



ISSN: 2230-9926

Available online at <http://www.journalijdr.com>

# IJDR

International Journal of Development Research

Vol. 12, Issue, 03, pp. 54936-54938, March, 2022

<https://doi.org/10.37118/ijdr.24223.03.2022>



RESEARCH ARTICLE

OPEN ACCESS

## THE USE OF MESENCHYMAL STEM CELLS, OBTAINED THROUGH THE RIGENERA® TECHNOLOGY, IN THE TREATMENT OF CHRONIC WOUNDS

Livia Maria Marques Pereira\*<sup>1</sup>; Anísio Francisco Soares<sup>2</sup>; Ismaela Maria Ferreira de Melo<sup>3</sup> and Mariza Brandão Palma<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Discente de graduação em Ciências Biológicas, Universidade Federal Rural de Pernambuco – UFRPE Rua Estrada do Passarinho, 828, CEP: 53170-110, Caixa D'água, Olinda/PE, Brasil; <sup>2</sup>PhD em Ciências Biológicas, Fisiologia, Professor Associado do Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal - DMFA; Programa de Pós-Graduação em Biociência Animal - PPGBA da Universidade Federal Rural de Pernambuco – UFRPE; <sup>3</sup>Doutora em Biociência Animal, Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal-DMFA, Universidade Federal Rural de Pernambuco – UFRPE, Rua Dom Manuel de Medeiros, s/n, CEP: 52.171-900, Dois Irmãos, Recife /PE, Brasil; <sup>4</sup>Doutora em Biociência Animal, professora do Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal – DMFA; Universidade Federal Rural de Pernambuco – UFRPE, Rua Dom Manuel de Medeiros, s/n, CEP: 52.171-900, Dois Irmãos, Recife /PE, Brasil

### ARTICLE INFO

#### Article History:

Received 02<sup>nd</sup> January, 2022  
Received in revised form  
11<sup>th</sup> January, 2022  
Accepted 23<sup>rd</sup> February, 2022  
Published online 30<sup>th</sup> March, 2022

#### Key Words:

Terapia celular; Regeneração;  
Cicatrização; Rigenera.

#### \*Corresponding author:

Anísio Francisco Soares

### ABSTRACT

The article aimed to highlight the effectiveness of the treatment of difficult-to-heal wounds mediated by mesenchymal stem cells (MSC) obtained through the Rigenera® protocol. Rigenera® technology is a system that allows cell disaggregation that, through mechanical force performed by a device called Rigeneracons, is able to obtain a micrograft containing cell subpopulations (including MSC) that can be used in various interventions. This system has the advantage of eliminating the laboratory steps of MSC preparation. Thus, this work is extremely important, especially for professionals in the medical clinic.

Copyright © 2022, Livia Maria Marques Pereira et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

**Citation:** Livia Maria Marques Pereira; Anísio Francisco Soares; Ismaela Maria Ferreira de Melo and Mariza Brandão Palma. "The use of mesenchymal stem cells, obtained through the rigenera® technology, in the treatment of chronic wounds", *International Journal of Development Research*, 12, (03), 54936-54938.

## INTRODUCTION

A cura de lesões teciduais de difícil cicatrização representa um grande desafio para a medicina. As complicações no reparo normal de tecidos resultam em feridas crônicas, o que compromete a qualidade de vida do paciente, além de contribuir substancialmente para problemas de saúde global. O desenvolvimento de intervenções novas e eficazes no tratamento de feridas crônicas continua sendo necessário e, para isso, novos eventos moleculares precisam ser pesquisados (GIACCONE et al. 2014); (JIMI et al. 2017); (GURTNER et al. 2008); (WONG et al. (2012). A cicatrização de feridas é um processo complexo e intrincado que envolve três estágios clássicos: (a) inflamação, (b) proliferação e (c) remodelação (GIACCONE et al. 2014); (GURTNER et al. 2008).

(a) Para evitar perda de sangue e fluidos e desencadear a fase de inflamação ocorre a coagulação e a hemostasia. Nesse

processo, as plaquetas lesionadas liberam seus grânulos alfa que contém fatores capazes de induzir a fase inflamatória. Em seguida, células imunológicas são recrutadas: os neutrófilos (realizam fagocitose eliminando partículas estranhas, incluindo bactérias), as células T (sustentam a inflamação e recrutam monócitos) e os macrófagos são ativados (também realizam fagocitose). Portanto, o papel da fase inflamatória é remover tecidos mortos e prevenir infecções antes de reconstruir a pele.

(b) A fase de proliferação ocorre entre 2 a 10 dias após a lesão e é caracterizada pela proliferação celular e migração de diferentes tipos celulares. Nesse estágio ocorre a angiogênese e o tecido de granulação é formado. Os fibroblastos são estimulados por macrófagos para produzir a matriz extracelular principalmente na forma de colágeno, que constitui a maior parte do tecido cicatricial maduro. Alguns se diferenciam em miofibroblastos e atuam na contração da ferida. A reepitelização acontece com a migração, proliferação

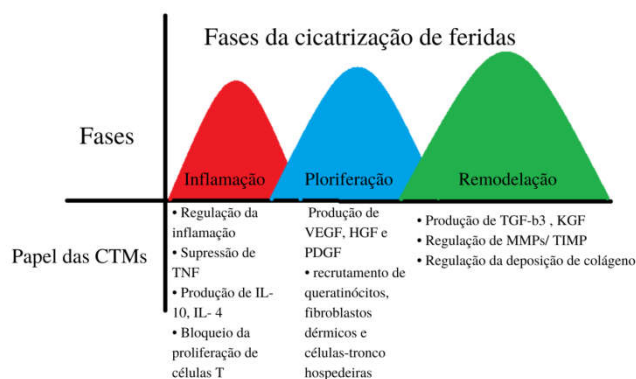
e amadurecimento dos queratinócitos restaurando a função de barreira epitelial;

- (c) A remodelação começa duas ou três semanas após a lesão e dura cerca de 1 ou 2 anos. Essa etapa é caracterizada pela redução dos processos e atividades anteriormente ativadas. A maioria das células endoteliais, macrófagos e miofibroblastos tornam-se desnecessárias e sofrem apoptose. Ocorrem também interações epitélio-mesenquimais que regulam a integridade da pele e ao longo de 6 a 12 meses a matriz extracelular é remodelada ativamente e o colágeno tipo 3 é substituído por colágeno tipo 1 (GURTNER et al. 2008); (RITTIÉ 2016).

Desde o início de 1800, os transplantes de células-tronco (CT) têm sido utilizados para mediar o tratamento de feridas através de enxertos que estimulam o processo de cicatrização. O enxerto fornece nova epiderme e suas CT para reepitelização (RITTIÉ 2016). As primeiras células que surgem no desenvolvimento de um novo organismo são as CT ainda completamente indiferenciadas, ou seja, têm plena capacidade de se especializarem em qualquer outro tipo celular. As cerca de 75 trilhões de células que constroem um corpo humano derivam das CT e também, à medida que o corpo humano cresce e envelhece, são elas que repõem os tecidos danificados ou enfermos. Graças a essa habilidade, atuam como um sistema reparador do corpo, fazendo a substituição de células ao longo de toda a vida do organismo (MARQUES 2017). As CT podem ser classificadas em totipotentes, pluripotentes, multipotentes, oligopotentes e unipotentes. As CT totipotentes são capazes de se dividir e se diferenciar em células de todo o organismo, incluindo o próprio embrião e anexos embrionários. Já as CT pluripotentes formam células de todas as camadas germinativas, mas não de estruturas extra-embrionárias, como a placenta. As CT oligopotentes e unipotentes são caracterizadas pelo potencial de se dividir repetidamente e por capacidade de diferenciação mais restrita, principalmente as CT unipotentes que podem apenas se diferenciar em um tipo celular (ZAKRZEWSKI et al 2019).

Já as CT multipotentes têm um menor espectro de diferenciação do que as CT pluripotentes, mas podem se especializar em células de linhagens celulares específicas. Como exemplo, pode-se citar as células-tronco mesenquimais (CTMs) que, como CT, são uma exceção porque atuam de forma pluripotente e podem se especializar nas células de qualquer camada germinativa (ZAKRZEWSKI et al 2019). O termo “células-tronco mesenquimais” foi proposto por Caplan em 1991 devido à sua capacidade de se diferenciar em mais de um tipo de célula que forma o tecido conjuntivo em muitos órgãos (ANDRZEJEWSKA et al. 2019). As CTMs estão presentes em tecidos e secreções dos indivíduos adultos, como tecido adiposo, sangue periférico, polpa dentária, ligamento amarelo, sangue menstrual, endométrio, leite materno, bem como tecidos fetais (líquido amniótico, membranas, vilosidades coriônicas, placenta, cordão umbilical, sangue do cordão umbilical (ANDRZEJEWSKA et al. 2019); (RICCIO et al. 2019). A condição para a identificação das CTMs é que as células obtidas *in vitro* sejam capazes de aderir ao plástico. No caso de células de origem humana devem estar presentes os marcadores CD73, CD90, antígenos de superfície CD105, já os marcadores CD45, CD34, CD14, CD11b, CD79a, ou CD19, ou antígenos de complexo de histocompatibilidade de classe II devem estar ausentes. Além disso, essas células devem ter a capacidade de se diferenciar em osteoblastos, adipócitos e condroblastos (ANDRZEJEWSKA et al. 2019). O importante papel das CTMs na cicatrização de feridas sugere que o uso tópico de CTMs constituem uma solução promissora para o tratamento de feridas de difícil cicatrização. Além da capacidade de diferenciação em diferentes tipos celulares (o que é útil para a regeneração), as CTMs regulam as respostas imunológicas e inflamatórias (MAXSON et al. 2012); (LV et al. 2017); (WONG et al. 2012). Elas têm a capacidade de regular a função da maioria das células envolvidas na resposta imune primária e adquirida através de seu efeito imunomodulador. Os efeitos do complemento na proliferação de células mononucleares do sangue periférico são inibidos, assim como ocorre o bloqueio da apoptose de neutrófilos nativos e ativados, o número de neutrófilos ligados às células endoteliais vasculares é reduzido e a mobilização dessas

células para a área da lesão é limitada (ANDRZEJEWSKA et al. 2019). As CTMs também podem ter um efeito reparador por meio da secreção de fatores parácrinos, como fatores de crescimento, citocinas e hormônios que afetam a migração, proliferação e sobrevivência das células circundantes (SPEES et al. 2016); (ANDRZEJEWSKA et al. 2019); (MAXSON et al. 2012). A sinalização parácrina por CTMs é provavelmente o mecanismo primário para os efeitos benéficos dessas células em feridas, isto é, reduzir a inflamação, promover a angiogênese e induzir a migração e proliferação celulares (MAXSON et al. 2012). Fatores de crescimento são uma classe de polipeptídeos que regulam a migração celular, proliferação, diferenciação e síntese de matriz extracelular. São secretados pelas CTMs e outras células presentes no tecido cicatricial e desempenham papel importante na migração dessas células (GIACCONE et al. 2014). A distribuição desses fatores na ferida varia de forma temporal a depender da fase de cicatrização na qual a ferida se encontra (Figura 1).



**Figura 1. Papel das CTMs em cada fase do processo de cicatrização de feridas (MAXSON et al. 2012). Fator de crescimento de hepatócitos (HGF); interleucina (L); fator de crescimento de queratinócitos (KGF); metaloproteinase (MMP) de matriz; fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF); fator transformador de crescimento (TGF); inibidor de tecido de metaloproteinases (TIMP); fator de necrose tumoral (TNF); fator de crescimento endotelial vascular (VEGF)**

Atualmente, a terapia com CT tem sido testada em ensaios pré-clínicos e clínicos em vários campos diferentes com bons resultados (TSAI et al. 2018). As CT de dentes deciduos humanos esfoliados acelerou a cicatrização de feridas em ratos diabéticos, por exemplo (LV et al. 2017). Entretanto, a obtenção e o processamento de CTMs envolve etapas enzimáticas necessárias ao cultivo celular que podem ativar nas mesmas a capacidade de formar tumores. Para tanto, o uso de um novo equipamento denominado Rigenera®, desenvolvido na Itália em 2013, tem demonstrado resultados promissores como metodologia de obtenção de CTM para a regeneração tecidual. O sistema Rigenera® é um desagregador celular que, por meio de uma força mecânica realizada por um dispositivo denominado Rigeneracons, é capaz de desagregar tecidos, filtrar e selecionar uma subpopulação de células medindo 50µm (microns). A partir dessa filtração são formados micro enxertos autólogos que contém as CTMs e podem ser utilizados sem manipulação laboratorial, de maneira segura e fácil para o tratamento de lesões (ANDRZEJEWSKA et al. 2019); (GIACCONE et al. 2014). Os microenxertos obtidos a partir do Rigenera® têm sido aplicados em diferentes áreas clínicas e os resultados obtidos são apontados como promissores. Após uso dos microenxertos, foram observadas áreas de formação óssea e tecido mesenquimal ativado em lesões ósseas na calvária de ratos (LIMA et al. (2021). Reparo osteocondral foi verificado em lesões de ratos com o uso de microenxerto de cartilagem autóloga intra-articular (DESANDO et al. 2021). A aparência e a textura de cicatrizes decorrentes de queimaduras e traumas causados por tratamento com laser de CO2 apresentou melhora após a utilização dos microenxertos (SVOLACCHIA et al. 2016). A regeneração óssea também mostrou-se mais rápida quando comparada a regeneração em pacientes tratados com biomateriais (BAENA et al. 2017). Feridas traumáticas de membros inferiores e superiores com perda de pele e outros tecidos moles cicatrizaram completamente após sua utilização (RICCIO et al.

2019). Ademais, a cicatrização de cartilagens Ceccarelli et al. (2017) e feridas crônicas de difícil cicatrização mostrou-se mais eficiente após o emprego dos microenxertos até mesmo em pacientes com comorbidades (ANDREONE & HOLLANDER 2020); (GIACCONE et al. 2014); (MARCARELLI et al. 2017). Já em feridas agudas pós-cirúrgicas de tecidos moles, o Rigenera® não mostrou interferência positiva no processo cicatricial. Características da ferida como, intensidade da inflamação, carga bacteriana, matriz deficiente e/ou vascularização insuficiente podem interferir na eficácia do microenxerto. A idade avançada dos pacientes parece influenciar no desempenho dos microenxertos, uma vez que o potencial regenerativo das CT é reduzido com o avançar da idade (GRAZIANO et al. 2019), bem como a ausência de estímulos para induzir a ação regenerativa da subpopulação de células-tronco contidas nos microenxertos. Uma analogia útil é o paradigma “semente *versus* solo”, no qual as sementes (células-tronco) só prosperarão no ambiente químico e físico adequado do solo (leito da ferida) (WONG et al. 2012).

**Agradecimentos:** A Universidade Federal Rural de Pernambuco que proporcionou todo apoio durante o desenvolvimento deste trabalho.

## REFERÊNCIAS

- Andreone, A. e Hollander, A.; (2020). A case report on the effect of micrografting in the healing of chronic and complex burn wounds. Disponível online em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32211214/>.
- Andrzejewska, A. Lukomska, B. e Janowski, M.; (2019). Concise Review: Mesenchymal Stem Cells: From Roots to Boost. Disponível online em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30977255/>.
- Baena, R.R.; D'Aquino, R.; Graziano, A.; Trovato, L.; Aloise, A.C.; Ceccarelli, G.; Cusella, G.; Pelegrine, A. A.; e Lupi, S.M.; (2017). Autologous Periosteum-Derived Micrografts and PLGA/HA Enhance the Bone Formation in Sinus Lift Augmentation. Disponível online em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5623661/>.
- Ceccarelli, G.; Gentile, P.; Marcarelli, M.; Balli, M.; Ronzoni, F.L.; Benedetti, L.; e Angelis, M.G.C.; (2017). In Vitro and In Vivo Studies of Alar-Nasal Cartilage Using Autologous Micro-Grafts: The Use of the Rigenera® Protocol in the Treatment of an Osteochondral Lesion of the Nose. Disponível online em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28608799/>.
- Desando, G.; Grigolo, B.; Florentino, A.D.P.; Teixeira, M.W.; Barbagallo, F.; Naro, F.; da Silva-Júnior, V.A.; e Soares, A.F.; (2021). Preclinical Evidence of Intra-Articular Autologous Cartilage Micrograft for Osteochondral Repair: Evaluation in a Rat Model. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34474579/>.
- Fu, X.; Liu, G.; Halim, A.; Ju, Y.; Luo, Q.; e Song, A.G.; (2019). Mesenchymal Stem Cell Migration and Tissue Repair. Disponível online em [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Fu+X&cauthor\\_id=31357692](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Fu+X&cauthor_id=31357692).
- Giaccone, M.; Brunetti, M.; Camandona, M.; Trovato, L.; e Graziano, A.; (2014). A New Medical Device, Based on Rigenera Protocol, in the Management of Complex Wounds. Disponível online em <https://austinpublishinggroup.com/stem-cells/fulltext/jsr-v1-id1013.php>.
- Graziano, A.; Malovini, A.; Faga, A.; e Nicoletti, G.; (2019). The Role of Autologous Dermal Micrografts in Regenerative Surgery: A Clinical Experimental Study. Disponível online em <https://www.hindawi.com/journals/sci/2019/9843407/>.
- Gurtner G.C.; Werner S.; Barrandon Y.; e Longaker M.T.; (2008). Wound repair and regeneration. Disponível online em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18480812/>.
- Jimi, S.; Kimura, M.; Francesco, F.; Riccio, M.; Hara, S.; Ohjimi, H.; (2017). Acceleration Mechanisms of Skin Wound Healing by Autologous Micrograft in Mice. Disponível online em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28767054/>.
- Lima, F.C.S.; Teixeira, M.W.; Silva Júnior, V.A.; Costa, A.B.B.; Lima V.C.; Souza, H.C.V.; Barros, M.E.G.; Graziano, A.; Naro, F.; Soares, A.F.; (2021). Avaliação da eficácia do sistema rigeneracon no tratamento de lesões de calvária em ratos. Disponível em <https://www.scielo.br/j/abmvz/a/DZpz9q5nK7Q4CdbN9XGR6zf/?lang=pt>.
- Lv, Y.; Ge, L.; e Zhao, Y.; (2017). Effect and mechanism of SHED on ulcer wound healing in Sprague-Dawley rat models with diabetic ulcer. Disponível online em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5340684/>.
- Marcarelli, M.; Trovato,.; Novarese, E.; Riccio, M.; e Graziano, A.; (2017). Rigenera protocol in the treatment of surgical wound dehiscence. Disponível online em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27126653/>.
- Marques, M.B.; (2017). O que é Célula-Tronco, Publicação Brasileira, Brasil.
- Maxson, S.; Lopez, E.A.; Yoo, D.; Danilkovitch-Miagkova, A.; e Leroux, M.A.; (2012). Concise review: role of mesenchymal stem cells in wound repair. Disponível online em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23197761/>.
- Riccio, M.; Marchesini, A.; Zingaretti, N.; Carella, S.; Senesi, L.; Onesti, M.G.; Parodi, P.C.; Ribuffo, D.; Vaianti, L.; e Francesco, F.; (2019). A Multicentre Study: The Use of Micrografts in the Reconstruction of Full-Thickness Posttraumatic Skin Defects of the Limbs-A Whole Innovative Concept in Regenerative Surgery. Disponível online em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31885613/>.
- Rittié, L.; (2016). Cellular mechanisms of skin repair in humans and other mammals. Disponível online em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27170326/>.
- Sasso, G.R.S.; Calió, M.L.; Fuchs, L.F.P.; Teixeira, C.P.; Simões, R.S.; e Silva, R.F.; (2016). Células □ tronco oriundas do fluxo menstrual: possíveis aplicações. Disponível online em <https://www.elsevier.es/es-revista-reproducao-climaterio-385-articulo-celulastronco-oriundas-do-fluxo-menstrual-S1413208716300280>.
- Spees, J.L.; Lee, R.H.; e Gregory, C.A.; (2016). Mechanisms of mesenchymal stem/stromal cell function. Disponível online em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27581859/>.
- Svolacchia, F.; Francesco, F.; Trovato, L.; Graziano, A.; e Ferreira, G.A.; (2016). An innovative regenerative treatment of scars with dermal micrografts. Disponível online em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26825041/>.
- Tsai, H.; Wang, P.; e Tsui, K.; (2018). Mesenchymal stem cell in wound healing and regeneration. Disponível online em [https://journals.lww.com/jcma/Fulltext/2018/03000/Mesenchymal\\_stem\\_cell\\_in\\_wound\\_healing\\_and.2.aspx](https://journals.lww.com/jcma/Fulltext/2018/03000/Mesenchymal_stem_cell_in_wound_healing_and.2.aspx).
- Wong, V.W.; Levi, B.; Rajadas, J.; Longaker, M.T.; e Gurtner, G.C.; (2012). Stem Cell Niches for Skin Regeneration. Disponível online em [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Wong+VW&cauthor\\_id=22701121](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Wong+VW&cauthor_id=22701121).
- Zakrzewski, W.; Dobrzyński, M.; Szymonowicz, M.; e Rybak, Z.; (2019). Stem cells: past, present, and future Disponível online em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30808416/>.

\*\*\*\*\*