

INTISARI

Latar Belakang: Hiperglikemia merupakan gejala utama berbagai penyakit metabolik, salah satunya diabetes. Hiperglikemia sebagai salah satu gejala penyakit diabetes dapat menyebabkan kerusakan organ, salah satunya pankreas. Terapi menggunakan sekretom MSC HUVEC memiliki potensi besar sebagai alternatif terapi pada kerusakan pankreas akibat hiperglikemia. Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji efek terapi sekretom MSC HUVEC pada perubahan ekspresi miR-23a-3p, mRNA FAS, dan mRNA FOXO3 jaringan pankreas pada hewan model yang diinduksi hiperglikemia baik secara *in vivo* maupun *in silico*.

Metode: Basis data miRPathDB dan miRTarBase digunakan untuk analisis *in silico* kemudian data mRNA target dari miR-23a-3p dikumpulkan. Selanjutnya dilakukan analisis pengayaan gen sesuai basis data pengelompokan jalur persinyalan KEGG dan *Wikipathway*. Pengujian dilanjutkan secara *in vivo*, sekretom diinjeksikan pada mencit model hiperglikemia yang kemudian diukur ekspresi miR-23a-3p, mRNA FAS, dan mRNA FOXO3 dari jaringan pankreas. Hasil pengukuran ekspresi dianalisis secara statistik dengan *Independent T-test* atau *Mann Whitney*.

Hasil: Berdasarkan uji *in silico*, miR-23a-3p menargetkan jalur persinyalan FOXO dan apoptosis, dengan target langsung pada mRNA FAS dan FOXO3, di mana miR-23a-3p memiliki interaksi lebih kuat dengan mRNA FAS. Pada hasil analisis *in vivo*, ekspresi miR-23a-3p berbeda signifikan antara dosis 2 dengan kelompok yang tidak diterapi, sementara ekspresi mRNA FAS lebih rendah pada kelompok yang menerima dosis sekretom 2 (0,025 mL), sehingga menginduksi perbaikan kondisi pankreas. Ekspresi FOXO3 tidak berbeda signifikan pada kelompok dosis sekretom, mengindikasikan miR-23a-3p tidak berpengaruh dalam regulasi ekspresi FOXO3.

Kesimpulan: Sekretom MSC HUVEC dosis 0,025 dapat menginduksi regenerasi sel beta pankreas dengan menghambat jalur apoptosis melalui regulasi ekspresi mRNA FAS oleh miR-23a-3p pada sekretom.

Kata Kunci: Sekretom MSC-HUVEC, Hiperglikemia, FAS, FOXO3, Apoptosis

ABSTRACT

Background: Hyperglycemia is a major symptom of various metabolic diseases, including diabetes, which can cause organ damage, particularly to the pancreas. Therapy using the secretome of HUVEC MSCs holds significant potential as an alternative treatment for pancreatic damage caused by hyperglycemia. Therefore, this study aims to investigate the therapeutic effects of the HUVEC MSC secretome on the expression changes of miR-23a-3p, FAS mRNA, and FOXO3 mRNA in pancreatic tissue of hyperglycemia-induced animal models, both through *in vivo* and *in silico* approach.

Methods: The miRPathDB and miRTarBase databases were used for *in silico* analysis, followed by the collection of target mRNA data for miR-23a-3p. Subsequently, gene enrichment analysis was performed according to the KEGG and *WikiPathway* signaling pathway databases. For *in vivo* testing, the secretome was injected into hyperglycemic mouse models via intramuscular administration, and the expression levels of miR-23a-3p, FAS mRNA, and FOXO3 mRNA from pancreatic tissue were measured. The expression measurement results were statistically analyzed using the Independent T-test or Mann-Whitney test.

Results: Based on *in silico* analysis, miR-23a-3p targets the FOXO signaling pathway and apoptosis, directly targetting on FAS and FOXO3 mRNA, where miR-23a-3p exhibits stronger interactions with FAS mRNA. *In vivo* analysis results indicated that miR-23a-3p expression differed significantly between the 2-dose group and the untreated group, while FAS mRNA expression was lower in the group receiving the 2-dose secretome (0.025 mL), thus inducing pancreatic condition improvement. The expression of FOXO3 did not differ significantly in the secretome dose groups, indicating that miR-23a-3p does not affect the regulation of FOXO3 expression.

Conclusion: The secretome of MSC HUVEC at a dose of 0.025 mL can induce pancreatic beta-cell regeneration by inhibiting the apoptosis pathway through the regulation of FAS mRNA expression by miR-23a-3p in the secretome.

Keywords: MSC-HUVEC secretome, hyperglycaemia, FAS, FOXO3, Apoptosis