

Potential of Mesenchymal Stem Cells (MSCs) for Various Disease Therapy: Systematic Review

Annisa Aulia¹, Dessy Rismayani¹, Tita Nopiyanti¹, Zozy Aneloi Noli¹, Rita Maliza^{1*}

¹Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Andalas, Kota Padang, Indonesia;

Article History

Received : Agustus 28th, 2024

Revised : September 19th, 2024

Accepted : October 01th, 2024

*Corresponding Author:

Rita Maliza, Jurusan Biologi,
Fakultas Matematika dan Ilmu
Pengetahuan Alam, Universitas
Andalas, Kota Padang,
Indonesia;

Email:

ritamaliza@sci.unand.ac.id

Abstract: Mesenchymal stem cells (MSCs) are a type of multipotent stem cells that can be found in various tissues of the body, possessing good regenerative qualities and promising immunomodulatory abilities for therapy in various medical conditions. MSCs can be obtained from bone marrow, umbilical cord, adipose tissue, and Warthon's jelly. This study aims to present a systematic review of the use of mesenchymal stem cells in disease therapy, by evaluating the latest evidence regarding their efficacy and safety in various therapies. This review uses literature review methods from international data bases such as PubMed and Google Scholar. The total number of articles obtained from the database was 49 articles. These articles were then filtered using inclusion and exclusion criteria, resulting in 22 articles for this systematic review. The research findings indicate that MSCs therapy has been used for the treatment of liver fibrosis, diabetes mellitus, spinal cord injury, and COVID-19. In MSCs therapy, mechanisms involved paracrine effects (MSCs produce cytokines, growth factors, and other proteins); immunomodulation (MSCs can suppress immune cell activation, inhibit lymphocyte proliferation, modulate natural killer T cell activation, and produce anti-inflammatory factors); angiogenesis (MSCs are capable of stimulating the growth of new blood vessels through secretion of VEGF and FGF); cellular differentiation; and anti-fibrotic effects. This is what makes MSCs potentially promising as an evolving alternative treatment.

Keywords: Disease, Mesenchymal stem cells (MSCs), therapy.

Pendahuluan

Perkembangan *mesenchymal stem cells* (MSCs) dalam bidang kedokteran telah membuka pintu menuju era baru dalam pengobatan penyakit kronis dan degeneratif dalam beberapa dekade terakhir. Salah satu terobosan paling menjanjikan adalah penggunaan MSCs dalam terapi. MSCs, sebuah subpopulasi khusus dari sel punca, telah menarik perhatian besar karena kemampuan mereka untuk memperbaiki jaringan yang rusak, memodulasi respon inflamasi, dan menghasilkan efek imunomodulator yang kuat. MSCs merupakan jenis sel punca multipoten yang dapat ditemukan dalam berbagai jaringan tubuh, seperti sumsum tulang (Watanabe *et al.*, 2019), adiposa (Hashemi *et al.*, 2020), dan umbilical cord

(Lanzoni *et al.*, 2021). MSCs memiliki plastisitas yang tinggi, artinya ia memiliki kemampuan untuk memperbaharui diri sendiri (proliferasi) dan memiliki potensi untuk berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel yang berbeda, termasuk osteosit, adiposit, kondrosit, miosit, kardiomyosit dan neuron (Petrou *et al.*, 2020).

MSCs kandidat terbaik untuk terapi karena human MSCs mudah untuk didapatkan, MSCs bisa dibiopreservasi dengan resiko kehilangan potensi yang rendah, isolasi MSCs sangatlah mudah dan sel-selnya dapat berkembang ke skala klinis dalam waktu yang relatif singkat, uji coba transplantasi MSCs ke manusia sejauh ini tidak menunjukkan efek yang buruk, MSCs aman digunakan dan telah diuji secara luas dalam uji klinis neurologis (Huang *et al.*, 2014), diabetes (Hashemi *et al.*, 2020), dan penyakit imunologis

(Shu et al., 2020) dengan hasil yang memuaskan. Salah satu studi yang sudah berhasil dilakukan yaitu pengaplikasian BM-MSCs untuk pengobatan *spinal cord injury* (SCI) oleh Yousefifard et al., (2016), menunjukkan bahwa setelah dilakukan transplantasi BM-MSCs dan UC-MSCs, metode ini mampu merecovery SCI tersebut.

Mekanisme yang jelas tentang bagaimana MSC berinteraksi dengan lingkungan seluler dan molekuler di dalam tubuh masih belum bisa dipahami sepenuhnya, meskipun MSC telah terbukti memiliki efek terapeutik pada berbagai kondisi gangguan kesehatan. Hal ini membuat perancangan terapi yang optimal menjadi sulit dan hasilnya juga tidak dapat diprediksi dengan tepat dan memerlukan pengembangan praklinis lebih lanjut. Pemahaman MSCs yang berasal dari sumsum tulang mungkin bisa menjadi dasar pengetahuan mengenai mekanisme aksi dari terapi MSCs.

MSCs pertama kali dianggap sebagai *stromal progenitor cells* di sumsum tulang dan awalnya dihipotesiskan memiliki satu peran utama pada keadaan tidak berdiferensiasi (Torisawa et al., 2014). Namun, MSCs dan stromal progenitornya juga melakukan beberapa fungsi alternatif pada sumsum tulang, termasuk sekresi mediator terlarut yang mendukung hematopoiesis. Fungsi alternatif inilah yang sekarang dijadikan dasar transplantasi MSCs, dimana interaksi parakrin antara MSCs dan sel inang telah terbukti berhubungan langsung dengan aktivitas terapi MSCs. Tujuan dari review ini adalah untuk menyajikan gambaran umum mengenai pemanfaatan terapi MSCs pada berbagai penyakit, dengan fokus utama pada mekanisme aksi pada terapi MSCs.

Bahan dan Metode

Metode penelitian

Penulisan *review* ini berdasarkan artikel penelitian terkait dengan pemanfaatan MSCs dalam berbagai terapi. Sumber data penelusuran review ini diperoleh dari basis data google scholar dan PubMed. Kata kunci yang digunakan

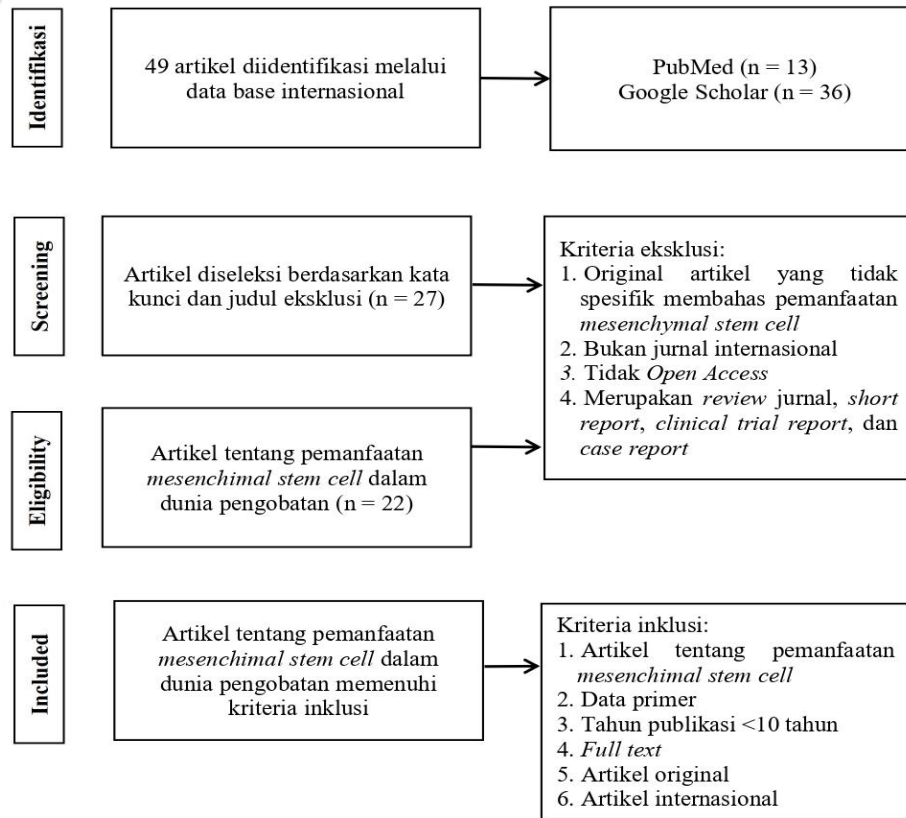
untuk penelusuran ini yaitu “*Mesenchymal Stem Cells*”, “*Characteristic of Mesenchymal Stem Cells*”, “*Mesenchymal Stem Cells In Liver Fibrosis*”, “*Mesenchymal Stem Cells In Diabetes*”, “*Mesenchymal Stem Cells In Spinal Cord Injury*”, “*Mesenchymal Stem Cells In COVID-19*”, “*Mesenchymal Stem Cells In Multiple sclerosis*”, “*Mesenchymal Stem Cells In Neuron injury*”, “*Mesenchymal Stem Cells In Liver Cirrhosis*”, “*Mesenchymal Stem Cells In inflammation*”, “*Bronchopulmonary dysplasia*” dan “*Mesenchymal Stem Cells In Osteoarthritis*”, “*Mesenchymal Stem Cells for therapy*”. Total artikel yang diperoleh yaitu 49 artikel. Artikel akan dianalisis dan diseleksi dengan ketentuan kriteria inklusi dan eksklusi.

Kriteria inklusi dan eksklusi

Kriteria inklusi disesuaikan dengan tujuan artikel *review*, sehingga kriteria inklusi jurnal yang digunakan merupakan data penelitian yang menghasilkan data primer yang membahas mengenai pemanfaatan MSCs dalam berbagai terapi, artikel original, tahun publikasi jurnal pada rentang waktu 10 tahun terakhir yaitu tahun 2014-2024, artikel full text, dan artikel internasional. Artikel yang masuk kriteria inklusi ada 22 artikel.

Kriteria eksklusi yang akan digunakan untuk menyeleksi artikel yaitu original artikel yang membahas tentang *mesenchymal stem cells* tetapi tidak spesifik membahas pemanfaatan *mesenchymal stem cell* dalam berbagai terapi, tidak jurnal internasional, tidak *open access*, literatur merupakan *review* jurnal, *short report*, *clinical trial report*, dan *case report*. Artikel yang masuk kriteria eksklusi ada 27 artikel.

Jurnal yang sudah sesuai dengan kriteria judul, kata kunci dan abstrak ditinjau secara *full text* untuk mengetahui isi serta menyesuaikan dengan topik yang akan dikaji. Penelusuran jurnal yang digunakan untuk review dengan cara melakukan penelusuran dan memperhatikan kriteria inklusi dan eksklusi. Analisis yang dilakukan dalam review artikel ini dilakukan secara deskriptif. Diagram PRISMA dari metode review artikel ini disajikan pada Gambar 1.



Gambar 1. Diagram PRISMA dalam pemilihan artikel.

Hasil dan Pembahasan

Penelitian ini bertujuan untuk menyajikan dan menganalisis secara sistematis berbagai penelitian dan aplikasi MSCs dalam berbagai terapi penyakit. Sebanyak 49 judul diidentifikasi untuk tinjauan awal dari data base. Pencarian utama mengidentifikasi 49 artikel, dengan 13 artikel dari PubMed, dan 36 artikel dari Google Scholar. Setelah diseleksi terdapat 27 artikel yang tidak memenuhi kriteria inklusi, dan 22 artikel memenuhi kriteria inklusi. Artikel yang memenuhi kriteria inklusi tersebut kemudian ditinjau kembali. Artikel dipelajari berdasarkan asal MSCs, penyakit yang dapat diobati menggunakan MSCs, studi yang digunakan, kesimpulan dari hasil penelitian, nama peneliti, dan tahun. Hasil analisis review artikel mengenai pemanfaatan MSCs dalam berbagai terapi penyakit ditunjukkan pada Tabel 1.

MSCs, sel punca dewasa yang dapat diisolasi dari berbagai jaringan, termasuk sumsum tulang, lemak, plasenta, tali pusat, dan darah tali pusat. MSCs memiliki karakteristik mudah dipisahkan, dikultur, dan diisolasi, sumber yang lebih luas dan setelah beberapa kali

penuliran *in vitro*, sifat-sifat sel punca tetap dipertahankan. Seperti sel punca lainnya, MSCs juga memiliki potensi untuk self-renewal dan berpotensi menjadi berbagai jenis sel yang berbeda, dan dapat berdiferensiasi menjadi berbagai organ atau jaringan dalam kondisi tertentu, seperti tulang, lemak, otot, neuron, sel otot jantung, dan sel hati.

MSCs dapat berperan dalam regulasi imun melalui interaksi dengan sel-sel imun dengan aktivitas parakrin. Selain itu, MSCs memiliki imunogenisitas rendah, sehingga pencocokan allograft tidak begitu ketat dan cenderung tidak memicu respon penolakan yang kuat oleh sistem kekebalan tubuh penerima. MSCs dapat "menuju" ke situs peradangan dan tumor. Oleh karena itu, berdasarkan sifat-sifat di atas, MSCs ideal digunakan untuk memperbaiki kerusakan jaringan dan organ yang disebabkan oleh penuaan dan perubahan patologis, dan juga memiliki prospek aplikasi klinis yang luas dalam pengobatan penyakit autoimun, penyakit yang terkait dengan peradangan, kanker, dan strategi pengobatan baru untuk coronavirus 2019 (COVID-19) (Lou *et al.*, 2021).

Tabel 1. Pemanfaatan MSCs dalam berbagai terapi

No	Asal MSCs	Penyakit	Studi	Kesimpulan	Referensi
1	BM-MSCs	Fibrosis hati	In vitro	BM-MSCs mampu mengurangi fibrosis hati (terkait dengan peningkatan ekspresi matriks metalloproteinase), peningkatan proliferasi hepatosit (berhubungan dengan peningkatan faktor pertumbuhan hepatosit, faktor pertumbuhan vaskular endotelial, dan oncostatin M di hati mencit model sirosis).	Watanabe et al., 2019
2	UC-MSCs	<i>Spinal cord injury</i> (SCI)	In vivo	Transplantasi UC-MSCs dilakukan dengan cara menginjeksi UC-MSCs pada <i>dorsal horn</i> dari <i>spinal cord</i> mencit. Hasil penelitian menunjukkan bahwa transplantasi UC-MSCs meringankan gejala nyeri neuropatik dan mengakibatkan pemulihan motorik setelah SCI.	Yousefifard et al., 2016
3	WJ-MSCs	Diabetes melitus tipe 2	In vivo	Transplantasi WJ-MSCs dilakukan pada manusia dengan cara menginjeksi bagian intravena dan bagian endovaskular. Transplantasi WJ-MSCs secara signifikan mengurangi glukosa dan hemoglobin terglikasi, meningkatkan kadar C-peptida dan fungsi sel beta pankreas.	Liu et al., 2014
4	BM-MSCs	Multiple sclerosis	In vivo	Transplantasi BM-MSCs dilakukan pada manusia dengan cara menginjeksi bagian intravena. Hasilnya menunjukkan bahwa BM-MSCs mampu memperbaiki toleransi imun, yaitu kemampuan sistem kekebalan untuk membedakan antara zat asing yang berbahaya dan jaringan tubuh yang sehat. Ini dapat membantu menghentikan serangan autoimun yang berulang, sehingga bisa mengobati penyakit multiple sclerosis.	Petrou et al., 2020
5	UC-MSCs	COVID-19 <i>acute respiratory</i>	In vivo	Transplantasi UC-MSCs dilakukan pada manusia dengan cara infus intravena. Tindakan ini mampu mengurangi inflamasi sitokin secara signifikan, dan meningkatkan pasien yang bertahan hidup (91%)	Lanzoni et al., 2021
6	UC-MSCs	COVID-19 <i>acute respiratory distress syndrome</i>	In vivo	Trasplantasi UC-MSCs dilakukan pada manusia dengan cara infus intravena. Infusi UC-MSCs aman untuk digunakan dan dengan cepat mengurangi inflamasi sitokin secara signifikan. Pasien yang mengalami sepsis atau kegagalan multi-organ tidak baik untuk terapi MSCs ini.	Hashemian et al., 2021
7	UC-MSCs	<i>Severe</i> COVID-19	In vivo	Transplantasi UC-MSCs dilakukan pada manusia dengan cara infus intravena. Transplantasi intravena UC-MSCs aman untuk digunakan dan merupakan metode	Shu et al., 2020

				yang efektif untuk pengobatan COVID-19 yang parah	
8	UC-MSCs	Diabetes melitus tipe 2	In vivo	Transplantasi UC-MSCs dilakukan pada manusia dengan cara infus intravena. Transplantasi UC-MSCs mampu meningkatkan kadar C-peptida, UC-MSCs yang ditransplantasikan dapat menginduksi regenerasi sel pankreas penghasil insulin, UC-MSCs menghambat sel T yang menyerang pembentukan sel beta pankreas	Guan et al., 2015
9	BM-MSCs	Diabetes melitus tipe 2	In vivo	Transplantasi BM-MSCs dilakukan pada manusia dengan cara infus intravena. Transplantasi UC-MSCs mampu meningkatkan kadar C-peptida pada sel beta pankreas dan meningkatkan sensitivitas insulin	Bhansali et al., 2017
10	BM-MSCs	Diabetes melitus tipe 1	In vivo	Transplantasi BM-MSCs dilakukan pada manusia dengan cara injeksi intravena. Transplantasi BM-MSCs aman untuk digunakan dan secara signifikan mengurangi hipoglikemik. Transplantasi BM-MSCs mampu meningkatkan hemoglobin terglikasi (HbA1c), mengubah pola sitokin serum dari proinflamasi menjadi anti-inflamasi, serta meningkatkan kualitas hidup	Izadi et al., 2022
11	AD-MSCs	Diabetes melitus tipe 1	In vivo	Studi ini dilakukan pada mencit. Infus intraperitoneal dan intravena dari AD-MSCs mampu mengurangi glukosa darah, pemulihan pulau pankreas, dan mampu meningkatkan produksi insulin oleh sel. AD-MSCs juga mampu meningkatkan persentase sel CD4 ⁺ CD25 ⁺ FOXP3 ⁺ T, dan mengurangi inflamasi sitokin	Hashemi et al., 2020
12	AD-MSCs	Osteoarthritis	In vivo	Transplantasi AD-MSCs ini dilakukan pada manusia dilakukan dengan cara injeksi intra-articular corticosteroid. Injeksi AD-MSCs pada osteoarthritis mampu mengurangi rasa sakit pada lutut dan meningkatkan fungsi lutut	Koh et al., 2013
13	BM-MSCs	<i>Neuron injury</i>	In vitro	Pada studi ini menggunakan sel M17 human neuroblastoma cell line yang digunakan sebagai subjek stres oxygen-glucose deprivation (OGD) yang diberikan BM-MSCs. BM-MSCs memiliki kapasitas untuk menginduksi pemulihan saraf dan melemahkan peradangan setelah cedera OGD. Hal ini dimediasi oleh sekresi IL-6 dan VEGF.	Huang et al., 2014
14	BM-MSCs	Sirosis hati	In vivo	Transplantasi BM-MSCs dilakukan pada manusia dengan cara infus perifer vein.	Liang et al., 2017

				Hasilnya membuktikan bahwa BM-MSCs aman untuk digunakan dan memiliki kemampuan yang sama untuk pengobatan sirosis hati yang disebabkan oleh autoimun	
15	BM-MSCs	Radang usus	In vitro	Pada studi ini menggunakan sel breg yang di coculture dengan BM-MSCs. Hasil penelitian mengungkapkan bahwa BM-MSCs mampu meningkatkan aktivitas imunomodulator dengan cara up-regulating ekspresi IL-10 dan memiliki aktivitas anti-inflamasi.	Chen et al., 2019
16	BM-MSCs	Osteoarthritis	In vivo	Transplantasi BM-MSCs dilakukan pada manusia dengan cara injeksi medial parapatellar. BM-MSCs <i>allogeneic</i> mampu meningkatkan indeks algofungsional dengan melihat kualitas kartilago menggunakan pemetaan T2 resonansi magnetik dapat menurunkan kerusakan kartilago	Vega et al., 2015
17	BM-MSCs	Hipoksia Ischemia (HI)	In vivo	Transplantasi BM-MSCs dilakukan pada tikus dengan cara injeksi intranasal. Hasilnya menunjukkan bahwa transplantasi BM-MSCs mampu meningkatkan fungsi sensori motorik, kognitif dan mencegah hambatan penghalang darah ke otak (blood-brain barrier)	Donega et al., 2015
18	UC-MSCs	Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF)	In vivo	Transplantasi UC-MSCs dilakukan pada manusia dengan cara infus intravena. Hasilnya menunjukkan bahwa transplantasi UC-MSCs aman digunakan, mampu meningkatkan kondisi klinis, fungsional dan radiologis	Zhang et al., 2017
19	AD-MSCs	Osteoarthritis	In vivo	Transplantasi AD-MSCs dilakukan pada manusia dengan cara injeksi intra-artikular. Hasilnya menunjukkan bahwa injeksi AD-MSCs mampu meningkatkan fungsi sendi lutut dan meregenerasi kartilago artikular mirip dengan hyalin	Jo et al., 2014
20	BM-MSCs	Osteosarcoma	In vitro	Pada studi ini digunakan sel osteosarcoma (sel MG63 dan sel U2OS) yang diintervensi menggunakan <i>extracellular vesicles</i> . Penggunaan sel osteosarcoma yang diintervensi dengan <i>extracellular vesicles</i> (EVs) yang berasal dari <i>mesenchymal stem cells</i> (MSCs) sumsum tulang berperan penting dalam meningkatkan proliferasi, invasi, dan migrasi sel osteosarcoma melalui jalur MALAT1/miR-143/NRSN2/Wnt/ β -catenin.	Li et al., 2021
21	BM-MSCs	Gangguan Koklea	In vivo	Transplantasi dilakukan pada mencit dengan cara injeksi transtimpani. Transplantasi	Mittal et al., 2020

				transtimpani (melalui gendang telinga) sel punca mesenchymal (MSCs) dari sumsum tulang pada tikus tidak berdampak negatif pada fungsi pendengaran koklea. Tidak ada perubahan patologis yang teramati pada koklea tikus yang diuji pada 7, 14, dan 30 hari setelah administrasi MSCs. Hasil ini menunjukkan bahwa penggunaan MSCs melalui metode ini aman dan tidak mempengaruhi fungsi pendengaran, serta memberikan kemungkinan untuk pengembangan terapi sel berbasis MSCs untuk gangguan pendengaran tanpa memerlukan immunosupresi.	
22	UC-MSCs	<i>Bronchopulmonary dysplasia (BPD)</i>	In vitro In vivo	Pada studi in vitro digunakan sel epitel paru-paru (sel A549) yang diintervensi UC-MSCs. Hasil analisis in vitro mengungkapkan bahwa UC-MSCs memiliki ekspresi anti-inflammatory cytokines, IL10, dan TSG-6 yang tinggi, studi ini mengungkapkan bahwa UC-MSCs memiliki efek antiinflamasi. Pada studi in vivo transplantasi UC-MSCs dilakukan pada mencit dengan cara injeksi intra-trakea. Hasil studi in vitro mengungkapkan bahwa UC-MSCs mampu mereduksi ekspresi IL-1 β dan TNF- α , serta mampu melindungi alveolar mencit tersebut.	Benny et al., 2022

Keterangan: *Bone Marrow-derived Mesenchymal Stem Cells (BM-MSCs)*, *Umbilical Cord-derived Mesenchymal Stem Cells (UC-MSCs)*, *Wharton's Jelly-derived Mesenchymal Stem Cells (WJ-MSCs)*, *Adipose Tissue-derived Mesenchymal Stem Cells (AD-MSCs)*

Bone Marrow-derived Mesenchymal Stem Cells (BM-MSCs)

Bone Marrow-derived Mesenchymal Stem Cells merupakan jenis sel punca mesenchymal yang ditemukan dalam sumsum tulang. BM-MSCs memiliki kemampuan untuk berkembang menjadi berbagai jenis sel dalam tubuh, termasuk tulang, kartilago, dan lemak. Mereka positif terhadap marker CD73, CD90 dan CD105. Komposisi media yang digunakan untuk kultur BM-MSCs yaitu *alpha minimum essential medium* (α MEM) + 16,5% FBS (Huang et al., 2014). BM-MSCs dimanfaatkan pada berbagai terapi seperti:

1. Fibrosis hati, BM-MSCs dapat meregresi fibrosis hati dan meregenerasi hati yang rusak. BM-MSCs mempengaruhi berbagai fibrotic cascade yang mewakili jenis dari proses yang menyebabkan produksi ECM seperti: cedera hepatosit, inflamasi, aktivasi myofibroblas, dan produksi ECM. BM-MSCs mengurangi kerusakan hepatosit dan cedera hati, menekan

inflamasi di hati, dan menghambat produksi ECM dengan menginaktivasi hepatic stellate cells. Milk fat globule-EGF factor 8 (MFG-E8) berkaitan dengan inaktivasi hepatic stellate cells yang menekan produksi ECM, hal ini akan berefek pada penekanan perkembangan fibrosis hati. Pada studi in vitro, MSCs terperangkap di paru-paru dan meningkatkan level mRNA IL10 dan menurunkan level IL6. Ini dispekulasikan bahwa MSCs berperan sebagai antiinflamasi. Hasil analisis menunjukkan bahwa BM-MSCs aman digunakan dan tidak memiliki efek samping yang serius (Watanabe et al., 2019).

2. Sirosis hati, BM-MSCs diaplikasikan dengan cara infus sistemik. Setelah dilakukan penginfusan, BM-MSCs ini bekerja dengan cara menuju ke hati yang mengalami kerusakan dan berdiferensiasi menjadi sel mirip hepatosit dengan mengekspresikan gen spesifik hati CK7, CK19, ALB, FOXa2 dan CX32. Kemudian mekanisme yang kedua

- adalah dianggap berasal dari aktivitas parakrin MSCs. MSCs dapat melepaskan serangkaian faktor pertumbuhan dan sitokin, seperti faktor pertumbuhan hepatosit, faktor nekrosis tumor- β , interleukin-6, bone morphogenetic protein-4, dan menjaga keberlangsungan hidup hepatosit, berinteraksi dengan sel imun, melemahkan proliferasi fibroblas dan menghambat proliferasi sel stelata hati (Liang et al., 2017).
3. *Neuron injury*, BM-MSCs diuji secara in vitro dengan menggunakan sel neuron M17 yang menjadi subjek stres *Oxygen-glucose deprivation* (OGD). IL-6 dan VEGF memainkan peran penting dalam mekanisme neuroregenerasi dan anti-inflamasi. Peran IL-6 sebagai sitokin anti-inflamasi adalah dimediasi melalui efek penghambatannya pada TNF α dan IL-1. Implantasi langsung dari MSCs meningkatkan neuro-proteksi melalui aktivasi aktivitas NSC NF κ B, menyebabkan peningkatan produksi IL-6 dan penurunan apoptosis, independen dari PI3/Akt pathway (Huang et al., 2014). Selain itu, BM-MSCs juga diaplikasikan pada pasien yang mengidap penyakit osteoarthritis, tindakan ini mampu memperbaiki tulang rawan hialin yang terkena osteoarthritis (Vega et al., 2015); Pada radang usus BM-MSCs mampu meningkatkan regulasi pada sel β dan dapat menginduksi interleukin (IL-10) oleh sel β sehingga bisa mengontrol respon imun serta mengurangi inflamasi (Chen et al., 2019); Pada hipoksia ischemia (HI) BM-MSCs dari Invitrogen (GIBCO mouse C57BL/6 MSCs) yang di injeksi pada hidung mencit mampu meningkatkan sensorimotor dan kognitif. BM-MSCs aman untuk digunakan dan mampu mengobati *neuron injury* (Donega et al., 2015).
 4. *Multiple sclerosis*, BM-MSCs memiliki mekanisme imunomodulasi salah satunya sel T yang memiliki kemampuan untuk berproliferasi dan berperan sebagai respon autoimun. Selain itu, BM-MSCs mampu menekan produksi sitokin pro-inflamasi seperti IL-17, TNF- α , dan IFN- γ , serta meningkatkan produksi sitokin anti-inflamasi seperti IL-10, TGF- β . Pada studi ini menunjukkan bahwa penggunaan BM-MSCs memiliki efek positif dalam pengobatan multiple sclerosis. BM-MSCs tidak memiliki efek samping yang serius terhadap terapi, kegagalan pengobatan menggunakan BM-MSCs lebih rendah dibandingkan kontrol. BM-MSCs yang diinjeksikan melalui intravena menghasilkan recovery yang signifikan pada berbagai parameter neurologis. Hasilnya mencakup peningkatan fungsi kognitif, motorik, dan perubahan lesi otak yang terlihat pada MRI. Hasil menunjukkan bahwa BM-MSCs aman untuk digunakan dan tidak memiliki efek samping yang serius (Petrou et al., 2020).
 5. *Osteoarthritis, treatment* BM-MSCs pada osteoarthritis menunjukkan adanya peningkatan algofungsional dibandingkan osteoarthritis yang ditreatment menggunakan asam hyluronat. Selain itu treatment menggunakan BM-MSCs mampu meningkatkan kualitas kartilago (recovery). Hal ini menunjukkan bahwa BM-MSCs berpotensi untuk memperbaiki kartilago yang rusak. Selain itu, BM-MSCs aman digunakan dan tidak memiliki efek samping yang serius. BM-MSCs memiliki efek anti-inflamasi, mereka melepaskan berbagai faktor parakrinseperti interleukin-1 receptor antagonist (IL-1Ra), interleukin (IL-10), dan growth factor beta (TGF- β) yang mempunyai efek anti inflamasi. Selain itu, BM-MSCs mampu meningkatkan matriks ekstraseluler seperti proteoglikan dan kolagen yang merupakan penyusun utama dalam tulang rawan, hal ini menyebabkan BM-MSCs mampu memperbaiki tulang rawan yang rusak (Vega et al., 2015).
 6. *Hipoksia Ischemia (HI)*, transplantasi BM-MSCs dengan cara injeksi intranasal secara signifikan meningkatkan kemampuan motorik dan kognitif, serta mengurangi lesi. BM-MSCs mensekresikan sitokin anti-nflamasi seperti IL-10 dan metransformasi growth factor β , serta menekan ekspansi sel T, mengaktifkan sel pembunuh alami. Treatment ini memberikan efek positif hal ini karena BM-MSCs menghasilkan recovery jaringan fungsional. Treatment ini HI tidak lagi menunjukkan keganasan atau kelainan patologis. Terapi menggunakan BM-MSCs ini aman digunakan dan bisa menjadi alternatif pengobatan di masa depan (Donega et al., 2015).
 7. *Osteosarcoma, ekstraselular vesicle* dari BM-MSCs merupakan faktor penting dalam fungsi fisiologis seperti protein intraseluler, pertukaran RA, induksi angiogenesis, dan modulasi imun. EV membawa spesies RNA (seperti lncRNAs,

miRs, dan mRNAs) dari sel donor ke sel reseptor yang menyebabkan perubahan fenotip pada tumor. MALAT1 bekerja sebagai tumor-promoting lncRNA dan merupakan faktor prognostik independent untuk osteosarcoma. BM-MSCs-*ev* memfasilitasi proliferasi, invasi, dan migrasi sel osteosarcoma. Treatment menggunakan BM-MSCs meningkatkan ekspresi MALAT1 dan NRSN2, mengurangi ekspresi miR-143. Studi ini dilakukan pada mencit dan menunjukkan bahwa treatment ini aman untuk dilakukan (Li et al., 2021).

8. Radang usus, BM-MSCs mampu menghambat aktivasi NOD2 (Nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2) yang berlebihan. Dengan demikian BM-MSCs mampu mengurangi peradangan pada usus. Selain itu BM-MSCs mampu meningkatkan autophagy pada sel epitel usus, terutama saat terjadi mutasi gen ATG16L1 (Autophagy-related 16-like 1). BM-MSCs mampu mengurangi produksi interleukin 23 (IL-23) dan meningkatkan produksi IL-10 yang memiliki sifat anti-inflamasi. Ini bisa menjadi mekanisme MSCs membantu mengurangi peradangan yang dikaitkan dengan mutasi IL23R pada penyakit radang usus. MSCs dapat memodulasi respons kekebalan tubuh terhadap infeksi bakteri intraseluler, seperti yang diatur oleh IRGM (Immunity-Related GTPase M). Dengan regulasi ini, MSCs dapat mengurangi peradangan yang disebabkan oleh mutasi IRGM pada penyakit radang usus (Chen et al., 2019).
9. Gangguan koklea, BM-MSCs memiliki sifat imunosupresif, hal ini karena BM-MSCs mensekresikan faktor terlarut seperti TGF- β , HGF, NO,IDO, dan PGE2. Faktor parakrin mempengaruhi lingkungan mikro dan mengaktifkan local organ-specific progenitor populations, sehingga menghasilkan efek terapeutik jangka panjang. Telinga bagian dalam mengandung tight junction sepanjang blood-labyrinth barrier dan memiliki sistem kekebalan. Ekspresi gen koklea memperlihatkan bahwa gen imun seperti SOCS3, CXCL10, dan Igh6 di upregulasi setelah kerusakan pendengaran. pemberian BM-MSCs transtimpani tidak mengganggu fungsi BM-MSCs hambatan telinga bagian dalam. Hasil studi menjelaskan bahwa BM-MSCs aman digunakan dan tidak merusak

fungsi pendengaran. BM-MSCs ini mampu menjadi alternatif pengobatan dimasa depan (Mittal et al., 2020).

Wharton's Jelly-derived Mesenchymal Stem Cells (WJ-MSCs)

Wharton's Jelly-derived Mesenchymal Stem Cells merupakan jenis sel punca mesenkimal yang ditemukan dalam jaringan gelatinosa yang mengisi ruang di dalam tali pusat. Mempunyai tingkat proliferasi yang tinggi dan mereka tidak menghasilkan teratogen atau karsinogen setelah transplantasi. Komposisi media yang biasa digunakan untuk mengisolasi WJ-MSCs yaitu Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM) + 10%FBS, dan penisilin (Liu et al., 2014). WJ-MSCs positif terhadap marker CD105, CD90, dan CD44, WJ-MSC negatif terhadap marker HLA-DR dan CD34 (Ranjbaran et al., 2018; Drela et al., 2016). WJ-MSCs banyak digunakan untuk terapi, salah satu contohnya yaitu untuk terapi diabetes melitus tipe 2. Pada pengaplikasian WJ-MSCs pada terapi diabetes melitus tipe 2 yaitu dengan cara injeksi. Inflamasi memainkan peran penting dalam diabetes melitus tipe 2, karena tidak hanya merusak sinyal insulin yang menyebabkan resisten insulin, tetapi juga memicu terjadinya apoptosis pada sel β pankreas. Beberapa sitokin proinflamasi seperti TNF α , IL-6, IL-1 β yang meningkatkan diabetes melitus tipe 2 dan resisten insulin. Transplantasi WJ-MSCs mengurangi level HbA1c, dan meningkatkan kadar C-peptida serta meningkatkan TGF- β 1 yang berperan sebagai sitokin anti-inflamasi. Selain itu, WJ-MSCs juga mengurangi level proinflamasi seperti L-6, IL-1 β setelah enam bulan pasca transplantasi WJ-MSC (Liu et al., 2014).

Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell (UC-MSCs)

Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells merupakan jenis sel punca mesenkimal yang berasal dari tali pusat bayi yang baru lahir (umbilikus). Memiliki kemampuan proliferasi yang tinggi, imunomodulasi, tidak menimbulkan potensi allogeneic dan berpotensi sebagai terapeutik. UC-MSCs dapat digunakan untuk berbagai pengobatan, diantaranya yaitu:

1. *Spinal cord injury*, yang dilakukan dengan cara diinjeksikan pada *dorsal horn* dari *spinal*

- cord injury* menciit dengan dua kali injeksi, 1x injeksi memiliki volume 10- μ l. Transplantasi dari sel UC-MSCs mampu menginduksi ekspresi metalloproteinase 2 pada wilayah yang cedera (*injury*). UC-MSCs ini memiliki peran protektif pada jaringan dan mengurangi inflamasi yang disebabkan oleh SCI. Dengan mensekresikan sitokin dan faktor pertumbuhan, UC-MSCs juga memainkan peran dalam regenerasi neural (Yousefifard et al., 2016).
- COVID-19, infeksi SARS-CoV-2 menyebabkan hiperinflamasi dan respon imun overaktif dengan cytokines storm dan imunotrombosis. UC-MSCs memiliki efek yang menguntungkan untuk menanggulangi efek COVID-19 dengan cara memodulasi respon imun dan mengubah immunopathogenic cytokine storm. Respon terhadap UC-MSCs dikarakterisasi oleh level reduksi dari molekul inflamasi yang terlibat dalam COVID-19 “*cytokine storm*”, termasuk IFN γ , IL-6, dan TNF α cytokines dan RANTES chemokine. Secara paralel, reduksi pada GM-CSF diobservasi. GM-CSF adalah aktivator utama dari proinflammatory M1 macrophage phenotype, oleh karena itu reduksi ini menyebabkan polarisasi macrophage yang kemudian mengaktifkan M2 macrophage. Level PDGF-BB juga secara signifikan berkurang setelah diberi treatment UC-MSCs. PDGF-BB menstimulasi aktivasi UC-MSCs, proliferasi dan migrasi otot polos saluran napas, produksi sitokin fibroblas paru, dan aktivasi neuron nosiseptif. Oleh karena itu, UC-MSCs bisa mempercepat langkah penyembuhan pada paru-paru (Lanzoni et al., 2021; Hashemian et al., 2021; Shu et al., 2020).
 - Diabetes melitus tipe 2, resisten insulin dan kerusakan sel beta pankreas merupakan penyebab penyakit diabetes melitus tipe 2. Sel beta pankreas yang rusak menyebabkan defisiensi insulin. Penurunan sekresi insulin ini disebabkan oleh glukotoksisitas dan lipotoksisitas yang merupakan efek dari sel beta pankreas. C-peptida merupakan indikator efikasi terapi diabetes melitus tipe 2. Peningkatan produksi C-peptida mengindikasikan peningkatan fungsi sel beta. Pada studi ini, transplantasi UC-MSCs mampu meningkatkan produksi C-peptida, artinya UC-MSCs berpotensi untuk terapi diabetes melitus tipe 2 (Guan et al., 2015).
 - Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), merupakan bentuk refraktori dan lethal dari pulmonary fibrosis yang dicirikan oleh proliferasi fibroblas, deposisi matrix ekstraseluler, dan luka progresif paru-paru. Pengaplikasian UC-MSCs pada IPF mampu mengurangi area fibrosis setelah 12 bulan pasca-transplantasi. UC-MSCs menghasilkan faktor anti-inflamasi seperti interleukin-1 receptor antagonist (IL-1Ra) dan faktor pertumbuhan seperti TGF- β , pengurangan peradangan ini mampu menghambat aktivasi sel inflamasi yang dapat memperparah IPF. UC-MSCs mampu mengubah keseimbangan antar sel Th1, Th2, dan Th17 sehingga mengurangi respon imun berlebihan. MSCs memiliki kemampuan untuk menghambat transformasi fibroblas menjadi myofibroblas, yang merupakan sel-sel yang bertanggung jawab untuk produksi kolagen berlebihan dan pembentukan jaringan fibrotik. Selain itu, MSCs dapat mengurangi ekspresi faktor-faktor pertumbuhan seperti TGF- β dan platelet-derived growth factor (PDGF), yang memainkan peran kunci dalam pembentukan fibrosis (Zhang et al., 2017).
 - Bronchopulmonary dysplasia* (BPD), pemberian UC-MSCs pada menciit model BPD mampu mereduksi gen IL-1 β dan TNF- α pada paru-paru. MCP-1, kemokin utama yang terlibat dalam infiltrasi makrofag dan patogenesis BPD juga secara signifikan lebih rendah pada tikus yang terpajan hiperoksia yang menerima UC-MSCs. Hasil analisis in vitro mengungkapkan bahwa UC-MSCs memiliki ekspresi anti-inflammatory cytokines, IL10, dan TSG-6 yang tinggi, studi ini mengungkapkan bahwa UC-MSCs memiliki efek antiinflamasi. Pada studi in vivo transplantasi UC-MSCs dilakukan pada menciit dengan cara injeksi intra-trakea. Hasil studi in vitro mengungkapkan bahwa UC-MSCs mampu mereduksi ekspresi IL-1 β dan TNF- α , serta mampu melindungi alveolar menciit tersebut (Benny et al., 2022).

Adipose Tissue-derived Mesenchymal Stem Cells (AD-MSCs)

Adipose Tissue-derived Mesenchymal Stem Cells merupakan jenis sel punca

mesenkimal yang berasal dari jaringan lemak (adiposa). Memiliki kemampuan imunomodulasi, profirelasi yang tinggi, tidak menimbulkan imunogenik dan dapat berdiferensiasi menjadi beberapa jenis sel diantaranya yaitu, osteosit, kondrosit dan adiosit. AD-MSCs dapat digunakan dalam pengobatan beberapa penyakit diantaranya yaitu:

1. Osteoarthritis dengan cara menyuntikan AD- MSCs pada lutut selama 6 bulan mampu meningkatkan kondilus femoralis medial, tibia medial dan meregenerasi kartilago mirip dengan hyalin (Jo et al., 2014). AD- MSCs memiliki kemampuan untuk berdiferensiasi menjadi sel-sel tulang rawan (kondrosit) dan memperbaiki kerusakan tulang rawan yang terjadi pada osteoarthritis. AD- MSCs juga dapat merangsang produksi matriks ekstraseluler yang diperlukan untuk memperbaiki dan meregenerasi jaringan tulang rawan. AD- MSCs memiliki sifat anti inflamasi yang mampu mengurangi peradangan di dalam sendi yang terkena osteoarthritis. AD- MSCs dapat mengeluarkan sitokin-sitokin antiinflamasi seperti interleukin-10 (IL-10) dan transforming growth factor- β (TGF- β), yang membantu menghambat respons inflamasi yang berlebihan. AD- MSCs dapat menghasilkan berbagai faktor pertumbuhan dan sitokin yang merangsang proliferasi sel-sel jaringan dan mempercepat proses penyembuhan (Koh et al., 2013).
2. Diabetes melitus tipe 1, terapi menggunakan AD- MSCs mampu menurunkan kadar glukosa darah dan memperbaiki sel beta pankreas. Transplantasi AD- MSCs mampu menurunkan level IFN- γ dan IL-17. Diabetes melitus tipe 1 merupakan penyakit autoimun lokal. AD- MSCs ini dapat mempengaruhi pola sitokin Th1/Th2 pada gangguan autoimun lokal diabetes melitus tipe 1. Pola ini dipengaruhi melalui peningkatan kadar IL-4 dan penurunan kadar IFN γ . Selain itu rasio sekresi sitokin IFN γ /IL-4 juga menurun pada hewan yang menerima terapi. Peningkatan kadar sitokin Th2 yang memberikan efek protektif terhadap diabetes melitus tipe 1. Studi ini menjelaskan bahwa AD- MSCs aman untuk digunakan dan berpotensi menjadi alternatif pengobatan di masa depan (Hashemi et al., 2020).

Mengacu pada penjabaran diatas, terlihat bahwa MSCs yang paling banyak digunakan yaitu MSCs yang berasal dari bone marrow. Hal ini dikarenakan bone marrow lebih mudah diperoleh, proses pengambilannya biasanya melalui aspirasi atau biopsi sumsum tulang, yang merupakan prosedur rutin dan relatif sederhana. Selain itu, BM- MSCs ini sudah banyak dilakukan uji klinis. MSCs yang berasal dari bone marrow, adiposa, warthon jelly, dan umbilical cord sudah mampu untuk meregenerasi sel yang rusak, memberi efek anti-inflamasi, dll.

Meskipun banyak penelitian menunjukkan potensi besar MSC sebagai terapi untuk berbagai kondisi medis, masih ada tantangan dan kontroversi yang perlu diatasi. Variabilitas hasil penelitian menunjukkan perlunya standardisasi dalam metode isolasi dan aplikasi klinis MSC serta lebih banyak uji klinis untuk memastikan keamanan dan efektivitas jangka panjang. Penelitian yang dilakukan oleh Caplan dan Correa (2011) menunjukkan bahwa MSCs memiliki kemampuan untuk mempercepat penyembuhan cedera jaringan melalui mekanisme parakrin yang mendorong regenerasi sel dan pengurangan inflamasi. Hal ini sejalan dengan temuan Prockop (2016) yang mengindikasikan bahwa MSCs dapat memodulasi lingkungan mikro di daerah cedera untuk mengurangi kerusakan jaringan lebih lanjut dan mendorong pemulihan. Namun, hasil penelitian lain seperti yang dilakukan oleh Ankrum dan Karp (2010) mengajukan kritik bahwa efek terapi MSCs dapat bervariasi tergantung pada sumber sel, metode isolasi, dan kondisi klinis spesifik pasien. Mereka menekankan perlunya standar yang lebih ketat dalam metode pengujian dan aplikasi klinis untuk memastikan hasil yang konsisten dan dapat diandalkan.

Studi oleh Zhang et al., (2009) menunjukkan bahwa MSCs memiliki kemampuan untuk menekan respon imun yang berlebihan, yang dapat bermanfaat dalam mengobati penyakit autoimun seperti lupus eritematosus sistemik dan rheumatoid arthritis. Hasil ini diperkuat oleh penelitian yang dilakukan oleh Liang et al., (2012) yang menemukan bahwa MSCs dapat menginduksi toleransi imun melalui interaksi dengan sel T dan penghambatan sitokin pro-inflamasi. Namun,

kontroversi muncul dari penelitian yang dilakukan oleh Von Bahr *et al.*, (2012) yang menunjukkan bahwa hasil terapi MSCs pada pasien dengan penyakit autoimun dapat sangat bervariasi, dengan beberapa pasien menunjukkan perbaikan signifikan sementara yang lain tidak menunjukkan respons sama sekali. Mereka menyoroti perlunya penelitian lebih lanjut untuk memahami mekanisme di balik variabilitas ini dan untuk mengidentifikasi faktor-faktor yang mempengaruhi keberhasilan terapi MSCs.

Penelitian oleh Berkowitz *et al.*, (2016) melaporkan bahwa MSCs umumnya aman dan tidak menimbulkan efek samping yang signifikan dalam jangka pendek. Namun, mereka juga memperingatkan tentang potensi risiko jangka panjang seperti pembentukan tumor, yang masih perlu diteliti lebih lanjut. Di sisi lain, Pelttari *et al.*, (2006) mengemukakan kekhawatiran bahwa MSCs yang dimodifikasi secara genetik atau berasal dari sumber yang tidak dikarakterisasi dengan baik dapat menimbulkan risiko yang lebih tinggi. Mereka menekankan pentingnya protokol keamanan yang ketat dan pengawasan jangka panjang terhadap pasien yang menerima terapi MSCs.

Penelitian mengenai MSCs masih membutuhkan riset lebih mendalam mengenai efikasi pemberian MSCs ini sebagai terapi. Meskipun beberapa mekanisme aksi MSCs telah diidentifikasi, seperti angiogenesis, imunomodulasi, dan neuroproteksi, mekanisme yang tepat dan kompleksitas interaksi sel-sel di lingkungan mikro masih belum sepenuhnya dipahami. Hal ini dapat menyebabkan variasi dalam efek terapeutik MSCs antara studi dan kondisi penyakit yang berbeda. Selain itu, sebagian besar studi klinis tentang penggunaan MSCs masih dalam tahap awal, dengan ukuran sampel yang relatif kecil dan desain studi yang beragam. Ini dapat menyebabkan kesulitan dalam membandingkan hasil antara studi dan dalam mengevaluasi efikasi secara keseluruhan.

Kesimpulan

Mesenkimal stem sel merupakan stem sel multipoten yang berasal dari *bone marrow*, *umbilical cord*, *wharton's jelly*, *placenta*, *adipose*, *cord blood*, dan lain-lain. Mesenkimal stem sel memiliki potensi yang besar dalam aplikasi terapi medis. Potensi ini meliputi

kemampuan mesenkimal stem sel untuk berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel dalam tubuh, memperbaiki jaringan yang rusak, dan menghasilkan efek imunomodulator yang mampu meredakan respons inflamasi dan mempercepat proses penyembuhan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa MSCs bisa diperoleh dari *bone marrow*, *umbilical cord*, jaringan adiposa, dan *warthon's jelly*. Penelitian dilakukan secara *in vitro* maupun *in vivo*. Pada literatur yang telah dipilih dijelaskan bahwa MSCs yang berasal dari *bone marrow* digunakan untuk terapi penyakit fibrosis hati, multiple sclerosis, diabetes melitus tipe 1 dan 2, dan gangguan koklea. MSCs yang berasal dari *umbilical cord* digunakan untuk terapi penyakit *spinal cord injury*, COVID-19, dan bronchopulmonary dysplasia. MSCs yang berasal dari jaringan adiposa digunakan untuk terapi penyakit diabetes melitus tipe 1 dan osteoarthritis. MSCs yang berasal dari *warthon's jelly* digunakan untuk terapi diabetes melitus tipe 2. Pada terapi menggunakan MSC ini melibatkan mekanisme seperti efek parakrin (MSCs menghasilkan sitokin, faktor pertumbuhan, dan protein lainnya); imunomodulasi (MSCs dapat menekan aktivasi sel imun, menghambat proliferasi limfosit, dan memodulasi aktivasi sel T alami, menghasilkan faktor-faktor anti-inflamasi); angiogenesis (MSCs mampu merangsang perumbuhan pembuluh darah baru melalui sekresi VEGF dan FGF); diferensiasi seluler; dan efek anti-fibrotik. Hal inilah yang menyebabkan MSCs berpotensi sebagai alternatif pengobatan yang terus dikembangkan.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Dr. Rita Maliza atas bimbingannya selama penyusunan ulasan ini. Kami juga berterima kasih kepada Jurusan Biologi Universitas Andalas yang telah memberikan dukungan dan menampung pemikiran-pemikiran yang terkandung dalam jurnal ini.

Referensi

Ankrum, J., & Karp, J. M. (2010). Mesenchymal stem cell therapy: Two steps forward, one step back. *Trends in Molecular Medicine*,

- 16(4), 203-209.
DOI: 10.1016/j.molmed.2010.02.005
- Benny, M., Courchia, B., Shrager, S., Sharma, M., Chen, P., Duara, J., Valasaki, K., Bellio, M. A., Damianos, A., Huang, J., Zambrano, R., Schmidt, A., Wu, S., Velazquez, O. C., Hare, J. M., Khan, A., & Young, K. C. (2022). Comparative Effects of Bone Marrow-derived Versus Umbilical Cord Tissue Mesenchymal Stem Cells in an Experimental Model of Bronchopulmonary Dysplasia. *Stem cells translational medicine*, 11(2), 189–199. DOI: <https://doi.org/10.1093/stcltm/szab011>
- Berkowitz, A. L., Miller, M. B., Mir, S. A., Cagney, D., Chavakula, V., Guleria, I., & Aizer, A. (2016). Glioproliferative lesion of the spinal cord as a complication of “stem-cell tourism”. *The New England Journal of Medicine*, 375(20), 196-198. DOI: 10.1056/NEJMc1600188
- Bhansali, S., Dutta, P., Kumar, V., Yadav, M. K., Jain, A., Mudaliar, S., ... & Bhansali, A. (2017). Efficacy of autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cell and mononuclear cell transplantation in type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled comparative study. *Stem cells and development*, 26(7), 471-481. DOI: <https://doi.org/10.1089/scd.2016.0275>
- Caplan, A. I., & Correa, D. (2011). The MSC: An injury drugstore. *Cell Stem Cell*, 9(1), 11-15. DOI: 10.1016/j.stem.2011.06.008
- Chen, Xiaoyong., Cai, Chuang., Xu, Dijing., Liu, Qiuli., Zheng, Shuwei., Liu, Longshan., Li, Gang., Zhang, Xiaoran., Li, Xiaoping., Ma, Yuanchen., Li, Huang., Chen, Jieying., Shi, Jiaho., Du, Xin., Xia, Wenjie., Xiang, Andy Peng & Peng, Yamen. (2019). Human Mesenchymal Stem Cell-Treated Regulatory CD23+CD43+ B Cell Alleviate Intestinal Inflammation. *Theranostics*, 9(16), 4633-4647. DOI: <https://doi.org/10.7150%2Fthno.32260>
- Donega, Vanessa., H. Nijboer, Cora., Van Velthoven, Cindy T.J., Youssef, Sameh. A., Bruin, Alain de., Bel, Fank van., Kavelaars, Annemieke & Heijnen, Cobi. J. (2015). Assesment of Long-Term Safety and Efficacy of Intranasal Mesenchymal Stem Cell Treatment for Neonatal Brain Injury in The Mouse. *Basic Science Investigation*, (5)7, 520-526. URL: <https://www.nature.com/articles/pr2015145>
- Drela, K., Lech, W., Figiel-Dabrowska, A., Zychowicz, M., Mikula, M., Sarnowska, A., & Domanska-Janik, K. (2016). Enhanced neuro-therapeutic potential of Wharton's Jelly-derived mesenchymal stem cells in comparison with bone marrow mesenchymal stem cells culture. *Cytotherapy*, 18(4), 497-509. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2016.01.006>
- Guan, L. X., Guan, H., Li, H. B., Ren, C. A., Liu, L., Chu, J. J., & Dai, L. J. (2015). Therapeutic efficacy of umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in patients with type 2 diabetes. *Experimental and therapeutic medicine*, 9(5), 1623-1630. DOI: <https://doi.org/10.3892/etm.2015.2339>
- Hashemi, S. M., Hassan, Z. M., Hossein-Khannazer, N., Pourfathollah, A. A., & Soudi, S. (2020). Investigating the route of administration and efficacy of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells and conditioned medium in type 1 diabetic mice. *Inflammopharmacology*, 28, 585-601. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10787-019-00661>
- Hashemian, S. M. R., Aliannejad, R., Zarrabi, M., Soleimani, M., Vosough, M., Hosseini, S. E., ... & Baharvand, H. (2021). Mesenchymal stem cells derived from perinatal tissues for treatment of critically ill COVID-19-induced ARDS patients: a case series. *Stem cell research & therapy*, 12, 1-12. URL: <https://link.springer.com/article/10.1186/s13287-021-02165-4>
- Huang, P., Gebhart, N., Richelson, E., Brott, T. G., Meschia, J. F., & Zubair, A. C. (2014). Mechanism of mesenchymal stem cell-induced neuron recovery and anti-inflammation. *Cytotherapy*, 16(10), 1336-1344. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2014.05.007>
- Izadi, M., Sadr Hashemi Nejad, A., Moazenchi, M., Masoumi, S., Rabbani, A., Kompani,

- F., ... & Baharvand, H. (2022). Mesenchymal stem cell transplantation in newly diagnosed type-1 diabetes patients: A phase I/II randomized placebo-controlled clinical trial. *Stem Cell Research & Therapy*, 13(1), 264. URL: <https://link.springer.com/article/10.1186/s13287-022-02941-w>
- Jo, Chris H, yunchul., Lee, Young Gill., Shin, Won Young., Kim, Hyang., Chai, Jee Won., Jeong, Eui Choel., Kim, Ji Eun., Shim, Hackjoon., Shin, Ji Sun., Shin, Il Soeb., Ra, Joeng Chan., Oh, Sohee & Yoon, Sup Kang. (2014). Intra-Articular Injection of Mesenchymal Stem Cells For The Treatment of Osteoarthritis of The Knee: A Proof-Of-Concept Clinical Trial. *Stem Cells*, 32, 1254-1266. DOI: <https://doi.org/10.1002/stem.1634>
- Koh, Y. G., Jo, S. B., Kwon, O. R., Suh, D. S., Lee, S. W., Park, S. H., & Choi, Y. J. (2013). Mesenchymal stem cell injections improve symptoms of knee osteoarthritis. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery*, 29(4), 748-755. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2012.11.017>
- Lanzoni, G., Linetsky, E., Correa, D., Messinger Cayetano, S., Alvarez, R. A., Kouroupis, D., ... & Ricordi, C. (2021). Umbilical cord mesenchymal stem cells for COVID-19 acute respiratory distress syndrome: A double-blind, phase 1/2a, randomized controlled trial. *Stem cells translational medicine*, 10(5), 660-673. DOI: <https://doi.org/10.1002/sctm.20-0472>
- Liang, J., Li, X., Zhang, H., Wang, D., Feng, X., Wang, H., ... & Sun, L. (2012). Allogeneic mesenchymal stem cells transplantation in patients with refractory RA. *Clinical rheumatology*, 31, 157-161. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10067-011-1816-0>
- Liang, J., Zhang, H., Zhao, C., Wang, D., Ma, X., Zhao, S., ... & Sun, L. (2017). Effects of allogeneic mesenchymal stem cell transplantation in the treatment of liver cirrhosis caused by autoimmune diseases. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 20(9), 1219-1226. DOI: <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13015>
- Li, F., Chen, X., Shang, C., Ying, Q., Zhou, X., Zhu, R., Lu, H., Hao, X., Dong, Q., & Jiang, Z. (2021). Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells-Derived Extracellular Vesicles Promote Proliferation, Invasion and Migration of Osteosarcoma Cells via the lncRNA MALAT1/miR-143/NRSN2/Wnt/ β -Catenin Axis. *OncoTargets and therapy*, 14, 737-749. DOI: <https://doi.org/10.2147/OTT.S283459>
- Liu, X., Zheng, P., Wang, X., Dai, G., Cheng, H., Zhang, Z., ... & An, Y. (2014). A preliminary evaluation of efficacy and safety of Wharton's jelly mesenchymal stem cell transplantation in patients with type 2 diabetes mellitus. *Stem cell research & therapy*, 5, 1-9. DOI: <https://link.springer.com/article/10.1186/s13287-014-0146-6>
- Lou, S., Duan, Y., Nie, H., Cui, X., Du, J., & Yao, Y. (2021). Mesenchymal stem cells: Biological characteristics and application in disease therapy. *Biochimie*, 185, 9-21. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2021.03.003>
- Mittal, R., Ocak, E., Zhu, A., Perdomo, M. M., Pena, S. A., Mittal, J., Bohorquez, J., & Eshraghi, A. A. (2020). Effect of Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells on Cochlear Function in an Experimental Rat Model. *Anatomical record (Hoboken, N.J. : 2007)*, 303(3), 487-493. DOI: <https://doi.org/10.1002/ar.24065>
- Pelttari, K., Winter, A., Steck, E., Goetzke, K., Hennig, T., Ochs, B. G., ... & Richter, W. (2006). Premature induction of hypertrophy during in vitro chondrogenesis of human mesenchymal stem cells correlates with calcification and vascular invasion after ectopic transplantation in SCID mice. *Arthritis & Rheumatology*, 58(10), 3100-3109. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.22136>
- Petrou, P., Kassis, I., Levin, N., Paul, F., Backner, Y., Benoliel, T., ... & Karussis, D. (2020). Beneficial effects of autologous mesenchymal stem cell transplantation in active progressive multiple sclerosis. *Brain*, 143(12), 3574-3588. DOI: <https://doi.org/10.1093/brain/awaa333>

- Prockop, D. J. (2016). Inflammation, fibrosis, and modulation of the process by mesenchymal stem/stromal cells. *Mayo Clinic Proceedings*, 92(10), 1663-1675. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2016.01.010>
- Ranjbaran, H., Abediankenari, S., Mohammadi, M., Jafari, N., Khalilian, A., Rahmani, Z., ... & Ebrahimi, P. (2018). Wharton's jelly derived-mesenchymal stem cells: Isolation and characterization. *Acta Medica Iranica*, 28-33. URL: <https://acta.tums.ac.ir/index.php/acta/article/view/6567>
- Shu, L., Niu, C., Li, R., Huang, T., Wang, Y., Huang, M., ... & Feng, G. (2020). Treatment of severe COVID-19 with human umbilical cord mesenchymal stem cells. *Stem cell research & therapy*, 11, 1-11. URL: <https://link.springer.com/article/10.1186/s13287-020-01875-5>
- Torisawa, Y. S., Spina, C. S., Mammoto, T., Mammoto, A., Weaver, J. C., Tat, T., ... & Ingber, D. E. (2014). Bone marrow-on-a-chip replicates hematopoietic niche physiology in vitro. *Nature methods*, 11(6), 663-669. URL: <https://www.nature.com/articles/nmeth.2938>
- Vega, Aurelio., Martin-Ferrero, Muguel Angel., Canto, Francisco Del., Alberca, Maredes., Garcia, Veronica., Munar, Anna., Orozco, Lluís., Soler, Robert., Fuertes, Juan Jose., Hugué, Marina., Sanchez, Ana & Garcia-Sancho, Javier. (2015). Treatment of Knee Osteoarthritis With Allogeneic Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell: A Randomized Controlled Trial. *Oroginal Clinical Science*, 8(99), 1681-1690. DOI: 10.1097/TP.0000000000000678
- Von Bahr, L., Batsis, I., Moll, G., Hägg, M., Szakos, A., Sundberg, B., ... & Ringdén, O. (2012). Analysis of tissues following mesenchymal stromal cell therapy in humans indicates limited long-term engraftment and no ectopic tissue formation. *Stem Cells*, 30(7), 1575-1578. DOI: <https://doi.org/10.1002/stem.1118>
- Watanabe, Y., Tsuchiya, A., Seino, S., Kawata, Y., Kojima, Y., Ikarashi, S., ... & Terai, S. (2019). Mesenchymal stem cells and induced bone marrow-derived macrophages synergistically improve liver fibrosis in mice. *Stem cells translational medicine*, 8(3), 271-284. DOI: <https://doi.org/10.1002/sctm.18-0105>
- Yousefifard, M., Nasirinezhad, F., Shardi Manaheji, H., Janzadeh, A., Hosseini, M., & Keshavarz, M. (2016). Human bone marrow-derived and umbilical cord-derived mesenchymal stem cells for alleviating neuropathic pain in a spinal cord injury model. *Stem cell research & therapy*, 7, 1-14. URL: <https://link.springer.com/article/10.1186/s13287-016-0295-2>
- Zhang, Chunyu., Yin, Xiaoguang., Zhang, Jinghan., Ao, Qiang., Gu, Yongquan & Liu, Ying. (2017). Clinical Observation of Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell Treatment of Severe Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Case Report. *Experimental & Therapeutic Medicine*, 13, 1922-1926. DOI: <https://doi.org/10.3892/etm.2017.4222>
- Zhang, Q., Shi, S., Liu, Y., Uyanne, J., Shi, Y., Shi, S., & Le, A. D. (2009). Mesenchymal stem cells derived from human gingiva are capable of immunomodulatory functions and ameliorate inflammation-related tissue destruction in experimental colitis. *Journal of Immunology*, 183(12), 7787-7798. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0902318>