706–715. [PubMed] [Google Scholar]

103. Chan CW, McCulley SJ, Macmillan RD. Autologous fat transfer--a review of the literature with a focus on breast cancer surgery. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2008;**61**:1438–1448. [PubMed] [Google Scholar]

104. Hoang D, Orgel MI, Kulber DA. Hand Rejuvenation: A Comprehensive Review of Fat Grafting. J Hand Surg Am. 2016;**41**:639–644. [PubMed] [Google Scholar]

105. De Jongh F, Pouwels S, Tan LT. Autologous Fat Grafting for the Treatment of a Painful Neuroma of the Hand: A Case Report and Review of Literature. Cureus. 2020;**12**:e10381. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

106. Butterwick KJ. Rejuvenation of the aging hand. Dermatol Clin. 2005;**23**:515–527, vii. [PubMed] [Google Scholar]

107. Fantozzi F. Hand rejuvenation with fat grafting: A 12-year single-surgeon experience. Eur J Plast Surg. 2017;**40**:457–464. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

108. Vara AD, Miki RA, Alfonso DT, Cardoso R. Hand fat grafting complicated by abscess: A case of a bilateral hand abscess from bilateral hand fat grafting. Hand (N Y) 2013;**8**:348–351. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

109. Park SH, Sun HJ, Choi KS. Sudden unilateral visual loss after autologous fat injection into the nasolabial fold. Clin Ophthalmol. 2008;**2**:679–683. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

110. Turner LG. Federal Regulatory Oversight of US Clinics Marketing Adipose-Derived Autologous Stem Cell Interventions: Insights From 3 New FDA Draft Guidance Documents. Mayo Clin Proc. 2015;**90**:567–571. [PubMed] [Google Scholar]

111. Raposio E, Ciliberti R. Clinical use of adipose-derived stem cells: European legislative issues. Ann Med Surg (Lond) 2017;**24**:61–64. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

112. Marks P, Gottlieb S. Balancing Safety and Innovation for Cell-Based Regenerative Medicine. N Engl J Med. 2018;**378**:954–959. [PubMed] [Google Scholar]

113. Debnath T, Chelluri LK. Standardization and quality assessment for clinical grade mesenchymal stem cells from human adipose tissue. Hematol Transfus Cell Ther. 2019;**41**:7–16. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

114. 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. [PubMed] [Google Scholar]