

Effects of Platelet Rich Fibrin (PRF) and Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells (ADMSCs) on Wound Healing: Regulating Macrophage Polarization Mechanism

Zi-Ming YUAN [#], Wen-Qi TANG [#], Yang WANG, Yan-Ding GAO, Ming-Na LI & Wei WANG ^{*}

Department of Intensive Care Unit, Shanghai Jiao Tong University Affiliated Sixth People's Hospital, Shanghai 200233, PR China

SUMMARY. Chronic refractory wounds are common clinical diseases and represent a significant burden to patients. Adipose-derived mesenchymal stem cells (ADMSCs) have been demonstrated to accelerate wound healing. Platelet rich fibrin (PRF) has been used to promote wound sealing, and wound healing. However, the role of ADMSCs/PRF in chronic refractory wounds remains to be elucidated. Cell proliferation was measured by Cell Counting Kit-8. Cell migration was measured using Transwell assay. Concentrations of TNF- α and IL-6 in supernatants or plasma were measured using ELISA kits. Collagen deposition was analyzed by Masson's trichrome staining. Quantitative PCR and immunoblots were used to evaluate mRNA and protein expression. PRF significantly promoted the proliferation and migration of ADMSCs. PRF/ADMSCs promotes M1 polarization, suppresses M2 polarization to inhibit inflammatory responses in rat alveolar macrophages. In vivo data suggest that PRF/ADMSCs time-dependently inhibited the levels of inflammatory cytokines, suppressed the levels of M1 surface markers iNOS and CD86, but increased the M2 surface markers Arg-1 and CD206. Moreover, our data also indicate that PRF/ADMSCs significantly time-dependently enhanced collagen deposition of the injury site, and increased the expression of growth factors. NPRF/ADMSCs suppressed M1 polarization, promoted M2 polarization, decreased the levels of inflammatory cytokines to inhibit inflammatory responses, increase levels of growth factors and increase collagen deposition, and therefore speed up wound healing. The findings highlighted the importance of ADMSCs/PRF in the treatment of chronic refractory wounds.

RESUMEN. Las heridas refractarias crónicas son enfermedades clínicas comunes y representan una carga importante para los pacientes. Se ha demostrado que las células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo (ADMSC) aceleran la cicatrización de heridas. La fibrina rica en plaquetas (PRF) se ha utilizado para promover el sellado y la cicatrización de heridas. Sin embargo, queda por dilucidar el papel de las ADMSC/PRF en las heridas refractarias crónicas. La proliferación celular se midió mediante Cell Counting Kit-8. La migración celular se midió utilizando el ensayo Transwell. Las concentraciones de TNF- α e IL-6 en sobrenadantes o plasma se midieron usando kits ELISA. El depósito de colágeno se analizó mediante tinción tricrómica de Masson. Se usaron PCR cuantitativa e inmunotransferencias para evaluar la expresión de ARNm y proteínas. PRF promovió significativamente la proliferación y migración de ADMSC. PRF/ADMSCs promueve la polarización M1, suprime la polarización M2 para inhibir las respuestas inflamatorias en macrófagos alveolares de rata. Los datos in vivo sugieren que PRF/ADMSCs inhibieron de forma dependiente del tiempo los niveles de citocinas inflamatorias, suprimieron los niveles de los marcadores de superficie M1 iNOS y CD86, pero aumentaron los marcadores de superficie M2 Arg-1 y CD206. Además, nuestros datos también indican que PRF/ADMSCs mejoraron significativamente la deposición de colágeno en el sitio de la lesión de forma dependiente del tiempo y aumentaron la expresión de factores de crecimiento. NPRF/ADMSC suprimió la polarización M1, promovió la polarización M2, disminuyó los niveles de citocinas inflamatorias para inhibir las respuestas inflamatorias, aumentó los niveles de factores de crecimiento y aumentó la deposición de colágeno y, por lo tanto, aceleró la cicatrización de heridas. Los resultados destacaron la importancia de ADMSCs/PRF en el tratamiento de heridas refractarias crónicas.

KEY WORDS: adipose-derived mesenchymal stem cells, platelet-rich fibrin, wound healing

^{*} Author to whom correspondence should be addressed. *Email:* khan.gulmajid@gmail.com

[#] These authors contributed equally to this article.