

ATUALIZAÇÃO DE TEMA



Tratamento Regenerativo da Osteoartrite de Joelho – Uso de Células-Tronco Mesenquimais e Plasma Rico em Plaquetas

*Regenerative of Knee Osteoarthritis - Mesenchymal Stem Cells
and Platelet Rich Plasma Use*

Roberto José Batista Dórea¹, Alex Guedes^{2,3*}, Mateus Dantas Moraes Freire⁴, Maria Luiza Silva Casé⁴, André Luís Soares Guimarães⁵, Tércio de Castro Rocha Júnior⁶, José Válber Lima Meneses^{7,8}, Songeli Menezes Freire⁹, André Ney Menezes Freire^{7,10}, Ricardo Ribeiro dos Santos^{11,12}

¹*Clinica de Terapia Articular*; ²*Grupo de Oncologia Ortopédica do Hospital Santa Izabel, Santa Casa de Misericórdia da Bahia*; ³*Departamento de Cirurgia Experimental e Especialidades Cirúrgicas, Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia*; ⁴*UNIFTC*; ⁵*Clinica André Guimarães*; ⁶*New Star Stem Cells Clinic Florianópolis*; ⁷*Departamento de Anestesiologia e Cirurgia, Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia*; ⁸*Serviço de Cirurgia Plástica, Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos, Universidade Federal da Bahia*; ⁹*Departamento de Biotecnologia, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia*; ¹⁰*Serviço de Cirurgia do Hospital Santa Izabel, Santa Casa de Misericórdia da Bahia*; ¹¹*Instituto de Tecnologia em Saúde, SENAI/CIMATEC*; ¹²*Fundação Oswaldo Cruz; Salvador, Bahia, Brasil*

Correspondence addresses:

Dr. Alex Guedes
alexguedes2003@yahoo.com.br

Received: October 17, 2022

Revised: November 18, 2022

Accepted: December 12, 2022

Published: December 31, 2022

Data Availability Statement:

All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: This work was the result of authors' initiative. There was no support of research or publication funds.

Competing interests: The author has declared that no competing interests exist.

Copyright

© 2022 by Santa Casa de Misericórdia da Bahia. All rights reserved.
ISSN: 2526-5563
e-ISSN: 2764-2089

A osteoartrite (OA) é uma doença articular muito comum. No Brasil, sua prevalência é de 16,9%, constituindo a causa de 30 a 40% dos atendimentos nos ambulatórios de Reumatologia e 7,5% de todos os afastamentos de trabalho, afetando 60% das pessoas com 65 anos ou mais e 80% daquelas com 75 anos ou mais, interferindo nas atividades da vida diária das pessoas acometidas. A OA do joelho afeta três compartimentos desta articulação (medial, lateral e anterior), levando de 10 a 15 anos para desenvolver-se. A artroplastia total do joelho (ATJ) representa o máximo na terapia da OA que afeta esta articulação, porém possui elevado custo financeiro direto que, somado à demora e custo da formação médica especializada, impedem que esse método seja usado em grande escala, penalizando grande parte dos pacientes, principalmente idosos. O propósito desta publicação é demonstrar a técnica alternativa terapêutica para a OA do joelho que, por apresentar reprodução simples, fácil e barata, permite alcançar o tratamento de número muito maior de pacientes ao método tradicional.

Palavras-chave: Células-Tronco; Medicina Regenerativa; Osteoartrite; Plasma Rico em Plaquetas.

Osteoarthritis (OA) is the most common joint disease. Brazil's prevalence is 16.9%, constituting the cause of 30% to 40% of visits in rheumatology outpatient clinics and 7.5% of all sick leave, affecting 60% of people aged 65 years or older and 80% of those aged 75 years or older. Knee OA affects the three compartments of this joint (medial, lateral, and anterior), taking 10 to 15 years to develop and interfering with activities of daily living. Total knee arthroplasty (TKA) represents the maximum OA therapy that affects this joint. However, it has a high direct financial cost that, in addition to the delay and cost of specialized medical training, prevents this method from being used on a large scale, harming most patients, especially the elderly.

This paper aims to demonstrate an alternative therapeutic technique for knee OA, which, because it presents simple, easy, and inexpensive reproduction, allows the treatment of a much larger number of patients.

Keywords: Stem Cells; Regenerative Medicine; Osteoarthritis; Platelet-Rich Plasma.

Introdução

A osteoartrite (OA), também conhecida como doença articular degenerativa, artrite de uso ou artrite relacionada à idade, é uma das principais causas de deficiência no mundo. Tradicionalmente, a OA era interpretada como "desgaste" da cartilagem articular apenas pelo envelhecimento, não tendo relação com processos inflamatórios - ainda hoje, sua fisiopatologia é pouco conhecida e está sob investigação -, mas aceita-se que a OA do joelho tenha origem multifatorial.¹

Fisiopatologia

A OA do joelho afeta os três compartimentos desta articulação (medial, lateral e anterior), levando de 10 a 15 anos para se desenvolver, interferindo nas atividades de vida diárias das pessoas acometidas.² É influenciada por uma combinação de fatores, incluindo histórico familiar, idade, obesidade, diabetes, sinovite, mediadores inflamatórios sistêmicos, imunidade inata, alinhamento de membros inferiores, formato articular, trauma e inflamação secundária às síndromes metabólicas.³⁻¹⁰ Independentemente do mecanismo subjacente, a OA implica em danos à cartilagem articular, formação de osteófitos e esclerose subcondral e, em casos avançados, cistos subcondrais podem se desenvolver.

Epidemiologia

A OA uma doença articular muito comum. No Brasil, sua prevalência é de 16,9%, constituindo uma causa de 30 a 40% das consultas em ambulatórios de reumatologia e respondendo por 7,5% de todas as licenças médicas, sendo a quarta doença a determinar a aposentadoria (6,2%).¹¹ Além disso, o número de pessoas afetadas com OA sintomática no joelho tende a aumentar

devido ao envelhecimento populacional e à obesidade epidêmica.¹² A incidência de OA aumenta significativamente entre a quarta e quinta décadas de vida (mulheres na menopausa e homens a partir dos 50 anos), afetando 60% das pessoas com 65 anos ou mais e 80% das com 75 anos ou mais.¹¹

Manifestações Clínicas

Os sintomas da OA do joelho variam a depender da etiologia. O sintoma mais comum é a dor, que ocorre ao redor da articulação, e pode ser caracterizada como maçante, aguda, constante ou intermitente, variando de leve a grave; além da diminuição da amplitude articular. Durante a marcha, o paciente pode ouvir guinchos ou crepitações e relatar fraqueza muscular. Edema, derrame articular e fraqueza são sintomas comuns. Esses achados, especialmente quando associados à dor, geralmente se manifestam por dificuldades em atividades cotidianas, como caminhar, subir escadas, sentar e realizar atividades domésticas, levando a impacto psicológico negativo e diminuição da qualidade de vida.¹³

A dor no joelho geralmente se desenvolve lentamente e piora com o tempo, mas também pode ter início repentino. Dor, após sentar-se ou em seguida a repouso prolongado, associada à rigidez matinal, são os sintomas mais comuns. A dor geralmente aumenta com atividades vigorosas, mas com o tempo, pode ocorrer com maior frequência, inclusive durante o repouso. Dor e rigidez após repouso prolongado ou depois de sentar-se, conhecido como *gelling*, geralmente desaparecem em menos de 30 minutos.¹

Diagnóstico

O diagnóstico da OA do joelho é definido por achados clínicos, radiográficos e laboratoriais.

A *European League Against Rheumatism* (EULAR) recomendou o uso de três sintomas (dor persistente, rigidez matinal limitada e função reduzida) e três sinais (crepitação, faixa restrita de movimento e aumento ósseo) para diagnosticar a OA do joelho. Quanto mais fatores apresentarem, maior a probabilidade de diagnóstico de OA. Quando os seis sintomas e sinais estão presentes, a probabilidade de identificar os achados de OA nas radiografias é de 99%.¹⁴

O *American College of Rheumatology* (ACR)^{15,16} elaborou método de diagnóstico utilizando alguns critérios:

1. **Avaliação clínica:** dor no joelho na maioria dos dias do mês anterior, além de pelo menos três dos seguintes achados clínicos: crepitação durante o movimento articular ativo; rigidez matinal com menos de 30 minutos de duração; idade acima de 50 anos; alargamento ósseo à palpação; sensibilidade à palpação óssea; sem calor palpável.
2. **Avaliação clínica e radiográfica:** dor no joelho na maioria dos dias do mês anterior, associada a evidências radiográficas de osteófitos nas margens das articulações, além de um dos seguintes achados clínicos, a crepitação durante o movimento articular ativo; rigidez matinal menor que 30 minutos de duração; idade superior a 50 anos.
3. **Avaliação clínica mais laboratorial:** dor no joelho na maioria dos dias do mês anterior, além de pelo menos cinco dos seguintes achados: crepitação durante o movimento articular ativo; rigidez matinal inferior a 30 minutos; idade acima de 50 anos; alargamento ósseo à palpação; sensibilidade à palpação óssea; sem calor palpável; velocidade de hemossedimentação (VHS) abaixo de 40 mm/h; fator reumatoide menor que 1:40; fluido sinovial consistente com OA (< 2.000/μL).

Tratamento

A artroplastia total do joelho (ATJ) representa o máximo na terapia da OA que afeta esta

articulação. No entanto, esse procedimento tem alto custo financeiro, além de apresentar dificuldades reprodutivas por diversos motivos. Outro aspecto importante é o atraso e o custo na formação médica especializada, que impedem que esse método seja utilizado em larga escala, prejudicando a maioria dos pacientes afetados por essa patologia.

Como alternativa à ATJ, outros tratamentos surgiram, mostrando-se eficazes no tratamento de OA e de outras artropatias que afetam o joelho. Entre esses tratamentos, temos o uso de células-tronco mesenquimais e o uso de plasma rico em plaquetas (PRP).

PRP contém alta concentração de plaquetas,¹⁷ com cerca de 0,7% de células-tronco em sua composição. O potencial terapêutico das plaquetas baseia-se em seu rico complemento de fatores de crescimento anabólico e citocinas anti-inflamatórias, que induzem à proliferação celular, migração, diferenciação, angiogênese e síntese de matriz extracelular.¹⁷ O efeito positivo na cicatrização tecidual é obtido com alto fornecimento de plaquetas e leucócitos em preparação.¹⁷ Plaquetas contêm três tipos de grânulos: grânulos α , grânulos densos e grânulos lisos; grânulos α são fonte de fatores de crescimento, incluindo *platelet-derived growth factor* (PDGF), *insulin-like growth factor-1* (IGF-1), *vascular endothelial growth factor* (VEGF) e *transformative growth factor* (TGF).¹⁷ O principal papel dos fatores de crescimento contidos no PRP é recrutar e ativar outras células do sistema imunológico ou induzir inflamação de células endoteliais. Outros fatores presentes em α grânulos são quimiocinas e citocinas, como *platelet factor 4* (PF4), proteína pró-plaquetária and P-selectina, envolvidos na estimulação da quimiotaxia, proliferação e maturação celulares, bem como na modulação de moléculas inflamatórias. Grânulos densos contêm adenosina trifosfato (ATP), adenosina difosfato (ADP), serotonina, dopamina, polifosfatos, histamina e epinefrina, que modificam a ativação de plaquetas e a formação de trombos. Muitos destes elementos têm efeitos modificados

presentes nas células imunes. A histamina e a serotonina aumentam a permeabilidade dos capilares, permitindo a migração de células envolvidas no processo inflamatório, como macrófagos, e estimulam fibroblastos, células-tronco mesenquimais e condrócitos autólogos. Os grânulos lisossomais contêm hidrolases, catepsina D e E, elastase, lisozima e muitas outras proteínas, cujo papel fisiológico não foi bem caracterizado até o momento.¹⁷

O Quadro 1 apresenta alguns pontos principais das etapas de cicatrização de feridas e fatores de crescimento associados, considerando reparação, substituição e regeneração.

O principal papel dos fatores e citocinas contidos em bioprodutos como PRP tem sido associado ao recrutamento e ativação de células do sistema de defesa, modulação da inflamação, interferência no tecido conjuntivo e células endoteliais. Os vários fatores de crescimento e citocinas produzidas em plaquetas e outras células foram recentemente revisados e sua aplicação na OA do joelho demonstrou achados positivos na modulação estrutural e efeito anti-inflamatório.¹⁷

Observa-se todos os fatores descritos acima

em um modelo de análise de reparação tecidual descrito por Krafts e colaboradores (2010).¹⁸ O Quadro 2 apresenta os vários fatores adicionais e citocinas produzidas por células presentes no PRP.

Células-tronco mesenquimais adultas multipotentes são encontradas em muitos tecidos, incluindo medula óssea, cordão umbilical e tecido adiposo. Sua função é reparar e substituir tecidos e apresentar limites em sua capacidade de diferenciação. Dependendo do estímulo, elas podem se diferenciar em múltiplos tecidos, como adiposo, osso e cartilaginoso, apresentando potencial para o tratamento de diversas doenças.¹⁹

Além disso, as células mesenquimais desempenham papel importante na homeostase, atuando diretamente na regeneração tecidual, cicatrização de feridas, comunicação intercelular e imunomodulação.²⁰ Elas foram amplamente estudadas devido à sua capacidade anti-inflamatória e de regeneração tecidual.²⁰

Técnica

A amostra de seleção de células-tronco pode seguir diferentes processos para seu uso: a coleta

Quadro 1. Principais passos na cicatrização de feridas e fatores de crescimento associados.

Passos e Fatores	EGF	FGF	KGF	PDGF	TGF- α	TGF- β	TNF	VEGF
Migração de Fibroblastos		x		x		x		
Proliferação de Fibroblastos	x	x		x	x		x	
Migração de Monócitos		x		x		x	x	
Ativação de Macrófagos							x	
Migração Epitelial	x	x	x		x			
Proliferação Epitelial	x	x	x		x			
Angiogênese		x		x	x		x	x
Síntese de Colágeno				x		x		
Síntese de Colagenase	x	x		x			x	x
Contração da Ferida		x		x				

EGF, *epidermal growth factor*; FGF, *fibroblast growth factor*; KGF, *keratinocyte growth factor*; PDGF, *platelet-derived growth factor*; TGF, *transforming growth factor*; TNF, *tumor necrosis factor*; VEGF, *vascular endothelial growth factor*.¹⁸

Quadro 2. Fatores de crescimento plaquetário e suas origens.

TGF-β1	Plaquetas, linfócitos T, macrófagos/monócitos, neutrófilos, matriz óssea extracelular, cartilagem, células TH1 ativadas e células <i>natural killer</i>
KGF	Fibroblastos, plaquetas
FGF-1	Macrófagos, plaquetas
FGF-2	Plaquetas, macrófagos, células mesenquimais, condrócitos, osteoblastos
VEGF/VEP	Plaquetas, células endoteliais
CTGF	Plaquetas, fibroblastos, células endoteliais, condrócitos, células de músculo liso
GM-CDF	Plaquetas, macrófagos, células T, mastócitos, células <i>natural killer</i> , células endoteliais, fibroblastos
TNF-α	Plaquetas, células inflamatórias
IGF	Plaquetas, osteoblastos, macrófagos, monócitos, condrócitos
IL-1β	Plaquetas ativadas por trombina, células do sistema imune inato tais como monócitos e macrófagos
IL-6	Plaquetas, osteoblastos, fibroblastos maduros e macrófagos
IL-8	Plaquetas, macrófagos e outros tipos celulares como células epiteliais, células de músculo liso nas vias aéreas e células endoteliais, monócitos, neutrófilos e fibroblastos
PDEGF	Plaquetas, macrófagos, monócitos
PDAF	Plaquetas, células endoteliais
PF4	Grânulos α de plaquetas ativadas

TGF- β 1, *beta transformer growth factor*; KGF, *keratinocyte growth factor*; FGF-1, *growth factor of acid fibroblasts*; FGF-2, *basic fibroblast growth factor*; VEGF/VEP, *vascular endothelial growth factor*; CTGF, *connective tissue growth factor*; GM-CDF, *stimulator factor of granulocyte colonies/macrophages*; TNF- α , *tumor necrosis factor α* ; IGF, *insulin-like growth factor*; IL-1 β , *interleukin 1 β* ; IL-6, *interleukin 6*; IL-8, *interleukin 8*; PDEGF, *platelet-derived epidermal growth factor*; PDAF, *platelet-derived angiogenesis factor*; PF4, *platelet factor 4*.¹⁷

pode ser realizada por punção venosa, punção da medula óssea ou pela remoção de material rico em células mesenquimais do tecido adiposo (lipoaspiração).

O material pode ser injetado imediatamente ou transportado para o laboratório de um centro de processamento celular. Por razões de biossegurança, devem ser respeitados protocolos voltados à manutenção da qualidade e viabilidade celular, bem como a prevenção da contaminação amostral.

A amostra deve ser enviada ao centro a uma temperatura de 2-8°C e pode permanecer assim por até 48 horas após a colheita. O material deve ser embalado em papel esterilizado de grau cirúrgico, para manutenção de assepsia. Para manter a temperatura, o material deve ser transportado em caixas térmicas, além de ser colocado em conjunto com material refrigerado que ajuda na manutenção da temperatura, como um dispositivo de gelo artificial reutilizável. As amostras também devem ser embaladas com selo de segurança (envelope

externo e interno) e etiquetas de informações do produto. Se a embalagem estiver danificada, o material não poderá ser utilizado. As células devem ser enviadas para administração em uma seringa que não deve atingir sua capacidade máxima, permitindo ao profissional homogeneizar a solução misturando as células na solução utilizada.

Uso de PRP e Células Mesenquimais Locais

Quinze minutos antes do procedimento cirúrgico, 36 mL de sangue são coletados em um tubo contendo citrato como anticoagulante. Depois disso, o sangue é centrifugado a 1800 rpm por oito minutos, fazendo a separação das fases e o sobrenadante é coletado até a camada de leucócitos, o que nos dá o PRP. No momento da injeção, deve ser ativado por cloreto de cálcio a 10%, sendo 50 µL de cloreto de cálcio para cada mL de PRP.

Durante a artroscopia, a abrasão mecânica deve ser feita na área afetada até atingir a camada óssea. Depois disso, são realizadas microfraturas no local, permitindo a liberação de fluido de medula óssea através das lesões, o que traz consigo células-tronco mesenquimais. Isso se aplica ao PRP, que contém fatores de crescimento, estimulando as células a formar nova cartilagem e recuperar a lesão.

Procedimento Utilizado pelos Autores

O procedimento utilizado pelos autores vem passando por modificações há aproximadamente 16 anos, com o objetivo de melhorar os resultados. O uso de plasma rico em fibrina (PRF), além do aspirado de medula óssea obtido a partir do próprio joelho afetado, é um avanço técnico significativo nesta área.

Iniciamos com a artroscopia do joelho afetado, através de anestesia local nos portais de entrada e intrarticular com cloridrato de ropivacaína 2 mg/mL (20 mL), sem conservantes e sedação venosa. Após a inspeção da articulação, procedemos

como osteocondroplastia de abrasão, utilizando uma lâmina *abrader* e, ao mesmo tempo, são feitos "furos" no local, atingindo a medula óssea, visando que células-tronco e outros fatores de crescimento permeiem o segmento afetado. No mesmo ato cirúrgico, realizamos o aspirado de medula com uma agulha Jamshidi (Figura 1A), coletando 4 mL de aspirado do côndilo femoral e outros 4 mL do platô tibial (Figura 1B). A seleção do acesso à punção (medial ou lateral) dependerá do local da lesão. Após esvaziar o soro fisiológico da articulação, através da camisa do artroscópio, no local da lesão, é injetado PRF (Figura 1C), obtido mediante coleta de amostra de sangue e centrifugada 15 minutos antes do início da artroscopia. Depois disso, realizamos as suturas de pele, completando o procedimento.

Fração de Gordura Estromal

Em cerca de 100 mL de gordura obtida por lipoaspiração, adicionamos 10 mL de tripsina estéril (0,5%) e incubamos por 30 minutos em banho-maria a 37°C. Então, adicionamos 10 mL de plasma autólogo e centrifugamos a 800 G por 10 minutos. O sedimento consistirá de fração estromal de gordura (contendo cerca de 60% das células mesenquimais) e deve ser ressuspensão em 5 mL de PRP autólogo e colocado em uma seringa de 20 mL contendo 15 mL de ozônio medicinal. Posteriormente, deve ser mexido por três minutos e então esta mistura (fração estromal de gordura + PRP + ozônio medicinal) é injetada no joelho afetado.

Aspirado de Medula Óssea

Cerca de 4 mL de aspirado de medula óssea é obtido em uma seringa heparinizada. Estas células são misturadas e colocadas em um tubo de 10 mL contendo 0,9% de solução de cloreto de sódio. Em seguida, este material é centrifugado a 800 G por 10 minutos. Leucócitos são colhidos na interface do líquido com os eritrócitos. Estes são ressuspensos em PRP autólogo (5mL) e

Figura 1. A. Agulha de Jamshidi. B. Punção e aspiração da medula óssea. C. Injeção de PRF no local afetado.

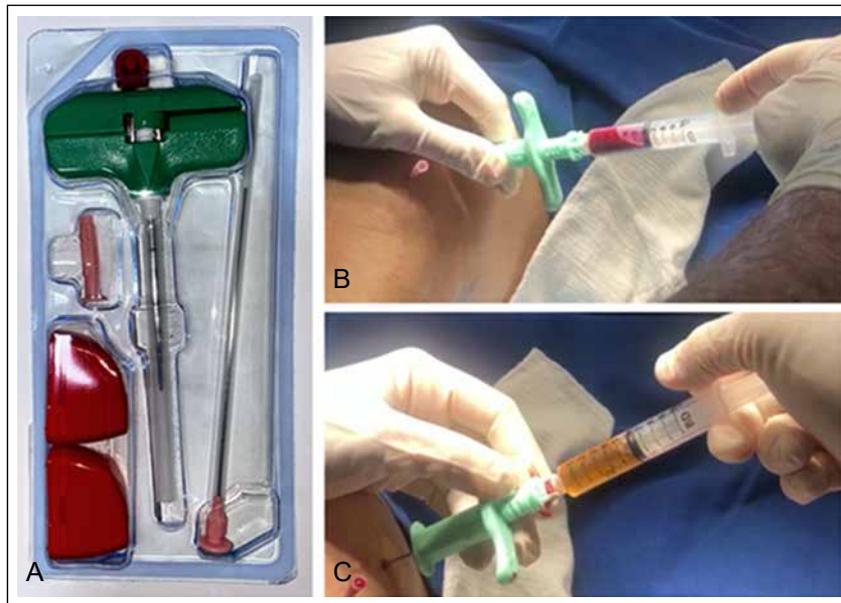
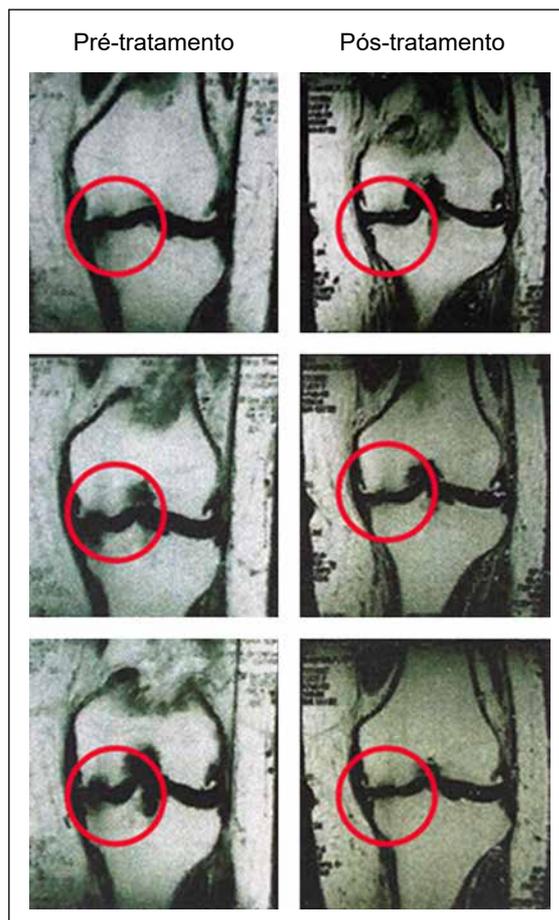


Figura 2. RM do joelho esquerdo realizadas antes e após seis meses do tratamento, demonstrando redução dos sinais de osteoartrite e redução da imagem de osteonecrose.



misturados em seringas de 20 mL (20 µg/mL). Em seguida, é realizada a injeção nas articulações afetadas.

Referências

1. Lespasio MJ, Piuizzi NS, Husni ME, Muschler GF, Guarino AJ, Mont MA. Knee osteoarthritis: A primer. *Perm J*. 2017;21:16-183.
2. Roos EM, Arden NK. Strategies for the prevention of knee osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(2):92-101.
3. Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!). *Osteoarthritis Cartilage*. 2013;21(1):16-21.
4. Daghestani HN, Kraus VB. Inflammatory biomarkers in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015;23(11):1890-1896.
5. Greene MA, Loeser RF. Aging-related inflammation in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015;23(11):1966-1971.
6. Malfait AM. Osteoarthritis year in review 2015: Biology. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016;24(1):21-26.
7. Orłowsky EW, Kraus VB. The role of innate immunity in osteoarthritis: When our first line of defense goes on the offensive. *J Rheumatol*. 2015;42(3):363-371.
8. Scanzello CR, Goldring SR. The role of synovitis in osteoarthritis pathogenesis. *Bone*. 2012;51(2):249-57.
9. Sellam J, Berenbaum F. Is osteoarthritis a metabolic disease? *Jt Bone Spine*. 2013;80(6):568-573.
10. Varady NH, Grodzinsky AJ. Osteoarthritis year in review 2015: Mechanics. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016;24(1):27-35.
11. Chacur EP, Limongi JE, Diniz FL, Figueiredo GLA, Neiva CM. Obesidade e osteoartrite de joelhos: Perfil epidemiológico de usuários do sistema único de saúde. *Encicl Biosf (Online)*. 2017; 14(25):1600-1612.
12. Heidari B. Knee osteoarthritis prevalence, risk factors, pathogenesis and features: Part I. *Caspian J Intern Med*. 2011;2(2):205-212.
13. Mahir L, Belhaj K, Zahi S, Azanmasso H, Lmidmani F, El Fatimi A. Impact of knee osteoarthritis on the quality of life. *Ann Phys Rehabil Med*. 2016;59(Suppl):e159.
14. Zhang W, Doherty M, Peat G, Bierma-Zeinstra MA, Arden NK, Bresnihan B et al. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(3):483-489.
15. Wu CW, Morrell MR, Heinze E, Concoff AL, Wollaston SJ, Arnold EL et al. Validation of American College of Rheumatology classification criteria for knee osteoarthritis using arthroscopically defined cartilage damage scores. *Semin Arthritis Rheum*. 2005;35(3):197-201.
16. Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum*. 1986;29(8):1039-1049.
17. Szwedowski D, Szczepanek J, Paczesny L, Zabrzynski J, Gagat M, Mobasheri A et al. The effect of platelet-rich plasma on the intra-articular microenvironment in knee osteoarthritis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(11):5492.
18. Krafts KP. Tissue repair: The hidden drama. *Organogenesis*. 2010;6(4):225-233.
19. Riquier S, Mathieu M, Bessiere C, Boureux A, Ruffle F, Lemaitre JM et al. Long non-coding RNA exploration for mesenchymal stem cell characterisation. *BMC Genomics*. 2021;22:412.
20. Yu WD, Kim YJ, Cho MJ, Kim GJ, Kim SH, Kim MJ et al. MIT-001 restores human placenta-derived mesenchymal stem cells by enhancing mitochondrial quiescence and cytoskeletal organization. *Int J Mol Sci*. 2021;22(10):5062.