

CIÊNCIAS BIOLÓGICAS: ATUALIZAÇÃO DE ÁREA

JANEIRO E
FEVEREIRO
DE 2023



CIÊNCIAS BIOLÓGICAS



LIVROS ACADÊMICOS
NÚCLEO DO CONHECIMENTO

<https://www.nucleodoconhecimento.com.br/livros/ciencias-biologicas/ciencias-biologicas-jan-fev-2023>

DOI: 10.32749/nucleodoconhecimento.com.br/livros/1603

C569c

Ciências Biológicas: Atualização de Área - janeiro e fevereiro de 2023 [recurso eletrônico] / Organizadores Carla Viana Dendasck, [et al.]. – 1.ed. -- São Paulo: CPDT, 2023.

Vários autores

Formato: ePUB

Inclui bibliografia

ISBN: 978-65-996464-9-2

1. Ciências Biológicas 2. Atualização de Área 3. I. Dendasck, Carla Viana.

CDD: 570

CDU: 57

<https://www.nucleodoconhecimento.com.br/livros/ciencias-biologicas/ciencias-biologicas-jan-fev-2023>

DOI: 10.32749/nucleodoconhecimento.com.br/livros/2041

EDITORIAL

Diretor-Presidente

Profa. Dra. Carla Viana Dendasck

Organizadores

Carla Viana Dendasck

Anísio Francisco Soares

Claudio Alberto Gellis de Mattos Dias

Josué Ribeiro da Silva Nunes

Mesa Editorial

Alvaro Julio Pereira

Universidade Estadual do Ceará – UECE

Anísio Francisco Soares

Universidade Federal Rural de Pernambuco – UFRPE

<https://www.nucleodoconhecimento.com.br/livros/ciencias-biologicas/ciencias-biologicas-jan-fev-2023>

DOI: 10.32749/nucleodoconhecimento.com.br/livros/2046

Antônio Pereira Junior

Universidade do Estado do Pará

Argemiro Midones Bastos

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Amapá –
IFAP

Claudio Alberto Gellis de Mattos Dias

Instituto Federal do Amapá – IFAP

Eliane Silva e Silva

Fundação Centro de Hemoterapia e Hematologia do Estado do Pará –
Hemopa e Secretaria de Educação do Estado do Pará – SEDUC/PA

Enrico Jardim Clemente Santos

CELLTROVET

Fernanda Ribeiro Martins

Faculdade UNIS São Lourenço mantida pela Fundação de Ensino e
Pesquisa do Sul de Minas

<https://www.nucleodoconhecimento.com.br/livros/ciencias-biologicas/ciencias-biologicas-jan-fev-2023>

DOI: 10.32749/nucleodoconhecimento.com.br/livros/2046

Fernando Luiz Kliesse Salgado

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Izael Oliveira Silva

Centro Educacional Pesquisa Robótica e Inovação-CEPRI/SEMED de São Miguel dos Campos/AL; Secretaria Estadual de Educação de Alagoas SEDUC/AL 2º GERE

Josue Ribeiro da Silva Nunes

Universidade do Estado de Mato Grosso – UNEMAT

Ligiana Lourenco de Souza

Universidade Federal Rural da Amazônia – UFRA

Luiza Rayanna Amorim de Lima

Universidade de Pernambuco

<https://www.nucleodoconhecimento.com.br/livros/ciencias-biologicas/ciencias-biologicas-jan-fev-2023>

DOI: 10.32749/nucleodoconhecimento.com.br/livros/2046

Marina de Oliveira Cardoso Macedo

Instituto Federal de Educação Ciência e Tecnologia. Programa de Engenharia de Materiais – Teresina e Universidade Estadual do Maranhão – Anexo de Saúde – Caxias -MA

Mário Cézar de Oliveira

Universidade Federal de Uberlândia

Michell Pedruzzi Mendes Araujo

Universidade Federal de Goiás

Milena Gaion Malosso

Universidade Federal do Amazonas – UFAM

Patrick Rodrigues Fleury Cabral

Universidade de Cuiabá – UNIC

<https://www.nucleodoconhecimento.com.br/livros/ciencias-biologicas/ciencias-biologicas-jan-fev-2023>

DOI: 10.32749/nucleodoconhecimento.com.br/livros/2046

Rene Seabra Oliezer

Universidade de São Paulo

Sabryna Brito Oliveira

Universidade Federal de Minas Gerais

Assistentes

Sara Stefanie de Oliveira

Josué Ribeiro da Silva Nunes

Ayla Beatriz Viana Lino Dendasck

<https://www.nucleodoconhecimento.com.br/livros/ciencias-biologicas/ciencias-biologicas-jan-fev-2023>

DOI: 10.32749/nucleodoconhecimento.com.br/livros/2046

SUMÁRIO

1. NÍVEL ATUAL DO CONHECIMENTO E DESENVOLVIMENTO DA BIOTECNOLOGIA NO BRASIL

*Milena Gaion Malosso
Edilson Pinto Barbosa*

2. ENTENDENDO O PARADIGMA DO COMPORTAMENTO E FUNÇÃO DAS CÉLULAS-TRONCO EM MICROGRAVIDADE

*Adriana Schapochnik
Karina Alexandra Batista da Silva Freitas
Karina Jullienne de Oliveira Souza
Rosimeire Fernandes da Matta
Sandra Batista da Costa
Rosane de Fátima Zanirato Lizarelli*

3. TOXOPLASMOSE: ASPECTOS BIOLÓGICOS E IMUNOLÓGICOS

*Mário César de Oliveira
Loyane Bertagnolli Coutinho*

4. GUILDA TRÓFICO DE AVES EM CAJUEIRO (*Anacardium occidentale*) E MAMOEIRO (*Carica papaya*) NA FAZENDA SERRA GRACIOSA, DISTRITO DE EM CARUMBÉ, DISTRITO DE ACORIZAL – MT MATO GROSSO BRASIL

*Josué Ribeiro Da Silva Nunes
Bruna Alencar Gonçalves
Nelson Antunes De Moura
Nasson Delgado de Arruda
Patrick Rodrigues Fleury Cabral*

<https://www.nucleodoconhecimento.com.br/livros/ciencias-biologicas/ciencias-biologicas-jan-fev-2023>

DOI: 10.32749/nucleodoconhecimento.com.br/livros/2048

APRESENTAÇÃO

Nós temos o prazer de apresentar a série de atualizações sobre as diferentes áreas de conhecimento e se alegra por esse feito. O conhecimento não para de crescer e avançar, e entendendo o desafio e a necessidade de tornar público e acessível para a sociedade em geral foi criada a série de “Atualizações”.

Pode-se afirmar que dentre as diferentes áreas do conhecimento as Ciências Biológicas estão entre aquelas que mais avançam dentro de suas diferentes divisões. Compreender e pesquisar: microbiologia, biologia celular, genética, botânica, vertebrados, ecologia, fisiologia vegetal e animal, anatomia vegetal e animal e invertebrados, entre outros, é um trabalho árduo, mas que é realizado com muito entusiasmo.

Sendo assim, apresentamos este E-book com capítulos que evidenciam as atualizações nesta área do conhecimento e escritos de forma que podem ser compreendidos pela população em geral.

Assim apresentamos a área de ciências Biológicas nesse volume contemplando assuntos de Biotecnologia, Imunologia, Células Tronco, Zoologia, Avifauna, Interação ave-planta.

Desejamos que todos possam acessar, ler e divulgar o conteúdo aqui compartilhado, sejam bem-vindos e bem-vindas ao mundo do conhecimento das Ciências Biológicas, fiquem à vontade.

Prof. Dr. Josué Ribeiro da Silva Nunes

DOI: 10.32749/nucleodoconhecimento.com.br/livros/2050

<https://www.nucleodoconhecimento.com.br/livros/ciencias-biologicas/ciencias-biologicas-jan-fev-2023>

DOI: 10.32749/nucleodoconhecimento.com.br/livros/2050

2. ENTENDENDO O PARADIGMA DO COMPORTAMENTO E FUNÇÃO DAS CÉLULAS-TRONCO EM MICROGRAVIDADE

Enrico Jardim Clemente Santos ¹

DOI: 10.32749/nucleodoconhecimento.com.br/livros/1677

INTRODUÇÃO

O constante desenvolvimento tecnológico vem ampliando significativamente as perspectivas da humanidade em diferentes áreas do conhecimento. Dentre estas temos a necessidade de nos tornarmos uma raça espacial, de forma que possamos explorar e estabelecer nossa presença em outras luas e planetas, o que tende a resultar na implementação do turismo espacial, por meio de diversos voos tripulados. Entretanto, a fim de alcançar esses objetivos, a vida terrestre precisa superar desafios associados a ambientes que diferem daquelas encontradas na Terra, os quais tendem a ser estressantes para o organismo como a microgravidade (aproximadamente $1 \times 10^{-6} g$), falta de uma atmosfera, mudanças de fluidos, ausência de um campo geomagnético que deflete partículas carregadas, radiação cósmica galáctica (além do Cinturão de Van Allen da Terra), privação de sono e alteração dos ritmos circadianos.

Estudos vêm demonstrando que uma longa permanência no espaço pode ter um impacto significativo no organismo, resultando em problemas de saúde como desregulação do sistema imunológico,

atrofia muscular, perda óssea devido a um aumento da atividade de reabsorção óssea, problemas cardíacos, motilidade gastrointestinal reduzida, prejuízo no processo de cicatrização de feridas e fraturas ósseas, entre outros (KIRCHEN , 1995; SONNENFELD, 2003; RADEK, 2008; TRAPPE, 2009; SMITH, 2014; BLOOMFIELD, 2016; HUGHSON, 2018). A longo prazo a microgravidade tende a atuar nas células-tronco adulto tecido específicas, de forma a afetar os processos de proliferação e diferenciação influenciando diretamente no mecanismo contínuo de regeneração tecidual.

Atualmente as células-tronco são divididas em três tipos distintos os quais são denominados de células-tronco embrionárias (CTEs) isoladas a partir da massa celular interna do blastocisto, células-tronco pluripotentes induzidas (CTPIs) células adultas modificadas geneticamente de forma adquirirem as características das CTEs e as células-tronco adultas (CTAs) isoladas a partir de tecidos maduros como gordura, músculo, medula óssea, polpa dentária, entre outros. As CTAs ainda podem ser subdivididas em células-tronco mesenquimais (CTMs) e células-tronco hematopoiéticas (CTHs).

As CTMs, por meio de seus processos de adesão, migração, proliferação e diferenciação, são de fundamental importância para a manutenção da homeostase do organismo o que torna o seu estudo, em condições de microgravidade, de fundamental importância para a exploração espacial (MAZINI, 2019; MATSUO, 2021; HERNANDEZ, 2021).

DESENVOLVIMENTO

O presente estudo caracteriza-se por ter sido realizado a partir de uma pesquisa bibliográfica de cunho exploratório e descritivo junto a bases científicas de dados indexadas nas bases Google Acadêmico, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-Americana do Caribe em Ciência da Saúde (LILACS) e Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE). Para a busca, foi realizado o recorte temporal de publicações entre os anos de 1990 a 2023, utilizando as seguintes palavras-chaves: células-tronco, microgravidade.

O ambiente espacial tende a ocasionar várias alterações fundamentais nos organismos vivos, especialmente devido à microgravidade. Como as missões espaciais são raras e caras, os estudos terrestres são de grande interesse. A possibilidade de simularmos, *in vitro*, um ambiente de microgravidade tem levado ao desenvolvimento de pesquisas que podem resultar na compreensão dos efeitos da microgravidade em sistemas vivos, eliminando os desafios inerentes aos experimentos realizados durante o voo espacial.

As células-tronco são um dos tipos de células mais proeminentes, devido às suas capacidades de autorrenovação e diferenciação. A pesquisa sobre células-tronco sob microgravidade simulada gerou muitas descobertas importantes, esclarecendo o impacto da microgravidade nos processos moleculares e celulares. Técnicas de simulação, incluindo clinostato, máquina de

posicionamento aleatório, vaso de parede rotativa e sistemas baseados em levitação magnética melhoraram nosso conhecimento sobre os efeitos da microgravidade na morfologia, migração, proliferação e diferenciação de células-tronco. O esclarecimento dos mecanismos subjacentes a tais mudanças oferece um potencial empolgante para várias aplicações, como a identificação de supostos alvos terapêuticos para modular a função das células-tronco e da medicina regenerativa baseada nas células-tronco.

As CTMs podem ser encontradas na maioria dos tecidos e órgãos pós-natais, sendo a medula óssea e o tecido adiposo, as fontes mais utilizadas nos estudos de microgravidade, devido ao processo de obtenção ser menos invasivo. As CTMs se caracterizam por serem células indiferenciadas, fusiformes, longas e achatadas, apresentando uma morfologia fibroblastóide, habilidade de se aderir a superfícies poliméricas, elevado potencial de proliferação, capacidade de se diferenciar em linhagens osteogênica, condrogênica e adipogênicas. Aproximadamente 95% das CTMs devem expressar os marcadores de superfície CD105, CD73 e CD90 assim como menos de 2% devem expressar CD14, CD19, CD34, CD45 e HLA-DR (DOMINICI, 2006). Em função das CTMs estarem situadas em nichos presentes nos tecidos, sendo responsáveis pela reposição celular, alterações resultantes da exposição à microgravidade poderão ter ramificações significativas para várias linhagens celulares em todo o corpo.

Com o avanço da medicina novas perspectivas terapêuticas têm sido desenvolvidas. Dentre estas temos a terapia celular com

células-tronco por meio da qual diversos estudos clínicos vêm sendo desenvolvidos como lesão medular, infarto cerebral, osteoartrite, insuficiência cardíaca e artrite reumatoide, entre outras (WONG, 2013; PERIN, 2015; OH, 2016; SHICHINOHE, 2017; PARK, 2018). Para uma boa eficácia terapêutica a compreensão de fatores como fonte tecidual e o ambiente de cultura, fatores solúveis, estruturas físicas para o crescimento celular (scaffolds), estimulação elétrica, hipóxia e gravidade, são de fundamental importância (MATSUMOTO, 2013; COLLINS, 2014; LIN, 2017; TAJIMA, 2017; IMURA, 2017; OTSUKA, 2018).

Embora seja necessário compreendermos como a microgravidade afeta as estruturas celulares, anatômicas e fisiológicas dos indivíduos, os experimentos envolvendo a utilização da Estação Espacial Internacional apresentam custos significativos. Tal fato levou os pesquisadores a desenvolverem dispositivos que simulam um ambiente de microgravidade. O desenvolvimento destes resultou em uma melhor compreensão da ação da microgravidade em diferentes sistemas. Dentre os mecanismos criados temos o clinostato 1D, clinostato 3D, vaso de parede rotativa (RWV, Rotating Wall Vessel), Sistema de Cultivo de Células Rotativas (RCCS, Rotary Cell Culture System) e o dispositivo de controle de gravidade multidirecional “Gravite®” (HOSON, 1997; MIHAILOVA, 2006; BORST, 2009; IMURA, 2013).

Em um ambiente de microgravidade simulado, o efeito da microgravidade na morfologia é visto claramente devido às drásticas

alterações ocorridas no citoesqueleto das CTMs uma vez que estas passam a apresentar o citoesqueleto de actina interrompido, vinculina redistribuída e aumento da expressão de integrina $\alpha 2$. Os dados demonstram que o número de células que expressam a molécula de adesão celular vascular 1 (VCAM-1) foi aumentado o que sugere que a microgravidade pode causar uma alteração nos microfilamentos e a adesão de CTMs (GERSHOVICH, 2007).

Estudo realizado por Yuge e colaboradores acerca do potencial de proliferação das CTMs, em condições de microgravidade simuladas *in vitro*, demonstrou um aumento significativo das características proliferativas, aproximadamente treze vezes em uma semana, em comparação ao grupo controle cultivado em condições normais de gravidade terrestre (normal), o qual apresentou um crescimento de quatro vezes em uma semana. A análise dos telômeros demonstrou que o comprimento permaneceu equivalente em ambos os grupos experimentais (YUGE, 2006).

Diversos estudos vêm sendo desenvolvidos em microgravidade com fins terapêuticos. Monticone e colaboradores demonstraram que sob o efeito da microgravidade genes relacionados a vários processos de desenvolvimento neural, morfogênese de neurônios, transmissão de impulsos nervosos e sinapse podem ter suas características celulares alteradas. Tal fato abre a possibilidade de se utilizar CTMs cultivadas sob microgravidade no tratamento de doenças que acometem o sistema nervoso central (MONTICONE, 2010). Achados equivalentes forma obtidos por Otsuka e

colaboradores que demonstraram que culturas de CTMs mantidas em um ambiente simulado de microgravidade apresentam maior expressão de genes envolvidos em efeitos neuroprotetores (anti-inflamatórios e anti-apoptose), fator de crescimento de hepatócitos e fator de crescimento transformador beta, assim como maiores efeitos neuroprotetores *in vitro* e *in vivo*, do que as CTMs cultivadas no ambiente de gravidade terrestre. Estes resultados sugerem uma nova estratégia visando o tratamento de doenças do sistema nervoso central (OTSUKA, 2018). Pesquisas realizadas pelas equipes de Yuge e Mitsuahara, utilizando como modelo a lesão medular e lesão cerebral traumática respectivamente, também demonstram o potencial terapêutico das CTMs quando cultivadas em um ambiente de microgravidade simulada (YUGE, 2011; MITSUHARA, 2013).

Dados obtidos por Hagiwara e colaboradores relataram que o cultivo inicial das células progenitoras endoteliais (CPEs), realizado sob condições de microgravidade, seguido por um ambiente de gravidade terrestre, apresentaram um aumento significativo nas taxas de expansão assim como no potencial angiogênico. Resultados equivalentes foram obtidos com células mononucleares CD34⁺ quando comparadas às cultivadas em ambiente terrestre. Estes resultados demonstram que o cultivo celular em microgravidade pode ser uma ferramenta valiosa para a vasculogênese terapêutica e regeneração tecidual (HAGIWARA, 2018).

Em estudo realizado por Yanping e colaboradores foi relatado que células-tronco da polpa dentária humana

(CTPDHs) cultivadas em condições de dinâmica tridimensional de microgravidade (SMG-3D, *Dynamic three-dimensional simulated microgravity*), em presença de meio osteogênico, melhorou significativamente a proliferação e diferenciação odontogênica das CTPDHs otimizando o seu metabolismo e microambiente. Estes resultados demonstraram que o cultivo em condições microgravidade simulada pode contribuir para a regeneração do tecido dentário, favorecendo assim a engenharia dentária. (YANPING, 2017).

CONCLUSÕES

As pesquisas relacionadas a células-tronco sob microgravidade simulada vêm exercendo um impacto significativo em nossos conhecimentos acerca de seus efeitos na morfologia, migração, proliferação e diferenciação de células-tronco. Recentemente a NASA criou a intitulada “*Microgravity Expanded Stem Cells*”, uma iniciativa que visa investigar a possibilidade de cultivar células-tronco humanas a bordo da Estação Espacial Internacional (ISS, *International Space Station*), para uso em ensaios clínicos, objetivando avaliar sua aplicação no tratamento de diferentes patologias. Com base nestes conhecimentos uma nova perspectiva terapêutica para diversas doenças pode estar se abrindo. Desta forma o uso de condições de microgravidade pode contribuir para o desenvolvimento da medicina regenerativa por meio da utilização das células-tronco.

INFORMAÇÕES SOBRE OS AUTORES

¹ Enrico Jardim Clemente Santos

Doutor. ORCID. <https://orcid.org/0000-0003-0869-3342>. Currículo lattes: <http://lattes.cnpq.br/3625817369504094>.

REFERÊNCIAS

BORST, AG et. al. Technology and developments for the random positioning machine. **RPM. Microgravity Science Technology**, 21:287, 2009.

COLLINS, Erin et al. Differential efficacy of human mesenchymal stem cells based on source of origin. **Journal of immunology (Baltimore, Md.: 1950)** vol. 193,9: 4381-90, 2014.

DOMINICI, Massimo et. al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. **Cytotherapy**, 8, 315–7, 2006.

BLOOMFIELD, AS et. al. Microgravity Stress: Bone and Connective Tissue. **Compr Physiol**, 6(2):645-86, 2016.

GERSHOVICH, J. G. et. al. Morphofunctional status and osteogenic differentiation potential of human mesenchymal stromal precursor cells during in vitro modeling of microgravity effects. **Bulletin of experimental biology and medicine**, vol. 144, no. 4, pp. 608–613, 2007.

HAGIWARA, Hiroko et al. Effectiveness of endothelial progenitor cell culture under microgravity for improved angiogenic potential. **Scientific reports**, vol. 8,1 14239, 2018.

HERNANDEZ, SJ et. al. Cooperation of cell adhesion and autophagy in the brain: Functional roles in development and neurodegenerative disease. **Matrix Biol Plus**, 12:100089, 2021.

HOSON, T et al. Evaluation of the three-dimensional clinostat as a simulator of weightlessness. **Planta** vol. 203 Suppl (1997): S187-97, 1997.

HUGHSON, RL et. al. Heart in space: effect of the extraterrestrial environment on the cardiovascular system. **Nat Rev Cardiol**, 15(3):167-180, 2018.

IMURA, Takeshi et al. Interactive effects of cell therapy and rehabilitation realize the full potential of neurogenesis in brain injury model. **Neuroscience letters**, vol. 555: 73-8, 2013.

IMURA, Takeshi et. al. Hypoxic preconditioning increases the neuroprotective effects of mesenchymal stem cells in a rat model of spinal cord injury. **Journal Stem Cell Research Therapy**, 7:375, 2017.

KIRCHEN, ME, et. al. Effects of microgravity on bone healing in a rat fibular osteotomy model. **Clinical orthopaedics and related research**, (318):231-42, 1995.

LIN, Tzuhua et al. Preconditioning of murine mesenchymal stem cells synergistically enhanced immunomodulation and osteogenesis. **Stem cell research & therapy**, vol. 8,1 277, 2017.

MATSUMOTO, Masaya et al. Electrical stimulation enhances neurogenin2 expression through β -catenin signaling pathway of mouse bone marrow stromal cells and intensifies the effect of cell transplantation on brain injury. **Neuroscience letters**, vol. 533:71-6, 2013.

MATSUO, Y et. al. Isolation of adipose tissue-derived stem cells by direct membrane migration and expansion for clinical application. **Hum Cell**, 34(3):819-824, 2021.

MAZINI, L et. al. Regenerative Capacity of Adipose Derived Stem Cells (ADSCs), Comparison with Mesenchymal Stem Cells (MSCs). **International Journal Molecular Science**, 20(10):2523, 2019.

MIHAILOVA, Mina et. al. Process simulation in a mechatronic bioreactor device with speed-regulated motors for growing of three-dimensional cell cultures. **Annals of the New York Academy of Sciences**, 1091:470–489, 2006.

MITSUHARA, Takafumi et al. Simulated microgravity facilitates cell migration and neuroprotection after bone marrow stromal cell transplantation in spinal cord injury. **Stem cell research & therapy**, vol. 4,2 35, 2013.

MONTICONE, Massimiliano et al. Activation of nervous system development genes in bone marrow derived mesenchymal stem cells following spaceflight exposure. **Journal of cellular biochemistry**, vol. 111,2:442-52, 2010.

OH, Sun Kyu et al. A Phase III Clinical Trial Showing Limited Efficacy of Autologous Mesenchymal Stem Cell Therapy for Spinal Cord Injury. **Neurosurgery** vol. 78, 3: 436-47; discussion 447, 2016.

OTSUKA, Takashi et al. Simulated Microgravity Culture Enhances the Neuroprotective Effects of Human Cranial Bone-Derived Mesenchymal Stem Cells in Traumatic Brain Injury. **Stem cells and development**, vol. 27,18:1287-1297, 2018.

PARK, Eun Hye et al. Intravenous Infusion of Umbilical Cord Blood-Derived Mesenchymal Stem Cells in Rheumatoid Arthritis: A Phase

Ia Clinical Trial. **Stem Cells Translational Medicine** vol. 7, 9: 636-642, 2018.

PERIN, Emerson C et al. “A Phase II Dose-Escalation Study of Allogeneic Mesenchymal Precursor Cells in Patients With Ischemic or Nonischemic Heart Failure.” **Circulation Research**, vol. 117, 6: 576-84, 2015.

RADEK, Katherine et. al. Mechanical unloading impairs keratinocyte migration and angiogenesis during cutaneous wound healing. **Journal of Applied Physiology**, 104(5):1295-303, 2008.

SHICHINOHE, Hideo et al. Research on advanced intervention using novel bone marrow stem cell (RAINBOW): a study protocol for a phase I, open-label, uncontrolled, dose-response trial of autologous bone marrow stromal cell transplantation in patients with acute ischemic stroke. **BMC Neurology** vol. 17,1 179, 2017.

SONNENFELD, G et. al. Effects of the space flight environment on the immune system. **Rev Environ Health**, 18(1):1-17, 2003.

SMITH, Scott M. et. al. Human adaptation to space flight: The role of nutrition. **National Aeronautics and Space Administration, Lyndon B. Johnson Space Center**, 2014.

TAJIMA, Shuhei et. al. Preparation of epithelial cell aggregates incorporating matrigel microspheres to enhance proliferation and differentiation of epithelial cells. **Regenerative therapy**, vol. 7 34-44, 2017.

TRAPPE, Scott et. al. Exercise in space: human skeletal muscle after 6 months aboard the International Space Station. **Journal of Applied Physiology**, 106(4):1159-68, 2009.

WONG, Keng Lin et al. Injectable cultured bone marrow-derived mesenchymal stem cells in varus knees with cartilage defects

undergoing high tibial osteotomy: a prospective, randomized controlled clinical trial with 2 years' follow-up. **Arthroscopy: the journal of arthroscopic & related surgery: official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association**, vol. 29,12: 2020-8, 2013.

YANPING, Li et al. Three-dimensional simulated microgravity culture improves the proliferation and odontogenic differentiation of dental pulp stem cell in PLGA scaffolds implanted in mice. *Molecular medicine reports*, vol. 15,2:873-878, 2017.

YUGE, Louis et. al. Microgravity potentiates stem cell proliferation while sustaining the capability of differentiation. **Stem Cells Development**, 15(6):921-9, 2006.

YUGE, Louis et al. Simulated microgravity maintains the undifferentiated state and enhances the neural repair potential of bone marrow stromal cells. **Stem cells and development**, vol. 20,5: 893-900, 2011.