

UNIVERZITET U KRAGUJEVCU
FAKULTET MEDICINSKIH NAUKA



MASTER RAD

**TERAPIJSKI POTENCIJAL MEZENHIMALNIH
MATIČNIH ĆELIJA U DERMATOLOGIJI**

Mentor:

**prof. dr Marina M. Gazdić
Janković**

Student:

**dr Teodora Crvenkov
Marković**

Kragujevac, 2025

UNIVERZITET U KRAGUJEVCU
FAKULTET MEDICINSKIH NAUKA



MASTER RAD

**TERAPIJSKI POTENCIJAL MEZENHIMALNIH
MATIČNIH ĆELIJA U DERMATOLOGIJI**

Mentor:

prof. dr Marina M. Gazdić Janković

Student:

dr Teodora Crvenkov Marković

Kragujevac, 2025

Zahvalnica

Izražavam zahvalnost svojoj mentorki na vođstvu tokom izrade ovog rada. Zahvalnost dugujem svojoj porodici, posebno sinu Teodoru– njihovoj ljubavi, razumevanju i strpljenju, koji su mi bili nepokolebljiv oslonac i snaga u trenucima kada je put bio težak.

Ovaj rad za mene nije predstavljao samo akademski zadatak, već i unutrašnje putovanje kroz slojeve nauke i duhovnosti. Baveći se pojmom regeneracije, uočila sam da medicina ne govori isključivo o obnovi tkiva i ćelija, već razotkriva univerzalni zakon prirode: sve što se gasi u sebi već nosi iskru ponovnog rađanja. Nauka objašnjava mehanizme, ali tek filozofija i umetnost daju smisao toj večitoj igri obnavljanja i trajanja.

Albert Kami je zapisao: „U dubini zime, napokon sam naučio da u meni postoji nepobedivo leto.“ Ta misao nije tek poetska metafora – ona je istina koju medicina svakodnevno potvrđuje. U telu, u svakoj ćeliji, postoji to skriveno leto, ta unutrašnja moć da se život ponovo rodi i procveta. Upravo u toj potrazi ogleda se i moja lična nit. Kao što je Niče rekao: „Onaj ko ima zašto, može da podnese gotovo svako kako.“ Moje „zašto“ oduvek je bio čovek – njegovo zdravlje, dostojanstvo i obnova. Zato regeneracija, o kojoj piše ovaj rad, nije samo medicinski proces, već i filozofska istina o čoveku: on ne opstaje time što je neuništiv, već time što je sposoban da se stalno menja, obnavlja i nadilazi sopstvene slabosti.

Ovaj rad posvećujem toj večitoj dinamici života – prirodi koja se neumorno vraća, nauci koja istrajno traga za odgovorima i čoveku koji, iako ranjiv, uvek iznova pronalazi snagu da ustane.

Jer ako u najdubljoj zimi postoji nepobedivo leto, onda je medicina pozvana da ga pronađe i probudi – da u čoveku ponovo rodi snagu, zdravlje i život.

Autor:

dr Teodora Crvenkov Marković

Kragujevac, 2025.

Sažetak

Master rad se bavi analizom bioloških osobina, mehanizama delovanja i terapijskog potencijala mezenhimalnih matičnih ćelija (MSC) u dermatologiji. Polazeći od kompleksne građe i fizioloških funkcija kože kao najvećeg organa ljudskog tela, rad razmatra kako MSC i njihovi derivati, naročito egzozomi, doprinose očuvanju i obnovi kožne barijere. Poseban akcenat stavljen je na regeneraciju rana i opekotina, tretman inflamatornih dermatoza (atopijski dermatitis, psorijaza, skleroderma), kao i estetsku medicinu (anti-aging procedure i alopecija). Analizom savremenih istraživanja istaknuto je da parakrini i imunomodulatorni efekti MSC imaju presudnu ulogu u regeneraciji tkiva i modulaciji imunološkog odgovora. Istovremeno su identifikovana i ključna ograničenja – heterogenost izvora MSC, nedostatak standardizacije, regulatorne prepreke i otvorena pitanja dugoročne bezbednosti. Zaključeno je da MSC i njihovi derivati predstavljaju jedan od najperspektivnijih pravaca regenerativne medicine u dermatologiji, ali da je njihova potpuna klinička primena uslovljena daljim istraživanjima, standardizacijom metoda i potvrdom dugoročne efikasnosti i sigurnosti.

Ključne reči: MSC; koža; terapijski potencijal; regenerativna medicina; MSC-egzozomi

Abstract

Master thesis provides a comprehensive analysis of the biological properties, mechanisms of action, and therapeutic potential of mesenchymal stem cells (MSC) in dermatology. Starting from the complex structure and physiological functions of the skin as the largest human organ, the thesis explores how MSC and their derivatives, particularly exosomes, contribute to maintaining and restoring the skin barrier. Special emphasis is placed on wound and burn healing, the treatment of inflammatory dermatoses (atopic dermatitis, psoriasis, scleroderma), and applications in aesthetic medicine (anti-aging procedures and alopecia). By analyzing recent research, it is highlighted that the paracrine and immunomodulatory effects of MSC play a decisive role in tissue regeneration and immune response modulation. At the same time, major limitations are identified – the heterogeneity of MSC sources, lack of standardization, regulatory challenges, and open questions concerning long-term safety. It is concluded that MSC and their derivatives represent one of the most promising directions of regenerative medicine in dermatology, although their full clinical translation requires further studies, methodological harmonization, and confirmation of long-term efficacy and safety.

Keywords: MSC; skin; therapeutic potential; regenerative medicine; MSC-exosomes

Sadržaj

1. Uvod.....	1
1.1 Struktura kože	2
1.2 Fiziološke funkcije kože	5
1.2.1 Evoluciona perspektiva	6
1.2.2 Kožni mikrobiom i mehanobiologija kože.....	7
1.2.3 Proces starenja kože	7
1.2.4 Regenerativni potencijal kože	7
1.3 Mezenhimalne matične ćelije.....	8
1.3.1 Izvori mezenhimalnih matičnih ćelija.....	9
1.3.2. Kriterijumi karakterizacije MSC-a.....	10
1.3.3 Molekularne i funkcionalne osobine.....	11
1.3.4 Parakrina svojstva mezenskih matičnih ćelija	11
1.4 Izazovi i ograničenja primene MSC.....	16
2. Cilj rada.....	19
3. Metodologija	21
3.1. Metodološki okvir	21
3.2. Pretraživačka strategija	21
3.3. Kriterijumi uključivanja i isključivanja	21
3.4. Sistematizacija i analiza podataka.....	22
3.5. Etički aspekti i translaciona relevantnost.....	22
3.6. Ograničenja metodološkog pristupa.....	22
4. Pregled literature i diskusija u vezi sa terapijskom potencijalom mezenhimalnih matičnih ćelija u dermatologiji	24
4.1.1 Akutne i hronične rane i terapijski potencijal MSC.....	24
4.1.2 Opekotine i terapijski potencijal MSC.....	27
4.2 Uloga MSC u terapiji inflamatornih bolesti kože sa fokusom na atopijski dermatitis, psorijazu i sistemsku sklerodermu.....	30
4.2.1 Atopijski dermatitis (AD) i i terapijski potencijal MSC	31
4.2.2 Psorijaza i terapijski potencijal MSC.....	33
4.2.3 Sistemska sklerodermija i terapijski potencijal MSC	36
4.3 Terapijski potencijal i uloga MSC u estetskoj medicini	40
4.3.1 Terapijski potencijal MSC u anti-aging procedurama	41
4.3.2 Terapijski potencijal MSC u terapiji gubitka kose.....	45
5. Zaključci.....	48
5.1 Ključni nalazi istraživanja.....	48
5.2 Terapijski potencijal i primene	48
5.3 Ograničenja i izazovi	48
5.4 Perspektive za budućnost.....	49

5.5 Završna razmatranja	49
Literatura.....	51

1. Uvod

Koža je najveći organ ljudskog tela, koja kod odrasle osobe zauzima površinu od približno 1,5–2 m² i čini oko 15% telesne mase (1). Osnovna uloga kože je da deluje kao fizička i imunološka barijera između organizma i spoljašnje sredine, štiteći organizam od mehaničkih povreda, mikroorganizama, ultraljubičastog zračenja i gubitka vode (2). Pored toga, koža ima važnu ulogu u termoregulaciji, metabolizmu, percepciji, neurorepciji i ima važan estetsko-kozmetički značaj što je čini organom od presudnog značaja za održavanje homeostaze organizma (1).

Koža je najvažniji organ barijere, čija je primarna funkcija da održi granicu između „unutrašnjeg“ i „spoljašnjeg“ sveta organizma. Barijerna uloga kože ostvaruje se kroz tri međusobno povezane komponente: fizičku, biohemijsku i imunološku barijeru (2).

Fizička barijera nalazi se prvenstveno u stratum corneum (SC), koji je sastavljen od korneocita okruženih proteinsko-lipidnim omotačem i povezanih korneodezmozomima, dok intercelularne domene ispunjava lamelarna struktura lipida (ceramidi, holesterol i slobodne masne kiseline). Uz to, nukleusni slojevi epidermisa doprinose barijeri putem *tight junctions* veza, *adherens junctions* i dezmozoma (3). Ovaj sloj reguliše transepidermalni gubitak vode (TEWL) i predstavlja prvu liniju odbrane od perkutane penetracije hemikalija i mikroorganizama.

Biohemijska barijera obuhvata lipide, slobodne masne kiseline, enzime i antimikrobne peptide, koji obezbeđuju lokalnu odbranu protiv mikroorganizama. Biohemijska barijera obuhvata antimikrobne peptide (defenzini, katelicidini), slobodne masne kiseline i enzime, koji stvaraju mikrookruženje nepovoljno za kolonizaciju patogena(4).

Imunološka barijera sastoji se od humoralnih i ćelijskih elemenata urođenog i adaptivnog imunog sistema. Imunološka barijera uključuje humoralne i ćelijske komponente urođenog i adaptivnog imunog sistema, koje reaguju na antigene i učestvuju u očuvanju homeostaze tkiva (1,2,5).

Sastav lipida stratum corneum-a (ceramidi, holesterol i slobodne masne kiseline) i proteina poput filagrina i lorikrina ključan je za održavanje nepropustljivosti i hidriranosti kože. Poremećaji u diferencijaciji keratinocita, lipidnoj kompoziciji i strukturi epidermalnih proteina dovode do narušene barijerne funkcije, što je centralni događaj u patogenezi brojnih dermatosa, uključujući atopijski dermatitis, psorijazu i ihtioze (6–8).

Studije na animalnim modelima i pacijentima pokazale su da mutacije u genima za filagrin ili transglutaminazu 1 uzrokuju ozbiljna oštećenja barijere i povećan transepidermalni gubitak vode (9). Na isti način, promena u sastavu ceramida i slobodnih masnih kiselina povezana je sa povećanom propustljivošću kože i pojavom inflamatornih reakcija (3).

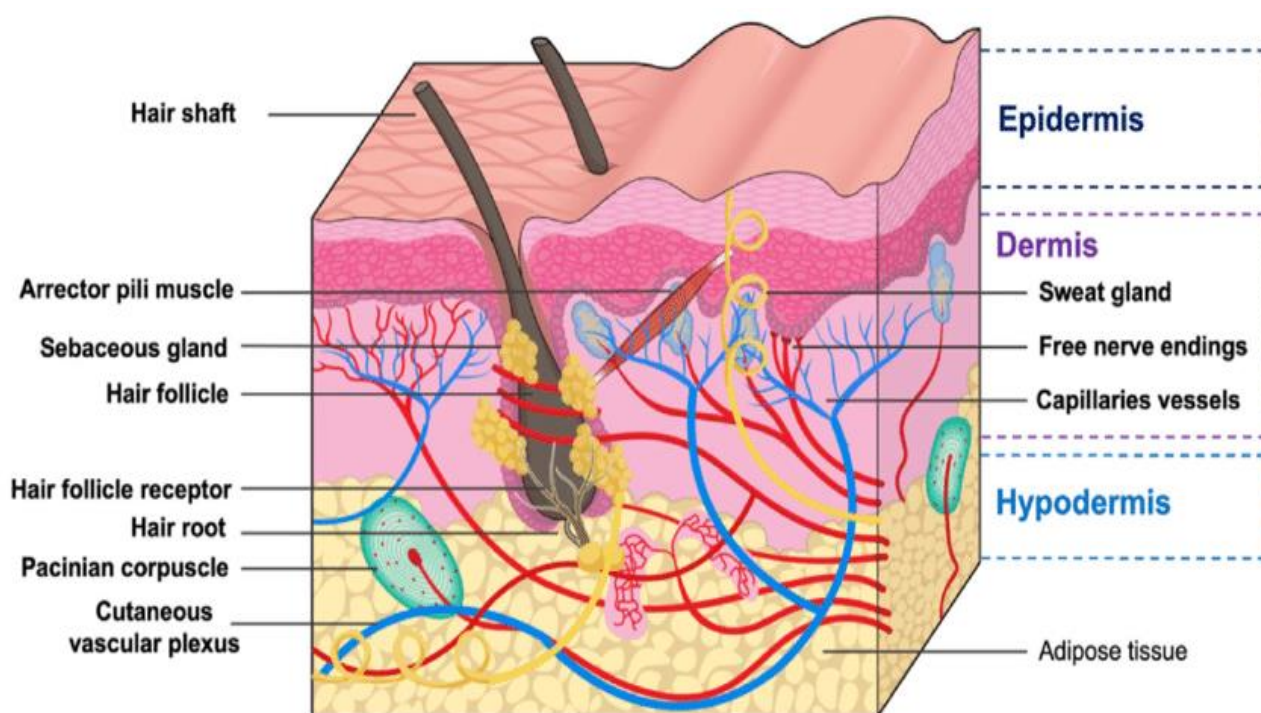
Ovi uvidi jasno pokazuju da je očuvanje i obnova integriteta kožne barijere od ključnog značaja za prevenciju i lečenje dermatoloških bolesti. Upravo tu nastupa koncept primene mezenhimalnih matičnih ćelija (MSC), čiji sekretorni molekuli mogu modulisati inflamatorne procese, stimulisati sintezu lipida i proteina u epidermisu i ubrzati reparaciju oštećene barijere.

Zbog svoje izloženosti spoljašnjim faktorima, koža je posebno podložna različitim patološkim stanjima, uključujući akutna oštećenja kao što su rane i opekotine, ali i hronične inflamatorne bolesti poput atopijskog dermatitisa, psorijaze, skleroderme etc. Ovi poremećaji predstavljaju značajan zdravstveni i socijalni problem, s obzirom na to da često dovode do hroničnog bola, funkcionalnih ograničenja i značajnog smanjenja kvaliteta života pacijenata (11,12)

1.1 Struktura kože

Koža je najveći i najsloženiji organ ljudskog tela, čiji značaj prevazilazi samo površinsku zaštitu. Upravo zahvaljujući kompleksnoj višeslojnoj strukturi i interakciji brojnih ćelijskih i vanćelijskih komponenti, koža obezbeđuje homeostazu čitavog organizma.

Koža se sastoji od tri glavna sloja: epidermisa, dermisa i hipodermisa što je prikazano na slici 1. Svaki od njih ima posebnu građu i funkcije, ali deluju u sinergiji (1).



Slika 1. Struktura kože (10)

I. Epidermis

Epidermis je najpovršniji sloj kože, debljine od 0,05 mm na kapcima do 1,5 mm na tabanima. Građen je od višeslojnog pločastog epitela bez krvnih sudova, a ishrana se obezbeđuje difuzijom iz dermisa. Najbrojnije ćelije epidermisa su keratinociti, koji čine 80–90% ukupnog broja ćelija, dok ostatak čine melanociti, Langerhansove ćelije i Merkelove ćelije (1).

Keratinociti prolaze kroz proces keratinizacije – postepenog sazrevanja i diferencijacije od bazalnog sloja ka površini. Ovaj proces traje oko 28 dana, a završava se deskvamacijom (ljuštenjem). Tokom diferencijacije keratinociti formiraju pet jasno odvojenih slojeva (slika 2.):

1. *Stratum basale* (bazalni sloj)

Sastoji se od jednoslojnog niza kubičnih ćelija koje se mitotski dele. Ove ćelije su izvor novih keratinocita, ali i sadrže melanocyte (proizvođače melanina) i Merkelove ćelije (mehanoreceptori za dodir).

2. *Stratum spinosum* (bodljikavi sloj)

Sloj bodljikavih ćelija međusobno povezanih dezmozomima. Ovaj sloj daje epidermisu mehaničku otpornost.

3. *Stratum granulosum* (granulirani sloj)

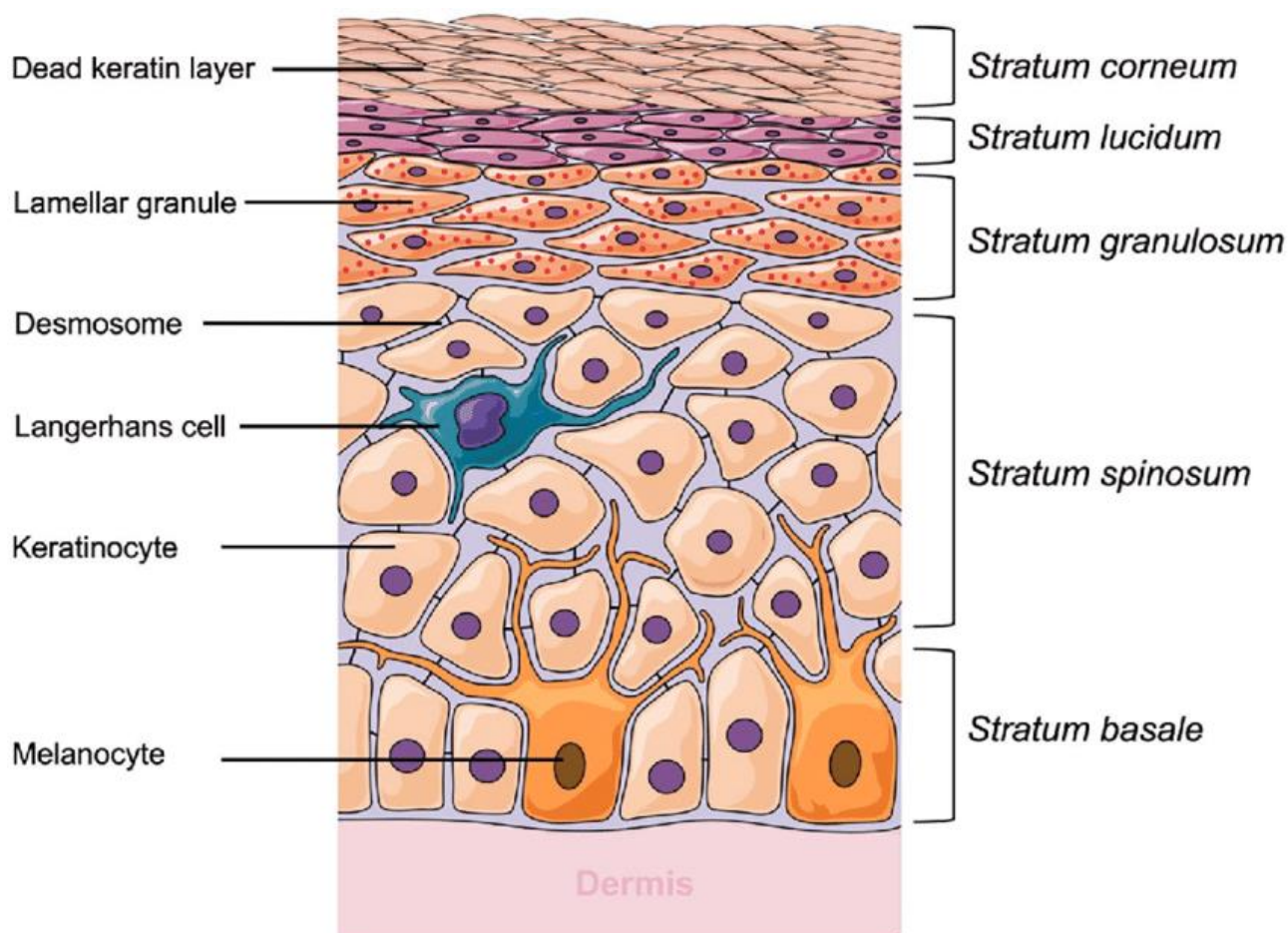
Sloj granularnih ćelija koje sadrže keratohijalinska zrnca i lamelarna telašca. Ova telašca sadrže lipide i enzime koji se egzocitozom izbacuju u međućelijski prostor i učestvuju u formiranju epidermalne barijere.

4. *Stratum lucidum* (svetli sloj)

Prisutan samo u debljoj koži (dlanovi, tabani), sastavljen od anuklearnih ćelija sa eleidinom.

5. *Stratum corneum* (rožnati sloj)

Završni sloj, građen od korneocita (mrtvih, anuklearnih keratinocita) povezanih korneodesmosomima i uronjenih u lipidnu matricu. On čini glavnu fizičku barijeru kože i kontroliše transepidermalni gubitak vode (TEWL).



Slika 2. Struktura epiderma (10).

Pored keratinocita, važni elementi epidermisa su:

1. Melanociti – proizvode melanin, pigment koji štiti od UV zračenja. Njihova aktivnost zavisi od genetskih i epigenetskih faktora, ali i od spoljašnjih uslova.
2. Langerhansove ćelije – predstavljaju deo imunološkog sistema kože; fagocituju antigene i prezentuju ih T-limfocitima.
3. Merkelove ćelije – senzorni receptori, posebno značajni u regijama visoke osetljivosti na dodir.

Sve ove ćelije zajedno čine prvi front odbrane i učestvuju u održavanju barijerne i imunološke funkcije kože (11).

II. Dermis

Dermis se nalazi ispod epidermisa i ima debljinu od 0,3 mm na kopcima do 3 mm na leđima. Njegova osnovna funkcija je davanje mehaničke čvrstine i elastičnosti koži, ali i obezbeđivanje vaskularne, nervne i limfne podrške epidermisu.

Dermis se sastoji iz dva dela:

Papilarni dermis – gornji sloj, bogat kapilarima i nervnim završecima. Ovaj sloj direktno učestvuje u ishrani epidermisa i sadrži dermalne papile, koje povećavaju površinu kontakta između dermisa i epidermisa.

Retikularni dermis – dublji sloj, građen od gustog nepravilnog vezivnog tkiva sa kolagenim i elastičnim vlaknima, koji koži daju otpornost na istezanje i pritisak.

Glavne ćelije dermisa su:

1. Fibroblasti – proizvode kolagen tipa I i III, elastin i proteoglikane; od ključne su važnosti u zarastanju rana.
2. Mastociti i makrofagi – deo imunološke odbrane.
3. Dermalne matične ćelije – otkrivene unutar folikula dlake i papilarnog dermisa; one učestvuju u regeneraciji kože i danas su predmet intenzivnih istraživanja (12).

Dermis sadrži i brojne strukture kože: folikule dlake, lojne i znojne žlezde, krvne i limfne sudove i živčane završetke, čime omogućava integraciju kože sa sistemskim funkcijama organizma.

III. Hipodermis

Hipodermis ili potkožno masno tkivo leži ispod dermisa i građen je od adipocita i rastresitog vezivnog tkiva. Njegove glavne funkcije su

1. Energetska rezerva (trigliceridi),
2. Toplotna izolacija,
3. Mehanička zaštita unutrašnjih organa.

Posebno je značajno da je hipodermis jedan od najvažnijih izvora adipozno-derivisanih mezenhimalnih matičnih ćelija (AD-MSC), koje imaju snažan proliferativni potencijal i važnu ulogu u regenerativnoj dermatologiji (13).

1.2 Fiziološke funkcije kože

Funkcije kože mogu se podeliti u nekoliko ključnih kategorija:

1. Zaštitna funkcija – barijera protiv mehaničkih povreda, UV zračenja, hemijskih agenasa i mikroorganizama.
2. Regulatorna funkcija – termoregulacija putem znojenja i regulacije krvotoka; homeostaza tečnosti i elektrolita.
3. Metabolička funkcija – sinteza vitamina D u epidermisu, uloga u metabolizmu lipida i hormona.
4. Senzorna funkcija – zahvaljujući receptorima u dermisu, koža reaguje na dodir, bol, toplotu, hladnoću i pritisak.

5. Imunološka funkcija – zahvaljujući Langerhansovim ćelijama, mastocitima, keratinocitima i imunim proteinima, koža aktivno učestvuje u lokalnoj i sistemske odbrani.

Koža nije samo fizička barijera već predstavlja dinamičan biosenzorni i imunološki organ koji aktivno učestvuje u očuvanju homeostaze celog organizma. Kao što ističu Slominski i saradnici (2012), koža funkcioniše kao “neuro-endokrino-imuni sistem”, sposoban da putem lokalnih hormona, neuropeptida i citokina komunicira sa unutrašnjim organima i spoljašnjim okruženjem (14). Koža je jedini periferni organ sposoban da sintetiše hormone poput kortizola, melatonina i vitamina D (15). Ova endokrina funkcija omogućava koži da direktno utiče na sistemske procese – na primer, sinteza vitamina D pod UVB zracima utiče na mineralizaciju kostiju, dok lokalna proizvodnja kortizola moduliše inflamatorne reakcije u dermisu.

1.2.1 Evolucija kože

Ljudska koža prošla je kroz niz adaptacija koje su odigrale presudnu ulogu u opstanku ljudske vrste. Jedna od najvažnijih promena bila je redukcija telesne dlake i istovremeno povećanje broja ekrinih znojnih žlezda, što je omogućilo efikasnu termoregulaciju putem znojenja. Ova adaptacija razvila se kao odgovor na život u otvorenim savanama Afrike i omogućila ljudima sposobnost dugotrajnog kretanja i tzv. „izdržljivog trčanja“ tokom lova (16).

Drugi ključni evolutivni proces bio je razvoj pigmentacije kože. Boja kože formirala se u skladu sa intenzitetom UV zračenja na različitim geografskim širinama. U ekvatorijalnim predelima tamnija pigmentacija pružala je zaštitu folata od fotodegradacije, dok je u severnijim krajevima depigmentacija omogućila bolju sintezu vitamina D pod uslovima slabijeg UVB zračenja (16–18). Ova ravnoteža između očuvanja reproduktivnog potencijala (putem zaštite folata) i očuvanja skeletnog zdravlja (putem sinteze vitamina D) oblikovala je širok spektar pigmentacije ljudske kože.

Pored termoregulacije i pigmentacije, ljudska koža pokazuje i evolucione imunološke adaptacije. Keratinociti nisu samo strukturne ćelije, već i aktivni imunološki efektori koji proizvode citokine i hemokine, obezbeđujući tako prvu liniju odbrane protiv mikroorganizama u kopnenom okruženju bogatom patogenima (19).

Ove promene jasno pokazuju da je koža, više od bilo kog drugog organa, bila oblikovana u direktnoj interakciji sa životnom sredinom, te da je predstavljala ključnu tačku spajanja fizioloških, metaboličkih i imunoloških potreba čoveka u toku evolucije.

1.2.2 Kožni mikrobiom i mehanobiologija kože

U poslednje dve decenije otkriveno je da koža domaćina predstavlja dom za bilione mikroorganizama koji čine kožni mikrobiom. Ovi mikroorganizmi nisu pasivni već aktivno učestvuju u odbrani protiv patogena, modulaciji imunog odgovora i čak u regenerativnim procesima kože (20). Disbalans mikrobioma povezuje se sa stanjima kao što su akne, atopijski dermatitis i psorijaza, što dodatno naglašava važnost holističkog pristupa koži kao složenom ekosistemu kakav jeste.

Pored biohemijskih signala, ćelije kože su izuzetno osetljive na mehaničke sile. Fibroblasti dermisa reaguju na promene u ekstracelularnom matriksu i naprezanja tkiva, što direktno utiče na sintezu kolagena i proces zarastanja rana (21). Ovi mehanobiološki procesi su ključni za razumevanje kako starenje, ožiljci ili degenerativne bolesti menjaju arhitekturu kože.

1.2.3 Proces starenja kože

Starenje kože je složen proces koji uključuje intrinzične (genetske i metaboličke) i ekstrinzične (UV zračenje, polutanti, pušenje) faktore. Ključni događaji uključuju smanjenje proliferativnog kapaciteta epidermalnih matičnih ćelija, degradaciju kolagena i elastina, akumulaciju oksidativnih oštećenja i hroničnu inflamaciju niskog stepena poznatu kao „inflammaging“ (22). Studije pokazuju da UV zračenje čini i do 80% vidljivih znakova starenja kože, prvenstveno kroz mehanizme foto-oštećenja i povećanja matriks-metaloproteinaza koje degradiraju kolagen (23).

1.2.4 Regenerativni potencijal kože

Koža poseduje izvesni regenerativni kapacitet. U epidermisu, bazalne ćelije obezbeđuju stalnu obnovu epitela, dok fibroblasti u dermisu imaju ulogu u reparaciji povreda sintezom kolagena i matriksa. Međutim, ovaj prirodni potencijal je ograničen: kod dubokih rana i opekotina dolazi do stvaranja ožiljaka, gubitka elastičnosti i funkcionalnih poremećaja.

Ovi nedostaci jasno ukazuju na potrebu za novim terapijskim pristupima. Tu posebno mesto zauzimaju mezenhimalne matične ćelije, koje mogu da migriraju u oštećeno tkivo, sekretuju faktore rasta, regulišu inflamaciju i stimulišu angiogenezu ((24)). Upravo zahvaljujući ovim osobinama, MSC se danas posmatraju kao ključni kandidati za regenerativne terapije u dermatologiji.

1.3 Mezenhimalne matične ćelije

Mezenhimalne matične ćelije (MSC) spadaju u multipotentne stromalne ćelije koje imaju sposobnost samoobnove i diferencijacije u različite ćelijske linije mezenhimalnog porekla, uključujući osteoblaste, hondroците i adipocyte (25,26). Ove ćelije su prvi put identifikovane u koštanoj srži, ali su kasnija istraživanja pokazala njihovu prisutnost u brojnim tkivima odraslog organizma, kao i u fetalnim i neonatalnim tkivima, što ukazuje na njihovu široku biološku distribuciju i značajan regenerativni potencijal (26,27).

Jedna od osnovnih odlika MSC-a je njihova plastičnost i sposobnost prilagođavanja mikrookruženju. Dokazano je da MSC mogu reagovati na signale iz oštećenog tkiva i učestvovati u procesima reparacije, ne samo diferencijacijom u lokalne ćelijske tipove, već i putem sekrecije različitih bioaktivnih molekula koji deluju parakrino (28). Upravo ova osobina omogućava MSC da budu funkcionalno fleksibilne i da igraju važnu ulogu kako u regeneraciji tkiva, tako i u imunomodulaciji.

Osim koštane srži, koja je istorijski najvažniji i najviše proučavan izvor MSC-a, značajan napredak je postignut u izolaciji MSC-a iz adipogenog tkiva, pupčane vrpce (Wharton's jelly), placente, periosta, pa čak i kože i dentalne pulpe (26,29). Svaki od ovih izvora nosi određene prednosti i ograničenja – dok koštana srž ostaje zlatni standard, procedure njenog uzimanja su invazivne i povezane sa smanjenim brojem i proliferativnim potencijalom ćelija kod starijih donora. Nasuprot tome, adipogeno tkivo predstavlja lako dostupan i obilan izvor MSC-a, dok neonatalna tkiva, poput pupčane vrpce, nude ćelije sa većim kapacitetom proliferacije i manjim imunogenim potencijalom, što ih čini pogodnim za terapiju alograftom (30).

Posebno značajna odlika MSC-a je njihova imunomodulatorna sposobnost. Pokazano je da one mogu inhibirati proliferaciju T-limfocita i B-limfocita, regulisati aktivnost prirodnih ćelija ubica (NK ćelija), kao i modulirati sazrevanje i funkciju dendritičnih ćelija (27). Na taj način, MSC stvaraju povoljnije mikrookruženje za regeneraciju tkiva i smanjenje inflamacije, što je od posebnog značaja u lečenju inflamatornih bolesti kože i autoimunih poremećaja (26).

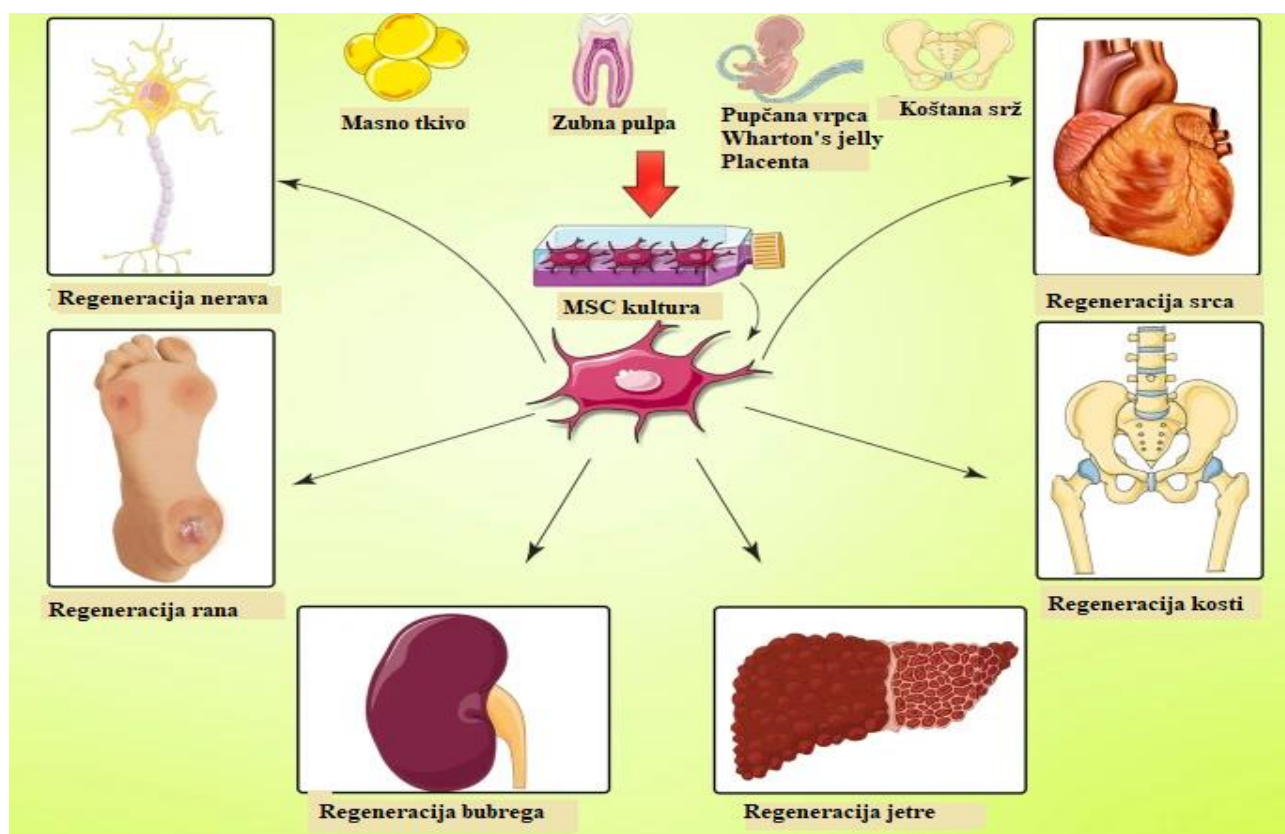
Danas se MSC sve više posmatraju kroz prizmu parakrinih efekata, odnosno sekrecije faktora rasta, citokina i ekstracelularnih vezikula koji učestvuju u regenerativnim procesima. Ova promena paradigme – od ideje da MSC deluju isključivo diferencijacijom, ka shvatanju da njihovi sekretorni produkti imaju dominantnu ulogu – otvorila je nove pravce istraživanja u regenerativnoj medicini (25).

Zahvaljujući ovim osobinama, MSC zauzimaju centralno mesto u translacionim istraživanjima. Njihova upotreba u dermatologiji posebno obećava, jer koža kao najveći organ ljudskog tela predstavlja prvo mesto kontakta sa spoljašnjom sredinom i često je izložena oštećenjima i

inflamatornim procesima. Kliničke i prekliničke studije pokazuju da MSC imaju potencijal da ubrzaju zarastanje rana, smanje fibrozu, regulišu imunološki odgovor i doprinesu regeneraciji tkiva na način koji prevazilazi mogućnosti klasičnih terapijskih pristupa (26,31–35).

1.3.1 Izvori mezenhimalnih matičnih ćelija

Od svog prvog otkrića u koštanoj srži krajem 20. veka, mezenhimalne matične ćelije (MSC) identifikovane su u različitim tkivima, kako adultnog, tako i fetalnog porekla. Danas se zna da MSC nisu ograničene na jedan izvor (slika 3.), već predstavljaju široko rasprostranjenu populaciju stromalnih ćelija sa sličnim biološkim svojstvima, ali i određenim razlikama u proliferativnom potencijalu, imunomodulatornim osobinama i diferencijacionoj sposobnosti (26,36).



Slika 3. Izvori mezenhimalnih matičnih ćelija i njihov potencijal u regenerativnoj terapiji (32)

Najčešći izvori MSC:

1. Koštana srž – istorijski najviše proučavan izvor, i dalje „zlatni standard“ za izolaciju MSC-a. Međutim, invazivnost procedure aspiracije i smanjeni prinos kod starijih donora predstavljaju ograničenja (25). S obzirom da su lokalizovane u stromi koštane srži ove ćelije su u literaturi bile obeležene prvenstveno kao stromalne matične ćelije (26).

2. Adipogeno tkivo – obilan i lako dostupan izvor MSC-a, sa višim prinosom i bržim širenjem u kulturi u poređenju sa koštanom srži (30).
3. Pupčana vrpca i Wharton's jelly – neonatalni izvori MSC-a sa visokom proliferativnom sposobnošću i niskim imunogenim potencijalom, pogodni za alograftne terapije (37,38).
4. Placenta i amnionska tečnost – bogati izvori fetalnih MSC-a, čije ćelije poseduju izražen imunosupresivni kapacitet (37,39).
5. Dentalna pulpa i mlečni zubi – MSC izolovane iz dentalne pulpe pokazale su snažnu diferencijaciju u odontoblaste i potencijal za regeneraciju zubnih tkiva (40).

Koža, periost, sinovijalna membrana i mišić – predstavljaju dodatne izvore, iako sa ograničenijim kliničkim potencijalom.

Tabela ispod sumira osnovne prednosti i nedostatke glavnih izvora MSC.

Tabela 1. Izvori MSC, prednosti i ograničenja

Izvor	Prednosti	Ograničenja
Koštana srž	Dobro proučen, zlatni standard, multipotentan potencijal	Invazivna procedura, nizak prinos, starosno ograničenje
Adipogeno tkivo	Lako dostupno, visok prinos, brzo umnožavanje u kulturi	Potencijal varira u zavisnosti od metaboličkog statusa donora
Pupčana vrpca (Wharton's jelly)	Visoka proliferacija, niska imunogenost, neinvazivno prikupljanje	Ograničeno na porođaj, potreba za biobankama
Placenta/amnionska tečnost	Bogat izvor, snažna imunomodulacija	Etničko i etičko pitanje korišćenja, standardizacija metoda izolacije
Dentalna pulpa	Snažan potencijal za regeneraciju dentina i nervnog tkiva	Ograničen broj ćelija, dostupno samo kod mlađih donora (mlečni zubi)

1.3.2. Kriterijumi karakterizacije MSC-a

Zbog heterogenosti izvora, Međunarodno društvo za ćelijsku terapiju (ISCT) je 2006. godine predložilo minimalne kriterijume za definisanje MSC populacije (26,41):

1. Adhezija na plastičnu podlogu u standardnim uslovima kulture.
2. Ekspresija specifičnih imunofenotipskih markera:
 Pozitivna ekspresija: CD73, CD90, CD105.
 Negativna ekspresija: CD34, CD45, CD14 ili CD11b, CD79- α , CD19 i HLA-DR.
3. In vitro multipotentna diferencijacija u osteoblaste, hondroците i adipocite.

Ovi kriterijumi omogućavaju standardizaciju u identifikaciji i upoređivanju različitih studija. Ipak, danas se ističe da se imunofenotipski profil MSC može menjati u zavisnosti od mikrookruženja, broja pasaža u kulturi i porekla tkiva, što zahteva dodatne metode karakterizacije poput genske ekspresije i analize sekretoma (42).

1.3.3 Molekularne i funkcionalne osobine

MSC poseduju jedinstvenu kombinaciju regenerativnih i imunomodulatornih funkcija. Njihova sposobnost diferencijacije u tri osnovne mezenhimalne linije potvrđena je u brojnim eksperimentalnim studijama, dok je novija istraživanja sve više usmerena na sekretorni profil MSC-a. Sekretom ovih ćelija uključuje citokine, faktore rasta i ekstracelularne vezikule koji posreduju reparaciju i angiogenezu (28).

Pored toga, MSC imaju sposobnost migracije i hominga u oštećena tkiva, gde se uključuju u procese reparacije putem interakcija sa imunskim ćelijama i lokalnim stromalnim ćelijama (27). Ova osobina dodatno doprinosi njihovoj atraktivnosti u kliničkim primenama, posebno u dermatologiji, regenerativnoj medicini i transplantacionoj imunologiji.

Različiti izvori MSC-a nude različite prednosti i potencijalnu primenu u terapiji. Dok koštana srž ostaje najviše proučavana, alternativni izvori poput adipogenog tkiva i pupčane vrpce postaju sve značajniji zbog lakše dostupnosti i superiornih bioloških svojstava. Standardizacija kriterijuma karakterizacije MSC-a ključna je za uporedivost istraživanja i razvoj efikasnih terapijskih protokola.

1.3.4 Parakrina svojstva mezenskih matičnih ćelija

Jedna od najznačajnijih funkcionalnih karakteristika mezenskih matičnih ćelija (MSC) jeste njihova sposobnost da ostvaruju biološke efekte kroz parakrinu aktivnost, a ne samo diferencijacijom u specifične ćelijske tipove. Danas se smatra da upravo parakrini mehanizmi predstavljaju osnovni faktor koji objašnjava široki terapijski potencijal MSC u regenerativnoj medicini i dermatologiji (24,43).

Parakrino dejstvo MSC zasniva se na sekreciji širokog spektra signalnih molekula, uključujući citokine, faktore rasta, hemokine, bioaktivne lipide i ekstracelularne vezikule (EV), među kojima su posebno značajni egzozomi. Ovi molekuli deluju na okolne ćelije u tkivu, aktivirajući endogene mehanizme reparacije i modulacije imunološkog odgovora.

a) Imunomodulatorna svojstva

MSC imaju sposobnost da utiču na različite imunološke populacije. Sekretovani faktori kao što su transformišući faktor rasta beta (TGF- β), prostaglandin E2 (PGE2), indolamin-2,3-dioksigenaza (IDO) i hepatocitni faktor rasta (HGF) inhibiraju proliferaciju T-limfocita i B-limfocita, sprečavaju

maturaciju dendritskih ćelija i smanjuju citotoksičnu aktivnost NK ćelija (27). Na ovaj način MSC doprinose kontroli inflamatornih procesa, što je posebno značajno u kožnim bolestima poput psorijaze i atopijskog dermatitisa. MSC sekretuju IDO, PGE2, TGF- β i HLA-G, smanjujući aktivnost citotoksičnih T-ćelija i NK ćelija, dok istovremeno indukuju T-regulatorne ćelije i polarizuju makrofage ka antiinflamatornom (M2) fenotipu. Time se smanjuje intenzitet inflamatornog odgovora i obezbeđuje zaštita tkiva od sekundarnih oštećenja izazvanih imunitetom. Na ovaj način MSC ne samo da potiskuju patološku inflamaciju, već i pomažu u uspostavljanju imunološke tolerancije. Njihov efekat se pokazao posebno značajnim u autoimunim bolestima i kod transplantacija, gde redukuju rizik od odbacivanja grafta. Sve veći broj istraživanja potvrđuje da imunomodulatorni kapacitet MSC predstavlja osnovu za njihovu primenu u terapiji inflamatornih i autoimunih poremećaja (44–46).

b) Angiogeneza i reparacija tkiva

Lučenjem faktora kao što su vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF), angiopoetin-1, basic fibroblast growth factor (bFGF) i stromalni derivisani faktor-1 (SDF-1), MSC značajno stimulišu proces angiogeneze (47). Formiranje novih kapilara neophodno je za zarastanje rana i regeneraciju kože, jer obezbeđuje snabdevanje kiseonikom i hranljivim materijama u oštećenim regijama. Pored toga, MSC sekretom sadrži antiapoptotske faktore (IGF-1, HGF) koji štite lokalne ćelije od odumiranja i pospešuju proliferaciju endogenih progenitorskih populacija.

c) Antimikrobno dejstvo

Zanimljivo je da MSC pokazuju i intrinzično antimikrobno dejstvo. Pokazano je da sekretovani molekuli poput katelicidina LL-37 i beta-defenzina deluju direktno na bakterije, dok posrednim efektima MSC mogu da pojačaju fagocitnu aktivnost neutrofila i makrofaga (48). Ovaj efekat posebno je značajan kod hroničnih rana i opekotina gde infekcije predstavljaju glavni problem.

d) Ekstracelularne vezikule i egzozomi

Veliki značaj u parakrinoj aktivnosti MSC pripisuje se ekstracelularnim vezikulama (mikrovezikule i egzozomi). One sadrže proteine, mRNK i mikroRNK koji se prenose na ciljne ćelije i menjaju njihovu funkcionalnu aktivnost. Egzozomi MSC, na primer, mogu indukovati proliferaciju keratinocita, fibroblasta i endotelних ćelija, što doprinosi epitelizaciji i vaskularizaciji rana. Zbog svoje stabilnosti i lakše manipulacije, egzozomi se danas razmatraju kao obećavajuća alternativa direktnoj transplantaciji MSC, jer nose regenerativne i imunomodulatorne signale bez rizika od nepoželjne diferencijacije ili tumorigeneze (42).

e) Povezanost sa regeneracijom kože

U kontekstu dermatologije, parakrini mehanizmi MSC posebno su značajni jer koža predstavlja dinamičan organ izložen spoljnim oštećenjima i imunološkim disbalansima. Sekretorni profil MSC može ubrzati zarastanje rana, smanjiti inflamaciju kod hroničnih bolesti i podstaći sintezu kolagena i elastina, što je relevantno i za estetsku medicinu. Parakrini mehanizmi MSC predstavljaju suštinsku osnovu njihove regenerativne i imunomodulatorne funkcije. Umesto da se posmatraju samo kao izvor ćelija za diferencijaciju, MSC danas sve više dobijaju značaj kao “bio-fabrike” terapijski aktivnih molekula. Razumevanje i iskorišćavanje ovog potencijala otvara mogućnosti za razvoj novih MSC-baziranih terapija u dermatologiji, uključujući i terapiju baziranu na egzozomima (42,49–51).

f) Uticaj na matičnu nišu

MSC ne deluju samo na oštećeno tkivo, već i na sopstvenu „nišu“. Kroz oslobađanje faktora poput CXCL12 i SCF, MSC regulišu homeostazu matičnih ćelija i održavaju balans između diferencijacije i samoobnavljanja. Na taj način one obezbeđuju dugoročno očuvanje regenerativnog potencijala organizma. Pored toga, MSC imaju sposobnost da utiču na migraciju drugih matičnih ćelija, usmeravajući ih ka mestima povrede i oštećenja. Ovaj efekat stvara osnovu za efikasnije reparativne procese i obezbeđuje integrisano delovanje različitih tipova progenitorskih ćelija (52–54).

g) Modulacija endotelnih ćelija i angiogeneza

Pored VEGF, MSC luče angiopoietin-1 i HGF, koji stabilizuju novoformirane krvne sudove i obnavljaju vaskularni endotel. Ovo je ključno za zarastanje rana i regeneraciju nakon ishemijskih oštećenja, jer obezbeđuje adekvatnu oksigenaciju i ishranu tkiva. Studije su pokazale da MSC povećavaju kapilarnu gustinu u ishemičnim regijama, što direktno doprinosi smanjenju nekroze i poboljšanju funkcionalnog oporavka. Osim toga, njihova sposobnost da podstaknu migraciju endotelnih progenitorskih ćelija čini ih značajnim faktorom u regeneraciji krvnih sudova. Na taj način MSC deluju kao biološki stimulansi vaskularne mreže i ključni pokretači procesa neovaskularizacije (44,55,56).

h) Antifibrotički efekti

MSC mogu da smanje prekomerno stvaranje fibroznog tkiva zahvaljujući lučenju MMP enzima i inhibiciji TGF- β /Smad signalizacije. Na taj način sprečavaju rigidnost tkiva i očuvanje funkcionalne elastičnosti organa. Njihov antifibrotički potencijal ispitan je u različitim modelima plućne i jetrene fibroze, gde je primećeno značajno smanjenje depozicije kolagena. Ovaj efekat otvara mogućnost primene MSC u lečenju hroničnih fibrotičnih bolesti, koje trenutno imaju ograničene terapijske opcije. Dodatno, MSC deluju preventivno tako što utiču na rano remodelovanje matriksa, čime smanjuju verovatnoću progresije fibroze u ireverzibilne oblike (57,58).

i) Egzozomi i mikro RNK

Egzozomi koje MSC luče nose mikroRNK i druge molekule koji deluju kao ključni posrednici regenerativnih i imunomodulatornih efekata. Oni funkcionišu kao prirodni nano-nosači, omogućavajući ciljanu isporuku biološki aktivnih jedinjenja do ćelija koje zahtevaju reparaciju. Brojna istraživanja pokazala su da MSC egzozomi mogu da reprogramiraju ćelije u mikrookruženju, stimulišući procese zarastanja i smanjenja inflamacije. Posebno se ističe njihova uloga u neurodegenerativnim bolestima i kardiovaskularnim oboljenjima, gde pokazuju potencijal da smanje oštećenja i podstaknu regeneraciju. Upravo zbog ovih karakteristika, MSC egzozomi se sve više posmatraju kao samostalni terapijski agensi, sa prednošću u odnosu na primenu samih ćelija jer eliminišu rizike vezane za transplantaciju živih ćelija (42,59,60).

Sekretorni molekuli koje luče MSC, njihove funkcije kao i ciljna tkiva na koja deluju prikazane su u tabeli 2.

Tabela 2. Sekretorni molekuli MSC, njihovi efekti i ciljna tkiva

Grupa faktora	Primeri sekrecije MSC	Glavni efekti	Ciljne ćelije / tkiva
Faktori rasta	VEGF, HGF, IGF-1, bFGF, TGF- β	Stimulacija angiogeneze, proliferacije i preživljavanja ćelija	Endotelne ćelije, fibroblasti, epitelne ćelije
Citokini i imunomodulatori	IL-6, IL-10, PGE2, TSG-6, HLA-G	Imunosupresija, antiinflamatorno dejstvo, inhibicija proliferacije T-ćelija i NK-ćelija	T-limfociti, B-limfociti, dendritske ćelije, NK ćelije
Hemokini	SDF-1 (CXCL12), MCP-1 (CCL2)	Privlačenje progenitorskih i imunskih ćelija, modulacija inflamacije	Monociti, makrofagi, endotelne progenitorske ćelije
Egzozomi i mikroRNK	miR-21, miR-146a, miR-210, miR-21-5p	Regulacija genske ekspresije, zaštita od apoptoze, stimulacija angiogeneze i regeneracije tkiva	Razne ćelijske populacije u regenerativnom mikrookruženju
Antiapoptotski proteini	Bcl-2, survivin	Zaštita ćelija od programirane smrti, povećanje preživljavanja tkiva nakon povrede	Kardiomiociti, neuroni, hepatociti
Antifibrotički faktori	HGF, IL-10, MMP-2, MMP-9	Smanjenje fibroze, remodelovanje ekstracelularnog matriksa	Jetra, pluća, srčani mišić

Neurotrofni faktori	BDNF, GDNF, NGF, CNTF	Neuroprotekcija, diferencijacija neurona, remijelinizacija	Neuroni, oligodendrociti, glija ćelije
Antimikrobni peptidi	LL-37, β -defenzini	Direktna antimikrobna aktivnost, modulacija imunog odgovora	Bakterije, gljivice, imunske ćelije
Antioksidativni enzimi	SOD, katalaza, glutathion peroksidaza	Smanjenje oksidativnog stresa, zaštita tkiva od ROS	Kardiomiociti, hepatociti, neuroni
Angiogeni signali putem egzozoma	VEGF, angiopoetin-1, miR-126	Stvaranje novih krvnih sudova, obnova perfuzije	Endotelne ćelije, vaskularne progenitorske ćelije

1.4 Izazovi i ograničenja primene MSC

Iako mezenhimalne matične ćelije (MSC) imaju ogroman potencijal u regenerativnoj medicini, klinička praksa pokazuje da njihova primena nije jednostavna i da je praćena brojnim izazovima. Najveći deo istraživanja ukazuje na obećavajuće efekte u lečenju rana, inflamatornih bolesti i degenerativnih poremećaja, ali translacija iz laboratorije u rutinsku kliničku upotrebu i dalje nailazi na prepreke(61). Razumevanje ovih ograničenja ključno je za dalji razvoj sigurnih i efikasnih MSC terapija.

1. Heterogenost izvora i bioloških svojstava

Jedan od najvećih problema u primeni MSC jeste njihova heterogenost. MSC se mogu izolovati iz različitih tkiva, uključujući koštanu srž, masno tkivo, pupčanu vrpцу, amnionsku tečnost, dermis i dentalnu pulpu. Iako sve ove populacije ispunjavaju minimalne kriterijume definisane od strane ISCT, uključujući adherenciju za plastičnu podlogu, izražavanje markera CD73, CD90 i CD105, kao i multipotencijalnu diferencijaciju, jasno je da njihova biološka svojstva nisu identična (62).

Na primer, MSC iz masnog tkiva (AD-MSC) pokazuju visok proliferativni kapacitet i lakšu dostupnost putem liposukcije, dok MSC iz koštane srži (BM-MSC) imaju izraženiji osteogeni i hondrogeni potencijal. S druge strane, MSC iz pupčane vrpce (UC-MSC) odlikuju se imunoprivilegovanim fenotipom i jačom sekrecijom parakrinih faktora. Ove razlike u značajnoj meri utiču na terapijske ishode, što nameće potrebu za pažljivim izborom izvora MSC u zavisnosti od ciljne patologije (63).

2. Standardizacija i kvalitet ćelija

Nedostatak univerzalno prihvaćenih standarda za izolaciju, kultivaciju i primenu MSC predstavlja ozbiljan izazov. Način uzorkovanja, trajanje ekspanzije u kulturi i primenjeni medijumi mogu drastično promeniti fenotip i funkcionalna svojstva MSC. Produženo održavanje in vitro može dovesti do senescencije i gubitka regenerativnog kapaciteta, što se direktno odražava na kliničke ishode (64).

Osim toga, razlike između laboratorija u definisanju „efikasnih“ MSC komplikuju poređenje rezultata kliničkih studija (65,66). Dok jedne grupe daju prednost imunomodulatornim efektima, druge naglašavaju proliferaciju ili diferencijaciju (41,67). Nedostatak jasnih parametara kvaliteta otežava regulatorno odobrenje i širu primenu MSC terapija (68).

3. Imunološki i bezbednosni aspekti

Iako se MSC često smatraju imunoprivilegovanim ćelijama, sve je više dokaza da njihov imunomodulatorni efekat zavisi od mikrookruženja i stanja organizma primaoca. U nekim okolnostima MSC mogu imati proinflamatorne efekte, posebno ako su izložene citokinima poput

IFN- γ i TNF- α (69). Time se dovodi u pitanje univerzalnost njihove primene u različitim inflamatornim bolestima.

Pored imunoloških dilema, postoji zabrinutost u vezi sa dugoročnom bezbednošću MSC terapija. Njihova sposobnost stimulacije angiogeneze i inhibicije imunskog odgovora u teoriji može podržati rast tumora ili metastaza, iako do sada nije pronađen ubedljiv dokaz za klinički relevantan onkogeni rizik (70). Ipak, neophodno je dugoročno praćenje pacijenata i oprez pri uključivanju MSC u terapije kod osoba sa predispozicijom za maligne bolesti.

4. Rizik od fibroze i nepredvidive diferencijacije

Jedno od ograničenja je i potencijal MSC da doprinesu fibrotičkim procesima u određenim okolnostima. Iako se u većini studija ističe njihov antifibrotički efekat, postoje dokazi da u zavisnosti od mikrookruženja MSC mogu doprineti stvaranju fibroznog tkiva. Na primer, u plućnom i jetrenom tkivu njihovo dejstvo može biti dvosmerno – ili inhibiraju fibrozne procese ili ih, u nepovoljnim uslovima, čak pojačavaju (71).

Takođe, iako se MSC odlikuju multipotencijalnom diferencijacijom, u telu primaoca njihova sudbina nije potpuno predvidiva (72). Studije na životinjskim modelima pokazale su da MSC mogu da se diferenciraju i u neželjene linije, što predstavlja dodatni izazov za bezbednu primenu.

5. Regulatorni i etički problemi

Pored bioloških i kliničkih prepreka, regulatorni i etički aspekti značajno ograničavaju širu primenu MSC. Različite zemlje imaju različite pravne okvire koji se odnose na proizvodnju, transport i primenu MSC, što otežava međunarodnu saradnju i sprovođenje multicentričnih studija.

Proizvodnja MSC u skladu sa Good Manufacturing Practice (GMP) standardima je skupa i tehnički zahtevna. Potrebni su specijalizovani laboratorijski uslovi, sofisticirana oprema i visoko obučeno osoblje, što značajno povećava cenu terapija. Ovo ograničava njihovu dostupnost i postavlja pitanje ekonomske održivosti MSC terapija (61,73,74).

6. Egzozomi i ekstracelularne vezikule kao alternativa

Sve veći broj istraživača ukazuje na to da ključni terapijski efekti MSC zapravo nisu posledica direktne integracije ćelija u tkivo, već njihovih parakrinih produkata – egzozoma i ekstracelularnih vezikula. Ovi nanosistemi prenose mikroRNK, proteine i druge bioaktivne molekule koji posreduju regeneraciju, imunomodulaciju i antifibrotičke efekte (42). Zbog toga se razvija ideja da MSC egzozomi mogu predstavljati sigurniju i standardizovaniju alternativu ćelijskoj terapiji. Egzozomi su manje podložni imunološkim reakcijama, lakše se skladište i transportuju, a pritom zadržavaju

regenerativne osobine MSC (75,76). Njihova primena mogla bi da reši deo regulatornih i bezbednosnih problema vezanih za transplantaciju živih ćelija.

Iz svega navedenog proizilazi da primena MSC u medicini kao i u dermatologiji nosi ogroman potencijal, ali i značajne izazove. Heterogenost izvora, nedostatak standardizacije, imunološki rizici, mogućnost fibroze i regulatorne prepreke ukazuju da je potrebno dalja istraživanja usmeriti na optimizaciju protokola i definisanje sigurnih terapijskih okvira (61). Paralelno, razvoj terapija zasnovanih na egzozomima MSC predstavlja obećavajući pravac koji bi mogao prevazići mnoga od ovih ograničenja i ubrzati te olakšati kliničku primenu.

2. Cilj rada

Cilj ovog master rada jeste da pruži sveobuhvatan, kritički i sistematski pregled savremenih saznanja o ulozi i terapijskom potencijalu mezenhimalnih matičnih ćelija u dermatologiji, pri čemu se posebna pažnja posvećuje njihovim biološkim osobinama, mehanizmima delovanja i mogućnostima translacije u kliničku praksu.

U poslednje dve decenije MSC su postale jedno od centralnih polja regenerativne medicine zahvaljujući svojoj sposobnosti da kombinuju multipotentni diferencijacioni potencijal sa snažnim parakrinim i imunomodulatornim efektima. Njihova primena u različitim oblastima, poput ortopedije, kardiologije i neurologije, već je pokazala značajne rezultate, dok je njihova uloga u dermatologiji još uvek u fazi intenzivnog istraživanja. Upravo zbog toga, cilj rada je da objedini dostupne dokaze i sagleda u kojoj meri MSC mogu doprineti lečenju dermatoloških poremećaja i estetskih problema kože.

Rad ima nekoliko specifičnih ciljeva:

1. Analiza fundamentalnih bioloških karakteristika MSC – uključujući poreklo ćelija (koštana srž, masno tkivo, pupčana vrpca), načine izolacije i kultivacije, diferencijacioni potencijal, kao i osnovne parakrine i imunomodulatorne mehanizme koji se prepoznaju kao ključ njihovog terapijskog delovanja.
2. Pregled translacionih i kliničkih istraživanja u dermatologiji – sa naglaskom na primenu MSC u procesu regeneracije kože (rane, opekotine), inflamatornim dermatozama (atopijski dermatitis, psorijaza, skleroderma, etc) i estetskoj medicini (anti-aging tretmani, alopecija). Poseban akcenat stavljen je na pretkliničke i kliničke studije koje su demonstrirale efikasnost MSC u poboljšanju epitelizacije, redukciji inflamatornog odgovora, stimulaciji angiogeneze i regeneraciji dermalnog matriksa.
3. Kritičko sagledavanje ograničenja i izazova – uključujući heterogenost rezultata usled različitih izvora i metoda pripreme MSC, nedostatak standardizacije u protokolima primene, etičke i regulativne barijere, potencijalne imunološke i tumorigene rizike, kao i činjenicu da nedostaju velike randomizovane kontrolisane studije koje bi pružile čvršću osnovu za kliničke smernice.

Dodatno, cilj ovog rada je da analizira i savremene koncepte vezane za parakrine efekte MSC, uključujući ulogu egzozoma i sekretovanih faktora u modulaciji imunološkog odgovora, fibroze i remodelovanja kože, što predstavlja inovativnu perspektivu u razvoju novih terapijskih modaliteta.

Na kraju, rad nastoji da identifikuje istraživačke praznine i da pruži smernice za buduća istraživanja, sa posebnim naglaskom na translacionu relevantnost MSC terapija u dermatologiji. Time se rad pozicionira ne samo kao pregled dosadašnjih saznanja, već i kao vodič za dalji razvoj personalizovane i regenerativne dermatologije, koja u budućnosti može imati značajan klinički i društveni uticaj.

3. Metodologija

3.1. Metodološki okvir

Ovaj pregledni rad zasnovan je na principima sistematskog istraživanja i kritičke analize literature, sa ciljem da se pruži sveobuhvatan uvid u biološke karakteristike i terapijski potencijal mezenhimalnih matičnih ćelija (MSC) u dermatologiji.

Poseban akcenat stavljen je na njihovu primenu u regeneraciji kožnog tkiva, tretmanu inflamatornih dermatoza i estetskoj medicini. Metodološki pristup obuhvatio je:

1. Definisanje jasne pretraživačke strategije,
2. Selekciju radova na osnovu unapred definisanih kriterijuma uključivanja i isključivanja,
3. Sistematizaciju i tematsku klasifikaciju podataka,
4. Kritičku procenu metodološke validnosti i translacione relevantnosti rezultata.

3.2. Pretraživačka strategija

Elektronska pretraga izvršena je u bazama podataka PubMed, MEDLINE, Scopus, Web of Science i Google Scholar. Dodatno, sprovedena je ručna pretraga vodećih časopisa iz oblasti regenerativne medicine, dermatologije i bioinženjeringa, kao i citatna analiza relevantnih radova.

Korišćene ključne reči i njihove kombinacije uključivale su: *“mesenchymal stem cells”, “MSC”, “dermatology”, “wound healing”, “burns”, “skin regeneration”, “atopic dermatitis”, “psoriasis”, “scleroderma”, “anti-aging”, “hair loss”, “paracrine effects”, “exosomes”*.

Pretraga je pokrivala period 2000–2025. godine, dok su u pojedinim slučajevima uvršteni i raniji radovi od fundamentalnog značaja za razumevanje bioloških osnova MSC terapija. Pretraga i selekcija radova izvršena je uz pomoć Zotero® softvera, radi efikasne organizacije i eliminacije duplikata.

3.3. Kriterijumi uključivanja i isključivanja

Kriterijumi uključivanja:

1. Originalni istraživački radovi, pregledni članci i meta-analize sa fokusom na primenu MSC u dermatologiji.
2. Studije na ljudima i validirane animalne modele, sa jasno definisanim metodama izolacije, karakterizacije i primene MSC.
3. Radovi objavljeni na engleskom jeziku u recenziranim časopisima.

Kriterijumi isključivanja:

1. Tekstovi bez originalnih podataka (editorijali, komentari, pisma uredništvu).
2. Radovi sa nedovoljno transparentnim metodološkim opisom.
3. Publikacije koje se MSC bave periferno, bez direktne veze sa dermatološkim indikacijama.

Na ovaj način eliminisani su potencijalni izvori metodološke pristrasnosti i obezbeđena konzistentnost u interpretaciji rezultata.

3.4. Sistematizacija i analiza podataka

Odabrani radovi su tematski razvrstani prema ključnim oblastima primene:

1. Regeneracija kože (akutne i hronične rane, opekotine),
2. Inflamatorne dermatoze (atopijski dermatitis, psorijaza, skleroderma),
3. Estetska medicina (anti-aging, alopecija),
4. Osnovna istraživanja (parakrini i imunomodulatorni mehanizmi).

Za svaku oblast analizirani su primarni mehanizmi delovanja, pretklinički i klinički dokazi, kao i translaciona ograničenja i izazovi. Posebna pažnja posvećena je kvalitetu dokaza, veličini uzorka, kontrolnim grupama i dužini praćenja.

3.5. Etički aspekti i translaciona relevantnost

U analizu su uključene isključivo studije sprovedene u skladu sa međunarodnim etičkim standardima: *Declaration of Helsinki* za istraživanja na ljudima i smernicama *ARRIVE* za eksperimentalne radove na životinjama.

U svim humanim studijama zahtevan je informisani pristanak pacijenata i odobrenje relevantnih etičkih odbora. Ovim pristupom obezbeđena je translaciona relevantnost i klinička primenljivost zaključaka ovog rada.

3.6. Ograničenja metodološkog pristupa

Iako je sprovedena sveobuhvatna i sistematska pretraga, određena ograničenja ovog metodološkog okvira moraju se naglasiti:

1. Heterogenost studija – postoje značajne razlike u protokolima izolacije i kultivacije MSC, što otežava direktno poređenje rezultata.
2. Nedostatak velikih randomizovanih kliničkih ispitivanja – većina dostupnih radova odnosi se na pretkliničke modele ili pilot-studije sa malim uzorcima.
3. Mogućnost publikacione pristrasnosti – pozitivni rezultati češće bivaju objavljeni, dok negativni i neutralni nalazi ostaju nedostupni.

4. Ograničenje jezičke selekcije – uključeni su samo radovi na engleskom jeziku, čime su potencijalno izostavljene relevantne studije na drugim jezicima.
5. Dinamičnost polja – s obzirom na brzi napredak istraživanja u oblasti MSC, deo novijih rezultata može biti objavljen nakon perioda obuhvaćenog ovom pretragom.

Uzimajući u obzir navedena ograničenja, rezultati i zaključci ovog rada treba da budu interpretirani sa odgovarajućom dozom opreza, ali i sa naglaskom na njihovu translacionu vrednost i potencijal da usmere buduća istraživanja.

4. Pregled literature i diskusija u vezi sa terapijskom potencijalom mezenhimalnih matičnih ćelija u dermatologiji

4.1.1 Akutne i hronične rane i terapijski potencijal MSC

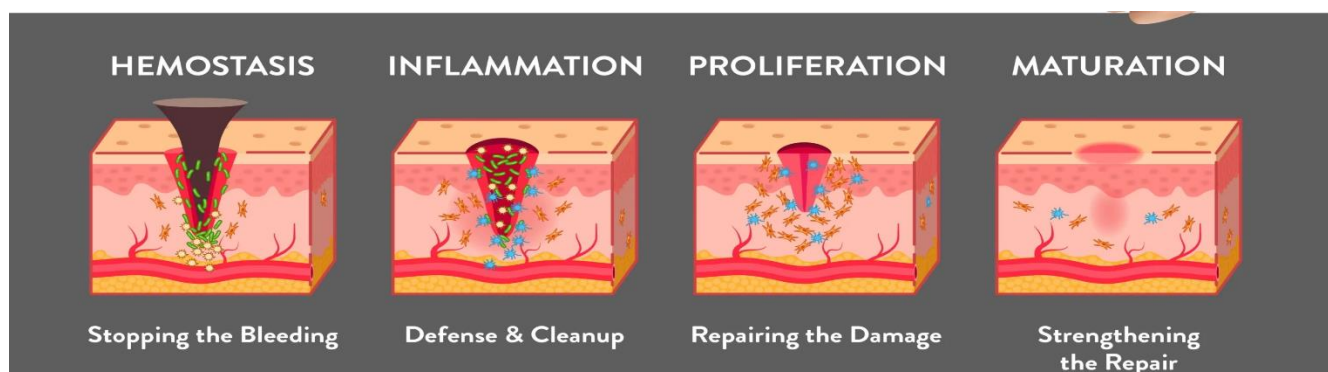
Rana se definiše kao prekid kontinuiteta kože ili dubljih tkiva izazvan spoljnim ili unutrašnjim faktorima, što dovodi do gubitka integriteta anatomske i funkcionalne barijere organizma. Ona može biti posledica mehaničke, hemijske, termičke ili biološke povrede, a u zavisnosti od toka zarastanja i uzroka može se klasifikovati na različite načine, a najčešća podela je na akutne i hronične rane.

Akutne rane nastaju naglo (npr. posle traume, hirurške intervencije ili opekotina) i prolaze kroz predvidljive faze zarastanja – hemostaza, inflamacija, proliferacija i remodelacija – u vremenskom okviru od nekoliko nedelja. Kada su uslovi povoljni (dobra vaskularizacija, odsustvo infekcije, stabilan sistemski status), ovakve rane zarastaju uredno i bez komplikacija .

Hronične rane su one koje ne prolaze kroz normalne faze zarastanja u očekivanom vremenskom okviru, već ostaju u stanju perzistentne inflamacije. Najčešće su povezane sa komorbiditetima poput dijabetesa (dijabetični ulkusi), venske insuficijencije (venski ulkusi), periferne arterijske bolesti (ishemijski ulkusi) i pritiska (dekubitusi). Ključni problem hroničnih rana je disbalans između proinflammatoryh i antiinflammatoryh medijatora, defekt u angiogenezi i produženo prisustvo bakterija i biofilma. Kod hroničnih rana, inflamatorna faza je produžena, dolazi do nakupljanja proteaza i reaktivnih kiseoničnih vrsta, što dalje oštećuje matriks i ćelije potrebne za regeneraciju (77–80).

Proces zarastanja rana obuhvata sledeće faze:

1. Hemostaza – aktivacija trombocita i koagulacionih faktora, formiranje fibrinskog ugruška koji zatvara ranu i služi kao privremeni matriks.
2. Inflamacija – infiltracija neutrofila i makrofaga; eliminacija patogena i devitalizovanog tkiva.
3. Proliferacija – aktivacija fibroblasta i keratinocita, sinteza kolagena, angiogeneza i formiranje granulacionog tkiva.
4. Remodelacija – reorganizacija kolagena i jačanje tkiva, što može trajati mesecima.



Slika 4. Faze zarastanja rane (81).

Mezenhimalne matične ćelije (MSC) sve više se prepoznaju kao izuzetno perspektivna terapijska strategija u regeneraciji rana. Njihova multipotentnost, sposobnost diferencijacije i moćni parakrin efekti — putem faktora rasta, citokina i ekstracelularnih vezikula — čine ih jedinstvenim sredstvom za ubrzano i kvalitetnije zarastanje rana (26). To potvrđuju široke preglede i eksperimente izvedene u poslednjoj deceniji, koji ističu njihovu efikasnost i sigurnost u različitim fazama reparacije tkiva (82,83).

Jedna od pionirskih studija u kliničkoj primeni MSC za hronične rane je i studija Badiavasa i saradnika. U ovom radu su korišćene autologne ćelije koštane srži, koje uključuju i MSC, direktno aplicirane na hronične ulkuse rezistentne na standardnu terapiju. Studija je obuhvatila tri pacijenta sa ranama koje su trajale duže od godinu dana, a rezultati su pokazali potpuno zatvaranje rana, histološku regeneraciju dermisa i redukciju ožiljnih promena. Biopsije su potvrdile i prisustvo donorskih ćelija u dermisu, što je pružilo dokaz o engraftmentu MSC i njihovoj ulozi u remodelaciji tkiva (84). Ovaj rad je značajan jer je prvi ukazao da autologne BM-MSC, primenjene direktno, mogu pokrenuti procese regeneracije i kod najupornijih hroničnih rana.

Dalji dokaz o potencijalu MSC dolazi iz studije Vojtšak i saradnika (2006), objavljene u časopisu *Cell and Tissue Banking*. Autori su primenili autologni biograft sa MSC na kolagenskom matriksu kod pacijenata sa hroničnim ranama. Već nakon 29 dana praćenja primećena je povećana vaskularizacija i debljina dermisa, što je potvrđeno i histološki i klinički. Ovi nalazi ukazuju da kombinacija MSC sa biomaterijalima (npr. kolagenski nosači) ne samo da ubrzava zatvaranje rana, već i doprinosi stvaranju kvalitetnijeg, dobro vaskularizovanog regenerisanog tkiva (85).

U radu Falanža i saradnika (2007), gde su autologne BM-MSC suspendovane u fibrinskoj smesi nanosili na hronične rane sprejom, rezultat je bio impresivan. U jednoj od rana neizlečivoj više od godinu dana, došlo je do potpunog zatvaranja, dok je analiza pokazala korelaciju između broja ćelija (preko 1×10^6 ćelija/cm²) i smanjenja veličine rane, uz statistički značajnu p-vrednost ($p = 0,0058$) (86). Ovi rezultati su kasnije potvrđeni i u studiji iz 2022. u kojoj su pacijenti sa venskim ulcerima dobijali ili samo fibrin, ili fibrin obogaćen MSC i jasno boljim ishodima u MSC grupi (87).

Oba rada, iako ograničena brojem pacijenata, pružaju snažan dokazni signal o sposobnosti MSC da utiču na zarastanje hroničnih rana višestrukim mehanizmima. Počevši od direktnog učestvovanja u regeneraciji dermisa, preko stimulacije angiogeneze, do indukcije reparativnih ćelijskih procesa u mikrokruženju rane. Ove studije predstavljaju temelj za kasnija, obimnija klinička ispitivanja koja su dodatno potvrdila terapijski potencijal MSC u ovoj oblasti.

Metodologija je pre toga objavljena i u pregledima i meta-analizama, koje potvrđuju da je fibrinski sprej pouzdano i perspektivno rešenje za dostavu MSC u ranu (88,89).

Još jedna metoda sa snažnim rezultatima dolazi iz istraživanja Jošikava i saradnika: kultivisane autologne BM-MSC su se aplicirale na kolagenski sunder i ugrađivale u hronične rane (opekotine ili dekubituse), pri čemu je 13 od 20 (65 %) rana pokazalo potpuni život bez ožiljka, dok je kod dodatnih 5 rana bilo dovoljno regenerisanog tkiva da se uspešno uradi transplantacija kože (90).

Nasuprot tome, Daš i saradnici su u randomizovanoj studiji 2009. godine primenili intramuskularno i lokalno autologne BM-MSC kod pacijenata sa neizlečivim ulcerima donjih ekstremiteta i zabeležili je impresivna poboljšanja: površina rane smanjena je sa prosečnih 7,26 cm² na 2 cm² u 12 nedelja ($p < 0,001$), dok je kod Burgerove bolesti smanjenje bilo sa 5,04 cm² na 1,48 cm² ($p < 0,001$) — pored značajnog poboljšanja hoda bez bola (91).

Kod pacijenata sa kritičnom ishemijom ekstremiteta i dijabetičkim ulcerima, Lu i saradnici (2011) su sprovedi dvostruko slepu, randomizovanu i kontrolisanu studiju u kojoj su uporedili intramuskularnu primenu autolognih BM-MSC naspram BM-MNC. Ustanovljeno je da je stopa zarastanja ulceracije šest nedelja nakon primene značajno viša u MSC grupi ($p = 0.022$), kao i da su ulceracije zatvarane četiri nedelje ranije nego kod BM-MNC grupe. Nakon 24 nedelje praćenja, zabeležena je znatna poboljšanja u ABI ($p = 0.017$), TcPO₂ ($p = 0.001$), vremenu hoda bez bola ($p = 0.040$), kao i bolja perfuzija prikazana MRA analizom ($p = 0.018$), bez ozbiljnih neželjenih događaja povezanih s terapijom (92).

Šira analiza sistemskih i kliničkih podataka potvrđuje da terapija MSC, naročito u obliku autolognih injekcija ili topikalne aplikacije, pokazuje superioran efekat u zarastanju hroničnih rana u odnosu na standardnu negu — uključujući smanjenje veličine, povećanje vaskularizacije i debljine dermisa već nakon dve nedelje (82,83).

Novija metaanaliza (Farabi i saradnici, 2024) ukazuje da MSC terapija, čak i putem neizolovanih aspirata ili kultivisanih ćelija iz koštane srži, dovodi do značajnog poboljšanja površine rane već nakon nekoliko nedelja (83).

Posebno zanimljiva je studija Badiavas i saradnika (spomenuto u radu Raguram i saradnika iz 2020. godine), gde je autologna aplikacija BM-MSC dovela do kompletne kolosalne rekonstrukcije dermisa, smanjenja ožiljaka i trajnog zatvaranja rana kod pacijenata sa dugotrajnim hroničnim ulcerima (84,93)

Moderni pristupi kao što su MSC-egzozomi (ćelijski-slobodne terapije) takođe obećavaju – pregled Bian i saradnika (2022) ističe da egzozomi MSC poseduju snažna angiogena i antifibrotska dejstva, sa manjim rizikom od imunogenosti i tumorigenosti (94).

Svojevrsnu potvrdu donosi i recentna sistematska metaanaliza iz 2025. u kojoj je ispitivana efikasnost adipogenih MSC (AD-MSC) u dijabetičkim ulcerima. Rezultati su vrlo pozitivni: rizik potpunog zarastanja bio je značajno viši (RR = 1,56; 95 % CI [1,32–1,86], $p < 0,00001$), uz konzistentne rezultate kroz različite studije ($I^2 = 0\%$) (95).

Jasno je da je terapija MSC, bilo autologna ili alogena, bilo u obliku injekcija, topikalne aplikacije, fibrinskog spreja ili primene na *scaffold-u*, pokazala značajnu kliničku korist u poboljšanju zarastanja hroničnih i akutnih rana. Rezultati variraju u zavisnosti od modaliteta sa jasnim dokazima o efikasnosti i do sada vrlo dobrom bezbednosnom profilom.

4.1.2 Opekotine i terapijski potencijal MSC

Opekotine predstavljaju posebnu kategoriju akutnih rana izazvanih termičkim, hemijskim, električnim ili radijacionim faktorima(96).

Patofiziologija opekotina uključuje:

1. Primarno oštećenje tkiva usled direktnog dejstva agensa.
2. Progresivnu zonu oštećenja – okolno tkivo koje je vitalno, ali može nekrotizirati ukoliko se ne interveniše.
3. Inflamatorni odgovor – oslobađanje citokina, povećana permeabilnost kapilara i sistemski inflamatorni odgovor kod težih opekotina (96).

Opekotine se klasifikuju prema dubini:

1. površinske (I stepen)
2. delimične (II stepen)
3. teške (III stepen)

Teške opekotine često zahtevaju hiruršku rekonstrukciju (transplantate) i predstavljaju značajan izazov zbog rizika od infekcija, dehidracije, hipermetabolizma i ožiljaka.

Klinički pristup i lečenje zavise od mnogo faktora, ali postoje određene smernice u vezi sa tretmanom:

1. Akutne rane: primarna obrada, prevencija infekcije, odgovarajuća obloga i u nekim slučajevima hirurška intervencija.
2. Hronične rane: multimodalan pristup uključuje debridman, kontrolu infekcije, optimizaciju lokalne mikrocirkulacije i metaboličkih faktora (npr. regulacija glikemije), kao i napredne terapije poput faktora rasta, negativnog pritiska i bioinženjerskih matriksa.

3. Opekotine: inicijalno hlađenje, kontrola bola, prevencija infekcije, rekonstruktivna hirurgija (graftovi, matriksi), a u poslednje vreme istražuju se i ćelijske terapije uključujući MSC i egzozome (96).

Pored hroničnih ulkusa i rana donjih ekstremiteta, značajna istraživanja poslednjih godina bavila su se i primenom MSC u terapiji opekotina. Ove povrede predstavljaju ozbiljan klinički izazov jer uključuju duboka oštećenja kože, inflamaciju, rizik od infekcija i sklonost formiranju hipertrofičnih ožiljaka. U tom kontekstu, MSC se pokazuju kao posebno vredne jer kombinuju protuupalne, proangiogene i antifibrotične efekte, što omogućava ne samo brže zarastanje već i kvalitetniju regeneraciju kože.

U ranijim istraživanjima MSC terapije kod opekotina, prvi značajniji pretklinički rad je Henriksena i saradnika (2020), koji je objavio opsežan sistematski pregled 21 pretkliničke i 3 kliničke studije (ratni modeli i ljudi) kod opekotina drugog i trećeg stepena. Analiza je sugerisala da MSC značajno doprinose svim fazama reparacije – re-epitelizaciji, granulaciji, vaskularizaciji i remodelaciji – ali je ukazala i na veliku heterogenost dizajna i metodologija, što ograničava nalaze i naglašava potrebu za rigoroznim ispitivanjima (97).

Godine 2021, Vang i saradnici objavljuju pregled u *Burns & Trauma* časopisu, potvrdivši da pretklinički radovi solidno potvrđuju sposobnost MSC da ubrzaju zarastanje opekotina i ublaže bol, ali da još uvek nedostaju RCT analize s dužim praćenjem i statističkom snagom (98).

Iste godine, u *Burns* časopisu, Rangačev i tim sažimaju pretklinička istraživanja vezana za akutne termalne opekotine, potvrdivši da primena MSC smanjuje inflamaciju, zaustavlja širenje oštećenja i značajno ubrzava zarastanje rana, naročito u ranim fazama opekotine (99).

Rad El-Sajeda i saradnika na životinjskim modelima drugog stepena (na pacovima) pokazao je da MSC terapija dovodi do brže re-epitelizacije, višeg nivoa neovaskularizacije i organizovanijeg kolagena, uz jasnu modulaciju citokinskog miljea (početna proinflamatorna ekspresija, kasnije antiinflamatorna faza) (100).

Liu i saradnici pokazali su u modelu teške opekotine kod pacova da intravenozna primena hUC-MSC (iz pupčane vrpce) značajno ubrzava re-epitelizaciju, smanjuje infiltraciju inflamacijskih ćelija, i povećava vaskularizaciju i VEGF, dok smanjuje proinflamatorne citokine (IL-1, IL-6, TNF- α) (101).

U kliničkom istraživanju Šulmana i saradnika, objavljenom kao faza I/II, testirana je lokalna primena alogenih koštano-mozganih MSC kod pacijenata s dubokim opekotinama drugog stepena. Primena je vršena topikalno ili pod folijom, u dozama od $2,5 \times 10^3$ i 5×10^3 ćelija/cm² u roku od sedam dana nakon povrede. Rezultati su bili vrlo ohrabrujući—sve rane su u potpunosti zarasle, bez znakova

odbacivanja ili neželjenih efekata. Brzina zarastanja bila je prosečno 3,64 cm²/dan u nižoj dozi i 10,47 cm²/dan u višoj, mada razlika nije bila statistički značajna ($p = 0.17$) (102).

U pretkliničkom modelu dubokih delimičnih opekotina kod svinja, Liu i saradnici ispitali su dozuzavisni efekat ljudskih MSC iz pupčane vrpce (hUC-MSC). Najviša primenjena doza od 1×10^8 ćelija značajno je ubrzala zarastanje rana, poboljšala vaskularizaciju, regulisala inflamaciju i unapredila organizaciju kolagena, čime je jasno demonstrirana koristi od optimizovanog doziranja (103).

Najnoviji doprinos dolazi iz pretkliničkih modela u radu Agajana i saradnika, metaanaliza objavljena u *Journal of Translational Medicine*, potvrđuje da kombinacija MSC sa *scaffold*-om daje superiorno poboljšanje u zarastanju rana: dramatično bolje vrednosti zatvaranja rana (SMD ~4), angiogeneze (SMD ~6), depozicije kolagena i ekspresije faktora rasta, uz značajno smanjenje inflamatornih markera (31).

Ove studije, iako metodološki različite – od malih kliničkih serija do kompleksnih pretkliničkih modela – dosledno pokazuju da MSC značajno doprinose lečenju opekotina. Zajednički imenitelj njihovih nalaza jeste sinergija antiinflamatornih i proangiogenih efekata, koja rezultira bržim zatvaranjem rana, boljom vaskularizacijom i smanjenim formiranjem fibrotičnih ožiljaka. Sve veći broj istraživanja u ovoj oblasti jasno pozicionira MSC kao jednu od najperspektivnijih bioloških terapija za teške opekotine, ali i ukazuje na potrebu za većim multicentričnim ispitivanjima koja bi potvrdila optimalnu dozu, način primene i dugoročne efekte ovakvih tretmana.

4.2 Uloga MSC u terapiji inflamatornih bolesti kože sa fokusom na atopijski dermatitis, psorijazu i sistemsku sklerodermu

Inflamatorne dermatoze predstavljaju heterogenu grupu bolesti koje zahvataju kožu kao najveći organ ljudskog tela i odlikuju se hroničnim, recidivirajućim tokom, složenom imunopatogenezaom i značajnim uticajem na kvalitet života. Ove bolesti su među najčešćim dermatološkim oboljenjima, sa prevalencijom koja u zavisnosti od entiteta varira od nekoliko procenata u opštoj populaciji (npr. atopijski dermatitis, psorijaza) do ređih entiteta kao što su sistemska skleroza ili kutani lupus. Njihova klinička raznolikost – od eritematoznih, deskvamirajućih i papuloznih lezija, preko depigmentacija i alopecije, pa do zadebljanja i fibroze kože – odražava širok spektar imunoloških i tkivnih procesa koji stoje u osnovi ovih poremećaja (104).

Patofiziološki, inflamatorne dermatoze karakteriše disbalans imunog sistema – hiperaktivacija određenih T-limfocitnih osa (Th1, Th2, Th17, Th22), disregulacija B-ćelijskog odgovora, prekomerna produkcija proupalnih citokina (IL-4, IL-13, IL-17, IL-23, IFN- γ , TNF- α), kao i poremećaj regulatornih mehanizama. U epidermisu i dermisu javljaju se promene u ćelijama efektorima (keratinociti, fibroblasti, dendritske ćelije, makrofagi), što dovodi do održavanja hronične inflamacije i oštećenja barijerne funkcije kože. Uz to, značajnu ulogu imaju genetska predispozicija, epigenetski faktori i okruženje (alergeni, mikrobiom, UV zračenje, stres, infekcije), što doprinosi kompleksnosti i varijabilnosti bolesti (105).

Sa kliničkog aspekta, inflamatorne dermatoze nisu samo estetski problem već često izazivaju fizičke tegobe (svrab, bol, peckanje) i psihološki teret (anksioznost, depresija, socijalna izolacija). Na primer, atopijski dermatitis povezan je sa izraženim hroničnim svrabom i poremećajem sna, psorijaza sa komorbiditetima poput metaboličkog sindroma i kardiovaskularnih bolesti, dok sistemska skleroza nosi rizik od ozbiljnih sistemskih komplikacija. Zbog toga se inflamatorne bolesti kože danas posmatraju kao multisistemski poremećaji koji zahtevaju integrisano lečenje (105).

U terapijskom smislu, poslednjih decenija došlo je do značajnog napretka – od klasičnih imunosupresiva (kortikosteroidi, ciklosporin, metotreksat) do bioloških i ciljnih terapija (anti-IL-4/13, anti-IL-17, anti-IL-23, JAK inhibitori)(105). Ipak, mnogi pacijenti ostaju refraktorni, razvijaju neželjene efekte ili zahtevaju dugotrajne terapije. Ova ograničenja podstakla su istraživanje novih, regenerativno-imunomodulatornih pristupa, među kojima mezenhimalne matične ćelije (MSC) zauzimaju istaknuto mesto.

MSC su pokazale potencijal da istovremeno deluju na imune mehanizme (reprogramiranje inflamatornih ćelija, indukcija regulatornih fenotipova, smanjenje proupalnih citokina) i na tkivnu regeneraciju (stimulacija angiogeneze, sinteza rastnih faktora, remodelacija ekstracelularnog

matriksa, popravka epidermalne barijere). Ovakav dvostruki efekat čini ih posebno atraktivnim kandidatima za bolesti koje kombinuju upalu i strukturna oštećenja kože, poput atopijskog dermatitisa, psorijaze i sistemske skleroze, ali i za teže i ređe dermatoze poput hidradenitis suppurative, vitiliga ili kutanog lupusa.

Time se inflamatorne bolesti kože danas sve više sagledavaju kroz prizmu imuno-regenerativne terapije, gde MSC i njihovi derivati (sekretom, egzozomi i kondicionirani medijum) otvaraju mogućnost za novu paradigmu lečenja – ne samo kontrolu simptoma, već i modulaciju osnovnih patogenetskih procesa i potencijalnu dugoročnu remisiju.

4.2.1 Atopijski dermatitis (AD) i i terapijski potencijal MSC

Atopijski dermatitis predstavlja hroničnu inflamatornu bolest kože koju karakterišu poremećaj epidermalne barijere, dominacija Th2-imunskog odgovora i povećana sklonost infekcijama i alergijskim komorbiditetima. Prevalencija AD se kreće od 15–20% kod dece i 5–10% kod odraslih. Karakteriše se intenzivnim svrabom, suvom kožom i recidivirajućim ekcematoznim promenama, a često je povezan sa astmom, rinitisom i alergijama („atopijski marš“). AD značajno utiče na kvalitet života i mentalno zdravlje, posebno kod teških oblika. Bolest je rezultat genetske predispozicije (npr. mutacije filagrina koje remete barijernu funkciju), imunološkog disbalansa (dominacija Th2 citokina IL-4, IL-13, IL-31) i uticaja okruženja. Disfunkcija epidermalne barijere olakšava kolonizaciju sa *Staphylococcus aureus* i održava inflamaciju. Lečenje uključuje emolijense i topikalne kortikosteroide kao prvu liniju, dok su za teže oblike dostupni biološki lekovi (dupilumab – anti-IL-4R α , tralokinumab – anti-IL-13) i JAK inhibitori (abrocitinib, upadacitinib). Fototerapija (UVB) i sistemski imunosupresivi (ciklosporin, metotreksat) i dalje su opcije u refraktornim slučajevima (106).

Uprkos značajnom napretku u terapiji – uključujući primenu topikalnih kortikosteroida, inhibitora kalcineurina i bioloških lekova poput dupilumaba – veliki broj pacijenata i dalje ima nedovoljnu kontrolu simptoma, uz česte relapsne faze i ozbiljno narušen kvalitet života (107). Ovo naglašava potrebu za inovativnim i dugoročnim terapijskim strategijama.

U tom kontekstu, mezenhimalne matične ćelije (MSC) i njihovi derivati (posebno egzozomi) privukli su veliku pažnju zbog svoje sposobnosti da modulišu imunološki odgovor, poprave epidermalnu barijeru i podstaknu regeneraciju kože. Preklinička istraživanja dosledno pokazuju da MSC smanjuju Th2-dominantnu upalu, serum IgE i infiltraciju eozinofila, istovremeno povećavajući ekspresiju proteina epidermalne barijere poput filagrina i lorikrina (108,109).

Kliničke studije dodatno potvrđuju bezbednost i potencijalnu efikasnost intradermalne primene MSC kod pacijenata sa umerenim do teškim AD (110). U literaturi se navodi dvostruko-slepo,

randomizovano, placebom kontrolisano ispitivanje bezbednosti i efikasnosti intradermalne primene alogениh MSC iz humanog krvi pupčаниka (hUCB-MSC) kod umerenog do teškog AD. Autori su izvestili o dobroj podnošljivosti i kliničkom poboljšanju (smanjenje kliničke aktivnosti i svraba) bez ozbiljnih neželjenih događaja; studija je među prvima pokazala da je lokalna MSC terapija u AD izvodljiva i bezbedna (110).

Isti autor Kim i saradnici su prethodno 2015. godine u mišjem AD modelu dokazali da hUCB-MSC ublažavaju bolest preko parakrinih mehanizama time što PGE2 i TGF- β 1 smanjuju degranulaciju mastocita i Th2-upalu. Rad je važan jer direktno povezuje sekretorni profil MSC sa klinički relevantnim efektima (barijerna funkcija/upalna modulacija) (111).

Tim naučnika Na i saradnika su 2014. godine ukazali da BM-MSC klonovi inhibiraju AD izazvan ovalbuminom. Klonalne BM-MSC (koštana srž) potiskuju AD-fenotip: redukuju serum IgE, infiltraciju eozinofila i Th2-citokine, uz poboljšanje histologije kože. Ovaj rad je robustan preklinički dokaz da MSC mogu preusmeriti patološki imunski odgovor u AD (109).

Prekliničke studije naučnika Songa i saradnika su 2019. godine ukazali da ekstrakti UC-MSC ublažavaju AD u mišu. Ekstrakti MSC iz pupčane vrpce (UC-MSC) smanjuju T-ćelijski odgovor i težinu AD u više modela; autori beleže i povoljne efekte na vaskularizaciju i epitelizaciju kože. Studija je značajna jer pokazuje da i acellularni pristupi (ekstrakti) nose terapijski signal (112).

2018. godine su Čo i saradnici dokazali da ADSC-egzozomi ublažavaju AD i popravljaju barijeru. Egzozomi iz humanih adipozno-derivisanih MSC (ADSC) smanjuju kliničku težinu i upalu u DNCB-indukovanom AD modelu, uz povećanje barijernih markera (npr. filagrin/lorikrin) i smanjenje Th2-citokina. Ovaj rad je prekretnica za EV-terapiju u AD (108).

Nakon 2 godine Šin i njegov tim ukazuju na to da ADSC-egzozomi indukuju sintezu ceramida te utiču na poboljšanje kožne barijere. Egzozomi ADSC podstiču *de novo* sintezu ceramida u keratinocitima i popravljaju epidermalnu barijeru u AD modelu, uz to, smanjuju upalne signale i TEWL. Mehanistički rad koji mosti parakrinu biologiju EV sa fiziologijom *stratum corneum* (113).

Kim i saradnici, 2022 godine objavljuju rad u kom dokazuju da IFN- γ -primovani MSC-EV potiskuju AD. Egzozomi dobijeni od IFN- γ -primovanih MSC snažnije suzbijaju AD-like zapaljenje (jača imunomodulacija, uključujući smanjenje Th2-odgovora) u odnosu na “naive” EV; rad podržava koncept “pre-conditioning” odnosno prethodne manipulacije kulturom MSC radi optimizacije terapijskog sekretoma (114).

ADSC-egzozomi i “tro-kultivacioni” model istraživanja 2024. godine prikazali su Roh i saradnici. U kompleksnom kožnom modelu izloženom PM2.5 (koje predstavljaju česti okidač pogoršanja AD),

ADSC-egzozomi ublažavaju upalu i disfunkciju barijere, podržavajući translacioni potencijal EV u spoljašnjim “trigger” uslovima relevantnim za AD (115).

Iako u literaturi nije pronađeno randomizovano kontrolisano testiranje (RCT) sa velikim uzorkom, postoje i klinički prikazi koji ukazuju na bezbednost i potencijalnu korist EV kod pacijenata sa AD-povezanim problemima (npr. ADSC-egzozomi za dupilumab-related crvenilom kože). Ovakvi izveštaji nisu zamena za RCT, ali doprinose bezbednosnom profilu i dizajnu budućih studija (116).

Postoji konzistentan pretklinički signal u kontekstu više nezavisnih timova pokazuje da MSC i posebno egzozomi smanjuju Th2-upalu, *mast-cell* aktivnost, IgE i obnavljaju barijernu funkciju. Intradermalna primena hUCB-MSC u umereno-teškom AD je bezbedna i može doneti kliničko poboljšanje čime čini temelj za veće RCT.

Racionalan pomak ka “bezćelijskim” terapijama postoji jer egzozomi MSC imaju prednosti u vidu lakše standardizacije, niže imunogenosti i lakšeg skladištenja, što je naročito važno za hronične dermatoze poput AD.

4.2.2 Psorijaza i terapijski potencijal MSC

Psorijaza je hronična, imunološki posredovana, inflamatorna bolest kože i/ili zglobova, koja zahvata oko 2–3% svetske populacije što čini oko 125 miliona ljudi, javlja se u svim starosnim kategorijama i predstavlja značajan teret pojedinca i društva (117,118). Karakteriše je pojava eritematoznih plakova prekrivenih srebrnkastim ljuspicama, najčešće na ekstenzornim površinama, skalpu i lumbosakralnoj regiji. Bolest ima multifaktorijalnu etiologiju, sa značajnim udelom genetskih, imunoloških i faktora okoline. U osnovi bolesti leži disregulacija urođenog i adaptivnog imunog sistema. Ključnu ulogu imaju dendritične ćelije koje luče IL-23 i aktiviraju Th17 limfocite, što dovodi do povećane produkcije IL-17, IL-22 i TNF- α (117,119). Ovi citokini indukuju hiperproliferaciju keratinocita i održavaju inflamatornu petlju u dermisu i epidermisu. Pored toga, angiogeneza, oksidativni stres i disregulacija barijernih proteina dodatno pogoršavaju kliničku sliku (120).

Standardne terapije uključuju lokalne kortikosteroide, vitamin D analoge, fototerapiju, metotreksat, ciklosporin i novije biološke lekove (anti-TNF, anti-IL-17, anti-IL-23) (120).

Iako su biološki lekovi promenili tok bolesti, mnogi pacijenti ostaju rezistentni, razvijaju neželjene efekte ili zahtevaju skupe i dugotrajne terapije. To otvara prostor za inovativne terapijske pristupe.

Mezenhimalne matične ćelije (MSC) poseduju imunomodulatorne i parakrine efekte, što ih čini posebno atraktivnim za terapiju autoimunih bolesti poput psorijaze. MSC-Exo, kao što je već navedeno, poseduju mikroRNK, proteine i citokine koji mogu:

1. Inhibirati proliferaciju T-limfocita,

2. Polarizovati makrofage ka antiinflamatornom M2 fenotipu,
3. Smanjiti produkciju IL-17 i TNF- α ,
4. Poboljšati barijernu funkciju keratinocita,
5. Redukovati oksidativni stres.

Ovim efektima omogućava dugotrajniju imunološku kontrolu i regeneraciju kože bez potrebe za transplantacijom samih MSC, čime se smanjuju rizici (tumorigeneza, imunološka reaktivnost).

U prekliničkoj studiji Žanga i saradnika 2021 godine kod miševa sa imikvimod-indukovanoj psorijazi, lokalna aplikacija MSC-egzozoma značajno je smanjila nivo IL-17 i aktivaciju komplementa (C5b-9), što je dovelo do ublažavanja psorijazne upale i epidermalne proliferacije (121).

Rad Dairova i saradnika pruža sintezu najnovijih istraživanja o primeni MSC-a i MSC-egzozoma u lečenju psorijaze. Ukazuje na to da su derivati MSC-e superiorniji u imunomodulaciji i regeneraciji tkiva u odnosu na same ćelije (122).

Grupa autora u sistematskom pregledu objavljenom u časopisu *Frontiers of Immunology* je analizirala razne resurse MSC-a, strategije preconditioning-a, i primenu EV/egzozoma u AD i psorijazi. Zaključuju da su MSC i njihovi derivati obećavajuća terapijska opcija zbog imunosupresivnih i regenerativnih funkcija (123).

Kod miševa s imikvimod-indukovanom psorijazom Dairov i saradnici su egzozome MSC-a prethodno tretirali sa IL-17, IL-22 i TNF- α (MSC-Exo 3C) te dokazali najefikasnije smanjenje erythema, ljuskanja i zadebljanja kože. Ovo potvrđuje prednost “fino tunirane” verzije terapije (124).

Žang i saradnici su sEV-ove koristili kao nosače za ASO terapiju. MAiR-210 *antisense* oligonukleotidi (ASO-210) su proizvedeni unutar MSC-sEV (*small extracellular vesicles*), značajno inhibirajući imunološki disbalans i razvoj psorijaze u istraživačkom modelu. Ovo otvara perspektivu za preciznu, ciljanu molekularnu terapiju (125).

U imikvimod-modificiranom modelu psorijaze kod miša, Ji i saradnici su u radu objavljenom 2024 godine, primenili MSC-ektracelularnih vezikula (EV) te ublažila simptome psorijaze. Iako neobjavljena u recenziranom časopisu, rad sugerše translacioni potencijal EV-a u psorijazi (126).

Klinička studija faze 1/2a autora Čenga i saradnika iz 2022. godine je pokazala da je intravenozna primena MSC iz pupčane vrpce (UMSC) kod pacijenata s psorijazom sigurna i delimično efikasna. Nisu primećeni ozbiljni neželjeni događaji tokom praćenja u trajanju od šest meseci, što sugerše bezbednosni potencijal MSC terapije kod psorijaze (127).

Topikalna primena MSC-egzozoma (mast PTD2021P) u zdravih dobrovoljaca pokazala je da je dobro podnošljiva, bez lokalnih ili sistemskih neželjenih efekata tokom 20 dana primene, dokazali su Čandran i saradnici 2025. godine, u fazi 1 svoje studije. Ovo predstavlja prvi korak ka kliničkoj upotrebi egzozoma u psorijazi (128).

Studija Mejbodija iz 2024. godine procenjuje bezbednost i efikasnost autolognih MSC-egzozoma iz masnog tkiva kao tretmana za psorijazu. Iako su još u preliminarnoj fazi, nalazi ukazuju na potencijalnu terapijsku upotrebu (129).

Topikalni sekretom punjen hijaluronskom kiselinom imao je efekta kod pacijenata, ukazali su Elgueta i saradnici. Naime, kod pacijenata sa psorijazom vulgaris, primena lokalnog preparata na bazi MSC-secretoma iz Whartonove pihtije pokazala je dobru proangiogenu aktivnost i kliničku efikasnost u ranoj randomizovanoj studiji (130).

Naik u svom istraživanju prikazuje upotrebu MSC-a iz gingive kod pacijenata s psorijazom vulgaris i psorijatičkim artritisom – postignuto značajno smanjenje PASI skorova i stabilna remisija bez ozbiljnih neželjenih efekata (131).

2024. godine predstavljen je model u kojem se MSC zamena kombinuje sa TNF- α inhibitorom — simulacije ukazuju da ova kombinovana strategija može efikasno smanjiti hiperproliferaciju keratinocita i vratiti normalan nivo MSC u obolelim regijama (132).

Konsenzusni rad stručnjaka ukazuje na standardizovane smernice i najnovije reference za primenu matičnih ćelija uključujući MSC u istraživanjima i kliničkim ispitivanjima psorijaze (133).

Mezenhimalne matične ćelije (MSC) i njihovi derivati, naročito egzozomi, pokazali su snažan imunomodulatorni i antifibrotični potencijal u prekliničkim modelima i prvim kliničkim ispitivanjima. Egzozomi MSC poseduju prednosti u odnosu na same ćelije, jer nose biološki aktivne molekule (miRNA, proteine, citokine) odgovorne za imunoregulaciju, a istovremeno smanjuju rizike povezane s transplantacijom živih ćelija. Prekliničke studije na životinjskim modelima dosledno su pokazale smanjenje produkcije IL-17 i TNF- α , redukciju oksidativnog stresa i obnovu barijerne funkcije epidermisa, dok su kliničke faze 1 i 2 potvrdile dobar bezbednosni profil i inicijalnu efikasnost intravenske i topikalne primene MSC i njihovih derivata.

Inovativne strategije poput prekondicioniranja MSC-egzozoma sa proinflamatornim citokinima, korišćenja malih ekstracelularnih vezikula (sEV) kao nosača antisense oligonukleotida i kombinovanja MSC terapije sa standardnim biološkim lekovima otvaraju perspektivu za personalizovanu i ciljanu terapiju psorijaze. Početni rezultati ukazuju da je moguće postići dugotrajniju imunološku kontrolu i regeneraciju kože uz smanjene rizike i bolju podnošljivost.

Iako je primena MSC i njihovih egzozoma u psorijazi još u eksperimentalnoj i ranoj kliničkoj fazi, dosadašnji nalazi pružaju opravdani optimizam da bi ove terapije mogle zauzeti važno mesto u budućim terapijskim algoritmima. Potrebna su multicentrična randomizovana kontrolisana ispitivanja sa jasno definisanim krajnjim tačkama kako bi se potvrdila njihova dugoročna efikasnost, sigurnost i isplativost.

4.2.3 Sistemska sklerodermija i terapijski potencijal MSC

Sistemska skleroza (SSc) je retka, hronična inflamatorna i autoimuna bolest vezivnog tkiva koja se odlikuje kombinacijom mikrovaskulopatije, autoimune aktivacije i fibroze kože i unutrašnjih organa. Prevalencija varira od 50 do 300 slučajeva na milion ljudi, uz jasnu predominaciju žena. Bolest ima heterogenu kliničku sliku, ali osnovni znaci uključuju Raynaud fenomen, zadebljanje kože, digitalne ulkuse, poremećaj pokretljivosti šaka i visceralne komplikacije (pluća, srce, bubrezi, probavni trakt) (134). Prognoza zavisi od tipa bolesti jer difuzni oblik nosi veći rizik od plućne fibroze i plućne arterijske hipertenzije, koje su glavni uzroci smrtnosti.

Patofiziologija SSc obuhvata tri ključna procesa koji se međusobno pojačavaju:

1. Vaskulopatija: Rana oštećenja endotela dovode do disfunkcije mikrocirkulacije, Raynaud fenomena, ishemije i stvaranja digitalnih ulkusa. Ove promene uključuju disbalans vazodilatatora (NO, prostaciklin) i vazokonstriktora (endotelin-1).
2. Autoimunost: Aktivacija dendritskih ćelija, B i T limfocita dovodi do produkcije autoantitela (npr. anti-Scl-70, anti-centromera) i sekrecije citokina. IL-6, IL-13 i TGF- β ključni su medijatori inflamacije i fibroze.
3. Fibroza: Hronična stimulacija fibroblasta vodi ka diferencijaciji u miofibroblaste i prekomernoj produkciji kolagena i ekstracelularnog matriksa, što rezultira zadebljanjem kože i fibrotičnim promenama unutrašnjih organa (135).

Kauzalna terapija SSc trenutno ne postoji te je Lečenje SSc je organski i simptomatski usmereno:

1. Vaskulopatija i Raynaud fenomen: blokatori kalcijumskih kanala (nifedipin), inhibitori fosfodiesteraze 5 (sildenafil), prostaciklinski analozi (iloprost), antagonisti endotelinskih receptora (bosentan).
2. Plućna fibroza: mikofenolat mofetil i ciklofosfamid su standardni imunomodulatori; antifibrotični lek nintedanib odobren je za SSc-intersticijsku bolest pluća (SENSCIS studija).
3. Upala: metotreksat i mikofenolat se koriste za kožne manifestacije; biološki lek tocilizumab (anti-IL-6R) pokazao je klinički benefit u kožnim i plućnim manifestacijama (faza 3 studije).
4. Plućna arterijska hipertenzija: kombinovana terapija vazodilatatorima (bosentan, sildenafil, prostaciklini).

5. Teški, refraktorni oblici: autologna transplantacija hematopoetskih matičnih ćelija (HSCT) pokazala je povećanje preživljavanja, uz rizik od značajnih komplikacija (136).

Mezenhimalne stromalne ćelije (MSC) predstavljaju obećavajući pristup za SSc jer mogu simultano:

1. Modulirati imuni odgovor: smanjuju proliferaciju T i B limfocita, indukuju regulatorne T-ćelije, polarizuju makrofage ka antiinflamatornom M2 fenotipu.
2. Inhibirati fibrozu: parakrini faktori MSC smanjuju ekspresiju TGF- β i aktivaciju fibroblasta/miofibroblasta, te redukuju depoziciju kolagena.
3. Uticati na vaskulopatiju: MSC podstiču angiogenezu preko VEGF, HGF i FGF-2, čime potencijalno poboljšavaju mikrocirkulaciju i zarastanje digitalnih ulkusa.

U multicentričnoj fazi 1/2 kliničkog ispitivanja, Farže i saradnici evaluirali su primenu alogenih BM-MSC kod pacijenata sa sistemskom sklerozom, uključujući one sa digitalnim ulkusima. Studija je imala doza-eskalacioni dizajn i pokazala dobar bezbednosni profil bez ozbiljnih neželjenih efekata. Preliminarno je zabeleženo poboljšanje u kožnom skor (mRSS), plućnoj funkciji i trofici šaka, što sugeriše da MSC mogu imati multipli terapijski efekat kod različitih manifestacija bolesti. Ovo je jedno od prvih kontrolisanih istraživanja koje je trasiralo put ka daljim fazama ispitivanja (137).

Cui i saradnici sprovedli su sistematski pregled i metaanalizu dostupnih studija o MSC terapiji kod SSc. Rezultati ukazuju da primena MSC dovodi do poboljšanja kožnog skora, plućne funkcije, smanjenja bola, zarastanja ulceracija i poboljšanog otvaranja usta. Zajednički nalaz svih analiziranih studija bio je odsustvo ozbiljnih neželjenih događaja, što dodatno podupire sigurnosni profil MSC. Autori naglašavaju da je u toku niz većih kliničkih ispitivanja koja će dati konačnije odgovore o dugoročnoj efikasnosti (138).

Rozier i saradnici objavili su pregled koji obuhvata i pretkliničke i kliničke podatke o MSC terapiji u SSc. U radu se posebno naglašava razlika između autolognih i alogenih MSC, sa razmatranjem prednosti i nedostataka oba pristupa. Autoriteti ističu otvorena pitanja optimalne doze, načina primene i učestalosti terapije. Pregled je značajan jer daje temeljnu sintezu postojećih znanja i identifikuje praznine koje treba popuniti budućim istraživanjima (139).

U jednom od preglednih radova, autori sumiraju dosadašnje stanje primene MSC u terapiji SSc, sa fokusom na njihove imunomodulatorne i antifibrotične mehanizme. Posebna pažnja posvećena je mogućnostima transplantacije MSC kao komplementarne terapije uz standardne imunosupresive. Rad pruža i perspektivu budućih istraživanja, ističući važnost standardizacije izvora ćelija i kliničkih krajnjih tačaka (140).

U publikaciji koja je fokusirana na MSC i njihove egzozome u kontekstu SSc autori naglašavaju prednosti egzozoma u odnosu na ćelije — stabilnost, lakše čuvanje, manji rizik od imunoloških komplikacija i bolja ciljanost. Pregled pokazuje da egzozomi MSC mogu reprodukovati ključne imunomodulatorne i antifibrotične efekte ćelija, čineći ih obećavajućom „cell-free“ terapijom (140).

U pregledu iz 2024. godine akcenat je stavljen na ulogu MSC-deriviranih ekstracelularnih vezikula (EVs) u patogenezi i terapiji SSc. Rad detaljno razmatra imunomodulaciju (polarizacija makrofaga, regulacija T-ćelija), antifibrotične efekte (smanjenje ekspresije kolagena i TGF- β signalizacije) i proangiogene potencijale. Ovaj pregled sistematski povezuje molekularne mehanizme sa potencijalnim kliničkim ishodima (141).

Napolitano i saradnici analizirali su sekretome različitih izvora MSC, sa fokusom na *Wharton's jelly* MSC (WJ-MSC). Ustanovili su da WJ-MSC uslovljeni medijum (CM) pokazuje snažan regenerativni profil, sa stimulacijom fibroblasta i povećanom ekspresijom VEGF. Ovi rezultati ukazuju da bi WJ-MSC mogli biti posebno vredan izvor za terapiju SSc, upravo zbog svojih angiogenih i antifibrotičnih osobina (142).

U prekliničkom modelu dermalne fibroze, Juan i saradnici pokazali su da egzozomi BM-MSC smanjuju fibrotične promene inhibicijom IL-33/ST2 signalnog puta i posredovane mikroRNK-214. Ovi nalazi ne samo da potvrđuju antifibrotične efekte MSC-egzozoma, već i otkrivaju specifičan molekularni mehanizam koji može poslužiti kao biomarker efikasnosti (143).

Jedna od studija dokazala je da MSC-egzozomi koji nose miR-29a-3p ublažavaju fibrotične promene karakteristične za SSc. MiR-29a je poznat kao ključni regulator sinteze kolagena, pa ovi rezultati dodatno potvrđuju ulogu egzozoma u kontroli fibroze. Preklinički modeli jasno su pokazali redukciju dermalne zadebljalosti i poboljšanje histoloških nalaza (144).

Baral i saradnici fokusirali su se na mehanizme antifibrotičnog delovanja MSC-egzozoma. Oni su identifikovali mikroRNK-196b-5p kao važan regulator koji smanjuje ekspresiju kolagena tipa I u fibroblastima. Ovaj rad je značajan jer povezuje specifične miRNA sadržane u egzozomima sa antifibrotičnim efektima u SSc (141).

U jednom od prvih randomizovanih, placebo-kontrolisanih kliničkih ispitivanja, Van Rin-Brover i saradnici testirali su primenu alogernih MSC kod pacijenata sa digitalnim ulkusima usled SSc. Studija je potvrdila bezbednost terapije i ukazala na potencijalnu efikasnost u bržem zarastanju ulkusa i smanjenju bola. Iako mala po obimu, ova studija predstavlja važnu prekretnicu ka većim RCT-ovima (145).

Sistemska skleroza ostaje jedna od najtežih autoimunih bolesti vezivnog tkiva, sa kompleksnom patofiziologijom koju čine vaskulopatija, imunološka disregulacija i fibroza, a koja i pored dostupnih simptomatskih i organski usmerenih terapija i dalje ima visoku stopu morbiditeta i mortaliteta. Savremene terapijske strategije donele su napredak u kontroli pojedinih manifestacija bolesti, poput Raynaud fenomena, plućne hipertenzije i intersticijske bolesti pluća, ali nijedna od njih ne nudi kauzalno rešenje koje bi istovremeno moduliralo imuni odgovor, zaustavilo fibrozu i popravilo mikrovaskularne lezije.

U tom kontekstu MSC i njihovi derivati, posebno egzozomi, izdvajaju se kao regenerativno-imunomodulatorna terapija sa potencijalom da obuhvati sve ključne patofiziološke čvorove bolesti. Predklinička istraživanja jasno potvrđuju njihov antifibrotični, proangiogeni i imunomodulatorni kapacitet, dok rane kliničke studije ukazuju na poboljšanja u kožnim skorovima, zarastanju digitalnih ulkusa, plućnoj funkciji i kvalitetu života, uz dobar bezbednosni profil. Egzozomi MSC dodatno obećavaju kao „*cell-free*“ pristup koji može obezbediti konzistentnije efekte i lakšu standardizaciju primene.

Ipak, heterogenost izvora ćelija, doziranja, puteva primene i malobrojnost pacijenata u dosadašnjim ispitivanjima nalažu oprez i ukazuju na potrebu za većim, multicentričnim randomizovanim kontrolisanim studijama. Tek nakon toga MSC terapija može biti pouzdano integrisana u standardne terapijske algoritme za sistemska sklerozu.

Dostupni dokazi pružaju opravdan optimizam da bi MSC i njihovi egzozomi mogli postati prva istinski *disease-modifying* terapija za sistemska sklerozu, otvarajući novu eru personalizovanog i regenerativnog pristupa ovoj teškoj autoimunoj bolesti.

4.3 Terapijski potencijal i uloga MSC u estetskoj medicini

Estetska medicina poslednjih decenija beleži ubrzan razvoj, prelazeći put od tradicionalnih invazivnih procedura ka minimalno invazivnim i regenerativnim terapijama. Pored standardnih metoda poput botulinum toksina, dermalnih filera, laserskih procedura i hemijskih pilinga, u fokus sve više dolaze biološki i regenerativni pristupi koji imaju potencijal da ne samo privremeno ublaže estetske nedostatke već i da obnove tkiva na ćelijskom i molekularnom nivou, što potvrđuju autori poput Montero-Vilčeza i saradnika (2021) koji ističu koristi MSC-kondicionirani medijum pri obnavljanju kože (146). Mezenhimalne stromalne ćelije (MSC) i njihovi derivati (sekretom, ekstracelularne vezikule/egzozomi, kondicionirani medijum) izdvajaju se kao centralna tema savremenih istraživanja zbog svojih parakrinih efekata, odnosno sekrecije faktora rasta, citokina i mikroRNK, koji deluju na angiogenezu, sintezu kolagena i elastina, regeneraciju keratinocita, imunomodulaciju i antioksidativnu zaštitu (147).

U estetskoj medicini, primena MSC istražuje se u više pravaca:

1. *Anti-aging* i podmlađivanje kože: Više kliničkih studija dokazalo je da MSC-egzozomi i kondicionirani medijum poboljšavaju elastičnost, smanjuju bore i posvetljuju ten, naročito kada se koriste u kombinaciji sa procedurama kao što su mikronidling ili frakcioni CO₂ laser (148–151).
2. Gubitak kose (androgenetska alopecija): ADSC-CM i SVF pokazali su sposobnost da povećaju gustinu i debljinu vlasi u više randomizovanih studija, a metaanaliza je potvrdila konzistentne rezultate među različitim protokolima (152–155)
3. Volumetrija i rekonstrukcija mekih tkiva: Obogaćivanje transplantata masnog tkiva MSC-ima (naročito ADSC) povećava preživljavanje grafta i kvalitet kože. Najpoznatija RCT na ovu temu je studija Kølle i saradnika (2013) objavljena u *Lancet-u*, gde je pokazano značajno bolje preživljavanje grafta uz ASC-enrichment (156).
4. Tretman ožiljaka i pigmentacija: Egzozomi MSC dokazali su efikasnost u redukciji atrofičnih ožiljaka i posvetljavanju kože, smanjujući melanogenezu i ubrzavajući regeneraciju posle lasera (157).
5. Regeneracija kože posle intervencija: Primena MSC-egzozoma nakon ablativnih procedura (CO₂ laser, frakcioni laser) skraćuje vreme oporavka i poboljšava estetske ishode (149).

Sve ove primene prate i važna pitanja: nedostatak standardizovanih protokola, doziranja i izvora ćelija, kao i regulatorna ograničenja. Iako većina studija potvrđuje povoljan bezbednosni profil, izveštaji o izolovanim neželjenim događajima (npr. kod nekontrolisanih egzozomskih preparata) naglašavaju potrebu za strogo kontrolisanim kliničkim ispitivanjima i GMP-standardima u proizvodnji.

4.3.1 Terapijski potencijal MSC u anti-aging procedurama

U poslednjih dvadeset godina MSC i njihovi derivati postali su centralna tema istraživanja u regenerativnoj medicini, uključujući i oblast dermatologije i estetske medicine. Brojni radovi ukazuju na to da MSC poseduju jedinstvenu sposobnost da kombinuju multipotentni diferencijacioni kapacitet sa snažnim parakrino-imunomodulatornim efektima, čime značajno utiču na homeostazu i regeneraciju kože. Zbog toga MSC i njihovi sekretorni produkti, a naročito egzozomi, predstavljaju jedan od najperspektivnijih bioloških alata u terapijama usmerenim na usporavanje i preokretanje procesa starenja kože.

Anti-aging potencijal MSC zasniva se na više komplementarnih mehanizama. Pre svega, dokazano je da MSC stimulišu sintezu kolagena i elastina, što dovodi do poboljšanja elastičnosti i čvrstine dermisa. Pored toga, njihovi bioaktivni faktori smanjuju oksidativni stres, inhibiraju ekspresiju metaloproteinaza matriksa (MMP) odgovornih za degradaciju ekstracelularnog matriksa i modulišu inflamatorne procese koji prate hronološko i fotoindukovano starenje. Na ovaj način MSC ne deluju samo na simptomatskom nivou, već utiču na ključne patofiziološke procese koji stoje u osnovi senescencije kože.

Posebno mesto u savremenim istraživanjima zauzimaju egzozomi – male ekstracelularne vezikule koje MSC kontinuirano luče i koje prenose proteine, lipide, mikroRNK i druge regulatorne molekule. Egzozomi se smatraju „terapijskim nosačima“ MSC jer omogućavaju parakrino dejstvo bez potrebe za transplantacijom samih ćelija, čime se smanjuju potencijalni imunološki i onkogeni rizici. Njihova prednost ogleda se i u većoj stabilnosti, lakšoj standardizaciji i mogućnosti integracije sa biomaterijalima za kontrolisano otpuštanje. Na taj način egzozomi nude novu paradigmu u anti-aging terapijama, sa potencijalom da prevaziđu ograničenja klasične ćelijske terapije.

Klinički i translacioni značaj MSC i egzozoma dodatno je naglašen kroz istraživanja koja su ispitivala njihovu primenu u različitim kontekstima. Dok su neka usmerena na reparaciju oštećene kože nakon trauma ili opekotina, sve veći broj radova posvećen je estetskoj dimenziji – poboljšanju tonusa, teksture, hidratacije i redukciji bora. Takođe, posebna pažnja usmerena je na njihov antifibrotički potencijal i sposobnost da podstaknu angiogenezu, što doprinosi obnovi i održavanju mladalačkog fenotipa kože. Na nivou estetske medicine, MSC derivati i egzozomi istražuju se i kao dopuna postojećim procedurama, poput mikronidlinga ili aplikacije biomaterijala, gde pokazuju sinergističke efekte.

Sve navedeno ukazuje da se polje primene MSC i egzozoma u *anti-aging* dermatologiji nalazi u fazi intenzivnog razvoja, sa snažnom naučnom osnovom i rastućim kliničkim interesovanjem. Međutim, važno je naglasiti da se najveći deo dosadašnjih nalaza zasniva na pretkliničkim modelima i ranim

kliničkim studijama, što nalaže potrebu za kritičkom analizom dostupnih dokaza. Upravo iz tog razloga, u nastavku se daje pregled reprezentativnih studija koje ilustruju trenutni nivo znanja, prepoznate mehanizme delovanja, translacioni potencijal, ali i izazove i ograničenja ovih terapijskih pristupa u anti-aging medicini.

U jednoj studiji istraživani su egzozomi dobijeni iz humanih mezenhimalnih matičnih ćelija pupčane vrpce (hUC-MSC), koji su aplikovani na ljudske dermalne fibroblaste izložene UV zračenju. Rezultati su pokazali značajno smanjenje oksidativnog stresa, povećanu proliferaciju fibroblasta i pojačanu ekspresiju kolagena tipa I. Zaključeno je da hUC-MSC egzozomi mogu efikasno smanjiti foto-oštećenje kože i predstavljaju obećavajući *anti-aging* agens (158).

Klinička studija koja se bavila se kombinovanjem mikronidling procedure sa aplikacijom derivata humanih adipogenih MSC (AD-MSC). Pacijenti sa znakovima hroničnog starenja lica tretirani su ovim protokolom i pokazali su poboljšanje u elastičnosti, tonusu i hidraciji kože. Autori su zaključili da sinergija mikropovreda kože i bioaktivnih faktora MSC stimuliše regeneraciju i podmlađivanje (159).

Istraživanje na životinjskom modelu fotoostarele kože koristilo je egzozome iz iPSC-generisanim MSC i pokazalo da tretman smanjuje nivo proinflammatoryh citokina, inhibira ekspresiju MMP-1 i povećava depoziciju elastina. Na ovaj način potvrđeno je da i reprogramirane ćelije mogu biti vredan izvor egzozoma sa anti-aging efektom (160).

Studija sprovedena *in vitro* analizirala je efekat sekretoma MSC na fibroblaste podvrgnute oksidativnom stresu. Pokazano je da faktori rasta, posebno VEGF i HGF, smanjuju ćelijsku senescenciju i pospešuju proliferaciju. Zaključeno je da parakrini mehanizmi MSC, čak i bez same transplantacije ćelija, imaju značajan anti-aging potencijal (161).

Kombinovanacija hidrolizovanih kolagen oligopeptida sa hUC-MSC egzozomima u tretmanu senescentnih fibroblasta. Ova kombinacija značajno je smanjila ekspresiju p16 i p21, markera starenja, dok je povećala sintezu kolagena. Autori su zaključili da integrisani pristup sinergistički obnavlja funkcionalnost starenih ćelija kože (161).

Studija sprovedena na humanim dermalnim fibroblastima ispitivala je efekte AD-MSC derivata, gde je tretman doveo do povećanja proliferacije i sinteze elastina, kao i smanjenja ekspresije proinflammatoryh gena. Zaključeno je da derivati iz masnog tkiva predstavljaju bogat izvor bioaktivnih molekula sa anti-aging svojstvima (162).

Egzozomi dobijeni iz MSC kože primenjeni su na *in vitro* model oštećenih keratinocita. Pokazano je da egzozomi smanjuju apoptozu i stimulišu ekspresiju proteina filagrina, što doprinosi jačanju

epidermalne barijere. Ovi rezultati ukazuju na potencijal egzozoma u jačanju strukture kože tokom starenja (151).

Jedna studija koristila je ekstrakt kondicionog medijuma MSC za tretman pacijenata sa finim borama i pigmentnim promenama. Nakon višenedeljne aplikacije primećeno je poboljšanje u homogenosti tena i smanjenje površinskih bora. Zaključeno je da kondicioni medijum MSC može biti siguran i efikasan anti-aging preparat (163).

U istraživanju Rong i saradnika iz 2025. godine, ADSC-derived egzozomi, modifikovani miR-146a, značajno su poboljšali migraciju, proliferaciju i remodelovanje ECM u humanim fibroblastima, uz smanjenje ekspresije MMP-1 i MMP-3, te povećanje produkcije kolagena I i III — potencirajući anti-aging efekte. Takođe, miR-21 unutar egzozoma aktivira Wnt/ β -catenin put i podržava epitelizaciju, čime može dodatno ubrzati regeneraciju i smanjiti znake starenja kože (164).

Na ljudima je sprovedena mala klinička pilot-studija gde su pacijenti tretirani egzozomnim serumom dobijenim iz trombocita. Tokom devet nedelja upotrebe primećeno je smanjenje crvenila, poboljšanje teksture i ujednačavanje tona kože. Zaključeno je da ovakav pristup ima realan kozmetički potencijal (165,166).

U jednoj in vivo studiji na modelu UV-indukovanog starenja kože kod zečeva primenjeni su MSC egzozomi lokalno. Rezultati su pokazali smanjenje inflamacije, povećanje sinteze kolagena i smanjenje epidermalne atrofije. Zaključeno je da lokalna primena egzozoma predstavlja efikasnu strategiju u borbi protiv fotoostarevanja (167).

Pregledni rad analizirao je translacione mogućnosti MSC u estetskoj medicini, uključujući primenu egzozoma i kondicionih medijuma. Autor je zaključio da, iako su pretklinički i rani klinički rezultati obećavajući, postoji potreba za standardizacijom izolacionih protokola i većim kliničkim ispitivanjima kako bi se definisali sigurni terapijski okviri (168).

Jedno istraživanje testiralo je primenu egzozoma iz MSC kombinovanih sa biomaterijalima (hidrogelima) kao nosačima u tretmanu rana. Hidrogel je omogućio produženo otpuštanje egzozoma, što je dovelo do kontinuiranog efekta regeneracije kože. Zaključeno je da kombinacija MSC-egzozoma i biomaterijala ima značajan potencijal za estetsku dermatologiju (169,170).

Razultati ovih studija jasno ukazuju da mezenhimalne matične ćelije (MSC), njihovi derivati i posebno egzozomi poseduju snažan potencijal u kontekstu anti-aging terapija. Pretkliničke studije dosledno pokazuju da MSC-egzozomi smanjuju oksidativni stres u dermalnim fibroblastima i keratinocitima, čime se sprečava njihova prevremena senescencija. Većina istraživanja ističe i značajno povećanje sinteze kolagena tipa I i III, kao i elastina, što je direktno povezano sa

poboljšanjem elastičnosti i čvrstine kože. Primena MSC derivata dovodi i do smanjenja ekspresije metaloproteinaza matriksa (MMP), koje su ključne u degradaciji ekstracelularnog matriksa tokom starenja. U studijama sa UV-indukovanim oštećenjem kože primećen je izražen fotoprotektivni efekat egzozoma, uz smanjenje inflamacije i bolje očuvanje epidermalne barijere.

Dokazano je da kombinovani pristupi, poput upotrebe MSC-egzozoma sa biomaterijalima (hidrogelima) ili u kombinaciji sa mikronidlingom, pokazuju sinergističke efekte – produženo otpuštanje bioaktivnih molekula i intenzivniji podsticaj regeneracije. Takođe, studije koje su koristile kondicioni medijum MSC ukazuju da čak i bez prisustva samih ćelija može doći do regenerativnih procesa zahvaljujući sekretornim faktorima. MikroRNK sadržane u egzozomima posebno su se pokazale značajnim jer utiču na gensku ekspresiju vezanu za inflamaciju i proliferaciju fibroblasta, čime se objašnjava dugotrajniji i stabilniji efekat podmlađivanja.

Kliničke studije, iako još uvek malobrojne i uglavnom pilot prirode, potvrđuju translacioni potencijal ovih nalaza. Uočeno je poboljšanje teksture, hidracije i tonusa kože, smanjenje finih bora, pa čak i redukcija pigmentnih nepravilnosti. U jednoj studiji upotreba egzozomnog seruma iz trombocita pokazala je značajne estetske efekte, što govori o realnoj mogućnosti da ovakvi preparati nađu mesto u svakodnevnoj estetskoj praksi. Međutim, uprkos ohrabrujućim rezultatima, potrebno je naglasiti da se većina dosadašnjih istraživanja oslanja na male uzorke ili *in vitro* modele, što ograničava njihovu generalizaciju.

Premda, evidentna je heterogenost u metodama izolacije MSC i egzozoma, što otežava direktno poređenje studija. Razlike u porijeklu ćelija (koštana srž, masno tkivo, pupčana vrpca), načinu obrade i primene, kao i nedostatak standardizovanih protokola, predstavljaju značajan izazov. Ipak, konsenzus u većini radova jeste da parakrini efekti MSC, a naročito egzozoma malih dimenzija, predstavljaju ključni faktor u regenerativnim procesima. Potencijalne rizike, poput tumorigeneze ili neželjene fibroze, autori navode kao teorijske, ali dosadašnji podaci nisu pružili ozbiljne kliničke dokaze o takvim efektima.

Etički i regulatorni aspekti ograničavaju brzu translaciju ovih terapija u rutinsku kliničku praksu. Potrebno je uspostaviti GMP standarde proizvodnje egzozoma i jasno definisati parametre kvaliteta i bezbednosti. Takođe, treba naglasiti da ekonomska održivost i dostupnost ovih terapija u budućnosti mogu igrati ključnu ulogu u njihovoj primeni na širem nivou. Uprkos tome, sve je više kliničkih ispitivanja koja potvrđuju korisnost MSC-egzozoma u regenerativnoj i estetskoj dermatologiji, što daje optimizam da će se ovi tretmani razvijati ka standardnim modalitetima u *anti-aging* medicini.

Sveobuhvatna analiza dostupnih studija pokazuje da MSC i njihovi egzozomi imaju značajan potencijal kao inovativni *anti-aging* terapijski agensi, zahvaljujući sposobnosti da regenerišu

dermalni matriks, smanje oksidativni stres i moduliraju inflamaciju. Klinički rezultati su ohrabrujući, ali još uvek preliminarni, te je neophodno sprovesti veće randomizovane studije i standardizovati protokole primene. Integracija MSC-baziranih terapija u estetsku dermatologiju mogla bi obezbediti nove, efikasne i bezbedne modalitete podmlađivanja kože, uz potencijal da značajno unapredi kvalitet života i estetski izgled pacijenata.

4.3.2 Terapijski potencijal MSC u terapiji gubitka kose

Gubitak kose, manifestovan najčešće kao androgena alopecija (AGA) ili alopecia areata (AA), predstavlja značajan estetski i psihološki problem u suvremenoj populaciji. Tradicionalni tretmani poput minoksidila i finasterida često ne zadovoljavaju očekivanja pacijenata, a neinvazivni regenerativni pristupi su sve više u fokusu. MSC i njihove sekretorne komponente, uključujući i egzosome obećavaju kao inovativni, biološki orijentisani modaliteti za stimulaciju ponovnog rasta kose. Njihova sposobnost da diferenciraju, luče faktore rasta, utiču na imunološki odgovor i modulišu signalizacione puteve kao što su Wnt/ β -catenin postavlja ih kao perspektivnog kandidata u terapiji alopecije.

Jedna od skorijih studija pokazuje da humane MSC pupčane vrpce (HUCB-MS) u modelu androgenetske alopecije kod pacova reverziju strukturna oštećenja folikula. Terapija je normalizovala stanje u roku od jedne nedelje, produžavajući anagenu fazu i smanjujući apoptozu. Ključni markeri poput VEGF-a i CK19 su bili povećani, a u poređenju sa minoksidilom, MSC su pokazali superiornost bez neželjenih efekata. Zaključak sugerise da HUCB-MS predstavljaju obećavajuću alternativu u lečenju AGA (171).

U drugoj studiji, egzozomi izvedeni iz humani adipogenih MSC (hADSC-Exos) i iz MSC pupčane vrpce (hUCMSC-Exos) pokazali su sposobnost da stimulišu proliferaciju dermal papila ćelija (DPCs) putem aktivacije Wnt/ β -catenin signalizacije. Ovo je posebno značajno u kontekstu neutralizacije efekata dihidrotestosterona (DHT), centralnog faktora u AGA (155,172).

Detaljan pregled *in vitro*, prekliničkih i kliničkih studija na terapijama zasnovanim na egzozomima ukazuje da one dosledno stimulišu regeneraciju folikula, povećavaju angiogenezu i modulišu inflamatorne puteve, mada je heterogenost metoda i ograničen broj kliničkih ispitivanja izazov za kliničku translaciju (173).

Studija sa MSC prikazuje da folikuli tretirani derivatima MSC, u modelu alopecia areata kod miševa, pokazuju smanjena gubitka kose uspoređujući sa kontrolom tretiranom PBS-om. Posle 6 nedelja, tretirana grupa pokazuje značajno povećanje folikula u anagen fazi, smanjenje CD8⁺ T limfocita i inflamatornih markera, uz povećan broj proliferativnih Ki67⁺ ćelija (174).

Pregled najnovijih radova u primeni egzozoma za stimulaciju rasta kose ističe modulaciju signalnih puteva i kliničke efekte, ali ukazuje na potrebu za standardizacijom izolacije i doze, kao i za većim kliničkim studijama na čoveku (175,176).

Jedna klinička studija sprovedena u Kini uključila je autologne folikularne MSC (HF-MSC) dobijene iz vlasišta pacijenata sa uznapredovalom AGA. Nakon lokalne injekcije, primećeno je povećanje gustine terminalne kose i prečnika dlake — efekat se održao do tri meseca, a tretman je bio bezbedan i dobro tolerisan (177).

Pregledni rad iz 2024. godine ukazuje na to da MSC sekretom i egzozomi stimulišu rast kose, modulacijom VEGF i IGF-1 u ćelijama dermalnih papila, ubrzavajući anagenu fazu i inhibirajući katagenu fazu — čak bolje nego minoksidil u nekim eksperimentalnim podešavanjima. U navedenom istraživanju, istraživači su izolovali MSC iz prepucijuma učesnika istraživača (178).

Analiza potencijala egzozoma dobijenih iz MSC u tretmanu androgene alopecije detaljno raspravlja o pristupima koji aktiviraju signalizaciju folikulske regeneracije, ali ističe nedostatak dugoročnih podataka i nejasne mehanizme efikasnosti (172).

Još jedan pregled potvrđuje da MSC-egzozomi poseduju regenerativno, antiinflamatorno i angiogeno dejstvo koje može podstaći rast kose, ali naglašava da je većina podataka iz pretkliničkih modela .

U randomizovanom, dvostruko slepom istraživanju na 50 ispitanika (25–45 godina) sa uznapredovalom androgenetskom alopecijom, kineski naučnici su utvrdili efektivnost MSC u terapiji androgene alopecije. Autologne mezenhimalne ćelije iz folikula kože (HF-MSC) injektirane su u regije ćelavljenja; već nakon mesec dana primećeno je značajno povećanje procenta terminalne kose i prečnika dlake, koje je trajalo oko 3 meseca bez neželjenih efekata. Takođe je utvrđeno da prečnik dlake $\leq 60 \mu\text{m}$ predviđa bolji odgovor na terapiju. Nijedan pacijent tokom perioda praćenja nije iskusio neželjeno dejstvo terapije (177).

Pregled dostupnih radova jasno potvrđuje da MSC i njihovi sekretorni produkti, posebno egzozomi, imaju višestruke mehanizme koji objašnjavaju njihov regenerativni potencijal u tretmanu gubitka kose — uključujući proliferaciju ćelija dermalnih papila, aktivaciju ključnih signalnih puteva (Wnt/ β -catenin), smanjenje inflamacije i produženje anagene faze. Pretklinički modeli i rane kliničke studije (npr. HF-MSC kod pacijenata sa androgenom alopecijom) daju ohrabrujuće rezultate u povećanju gustoće i debljine kose, uz vrlo visok bezbednosni profil.

Međutim, većina nalaza je preliminarne i bazirana na malim uzorcima ili eksperimenata na životinjama. Potrebni su veći adekvatno dizajnirana klinička ispitivanja, kao i standardizovani

protokoli za proizvodnju egzozoma i jasna definicija doziranja. Bez tih koraka, široka primena MSC ili egzozoma kao terapije za gubitak kose ostaje perspektivna, ali još uvek eksperimentalna.

5. Zaključci

5.1 Ključni nalazi istraživanja

Na osnovu analize relevantne literature može se zaključiti da MSC predstavljaju jedan od najperspektivnijih instrumenata regenerativne medicine sa snažnom translacionom vrednošću u dermatologiji. U uvodnim poglavljima rada istaknuto je da je koža kompleksan organ sa fizičkom, biohemijskom i imunološkom barijernom funkcijom, te da poremećaj tih funkcija vodi razvoju akutnih i hroničnih oboljenja. MSC upravo deluju u tom pravcu – kroz sintezu faktora rasta, modulaciju imunološkog odgovora i stimulaciju sinteze proteina ekstracelularnog matriksa – i na taj način direktno utiču na očuvanje i obnovu barijerne funkcije kože.

Takođe, MSC poseduju multipotentni diferencijacioni potencijal, ali se savremena istraživanja sve više fokusiraju na njihove parakrine i imunomodulatorne efekte, koji su identifikovani kao dominantni mehanizam terapijskog dejstva. Egzozomi, kao deo sekretornog profila MSC, potvrđeni su kao ključni medijatori regeneracije tkiva, jer nose proteine, lipide i mikroRNK koje mogu aktivirati proliferaciju keratinocita i fibroblasta, stimulisati angiogenezu i smanjiti inflamaciju. Na taj način MSC i njihovi derivati otvaraju mogućnosti za razvoj inovativnih terapija u lečenju dermatoloških oboljenja i estetskih poremećaja kože.

5.2 Terapijski potencijal i primene

Pregled literature u ovom radu pokazao je da se MSC uspešno ispituju u regeneraciji rana i opekotina, gde ubrzavaju epitelizaciju, smanjuju fibrozu i povećavaju vaskularizaciju tkiva. U oblasti inflamatornih dermatoza, poput atopijskog dermatitisa, psorijaze i skleroderme, MSC pokazuju sposobnost modulacije citokinske mreže i regulacije aktivnosti T-limfocita, što vodi smanjenju inflamacije i poboljšanju kliničke slike. Pored toga, u estetskoj medicini MSC i njihovi egzozomi predstavljaju osnovu za nove anti-aging tretmane, jer dokazano stimulišu sintezu kolagena i elastina, redukuju oksidativni stres i poboljšavaju elastičnost kože.

Posebno značajna perspektiva odnosi se na alopeciju, gde MSC-egzozomi pokazuju sposobnost da aktiviraju Wnt/ β -catenin signalizaciju, ključnu za proliferaciju dermal papila ćelija i indukciju anagene faze ciklusa dlake. Time MSC terapije postaju realna alternativa postojećim farmakološkim pristupima, sa potencijalno manje nuspojave i dugotrajnijim efektom.

5.3 Ograničenja i izazovi

Uprkos obećavajućim rezultatima, u radu su jasno prepoznata i brojna ograničenja. Prvo, heterogenost izvora MSC (koštana srž, masno tkivo, pupčana vrpca, koža, dentalna pulpa) dovodi do razlika u proliferativnom potencijalu, imunomodulatornim efektima i diferencijacionim sposobnostima, što otežava poređenje rezultata. Drugo, nedostatak standardizovanih protokola izolacije i kultivacije dovodi do metodoloških neslaganja među studijama. Treće, većina dostupnih istraživanja su pretklinička ili pilot-klinička, sa malim uzorcima i kratkim praćenjem, što otežava donošenje čvrstih kliničkih smernica.

Dodatno, rad je ukazao na imunološke dileme – iako se MSC često označavaju kao imunoprivilegovane, postoje dokazi da njihov efekat zavisi od mikrookruženja, pa u određenim uslovima mogu imati i proinflamatorne efekte. Dugoročna bezbednost, naročito u kontekstu tumorigeneze i fibroze, nije u potpunosti razjašnjena i predstavlja značajan izazov. Značajno je napomenuti i da iako maligna transformacija transplantiranih MSC nije zabeležena, nakon dugotrajne kultivacije može doći do hromozomskih aberacija. Konačno, regulatorni i etički aspekti i visoki troškovi proizvodnje MSC u skladu sa GMP standardima usporavaju njihovu translaciju iz laboratorije u kliničku praksu.

5.4 Perspektive za budućnost

Iako i dalje prevashodno u domenu eksperimentalne medicine, MSC terapije imaju potencijal da postanu stub regenerativne dermatologije u narednim decenijama. Buduća istraživanja treba usmeriti na:

- razvoj standardizovanih metoda izolacije i karakterizacije MSC i njihovih derivata,
- sprovođenje velikih randomizovanih kliničkih ispitivanja sa dugoročnim praćenjem pacijenata,
- evaluaciju dugoročne bezbednosti u kontekstu tumorigeneze i imunoloških reakcija,
- razvoj personalizovanih terapijskih pristupa zasnovanih na individualnim karakteristikama pacijenata i tipovima dermatoloških poremećaja,
- integraciju MSC-egzozoma sa biomaterijalima i estetskim procedurama radi stvaranja sinergističkih i kontrolisanih terapijskih efekata.

5.5 Završna razmatranja

Na osnovu dostupnih dokaza, MSC i njihovi derivati predstavljaju ključnu kariku u prelasku sa simptomatskog lečenja ka kauzalnim, regenerativnim terapijama kože. Njihova sposobnost da kombinuju multipotentnost sa imunomodulacijom i parakrinim efektima daje im jedinstveno mesto među terapijskim modalitetima budućnosti. Međutim, da bi MSC postale rutinska opcija u

dermatologiji i estetskoj medicini, neophodna je čvrsta naučna i regulatorna osnova koja će garantovati sigurnost, efikasnost i ekonomsku održivost inovativnih terapija.

MSC se u današnjoj naučnoj javnosti posmatraju ne samo kao „ćelije budućnosti“, već kao realan klinički potencijal koji, uz dalji razvoj i standardizaciju, može transformisati dermatologiju i estetsku medicinu u narednim decenijama.

Literatura

1. Bosiljka M. Lalević-Vasić LMMMMN. Dermatologija sa propedeutikom. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, CIBID; 2023. (X izdanje).
2. Proksch E, Brandner JM, Jensen J. The skin: an indispensable barrier. *Experimental Dermatology*. 2008 Dec;17(12):1063–72.
3. Madison KC. Barrier Function of the Skin: “La Raison d’Être” of the Epidermis. *Journal of Investigative Dermatology*. 2003 Aug;121(2):231–41.
4. Wertz PW. Current Understanding of Skin Biology Pertinent to Skin Penetration: Skin Biochemistry. *Skin Pharmacol Physiol*. 2013;26(4–6):217–26.
5. Sanderson KV. *Dermatology*. In: Jackson JP, editor. *A Practical Guide to Medicine and the Law* [Internet]. London: Springer London; 1991 [cited 2025 Sept 2]. p. 95–114. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4471-1863-3_6
6. Schurer NY, Elias PM. The Biochemistry and Function of Stratum Corneum Lipids. In: *Advances in Lipid Research* [Internet]. Elsevier; 1991 [cited 2025 Sept 2]. p. 27–56. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780120249244500067>
7. Lampe MA, Burlingame AL, Whitney J, Williams ML, Brown BE, Roitman E, et al. Human stratum corneum lipids: characterization and regional variations. *Journal of Lipid Research*. 1983 Feb;24(2):120–30.
8. Van Smeden J, Janssens M, Gooris GS, Bouwstra JA. The important role of stratum corneum lipids for the cutaneous barrier function. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2014 Mar;1841(3):295–313.
9. O’Regan GM, Sandilands A, McLean WHI, Irvine AD. Filaggrin in atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2009 Sept;124(3):R2–6.
10. Ramadon D, McCrudden MTC, Courtenay AJ, Donnelly RF. Enhancement strategies for transdermal drug delivery systems: current trends and applications. *Drug Deliv and Transl Res*. 2022 Apr;12(4):758–91.
11. Petty AJ, Cardones AR, Jin YJ, Jain V, Hocke E, Pathak HB, et al. Insights into Keratinocyte and Immunologic Landscape in Cutaneous Graft-Versus-Host Disease through Single-Cell Transcriptomics. *JID Innovations*. 2025 July;5(4):100373.
12. Rahmani W, Abbasi S, Hagner A, Raharjo E, Kumar R, Hotta A, et al. Hair Follicle Dermal Stem Cells Regenerate the Dermal Sheath, Repopulate the Dermal Papilla, and Modulate Hair Type. *Developmental Cell*. 2014 Dec;31(5):543–58.
13. Bianchi F, Maioli M, Leonardi E, Olivi E, Pasquinelli G, Valente S, et al. A New Nonenzymatic Method and Device to Obtain a Fat Tissue Derivative Highly Enriched in Pericyte-Like Elements by Mild Mechanical Forces from Human Lipoaspirates. *Cell Transplant*. 2013 Nov;22(11):2063–77.
14. Slominski A, Zmijewski MA, Pawelek J. L-tyrosine and L-dihydroxyphenylalanine as hormone-like regulators of melanocyte functions. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2012 Jan;25(1):14–27.
15. Slominski AT, Kim TK, Chen J, Nguyen MN, Li W, Yates CR, et al. Cytochrome P450scc-dependent metabolism of 7-dehydrocholesterol in placenta and epidermal keratinocytes. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2012 Nov;44(11):2003–18.

16. Aldea D, Atsuta Y, Kokalari B, Schaffner SF, Prasasya RD, Aharoni A, et al. Repeated mutation of a developmental enhancer contributed to human thermoregulatory evolution. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2021 Apr 20;118(16):e2021722118.
17. Luccock MD, Jones PR, Veysey M, Thota R, Garg M, Furst J, et al. Biophysical evidence to support and extend the vitamin D-folate hypothesis as a paradigm for the evolution of human skin pigmentation. *American J Hum Biol*. 2022 Apr;34(4):e23667.
18. Dary O. Establishing Safe and Potentially Efficacious Fortification Contents for Folic Acid and Vitamin B₁₂. *Food Nutr Bull*. 2008 June;29(2_suppl1):S214–24.
19. Elias PM. The skin barrier as an innate immune element. *Semin Immunopathol*. 2007 Apr;29(1):3.
20. Grice EA, Segre JA. The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol*. 2011 Apr;9(4):244–53.
21. Hinz B. Formation and Function of the Myofibroblast during Tissue Repair. *Journal of Investigative Dermatology*. 2007 Mar;127(3):526–37.
22. Farage MA, Miller KW, Elsner P, Maibach HI. Intrinsic and extrinsic factors in skin ageing: a review. *Intern J of Cosmetic Sci*. 2008 Apr;30(2):87–95.
23. Fisher GJ, Kang S, Varani J, Bata-Csorgo Z, Wan Y, Datta S, et al. Mechanisms of Photoaging and Chronological Skin Aging. *Arch Dermatol* [Internet]. 2002 Nov 1 [cited 2025 Sept 2];138(11). Available from: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archderm.138.11.1462>
24. Vizoso F, Eiro N, Cid S, Schneider J, Perez-Fernandez R. Mesenchymal Stem Cell Secretome: Toward Cell-Free Therapeutic Strategies in Regenerative Medicine. *IJMS*. 2017 Aug 25;18(9):1852.
25. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, et al. Multilineage Potential of Adult Human Mesenchymal Stem Cells. *Science*. 1999 Apr 2;284(5411):143–7.
26. Biljana Ljujić , Marina Gazdić Janković Sanja Bojić Miodrag Stojković. Uvod u biologiju matičnih ćelija. Kragujevac: Univerzitet u Kragujevcu, Fakultet medicinskih nauka; 2018.
27. Uccelli A, Moretta L, Pistoia V. Mesenchymal stem cells in health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2008 Sept;8(9):726–36.
28. Caplan AI, Correa D. The MSC: An Injury Drugstore. *Cell Stem Cell*. 2011 July;9(1):11–5.
29. Miura M, Gronthos S, Zhao M, Lu B, Fisher LW, Robey PG, et al. SHED: Stem cells from human exfoliated deciduous teeth. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003 May 13;100(10):5807–12.
30. Zuk PA, Zhu M, Ashjian P, De Ugarte DA, Huang JJ, Mizuno H, et al. Human Adipose Tissue Is a Source of Multipotent Stem Cells. *Raff M, editor. MBoC*. 2002 Dec;13(12):4279–95.
31. Aghayan AH, Mohammadi D, Atashi A, Jamalpoor Z. Synergistic effects of mesenchymal stem cells and their secretomes with scaffolds in burn wound healing: a systematic review and meta-analysis of preclinical studies. *J Transl Med*. 2025 July 1;23(1):708.
32. Margiana R, Markov A, Zekiy AO, Hamza MU, Al-Dabbagh KA, Al-Zubaidi SH, et al. Clinical application of mesenchymal stem cell in regenerative medicine: a narrative review. *Stem Cell Res Ther*. 2022 July 28;13(1):366.
33. Nasadiuk K, Kolanowski T, Kowalewski C, Wozniak K, Oldak T, Rozwadowska N. Harnessing Mesenchymal Stromal Cells for Advanced Wound Healing: A Comprehensive Review of Mechanisms and Applications. *IJMS*. 2024 Dec 29;26(1):199.
34. Guillamat-Prats R. The Role of MSC in Wound Healing, Scarring and Regeneration. *Cells*. 2021 July 8;10(7):1729.

35. Qin L, Liu N, Bao C le meng, Yang D zhi, Ma G xing, Yi W hong, et al. Mesenchymal stem cells in fibrotic diseases—the two sides of the same coin. *Acta Pharmacol Sin.* 2023 Feb;44(2):268–87.
36. Hass R, Kasper C, Böhm S, Jacobs R. Different populations and sources of human mesenchymal stem cells (MSC): A comparison of adult and neonatal tissue-derived MSC. *Cell Commun Signal.* 2011 Dec;9(1):12.
37. Beeravolu N, McKee C, Alamri A, Mikhael S, Brown C, Perez-Cruet M, et al. Isolation and Characterization of Mesenchymal Stromal Cells from Human Umbilical Cord and Fetal Placenta. *JoVE.* 2017 Apr 3;(122):55224.
38. Chen P, Tang S, Li M, Wang D, Chen C, Qiu Y, et al. Single-Cell and Spatial Transcriptomics Decodes Wharton's Jelly-Derived Mesenchymal Stem Cells Heterogeneity and a Subpopulation with Wound Repair Signatures. *Advanced Science.* 2023 Feb;10(4):2204786.
39. Marassi V, La Rocca G, Placci A, Muntiu A, Vincenzoni F, Vitali A, et al. Native characterization and QC profiling of human amniotic mesenchymal stromal cell vesicular fractions for secretome-based therapy. *Talanta.* 2024 Aug;276:126216.
40. Bar JK, Lis-Nawara A, Grelewski PG. Dental Pulp Stem Cell-Derived Secretome and Its Regenerative Potential. *IJMS.* 2021 Nov 6;22(21):12018.
41. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini FC, Krause DS, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy.* 2006;8(4):315–7.
42. Phinney DG, Pittenger MF. Concise Review: MSC-Derived Exosomes for Cell-Free Therapy. *Stem Cells.* 2017 Apr 1;35(4):851–8.
43. Caplan AI, Dennis JE. Mesenchymal stem cells as trophic mediators. *J of Cellular Biochemistry.* 2006 Aug;98(5):1076–84.
44. Jiang W, Xu J. Immune modulation by mesenchymal stem cells. *Cell Proliferation.* 2020 Jan;53(1):e12712.
45. Noronha NDC, Mizukami A, Calíari-Oliveira C, Cominal JG, Rocha JLM, Covas DT, et al. Priming approaches to improve the efficacy of mesenchymal stromal cell-based therapies. *Stem Cell Res Ther.* 2019 Dec;10(1):131.
46. Galland S, Stamenkovic I. Mesenchymal stromal cells in cancer: a review of their immunomodulatory functions and dual effects on tumor progression. *The Journal of Pathology.* 2020 Apr;250(5):555–72.
47. Kinnaird T, Stabile E, Burnett MS, Lee CW, Barr S, Fuchs S, et al. Marrow-Derived Stromal Cells Express Genes Encoding a Broad Spectrum of Arteriogenic Cytokines and Promote In Vitro and In Vivo Arteriogenesis Through Paracrine Mechanisms. *Circulation Research.* 2004 Mar 19;94(5):678–85.
48. Krasnodembskaya A, Song Y, Fang X, Gupta N, Serikov V, Lee JW, et al. Antibacterial Effect of Human Mesenchymal Stem Cells Is Mediated in Part from Secretion of the Antimicrobial Peptide LL-37. *Stem Cells.* 2010 Dec 1;28(12):2229–38.
49. Zare S, Jafarzadeh A, Zare S, Shamloo A. Exploring the dermatological applications of human mesenchymal stem cell secretome: a comprehensive review. *Stem Cell Res Ther.* 2025 Apr 12;16(1):177.

50. Quiñones-Vico MI, Sanabria-de La Torre R, Sánchez-Díaz M, Sierra-Sánchez Á, Montero-Vílchez T, Fernández-González A, et al. The Role of Exosomes Derived From Mesenchymal Stromal Cells in Dermatology. *Front Cell Dev Biol.* 2021 Apr 7;9:647012.
51. Ahangar P, Mills SJ, Cowin AJ. Mesenchymal Stem Cell Secretome as an Emerging Cell-Free Alternative for Improving Wound Repair. *IJMS.* 2020 Sept 24;21(19):7038.
52. Agarwal P, Isringhausen S, Li H, Paterson AJ, He J, Gomariz Á, et al. Mesenchymal Niche-Specific Expression of Cxcl12 Controls Quiescence of Treatment-Resistant Leukemia Stem Cells. *Cell Stem Cell.* 2019 May;24(5):769-784.e6.
53. Sugiyama T, Kohara H, Noda M, Nagasawa T. Maintenance of the Hematopoietic Stem Cell Pool by CXCL12-CXCR4 Chemokine Signaling in Bone Marrow Stromal Cell Niches. *Immunity.* 2006 Dec;25(6):977–88.
54. Zhang J, Niu C, Ye L, Huang H, He X, Tong WG, et al. Identification of the haematopoietic stem cell niche and control of the niche size. *Nature.* 2003 Oct;425(6960):836–41.
55. Nguyen VTT, Pham KD, Cao HTQ, Pham PV. Mesenchymal stem cells and the angiogenic regulatory network with potential incorporation and modification for therapeutic development. *BIOCELL.* 2024;48(2):173–89.
56. Lozano Navarro LV, Chen X, Giratá Viviescas LT, Ardila-Roa AK, Luna-Gonzalez ML, Sossa CL, et al. Mesenchymal stem cells for critical limb ischemia: their function, mechanism, and therapeutic potential. *Stem Cell Res Ther.* 2022 Dec;13(1):345.
57. Fathy M, Okabe M, Saad Eldien HM, Yoshida T. AT-MSCs Antifibrotic Activity is Improved by Eugenol through Modulation of TGF- β /Smad Signaling Pathway in Rats. *Molecules.* 2020 Jan 15;25(2):348.
58. Dong LH, Jiang YY, Liu YJ, Cui S, Xia CC, Qu C, et al. The anti-fibrotic effects of mesenchymal stem cells on irradiated lungs via stimulating endogenous secretion of HGF and PGE2. *Sci Rep.* 2015 Mar 4;5(1):8713.
59. Teng X, Chen L, Chen W, Yang J, Yang Z, Shen Z. Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes Improve the Microenvironment of Infarcted Myocardium Contributing to Angiogenesis and Anti-Inflammation. *Cell Physiol Biochem.* 2015;37(6):2415–24.
60. Lai RC, Arslan F, Lee MM, Sze NSK, Choo A, Chen TS, et al. Exosome secreted by MSC reduces myocardial ischemia/reperfusion injury. *Stem Cell Research.* 2010 May;4(3):214–22.
61. Galipeau J, Sensébé L. Mesenchymal Stromal Cells: Clinical Challenges and Therapeutic Opportunities. *Cell Stem Cell.* 2018 June;22(6):824–33.
62. Samsonraj RM, Raghunath M, Nurcombe V, Hui JH, Van Wijnen AJ, Cool SM. Concise Review: Multifaceted Characterization of Human Mesenchymal Stem Cells for Use in Regenerative Medicine. *Stem Cells Translational Medicine.* 2017 Dec 1;6(12):2173–85.
63. Lv FJ, Tuan RS, Cheung KMC, Leung VYL. Concise Review: The Surface Markers and Identity of Human Mesenchymal Stem Cells. *Stem Cells.* 2014 June 1;32(6):1408–19.
64. Mendicino M, Bailey AM, Wonnacott K, Puri RK, Bauer SR. MSC-Based Product Characterization for Clinical Trials: An FDA Perspective. *Cell Stem Cell.* 2014 Feb;14(2):141–5.
65. Robb KP, Audet J, Gandhi R, Viswanathan S. Putative critical quality attribute matrix identifies mesenchymal stromal cells with potent immunomodulatory and angiogenic “fitness” ranges in response to culture process parameters. *Front Immunol.* 2022 Nov 30;13:972095.

66. Zhou T, Yuan Z, Weng J, Pei D, Du X, He C, et al. Challenges and advances in clinical applications of mesenchymal stromal cells. *J Hematol Oncol*. 2021 Dec;14(1):24.
67. Chinnadurai R, Rajan D, Qayed M, Arafat D, Garcia M, Liu Y, et al. Potency Analysis of Mesenchymal Stromal Cells Using a Combinatorial Assay Matrix Approach. *Cell Reports*. 2018 Feb;22(9):2504–17.
68. Wilson AJ, Brown N, Rand E, Genever PG. Attitudes Towards Standardization of Mesenchymal Stromal Cells—A Qualitative Exploration of Expert Views. *Stem Cells Translational Medicine*. 2023 Nov 3;12(11):745–57.
69. Le Blanc K, Mougiakakos D. Multipotent mesenchymal stromal cells and the innate immune system. *Nat Rev Immunol*. 2012 May;12(5):383–96.
70. Barkholt L, Flory E, Jekerle V, Lucas-Samuel S, Ahnert P, Bisset L, et al. Risk of tumorigenicity in mesenchymal stromal cell-based therapies—Bridging scientific observations and regulatory viewpoints. *Cytotherapy*. 2013 July;15(7):753–9.
71. Kletukhina S, Mutallapova G, Titova A, Gomzikova M. Role of Mesenchymal Stem Cells and Extracellular Vesicles in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *IJMS*. 2022 Sept 23;23(19):11212.
72. Liang X, Ding Y, Zhang Y, Tse HF, Lian Q. Paracrine Mechanisms of Mesenchymal Stem Cell-Based Therapy: Current Status and Perspectives. *Cell Transplant*. 2014 Sept;23(9):1045–59.
73. Sensebé L, Gadelorge M, Fleury-Cappellesso S. Production of mesenchymal stromal/stem cells according to good manufacturing practices: a review. *Stem Cell Res Ther*. 2013 Sept;4(3):66.
74. Trounson A, McDonald C. Stem Cell Therapies in Clinical Trials: Progress and Challenges. *Cell Stem Cell*. 2015 July;17(1):11–22.
75. Roszkowski S. Therapeutic potential of mesenchymal stem cell-derived exosomes for regenerative medicine applications. *Clin Exp Med*. 2024 Mar 1;24(1):46.
76. Chu CH, Lee RP, Wu WT, Chen IH, Yeh KT, Wang CC. Advancing Osteoarthritis Treatment: The Therapeutic Potential of Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes and Biomaterial Integration. *Biomedicines*. 2024 Oct 28;12(11):2478.
77. Bryant, R., & Nix, D. Acute and chronic wounds: current management concepts. [Internet]. Elsevier Health Sciences.; 2015. Available from: ma
78. Atiyeh B, Ioannovich J, Al-Amm C, El-Musa K. Management of Acute and Chronic Open Wounds: The Importance of Moist Environment in Optimal Wound Healing. *CPB*. 2002 Sept 1;3(3):179–95.
79. Raziyeve K, Kim Y, Zharkinbekov Z, Kassymbek K, Jimi S, Saparov A. Immunology of Acute and Chronic Wound Healing. *Biomolecules*. 2021 May 8;11(5):700.
80. Chaby G, Senet P, Vaneau M, Martel P, Guillaume JC, Meaume S, et al. Dressings for Acute and Chronic Wounds: A Systematic Review. *Arch Dermatol* [Internet]. 2007 Oct 1 [cited 2025 Sept 2];143(10). Available from: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archderm.143.10.1297>
81. Dr. Seema Oberoi Lall. Wound Healing [Internet]. *Dermatology*. 2024. Available from: <https://www.ckbhospital.com/blogs/what-are-the-stages-of-wound-healing>
82. Otero-Viñas M, Falanga V. Mesenchymal Stem Cells in Chronic Wounds: The Spectrum from Basic to Advanced Therapy. *Advances in Wound Care*. 2016 Apr;5(4):149–63.

83. Farabi B, Roster K, Hirani R, Tepper K, Atak MF, Safai B. The Efficacy of Stem Cells in Wound Healing: A Systematic Review. *IJMS*. 2024 Mar 5;25(5):3006.
84. Badiavas EV. Treatment of Chronic Wounds With Bone Marrow–Derived Cells. *Arch Dermatol*. 2003 Apr 1;139(4):510.
85. Vojtassák J, Danisovic L, Kubes M, Bakos D, Jarábek L, Ulicná M, et al. Autologous biograft and mesenchymal stem cells in treatment of the diabetic foot. *Neuro Endocrinol Lett*. 2006 Dec;27 Suppl 2:134–7.
86. Falanga V, Iwamoto S, Chartier M, Yufit T, Butmarc J, Kouttab N, et al. Autologous Bone Marrow–Derived Cultured Mesenchymal Stem Cells Delivered in a Fibrin Spray Accelerate Healing in Murine and Human Cutaneous Wounds. *Tissue Engineering*. 2007 June;13(6):1299–312.
87. Boston University School of Medicine, Department of Dermatology, Boston, MA, Falanga V, Grada A, Boston University School of Medicine, Department of Dermatology, Boston, MA, Otero-Vinas M, Boston University School of Medicine, Department of Dermatology, Boston, MA, et al. Autologous Cultured Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells in a Fibrin Spray to Treat Venous Ulcers: A Randomized Controlled Double-Blind Pilot Study. *Surg Technol Int [Internet]*. 2022 [cited 2025 Sept 4];40. Available from: <https://surgicaltechnology.com/40-Wound-Healing.htm#1493>
88. Chen JS, Wong VW, Gurtner GC. Therapeutic potential of bone marrow-derived mesenchymal stem cells for cutaneous wound healing. *Front Immun [Internet]*. 2012 [cited 2025 Sept 4];3. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2012.00192/abstract>
89. Maxson S, Lopez EA, Yoo D, Danilkovitch-Miagkova A, LeRoux MA. Concise Review: Role of Mesenchymal Stem Cells in Wound Repair. *Stem Cells Translational Medicine*. 2012 Feb 1;1(2):142–9.
90. Yoshikawa T, Mitsuno H, Nonaka I, Sen Y, Kawanishi K, Inada Y, et al. Wound Therapy by Marrow Mesenchymal Cell Transplantation: Plastic and Reconstructive Surgery. 2008 Mar;121(3):860–77.
91. Dash NR, Dash SN, Routray P, Mohapatra S, Mohapatra PC. Targeting Nonhealing Ulcers of Lower Extremity in Human Through Autologous Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells. *Rejuvenation Research*. 2009 Oct;12(5):359–66.
92. Lu D, Chen B, Liang Z, Deng W, Jiang Y, Li S, et al. Comparison of bone marrow mesenchymal stem cells with bone marrow-derived mononuclear cells for treatment of diabetic critical limb ischemia and foot ulcer: A double-blind, randomized, controlled trial. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2011 Apr;92(1):26–36.
93. Raghuram AC, Yu RP, Lo AY, Sung CJ, Bircan M, Thompson HJ, et al. Role of stem cell therapies in treating chronic wounds: A systematic review. *WJSC*. 2020 July 6;12(7):659–75.
94. Bian D, Wu Y, Song G, Azizi R, Zamani A. The application of mesenchymal stromal cells (MSCs) and their derivative exosome in skin wound healing: a comprehensive review. *Stem Cell Res Ther*. 2022 Jan 24;13(1):24.
95. Elainein MAA, Whdan MM, Samir M, Hamam NG, Mansour M, Mohamed MAM, et al. Therapeutic potential of adipose-derived stem cells for diabetic foot ulcers: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr*. 2025 Jan 7;17(1):9.
96. Hettiaratchy S, Dziewulski P. Pathophysiology and types of burns. *BMJ*. 2004 June 12;328(7453):1427–9.

97. Henriksen JL, Sørensen NB, Fink T, Zachar V, Porsborg SR. Systematic Review of Stem-Cell-Based Therapy of Burn Wounds: Lessons Learned from Animal and Clinical Studies. *Cells*. 2020 Nov 26;9(12):2545.
98. Wang M, Xu X, Lei X, Tan J, Xie H. Mesenchymal stem cell-based therapy for burn wound healing. *Burns & Trauma*. 2021 Jan 1;9:tkab002.
99. Rangatchew F, Vester-Glowinski P, Rasmussen BS, Haastrup E, Munthe-Fog L, Talman ML, et al. Mesenchymal stem cell therapy of acute thermal burns: A systematic review of the effect on inflammation and wound healing. *Burns*. 2021 Mar;47(2):270–94.
100. El-Sayed ME, Atwa A, Sofy AR, Helmy YA, Amer K, Seadawy MG, et al. Mesenchymal stem cell transplantation in burn wound healing: uncovering the mechanisms of local regeneration and tissue repair. *Histochem Cell Biol*. 2024 Feb;161(2):165–81.
101. Liu L, Yu Y, Hou Y, Chai J, Duan H, Chu W, et al. Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Transplantation Promotes Cutaneous Wound Healing of Severe Burned Rats. Covas DT, editor. *PLoS ONE*. 2014 Feb 20;9(2):e88348.
102. Schulman CI, Namias N, Pizano L, Rodriguez-Menocal L, Aickara D, Guzman W, et al. The effect of mesenchymal stem cells improves the healing of burn wounds: a phase 1 dose-escalation clinical trial. *Scars, Burns & Healing*. 2022 Jan;8:20595131211070783.
103. Liu L, Hao X, Zhang J, Li S, Han S, Qian P, et al. The wound healing of deep partial-thickness burn in Bama miniature pigs is accelerated by a higher dose of hUCMSCs. *Stem Cell Res Ther*. 2024 Nov 19;15(1):437.
104. Garzorz-Stark N, Weidinger S, Sticherling M, Ghoreschi K, Enk A, Eyerich K. Inflammatory skin diseases: The importance of immunological signatures. *Deutsches Ärzteblatt international* [Internet]. 2025 May 16 [cited 2025 Sept 4]; Available from: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.m2025.0045>
105. Tong LZ, Desai RM, Olsen R, Davis M. The Pathophysiology, Diagnosis and Management of Chronic Inflammatory Skin Diseases. *Discovery Medicine*. 2024;36(189):1933.
106. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *The Lancet*. 2016 Mar;387(10023):1109–22.
107. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *The Lancet*. 2020 Aug;396(10247):345–60.
108. Cho BS, Kim JO, Ha DH, Yi YW. Exosomes derived from human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells alleviate atopic dermatitis. *Stem Cell Res Ther*. 2018 Dec;9(1):187.
109. Na K, Yoo HS, Zhang YX, Choi MS, Lee K, Yi TG, et al. Bone marrow-derived clonal mesenchymal stem cells inhibit ovalbumin-induced atopic dermatitis. *Cell Death Dis*. 2014 July 17;5(7):e1345–e1345.
110. Kim HS, Lee JH, Roh KH, Jun HJ, Kang KS, Kim TY. Clinical Trial of Human Umbilical Cord Blood-Derived Stem Cells for the Treatment of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Phase I/IIa Studies. *Stem Cells*. 2017 Jan 1;35(1):248–55.
111. Kim HS, Yun JW, Shin TH, Lee SH, Lee BC, Yu KR, et al. Human Umbilical Cord Blood Mesenchymal Stem Cell-Derived PGE2 and TGF- β 1 Alleviate Atopic Dermatitis by Reducing Mast Cell Degranulation. *Stem Cells*. 2015 Apr 1;33(4):1254–66.
112. Song J young, Kang HJ, Ju HM, Park A, Park H, Hong JS, et al. Umbilical cord-derived mesenchymal stem cell extracts ameliorate atopic dermatitis in mice by reducing the T cell responses. *Sci Rep*. 2019 Apr 29;9(1):6623.

113. Shin KO, Ha DH, Kim JO, Crumrine DA, Meyer JM, Wakefield JS, et al. Exosomes from Human Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells Promote Epidermal Barrier Repair by Inducing de Novo Synthesis of Ceramides in Atopic Dermatitis. *Cells*. 2020 Mar 10;9(3):680.
114. Kim J, Lee SK, Jung M, Jeong SY, You H, Won JY, et al. Extracellular vesicles from IFN- γ -primed mesenchymal stem cells repress atopic dermatitis in mice. *J Nanobiotechnol*. 2022 Dec 10;20(1):526.
115. Roh YJ, Choi YH, Shin SH, Lee MK, Won YJ, Lee JH, et al. Adipose tissue-derived exosomes alleviate particulate matter-induced inflammatory response and skin barrier damage in atopic dermatitis-like triple-cell model. Kim CH, editor. *PLoS ONE*. 2024 Jan 19;19(1):e0292050.
116. Park KY, Han HS, Park JW, Kwon HH, Park G, Seo SJ. Exosomes derived from human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells for the treatment of dupilumab-related facial redness in patients with atopic dermatitis: A report of two cases. *J of Cosmetic Dermatology*. 2022 Feb;21(2):844–9.
117. Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE, Barker JNWN. Psoriasis. *The Lancet*. 2021 Apr;397(10281):1301–15.
118. Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. *The Lancet*. 2015 Sept;386(9997):983–94.
119. Kamiya K, Kishimoto M, Sugai J, Komine M, Ohtsuki M. Risk Factors for the Development of Psoriasis. *IJMS*. 2019 Sept 5;20(18):4347.
120. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *IJMS*. 2019 Mar 23;20(6):1475.
121. Zhang B, Lai RC, Sim WK, Choo ABH, Lane EB, Lim SK. Topical Application of Mesenchymal Stem Cell Exosomes Alleviates the Imiquimod Induced Psoriasis-Like Inflammation. *IJMS*. 2021 Jan 13;22(2):720.
122. Dairov A, Sekenova A, Alimbek S, Nurkina A, Shakhatbayev M, Kumasheva V, et al. Psoriasis: The Versatility of Mesenchymal Stem Cell and Exosome Therapies. *Biomolecules*. 2024 Oct 24;14(11):1351.
123. Yang J, Xiao M, Ma K, Li H, Ran M, Yang S, et al. Therapeutic effects of mesenchymal stem cells and their derivatives in common skin inflammatory diseases: Atopic dermatitis and psoriasis. *Front Immunol*. 2023 Feb 20;14:1092668.
124. Dairov A, Issabekova A, Sarsenova M, Sekenova A, Shakhatbayev M, Alimbek S, et al. Study of the Therapeutic Effect of Cytokine-Preconditioned Mesenchymal Stem Cells and Their Exosomes in a Mouse Model of Psoriasis. *Biology*. 2025 Aug 11;14(8):1033.
125. Zhang W, Lin J, Shi P, Su D, Cheng X, Yi W, et al. Small Extracellular Vesicles Derived From MSCs Have Immunomodulatory Effects to Enhance Delivery of ASO-210 for Psoriasis Treatment. *Front Cell Dev Biol*. 2022 Mar 10;10:842813.
126. Yi Y, Yan Y, Liu G, Cui C, Zhai Y, He X, et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles alleviate imiquimod-induced psoriasis symptoms in a mouse disease model [Internet]. *Physiology*; 2024 [cited 2025 Sept 4]. Available from: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2024.09.10.612372>
127. Cheng L, Wang S, Peng C, Zou X, Yang C, Mei H, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells for psoriasis: a phase 1/2a, single-arm study. *Sig Transduct Target Ther*. 2022 Aug 5;7(1):263.
128. Chandran NS, Bhupendrabhai MN, Tan TT, Zhang B, Lim SK, Choo ABH, et al. A phase 1, open-label study to determine safety and tolerability of the topical application of mesenchymal

- stem/stromal cell (MSC) exosome ointment to treat psoriasis in healthy volunteers. *Cytotherapy*. 2025 May;27(5):633–41.
129. Mohseni Meybodi MA, Nilforoushzadeh MA, KhandanDezfully N, Mansouri P. The safety and efficacy of adipose tissue-derived exosomes in treating mild to moderate plaque psoriasis: A clinical study. *Life Sciences*. 2024 Sept;353:122915.
 130. Elgueta E, Prieto CP, Hartmann D, Carrillo D, Edwards N, Martínez C, et al. Novel sponge formulation of mesenchymal stem cell secretome and hyaluronic acid: a safe and effective topical therapy for Psoriasis vulgaris. *Stem Cell Res Ther*. 2025 July 6;16(1):348.
 131. Naik PP. Stem cell therapy as a potential treatment option for psoriasis. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2022 July;97(4):471–7.
 132. Kushary S, Cao X, Ghosh T, Roy PK. A mathematical insight to control the disease psoriasis using mesenchymal stem cell transplantation with a biologic inhibitor. *Sci Rep*. 2024 Sept 19;14(1):21897.
 133. Kuang YH, Zhu W, Lin G, Cheng LM, Qin Q, Huang ZJ, et al. Expert Consensus on the Application of Stem Cells in Psoriasis Research and Clinical Trials. *Aging and disease*. 2024;0.
 134. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *The Lancet*. 2017 Oct;390(10103):1685–99.
 135. Allanore Y, Simms R, Distler O, Trojanowska M, Pope J, Denton CP, et al. Systemic sclerosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2015 Apr 23;1(1):15002.
 136. Van Laar JM, Farge D, Sont JK, Naraghi K, Marjanovic Z, Larghero J, et al. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation vs Intravenous Pulse Cyclophosphamide in Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2014 June 25;311(24):2490.
 137. Farge D, Loisel S, Resche-Rigon M, Lansiaux P, Colmegna I, Langlais D, et al. Safety and preliminary efficacy of allogeneic bone marrow-derived multipotent mesenchymal stromal cells for systemic sclerosis: a single-centre, open-label, dose-escalation, proof-of-concept, phase 1/2 study. *The Lancet Rheumatology*. 2022 Feb;4(2):e91–104.
 138. Cui J, Jin L, Ding M, He J, Yang L, Cui S, et al. Efficacy and safety of mesenchymal stem cells in the treatment of systemic sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Stem Cell Res Ther*. 2022 Dec;13(1):118.
 139. Rozier P, Maria A, Goulabchand R, Jorgensen C, Guilpain P, Noël D. Mesenchymal Stem Cells in Systemic Sclerosis: Allogenic or Autologous Approaches for Therapeutic Use? *Front Immunol*. 2018 Dec 14;9:2938.
 140. Abedi M, Alavi-Moghadam S, Payab M, Goodarzi P, Mohamadi-jahani F, Sayahpour FA, et al. Mesenchymal stem cell as a novel approach to systemic sclerosis; current status and future perspectives. *Cell Regen*. 2020 Dec;9(1):20.
 141. Baral H, Uchiyama A, Yokoyama Y, Sekiguchi A, Yamazaki S, Amalia SN, et al. Antifibrotic effects and mechanisms of mesenchymal stem cell-derived exosomes in a systemic sclerosis mouse model: Possible contribution of miR-196b-5p. *Journal of Dermatological Science*. 2021 Oct;104(1):39–47.
 142. Napolitano F, Giudice V, D’Esposito V, Prevete N, Scala P, De Paulis A, et al. Cell-free regenerative medicine: identifying the best source of mesenchymal stem cells for skin therapy in Systemic Sclerosis. *Front Cell Dev Biol*. 2025 Feb 19;13:1518412.
 143. Yuan W, Liu M, Yang D, Shi Y, Wang Z, Cao X, et al. Improvement in long-term survival with mesenchymal stem cell transplantation in systemic sclerosis patients: a propensity score-matched cohort study. *Stem Cell Res Ther*. 2025 Mar 9;16(1):128.

144. Xiao Y, Xiang Q, Wang Y, Huang Z, Yang J, Zhang X, et al. Exosomes carrying adipose mesenchymal stem cells function alleviate scleroderma skin fibrosis by inhibiting the TGF- β 1/Smad3 axis. *Sci Rep*. 2025 Feb 28;15(1):7162.
145. Van Rhijn-Brouwer FCC, Gremmels H, Fledderus JO, Schuurman AH, Bonte-Mineur F, Vonk MC, et al. A randomised placebo-controlled double-blind trial to assess the safety of intramuscular administration of allogeneic mesenchymal stromal cells for digital ulcers in systemic sclerosis: the MANUS Trial protocol. *BMJ Open*. 2018 Aug;8(8):e020479.
146. Montero-Vilchez T, Sierra-Sánchez Á, Sanchez-Diaz M, Quiñones-Vico MI, Sanabria-de-la-Torre R, Martinez-Lopez A, et al. Mesenchymal Stromal Cell-Conditioned Medium for Skin Diseases: A Systematic Review. *Front Cell Dev Biol*. 2021 July 23;9:654210.
147. Tienda-Vázquez MA, Hanel JM, Márquez-Arteaga EM, Salgado-Álvarez AP, Scheckhuber CQ, Alanis-Gómez JR, et al. Exosomes: A Promising Strategy for Repair, Regeneration and Treatment of Skin Disorders. *Cells*. 2023 June 14;12(12):1625.
148. Domaszewska-Szostek A, Krzyżanowska M, Polak A, Puzianowska-Kuźnicka M. Effectiveness of Extracellular Vesicle Application in Skin Aging Treatment and Regeneration: Do We Have Enough Evidence from Clinical Trials? *IJMS*. 2025 Mar 6;26(5):2354.
149. Kwon H, Yang S, Lee J, Park B, Park K, Jung J, et al. Combination Treatment with Human Adipose Tissue Stem Cell-derived Exosomes and Fractional CO₂ Laser for Acne Scars: A 12-week Prospective, Double-blind, Randomized, Split-face Study. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(18):adv00310.
150. Lee YI, Kim S, Kim J, Kim J, Chung KB, Lee JH. Randomized controlled study for the anti-aging effect of human adipocyte-derived mesenchymal stem cell media combined with niacinamide after laser therapy. *J of Cosmetic Dermatology*. 2021 June;20(6):1774–81.
151. Nguyen ST. Exosomes derived from mesenchymal stem cells: A novel agent for skin aging treatment. *Biomed Res Ther*. 2024 Dec 31;11(12):7003–14.
152. Fu Y, Han YT, Xie JL, Liu RQ, Zhao B, Zhang XL, et al. Mesenchymal stem cell exosomes enhance the development of hair follicle to ameliorate androgenetic alopecia. *World J Stem Cells* [Internet]. 2025 Mar 26 [cited 2025 Sept 4];17(3). Available from: <https://www.wjgnet.com/1948-0210/full/v17/i3/102088.htm>
153. Tak YJ, Lee SY, Cho AR, Kim YS. A randomized, double-blind, vehicle-controlled clinical study of hair regeneration using adipose-derived stem cell constituent extract in androgenetic alopecia. *Stem Cells Translational Medicine*. 2020 Aug 1;9(8):839–49.
154. Chien WY, Huang HM, Kang YN, Chen KH, Chen C. Stem cell-derived conditioned medium for alopecia: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2024 Jan;88:182–92.
155. Rajendran RL, Ahn BC, Gangadaran P. Potential of mesenchymal stem cell-derived exosomes in the treatment of androgenetic alopecia. *World J Stem Cells* [Internet]. 2025 May 26 [cited 2025 Sept 4];17(5). Available from: <https://www.wjgnet.com/1948-0210/full/v17/i5/107078.htm>
156. Kølle SFT, Fischer-Nielsen A, Mathiasen AB, Elberg JJ, Oliveri RS, Glovinski PV, et al. Enrichment of autologous fat grafts with ex-vivo expanded adipose tissue-derived stem cells for graft survival: a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2013 Sept;382(9898):1113–20.
157. Behrangi E, Moradi S, Ghassemi M, Goodarzi A, Hanifnia A, Zare S, et al. The investigation of the efficacy and safety of stromal vascular fraction in the treatment of nanofat-treated acne scar: a randomized blinded controlled clinical trial. *Stem Cell Res Ther*. 2022 Dec;13(1):298.

158. Hu JC, Zheng CX, Sui BD, Liu WJ, Jin Y. Mesenchymal stem cell-derived exosomes: A novel and potential remedy for cutaneous wound healing and regeneration. *WJSC*. 2022 May 26;14(5):318–29.
159. Park G, Kwon HH, Seok J, Yang SH, Lee J, Park BC, et al. Efficacy of combined treatment with human adipose tissue stem cell-derived exosome-containing solution and microneedling for facial skin aging: A 12-week prospective, randomized, split-face study. *J of Cosmetic Dermatology*. 2023 Dec;22(12):3418–26.
160. Li H, Bai L. Advances in mesenchymal stem cell and exosome-based therapies for aging and age-related diseases. *Stem Cell Res Ther*. 2025 July 26;16(1):401.
161. Zhu H, Guo X, Zhang Y, Khan A, Pang Y, Song H, et al. The Combined Anti-Aging Effect of Hydrolyzed Collagen Oligopeptides and Exosomes Derived from Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells on Human Skin Fibroblasts. *Molecules*. 2024 Mar 26;29(7):1468.
162. Sreeraj H, AnuKiruthika R, Tamilselvi KS, Subha D. Exosomes for skin treatment: Therapeutic and cosmetic applications. *Nano TransMed*. 2024 Dec;3:100048.
163. Zheng J, Yang B, Liu S, Xu Z, Ding Z, Mo M. Applications of Exosomal miRNAs from Mesenchymal Stem Cells as Skin Boosters. *Biomolecules*. 2024 Apr 9;14(4):459.
164. Rong J, Li YY, Wang X, Wang JN, Song M. Non-coding RNAs in adipose-derived stem cell exosomes: Mechanisms, therapeutic potential, and challenges in wound healing. *World J Stem Cells* [Internet]. 2025 Apr 26 [cited 2025 Sept 4];17(4). Available from: <https://www.wjgnet.com/1948-0210/full/v17/i4/102917.htm>
165. Wyles SP, Yu GT, Gold M, Behfar A. Topical Platelet Exosomes Reduce Senescence Signaling in Human Skin: An Exploratory Prospective Trial. *Dermatol Surg*. 2024 Nov;50(11S):S160–5.
166. Proffer SL, Paradise CR, DeGrazia E, Halaas Y, Durairaj KK, Somenek M, et al. Efficacy and Tolerability of Topical Platelet Exosomes for Skin Rejuvenation: Six-Week Results. *Aesthetic Surgery Journal*. 2022 Sept 14;42(10):1185–93.
167. Hajialiasgary Najafabadi A, Soheilifar MH, Masoudi-Khoram N. Exosomes in skin photoaging: biological functions and therapeutic opportunity. *Cell Commun Signal*. 2024 Jan 12;22(1):32.
168. Seth G, Singh S, Sharma G, Suvedi D, Kumar D, Nagraik R, et al. Harnessing the power of stem cell-derived exosomes: a rejuvenating therapeutic for skin and regenerative medicine. *3 Biotech*. 2025 June;15(6):184.
169. Zhao H, Li Z, Wang Y, Zhou K, Li H, Bi S, et al. Bioengineered MSC-derived exosomes in skin wound repair and regeneration. *Front Cell Dev Biol*. 2023 Feb 27;11:1029671.
170. Ghasempour A, Dehghan H, Mahmoudi M, Lavi Arab F. Biomimetic scaffolds loaded with mesenchymal stem cells (MSCs) or MSC-derived exosomes for enhanced wound healing. *Stem Cell Res Ther*. 2024 Nov 9;15(1):406.
171. Kamar SA, Naiem Hamdy K, El-Nefiawy NE, Mohammed H, Fetouh MA. Exploring Mesenchymal Stem Cells versus Minoxidil for Androgenic Alopecia Treatment: A Detailed Animal-Based Histological and Morphometric Study. *Cells Tissues Organs*. 2024 Nov 11;1–17.
172. Zhang J, Chen F, Hu Y, Cong X. Mechanisms and clinical progress of adipose-derived stem cells and their derivatives in the treatment of hair loss. *Stem Cell Res Ther*. 2025 Aug 8;16(1):439.

173. Poddar N, Aratikatla A, Gupta A. Therapeutic potential of stem cell-derived exosomes in hair regeneration: A systematic review. *World J Stem Cells* [Internet]. 2025 July 26 [cited 2025 Sept 4];17(7). Available from: <https://www.wjgnet.com/1948-0210/full/v17/i7/108519.htm>
174. Deng W, Zhang Y, Wang W, Song A, Mukama O, Huang J, et al. Hair follicle-derived mesenchymal stem cells decrease alopecia areata mouse hair loss and reduce inflammation around the hair follicle. *Stem Cell Res Ther*. 2021 Dec;12(1):548.
175. Schaffer S, Tehrani L, Koechle B, Chandramohan P, Hilburn B, Aoki KC, et al. A Scoping Review of Exosome Delivery Applications in Hair Loss. *Cureus* [Internet]. 2025 Mar 25 [cited 2025 Sept 4]; Available from: <https://www.cureus.com/articles/339071-a-scoping-review-of-exosome-delivery-applications-in-hair-loss>
176. Cheng M, Ma C, Chen HD, Wu Y, Xu XG. The Roles of Exosomes in Regulating Hair Follicle Growth. *CCID*. 2024 July;Volume 17:1603–12.
177. Gan Y, Du L, Wang H, Li K, Fan Z, Sun P, et al. A Clinical Trial of Treating Androgenic Alopecia with Mesenchymal Stem Cell Suspension Derived from Autologous Hair Follicle. *Plastic & Reconstructive Surgery*. 2024 Sept;154(3):444e–50e.
178. Ersan M, Ozer E, Akin O, Tasli PN, Sahin F. Effectiveness of Exosome Treatment in Androgenetic Alopecia: Outcomes of a Prospective Study. *Aesth Plast Surg*. 2024 Nov;48(21):4262–71.

Fakultet medicinskih nauka u Kragujevcu

Pregledavši završni master rad kandidata dr Teodore Crvenkov Marković pod nazivom „ Terapijski potencijal mezenhimalnih matičnih ćelija u dermatologiji“ smatram da isti može da uđe u dalju proceduru.

2025. godine u Kragujevcu, mentor prof. dr Marina M. Gazdić Janković

Izjava kandidata

Pod punom moralnom, materijalnom i krivičnom odgovornošću izjavljujem da su podaci izneti u Obrazloženju teme master rada pod naslovom: „ Terapijski potencijal mezenhimalnih matičnih ćelija u dermatologiji “ moje autorsko delo, da sam bez ograničenja nosilac autorskih prava nad njima (u skladu sa Zakonom o autorskom i srodnim pravima „Sl. glasnik RS“, br.104/2009, 99/2011, 119/2012, 29/2016-odluka US) i da njihovim korišćenjem ne vređam prava trećih lica.

2025. u Kragujevcu , kandidat dr Teodora Crvenkov Marković

Broj dosijea 07/2022