

脂肪组织来源间充质干细胞生物学特性及与肥胖的关系

吕涛 肖苒* 曹谊林*

(中国医学科学院整形外科医院研究中心, 北京 100144)

摘要 脂肪组织来源间充质干细胞(adipose tissue-derived stem cells, ADSCs)因储量丰富、获取简便、扩增迅速、可被诱导多向分化、免疫原性低等诸多优点受到广泛关注, 为多种疾病的治疗提供了新思路。肥胖及其相关疾病的发生率日益上升, 严重影响人类的生存质量。ADSCs在肥胖的发生和发展过程中起着不可忽视的作用。该文着重对近十年ADSCs的生物学特性研究进展及其在肥胖发生与发展中的作用进行综述, 为其早日应用于临床实践提供参考。

关键词 脂肪组织来源间充质干细胞(ADSCs); 血管周膜细胞; 免疫表型; 肥胖因子; 肥胖

Adipose Tissue-derived Stem Cells Biological Properties and It's Role in Obesity

Lü Tao, Xiao Ran*, Cao Yilin*

(Plastic Surgery Hospital, Peking Union Medical College, Beijing 100144, China)

Abstract Adipose tissue-derived stem cells (ADSCs) provide a promising future for the therapy of multiple diseases due to their abundance, easy of availability, low immunogenicity, huge potential of proliferation and multilineage differentiation abilities. The relationship between ADSCs and obesity is becoming the focus of the public due to the epidemic of obesity and ADSCs connection with it. The current review focuses on the latest research progresses about ADSCs biological characteristics and their correlation with obesity, aiming at providing a theoretical reference for their future application in clinical practice.

Key words adipose tissue-derived stem cells; mural cells; immunophenotype; obesogen; obesity

引言

脂肪组织来源的间充质干细胞(adipose tissue-derived stem cells, ADSCs)是一类易于获得、增殖和分化能力强大的成体间充质干细胞^[1]。肥胖是指由于多种原因导致机体脂肪组织过量堆积造成的体重异常增加。目前, ADSCs的多向分化潜能、内分泌调节能力、营养免疫等特点受到广泛关注^[2-3]。在肥胖发生率日益升高的现代社会, ADSCs与肥胖的发生和发展之间的关联开始成为研究的新热点。

1 ADSCs的生物学特性

2005年, 国际细胞治疗组织(the International Society for Cellular Therapy)规定间充质干细胞(MSCs)需满足以下条件: (1)在体外特定诱导条件下有成骨、成脂肪、成软骨的分化能力; (2)在标准培养条件下必须有贴壁能力; (3)表达CD73、CD90、CD105; (4)不表达c-kit、CD14、CD11b、CD34、CD19、CD79 α 、HLA-DR等造血细胞系表面标志^[4]。ADSCs除了具有MSCs基本特性外, 还拥有免疫豁免、免疫调节、营养支持和分泌脂肪因子等生物学特点。

收稿日期: 2013-09-29 接受日期: 2013-11-19

北京市科技计划项目(批准号: D090800046609003)和国家自然科学基金(批准号: 31071305)资助的课题

*通讯作者: Tel: 010-88771507, E-mail: xiaoran@pumc.edu.cn; Tel: 010-88772001, E-mail: yilincao@yahoo.com

Received: September 29, 2013 Accepted: November 19, 2013

This work was supported by Beijing Municipal Science and Technology Project (Grant No. D090800046609003) and the National Natural Science Foundation of China (Grant No. 31071305)

*Corresponding authors. Tel: +86-10-88771507, E-mail: xiaoran@pumc.edu.cn; Tel: +86-10-88772001, E-mail: yilincao@yahoo.com

网络出版时间: 2014-01-26 14:08 URL: <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.11844/cjcb.2014.02.0317.html>

1.1 ADSCs在脂肪组织内的定位

对于ADSCs在脂肪组织内的确切位置这一问题争议颇多。多项研究发现, ADSCs驻留于血管壁内, 并呈现出一定的血管周膜细胞特性^[5-6]。Zimmerlin等^[7]发现, 脂肪组织脉管系统存在三个间充质干细胞亚群: 内皮下祖细胞(pericytes/mural cells, SP)、内皮下祖细胞转化群(SP-transitional population, SP-TP)和动脉外膜外脂肪基质细胞(supra-adventitial-adipose stromal cells, SA-ASC)。另外一些研究者得出了不同的结论, Maumus等^[8]应用免疫组织化学的方法分析发现, 组织原位的ADSCs并非严格按照血管的分布排列, 而是散在地分布于脂肪组织基质中。这些细胞在体内并不表达NG2、CD140b、 α -smooth muscle actin等血管周膜细胞相关分子标志物。

出现上述不同观点的原因可能为: (1)伴随脂肪组织的发育和成长, 来源于血管周膜前体细胞的原始ADSCs不断增殖、分化以及迁移, 逐渐远离血管分布区域并丢失血管周膜细胞相关分子标志物; (2)有一部分具有很强增殖能力的脂肪祖细胞或者前体细胞在机体出生前或者生后早期就已存在于脂肪组织基质中, 这些细胞被预定编码向脂肪细胞分化, 支持脂肪组织的生长以及更新; (3)血管周膜细胞和脂肪祖细胞同时存在, 以对脂肪细胞的正常更新提供支持^[9]。

1.2 ADSCs的表面标志与多向分化能力

早期实验发现, 人ADSCs阳性表达CD29、CD44、CD73、CD105、CD166, 阴性表达CD34、CD31、CD45、HLA-DR、NG2、CD140b、 α -smooth muscle actins^[10]。取自c57BL/6小鼠的ADSCs阳性表达Sca1和CD44抗原, 而c-kit、Lin、CD11b、CD31、CD34和CD45等表面抗原则阴性表达^[11]。

上述可见, 早期实验认为人与小鼠ADSCs不表达CD34这一造血细胞表面分子抗原。然而, 近期一组研究人员应用流式细胞技术分析发现, 90%以上没有经过体外培养的人ADSCs表达CD34^[12]。有研究者分析认为, 组织原位或者未经体外培养处理的大部分ADSCs高表达CD34, 而经体外培养后的ADSCs则阴性表达CD34, 可能这一细胞表面分子标志物的表达会随着培养时间和代数的延续而逐渐降低, 直到完全丢失^[8,13-14]。

ADSCs拥有与BMSCs相似的多向分化潜力。它们能够在体外被诱导分化为多种中胚层来源的

成熟终末细胞, 比如成骨细胞、脂肪细胞、软骨细胞、肌肉细胞^[15-16]。此外, ADSCs还拥有一定的跨胚层分化能力。在特定的神经性诱导培养条件下, ADSCs能够向神经外胚层的类神经元细胞分化, 并表达神经分化相关分子标志type III beta-tubulin^[17]。亦有研究报道成功诱导ADSCs分化为胰腺 β 细胞、肝细胞等内胚层来源终末细胞^[18]。需要注意的是, 同其他干细胞一样, ADSCs在体外经特殊诱导方案获得的终末细胞, 无论在免疫表型或者功能上并不能完全等同于真正原组织来源的终末分化细胞。因此, 干细胞多向分化潜力还有待进一步的研究。

1.3 ADSCs的免疫学特性

ADSCs有免疫豁免与免疫调节的免疫学特性。体外培养时, ADSCs低表达或者不表达造血细胞及HLA二型抗原等免疫相关关键分子, 抑制受体免疫反应的调动, 延迟或防止宿主免疫排斥反应的发生。ADSCs还能够通过分泌抗炎症细胞因子和抑制受体T细胞增殖与调动, 诱导机体发生免疫抑制或者免疫耐受, 实现其免疫调节功能, 促进异种或同种异体移植物的成活^[19]。

Peng等^[20]将异体的树突状细胞与ADSCs共培养, 发现ADSCs能够下调树突状细胞共刺激分子CD80、CD83、CD86的表达水平, 降低IL-12、TNF- α 等细胞因子的分泌。Rafael等^[21]则发现ADSCs能够抑制Th-17引发的免疫反应, 促进异体皮肤移植物的成活。Kuo等^[22]在其进行的异体组织移植实验中发现, ADSCs能够抑制T细胞的增殖, 增加调节性T细胞的比例, 从而延长移植组织的存活时间。

1.4 ADSCs的促进血管生成和营养神经作用

ADSCs能够向细胞外微环境中分泌大量细胞因子及蛋白质类物质, 通过促进血管生成、支持造血、营养神经等方式行使其营养作用, 调节不同细胞和组织的存活与分化。

ADSCs通过分泌多种促进血管生成的物质刺激血管再生, 对心肌梗塞后的恢复、伤口愈合等疾病起着关键作用。Matthew等^[23]发现, 在特定的微环境氧浓度条件下, ADSCs能够分泌大量促进血管生成的细胞因子VEGF, 对缺血缺氧条件下的细胞和组织起到保护作用。Razavi等^[24]发现, 在一定的体外培养条件下, ADSCs能够被诱导分泌BDNF、NGF等一系列神经营养因子, 促进其自身向神经细胞分化。ADSCs的这一效应可能对神经退化性疾病的治疗起

到正面作用。Qiu等^[25]等发现,应用ADSCs能够缓解放射性损伤引起的勃起功能障碍,对阴茎海绵体支配神经起保护作用。

2 ADSCs与肥胖

肥胖与心血管疾病、II型糖尿病、高脂血症、退行性关节炎、膀胱疾病、痛风、高血压、不育及多种癌症有着密切的联系^[26]。肥胖发生时,脂肪细胞在数量、体积、储脂量、分泌脂肪因子的种类等方面都发生了明显改变^[27]。那么,对维持脂肪细胞正常形态和生理功能起重要作用的ADSCs是如何参与肥胖的发生与发展的?其生物学特性在肥胖个体中又发生了怎样的改变呢?

2.1 肥胖因子对ADSCs的作用

2006年,Grün和Blumberg等提出了“obesogen(肥胖因子)”假说,他们将这类物质定义为:能够增加脂肪细胞的数量或者增加现存脂肪细胞储脂量,促进肥胖发生的一类自然的、药物类的或者异型生物物质^[28](表1)。

研究证实,雌激素类物质有机锡在动物体内起着肥胖因子的作用^[30-31]。Larsen等^[32]也发现,抗糖尿病药物噻唑烷二酮、三环抗抑郁药物、选择性无羟色胺重吸收抑制剂以及抗精神病药物奥氮平等属于肥胖因子类物质。这些内分泌干扰性物质通过激活脂肪生成的中心性调节因子过氧化物增殖物——激活受体伽马(PPAR γ),促进ADSCs向成熟脂肪细胞分化^[33]。Kirchner等^[33]研究小组通过动物实验发现,出生前经过三丁基锡(TBT)或罗格列酮注射的个体,在出生后取自这些个体白色脂肪组织的ADSCs表现出明显向脂肪细胞分化的趋势,并且这一趋势在体外经肥胖因子处理后变得更加显著。

肥胖因子能够直接调节ADSCs相关信号通路,改变其定向分化以及干性维持等相关基因的表达水平,使机体发生稳定可遗传的变化。Kirchner等^[34]发现,

取自在胚胎时期既已暴露于肥胖因子的小鼠的ADSCs,在没有经过体外诱导的情况下,编码脂肪酸结合蛋白4(FABP4)的基因甲基化水平降低,导致这些个体来源的ADSCs变得更加容易向脂肪细胞分化。同时,编码脂肪生成的相关基因AP2、PPAR γ 的甲基化水平也发生了变化,使得机体产生了更多的脂肪前体细胞和倾向于分化为脂肪细胞的ADSCs。肥胖因子作为内分泌干扰物质(EDCs)的作用机制如图1。

2.2 肥胖对ADSCs的影响

哺乳动物与人类的体脂水平一旦超过正常阈值达到肥胖水平,机体会处于一个相对异常的内环境稳定状态,许多指标不再波动。此时,肥胖个体为了保持其异常的内环境稳态,体内脂肪组织(尤其是内脏脂肪组织)内的ADSCs会在多个方面发生变化以满足这一异常的平衡状态。

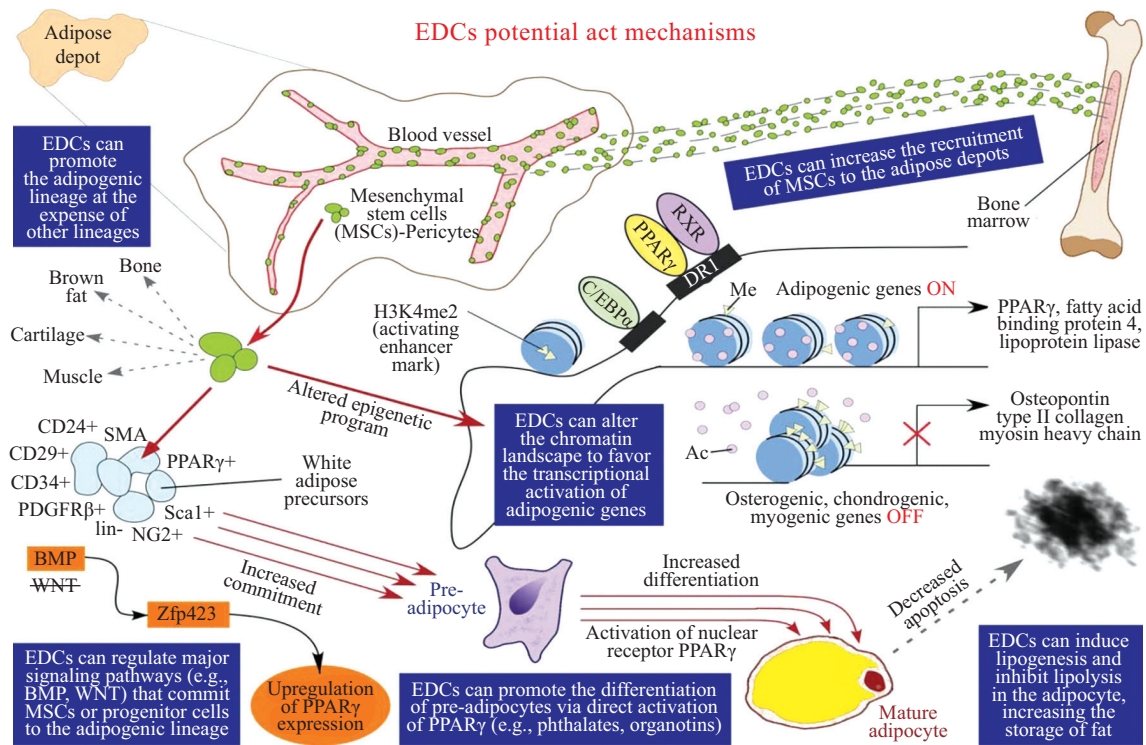
动物实验发现,将取自高脂饮食喂养肥胖小鼠模型不同组织部位的间充质干细胞进行检测,发现皮下脂肪组织中的ADSCs含量升高,增殖能力与体重指数正常的个体相比增强,体外分化为脂肪细胞与成骨细胞的能力亦有所增强,而成软骨能力则有所下降^[36]。另外,Vikie研究小组^[37]应用类似的动物模型发现,肥胖动物ADSCs的Ap2、C/ebpa、Ppar γ 等成脂相关基因表达明显下降,而成脂潜力却呈现上升趋势;但是,这些细胞向内皮细胞分化的能力出现了一定的下降趋势。

临床研究发现,体重指数升高会使得人皮下ADSCs的增殖能力降低,体外诱导成骨能力受到影响^[38]。肥胖个体皮下脂肪组织血管基质成分中CD90阳性ADSCs的含量低于正常个体,且这些细胞的分化能力和成血管能力均明显低于体脂含量正常的个体^[39]。肥胖个体内脏脂肪组织中的ADSCs变得更加容易向脂肪细胞分化,以此来增加脂肪细胞的数量,满足机体对过剩能量储存的需求^[40-41]。肥胖个体参与内脏脂肪组织ADSCs干性维持、细胞分化以及细

表1 已知及可能的肥胖因子(根据参考文献[28]改编)

Table 1 Known and suspected obesogens (modified from reference [28])

饮食 Diet	吸烟 Smoking	药物 Pharmaceuticals	化学物质 Industrial chemicals	杀虫剂 Pesticides	其他 Others
Fructose, Genistein, Monosodium, Glutamate	Nicotine	Diethylstilbestrol, Estradiol	Bisphenol A, Organotins, Phthalates	Chlorpyrifos, Diazinon, Parathion	PM _{2.5} , Lead



EDCs: 内分泌干扰物质。

EDCs: endocrine disrupting chemicals.

图1 肥胖因子在脂肪组织不同发育时期的可能作用方式(根据参考文献[35]改编)

Fig.1 Diagram of the potential interactions of endocrine disrupting chemicals during various stages of adipose tissue development (modified from reference [35])

胞凋亡等相关微小RNA的表达水平明显上调^[42]。病态肥胖个体内脏脂肪组织ADSCs的多向分化能力降低可能与Wnt、Notch和Sonic Hedgehog等相关信号通路失调有关^[43]。上述变化与当前许多高胆固醇血症、糖尿病、高血压相关疾病会损害BMSCs的功能和降低其数量的研究结论有一定的相似性。

Zhou等^[44]在其研究中提到, 来源于ob/ob肥胖小鼠的CD34⁺内脏脂肪组织ADSCs与皮下脂肪组织ADSCs相比, 能够分泌高水平的单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1), 增强机体因肥胖所导致的慢性炎症反应。肥胖个体皮下白色脂肪组织中的ADSCs, 其细胞干性调节、单系定向分化能力以及炎症发生等相关基因转录谱也发生了改变, 促使这些细胞向脂肪细胞分化, 而炎症相关基因的表达水平会随着干性的丢失发生上调^[45]。Strong等^[46]证实, 肥胖能够导致皮下脂肪组织ADSCs calpain-4、calpastatin和MMP-15的功能失调, 引发这些细胞侵袭能力增强; 这一变化对乳腺癌的发生以及转移可能起到一定程度的促进作用。

3 问题与展望

脂肪组织来源间充质干细胞(ADSCs)因其获取简便、多向分化潜力、营养功能、免疫调节特性等优势而受到广泛关注。脂肪组织功能的改变与肥胖的发生紧密相关, 因此, 脂肪组织中ADSCs的改变与肥胖的发生与发展之间的关系开始成为研究的新热点。未来, 仍有许多问题有待解决。比如, 如何通过确定肥胖相关基因的存在, 找到治疗肥胖的基因靶点, 进而通过对ADSCs进行早期干预, 从而达到治疗甚至预防肥胖及其相关疾病的目标; 另外, 肥胖及其相关疾病的发生与发展并非单一因素作用的结果, 运用整体医学的观点去理解ADSCs与肥胖的关系是十分必要的。

参考文献 (References)

- Noel D, Caton D, Roche S, Bony C, Lehmann S, Casteilla L, et al. Cell specific differences between human adipose-derived and mesenchymal-stromal cells despite similar differentiation potentials. *Exp Cell Res* 2008; 314(7): 1575-84.
- Hsiao ST, Asgari A, Lokmic Z, Sinclair R, Dusting GJ, Lim SY,

- et al.* Comparative analysis of paracrine factor expression in human adult mesenchymal stem cells derived from bone marrow, adipose, and dermal tissue. *Stem Cells Dev* 2012; 21(12): 2189-203.
- 3 Casteilla L, Planat-Benard V, Laharrague P, Cousin B. Adipose-derived stromal cells: Their identity and uses in clinical trials, an update. *World J Stem Cells* 2011; 3(4): 25-33.
 - 4 Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D, *et al.* Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy* 2006; 8(4): 315-7.
 - 5 Corselli M, Chen CW, Crisan M, Lazzari L, Peault B. Perivascular ancestors of adult multipotent stem cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30(6): 1104-9.
 - 6 Tallone T, Realini C, Bohmler A, Kornfeld C, Vassalli G, Mocchetti T, *et al.* Adult human adipose tissue contains several types of multipotent cells. *J Cardiovasc Transl Res* 2011; 4(2): 200-10.
 - 7 Zimmerlin L, Donnenberg VS, Pfeifer ME, Meyer EM, Péault B, Rubin JP, *et al.* Stromal vascular progenitors in adult human adipose tissue. *Cytometry A* 2010; 77(1): 22-30.
 - 8 Maumus M, Peyrafitte JA, D'Angelo R, Fournier-Wirth C, Bouloumie A, Casteilla L, *et al.* Native human adipose stromal cells: Localization, morphology and phenotype. *Int J Obes (Lond)* 2011; 35(9): 1141-53.
 - 9 Diaz-Florez L, Gutiérrez R, Madrid JF, Varela H, Valladares F, Acosta E, *et al.* Perycytes. Morphofunction, interactions, pathology in a quiescent and activated mesenchymal cell niche. *Histol Histopathol* 2009; 24(7): 909-69.
 - 10 Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, *et al.* Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 1999; 284(5411): 143-7.
 - 11 Kim JH, Jung M, Kim HS, Kim YM, Choi EH. Adipose-derived stem cells as a new therapeutic modality for ageing skin. *Exp Dermatol* 2011; 20(5): 383-7.
 - 12 Furness SG, McNagny K. Beyond mere markers: Functions for CD34 family of sialomucins in hematopoiesis. *Immunol Res* 2006; 34(1): 13-32.
 - 13 da Silva Meirelles L, Chagastelles PC, Nardi NB. Mesenchymal stem cells reside in virtually all post-natal organs and tissues. *J Cell Sci* 2006; 119(Pt 11): 2204-13.
 - 14 Stolzing A, Bauer E, Scutt A. Suspension cultures of bone marrow derived mesenchymal stem cells: Effects of donor age and glucose level. *Stem Cells Dev* 2012; 21(14): 2718-23.
 - 15 Rochefort GY, Delorme B, Lopez A, Herault O, Bonnet P, Charbord P, *et al.* Multipotential mesenchymal stem cells are mobilized into peripheral blood by hypoxia. *Stem Cells* 2006; 24(10): 2202-8.
 - 16 Lin Y, Luo E, Chen X, Liu L, Qiao J, Yan Z, *et al.* Molecular and cellular characterization during chondrogenic differentiation of adipose tissue-derived stromal cells *in vitro* and cartilage formation *in vivo*. *J Cell Mol Med* 2005; 9(4): 929-39.
 - 17 Romanov YA, Darevskaya AN, Merzlikina NV, Buravkova LB. Mesenchymal stem cells from human bone marrow and adipose tissue: Isolation, characterization, and differentiation potentialities. *Bull Exp Biol Med* 2005; 140(1): 138-43.
 - 18 Vindigni V, Giatsidis G, Reho F, Venezia E, Mammana M, Franco B. Adipose derived stem cells: Current state of the art and prospective role in regenerative medicine and tissue engineering. *Regenerative Medicine and Tissue Engineering*, ISBN: 978-953-51-1108-5, 2013, 8.
 - 19 Kronsteiner B, Wolbank S, Pererbauer A, Hackl C, Redl H, van Griensven M, *et al.* Human mesenchymal stem cells from adipose tissue and amnion influence T-cells depending on stimulation method and presence of other immune cells. *Stem Cells Dev* 2011; 20(12): 2115-26.
 - 20 Peng W, Gao T, Yang ZL, Zhang SC, Ren ML, Wang ZG, *et al.* Adipose-derived stem cells induced dendritic cells tolerance and inhibit Th1 polarization. *Cell Immunol* 2012; 278(1-2): 152-7.
 - 21 Larocca RA, Moraes-Vieira PM, Bassi EJ, Semedo P, de Almeida DC, da Silva MB, *et al.* Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells increase skin allograft survival and inhibit Th-17 immune response. *PLoS One* 2013; 8(10): e76396.
 - 22 Kuo YR, Chen CC, Goto S, Lee IT, Huang CW, Tsai CC, *et al.* Modulation of immune response and T-Cell regulation by donor adipose-derived stem cells in a rodent hind-limb allotransplant model. *Plast Reconstr Surg* 2011; 128(6): 661e-72e.
 - 23 Skiles ML, Sahai S, Rucker L, Blanchette JO. Use of culture geometry to control hypoxia-induced vascular endothelial growth factor secretion from adipose-derived stem cells: Optimizing a cell-based approach to drive vascular growth. *Tissue Eng Part A* 2013; 19(21/22): 2330-8.
 - 24 Razavi S, Razavi MR, Kheirollahi-Kouhestani M, Mardani M, Mostafavi FS. Co-culture with neurotrophic factor secreting cells induced from adipose-derived stem cells: Promotes neurogenic differentiation. *Biochem Biophys Res Commun* 2013; 440(3): 381-7.
 - 25 Qiu X, Villalta J, Ferretti L, Fandel TM, Albersen M, Lin G, *et al.* Effects of intravenous injection of adipose-derived stem cells in a rat model of radiation therapy-induced erectile dysfunction. *J Sex Med* 2012; 9(7): 1834-41.
 - 26 Tesaro M, Cardillo C. Obesity, blood vessels and metabolic syndrome. *Acta Physiol (Oxf)* 2011; 203(1): 279-86.
 - 27 Ferris WF, Crowther NJ. Once fat was fat and that was that: Our changing perspectives on adipose tissue. *Cardiovasc J Afr* 2011; 22(3): 147-54.
 - 28 Newbold RR. Impact of environmental endocrine disrupting chemicals on the development of obesity. *Hormones (Athens)* 2010; 9(3): 206-17.
 - 29 Casals-Casas C, Desvergne B. Endocrine disruptors: from endocrine to metabolic disruption. *Annu Rev Physiol* 2011; 73: 135-62.
 - 30 Newbold RR, Padilla-Banks E, Jefferson WN. Environmental estrogens and obesity. *Mol Cell Endocrinol* 2009; 304(1/2): 84-9.
 - 31 Rubin BS, Murray MK, Damassa DA, King JC, Soto AM. Perinatal exposure to low doses of bisphenol A affects body weight, patterns of estrous cyclicity, and plasma lh levels. *Environ Health Perspect* 2001; 109(7): 675-80.
 - 32 Larsen TM, Toubro S, Astrup A. Ppargamma agonists in the treatment of type ii diabetes: Is increased fatness commensurate with long-term efficacy? *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27(2): 147-61.
 - 33 Rubenstrunk A, Hanf R, Hum DW, Fruchart JC, Staels B. Safety issues and prospects for future generations of ppar modulators. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1771(8): 1065-81.
 - 34 Kirchner S, Kieu T, Chow C, Casey S, Blumberg B. Prenatal exposure to the environmental obesogen tributyltin predisposes

- multipotent stem cells to become adipocytes. *Mol Endocrinol* 2010; 24(3): 526-39.
- 35 Janesick A, Blumberg B. Endocrine disrupting chemicals and the developmental programming of adipogenesis and obesity. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2011; 93(1): 34-50.
- 36 Wu CL, Diekmann BO, Jain D, Guilak F. Diet-induced obesity alters the differentiation potential of stem cells isolated from bone marrow, adipose tissue and infrapatellar fat pad: the effects of free fatty acids. *Int J Obes (Lond)* 2013; 37(8): 1079-87.
- 37 Lamontagne V, El Akoum S, Cloutier I, Tanguay JF. High-fat diets-induced metabolic alterations alter the differentiation potential of adipose tissue-derived stem cells. *OJEMD* 2013; 3(3): 197-207.
- 38 Frazier TP, Gimble JM, Devay JW, Tucker HA, Chiu ES, Rowan BG. Body mass index affects proliferation and osteogenic differentiation of human subcutaneous adipose tissue-derived stem cells. *BMC Cell Biol* 2013; 14: 34.
- 39 Zimmerlin L, Donnenberg VS, Rubin JP, Donnenberg AD. Mesenchymal markers on human adipose stem/progenitor cells. *Cytometry A* 2013; 83(1): 134-40.
- 40 Roldan M, Macias-Gonzalez M, Garcia R, Tinahones FJ, Martin M. Obesity short-circuits stemness gene network in human adipose multipotent stem cells. *FASEB J* 2011; 25(12): 4111-26.
- 41 San Martin N, Galvez BG. A new paradigm for the understanding of obesity: the role of stem cells. *Arch Physiol Biochem* 2011; 117(3): 188-94.
- 42 Bengestrate L, Virtue S, Campbell M, Vidal-Puig A, Hadaschik D, Hahn P, *et al.* Genome-wide profiling of microRNAs in adipose mesenchymal stem cell differentiation and mouse models of obesity. *PLoS One* 2011; 6(6): e21305.
- 43 Fontaine C, Cousin W, Plaisant M, Dani C, Peraldi P. Hedgehog signaling alters adipocyte maturation of human mesenchymal stem cells. *Stem Cells* 2008; 26(4): 1037-46.
- 44 Zhou HR, Kim EK, Kim H, Claycombe KJ. Obesity-associated mouse adipose stem cell secretion of monocyte chemoattractant protein-1. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 293(5): E1153-8.
- 45 Onate B, Vilahur G, Camino-Lopez S, Diez-Caballero A, Ballesta-Lopez C, Ybarra J. Stem cells isolated from adipose tissue of obese patients show changes in their transcriptomic profile that indicate loss in stemcellness and increased commitment to an adipocyte-like phenotype. *BMC Genomics* 2013; 14: 625.
- 46 Strong AL, Semon JA, Strong TA, Santoke TT, Zhang S, McFerrin HE, *et al.* Obesity-associated dysregulation of calpastatin and MMP-15 in adipose-derived stromal cells results in their enhanced invasion. *Stem Cells* 2012; 30(12): 2774-83.