

MicroRNA sebagai Regulator Regenerasi Jaringan: Tinjauan Literatur

Zahara Nurfatihah Z^{1*}

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Regenerasi jaringan berlangsung melalui rangkaian proses terkoordinasi yang bertujuan mengembalikan fungsi organ. Proses ini bergantung pada pembentukan sel baru, migrasi, regulasi inflamasi, dan penataan ulang matriks. *MicroRNA* berperan sebagai regulator yang memengaruhi berbagai tahap dalam regenerasi jaringan melalui regulasi ekspresi gen. Tinjauan ini merangkum temuan ilmiah terkait peran *microRNA* dalam tahap regeneratif dengan menyoroti pengaruhnya pada jalur molekuler. miR-21, miR-221 dan miR-31 berperan dalam peningkatan proliferasi serta migrasi keratinosit melalui penekanan inhibitor sinyal. miR-200b/c-3p diketahui dapat mengatur plastisitas epitelial yang membantu pemulihan lapisan permukaan. Pada fase inflamasi, miR-155 memicu produksi mediator pro-inflamasi, sedangkan miR-146a, miR-223, dan miR-124 menurunkan aktivasi sel imun untuk menjaga kestabilan respon. Keseimbangan inflamasi menjadi faktor penting karena kelebihan mediator pro-inflamasi dapat menghambat tahap regeneratif berikutnya. Pada fase remodeling, kelompok miR-29, miR-27a-3p, miR-133a, miR-30a, dan miR-142-3p menekan aktivasi fibroblas serta deposisi kolagen sehingga pembentukan jaringan parut lebih rendah dan struktur jaringan baru tersusun lebih teratur. Berbagai temuan menunjukkan bahwa *microRNA* meregulasi beberapa tahap penting dalam proses regenerasi jaringan melalui jalur molekuler yang saling berhubungan. Peran luas tersebut dapat menjadi dasar untuk pengembangan biomarker dan strategi terapeutik yang menarget *microRNA* guna mendukung hasil regenerasi yang lebih baik.

Kata kunci: fibrosis, inflamasi, miRNA, regenerasi jaringan

MicroRNA as a Regulator of Tissue Regeneration: Literature Review

Abstract

Tissue regeneration involves coordinated biological processes aimed at restoring organ structure and function. These processes depend on new cell formation, cellular migration, inflammatory regulation, and extracellular matrix remodeling. MicroRNAs act as key regulators across these stages by modulating gene expression. This review summarizes current evidence on the regulatory roles of microRNAs in regenerative pathways. miR-21, miR-221, and miR-31 increase keratinocyte proliferation and migration by suppressing signal inhibitors needed for re-epithelialization. miR-200b/c-3p regulates epithelial plasticity and supports surface layer recovery. During the inflammatory phase, miR-155 promotes pro-inflammatory mediators, while miR-146a, miR-223, and miR-124 reduce immune cell activation to maintain a controlled response. Balanced inflammation is important because excessive mediators disturb later stages of regeneration. In the remodeling phase, the miR-29 family, miR-27a-3p, miR-133a, miR-30a, and miR-142-3p suppress fibroblast activity and collagen deposition, which reduces scar formation and supports a more organized tissue structure. Multiple studies indicate that microRNAs regulate several key stages of tissue regeneration through interconnected molecular pathways. Their broad regulatory roles provide a strong basis for the development of microRNA-based biomarkers and therapeutic strategies to achieve more controlled and stable regenerative outcomes.

Keywords: fibrosis, inflammation, miRNA, tissue regeneration

Korespondensi: Zahara Nurfatihah Z, M.Biomed., alamat Jl. Soemantri Brodjonegoro No. 1, HP 082389164681, e-mail zaharanurfatihahz@fk.unila.ac.id

Pendahuluan

Regenerasi jaringan merupakan proses biologis menggantikan sel dan matriks jaringan yang rusak agar mengembalikan fungsi normal.¹ Proses ini melibatkan rangkaian mekanisme terkoordinasi seperti proliferasi dan migrasi sel, diferensiasi, remodeling matriks ekstraseluler, dan regulasi inflamasi, yang bersama-sama memastikan pemulihan struktur dan fungsi jaringan.²

Mekanisme regulasi perbaikan tidak hanya bergantung pada faktor pertumbuhan tetapi juga sangat dipengaruhi oleh regulasi

epigenetik termasuk peran *microRNA* (miRNA) sebagai pengendali berbagai jalur molekuler yang terlibat dalam regenerasi. miRNA merupakan RNA non coding berukuran pendek yang mampu mengatur ekspresi ratusan gen secara simultan melalui penghambatan translasi atau degradasi mRNA target sehingga perubahan kecil pada ekspresi miRNA dapat menghasilkan dampak biologis yang luas pada jaringan. Profil ekspresi miRNA diketahui berubah secara dinamis dan perubahan ini memodulasi proliferasi dan migrasi sel yang

penting untuk regenerasi jaringan. Selain itu miRNA juga berperan mengkoordinasikan fase inflamasi agar respons imun tetap adaptif tanpa menyebabkan inflamasi berkepanjangan yang dapat menghambat regenerasi.^{3,4,5}

Pada fase akhir penyembuhan sejumlah miRNA berfungsi sebagai penghambat fibrosis melalui penekanan aktivasi fibroblas dan pengaturan deposisi kolagen sehingga remodeling jaringan dapat berlangsung secara terkontrol.⁶ Kompleksitas regulasi ini menunjukkan bahwa miRNA bukan hanya komponen pendukung tetapi regulator yang menentukan arah efektivitas dan kualitas regenerasi jaringan. Berdasarkan signifikansi peran tersebut tinjauan literatur ini bertujuan merangkum temuan ilmiah terbaru mengenai fungsi miRNA dalam aspek regeneratif sehingga dapat memberikan pemahaman yang lebih jelas mengenai potensi miRNA sebagai target terapeutik regeneratif di masa depan.

MicroRNA sebagai Pengatur Proliferasi dan Migrasi Sel

Proliferasi dan migrasi sel adalah proses yang sangat penting dalam regenerasi jaringan karena memastikan sel-sel baru terbentuk dan sel bermigrasi ke area yang rusak untuk memperbaiki struktur jaringan.⁷ *MicroRNA* (miRNA) telah terbukti menjadi pengatur krusial untuk proses-proses ini karena kemampuannya menekan ekspresi gen target dan mengubah jalur sinyal seluler.⁸

miR-21 merupakan salah satu microRNA yang dapat meningkatkan proliferasi dan migrasi keratinosit dengan menekan ekspresi TIMP3 dan PDCD4. *Tissue inhibitor of metalloproteinase-3* (TIMP3) berfungsi menahan aktivitas *matrix metalloproteinase 2* (MMP2), yaitu enzim yang terlibat dalam degradasi matriks dan pergerakan keratinosit. Penekanan TIMP3 oleh miR-21 memungkinkan peningkatan aktivitas MMP2 yang kemudian mempermudah migrasi sel. Selain itu, *programmed cell death 4* (PDCD4) merupakan *tumor suppressor* yang turut menjaga keseimbangan proliferasi keratinosit, dan penurunan ekspresi protein ini telah dikaitkan dengan peningkatan laju proliferasi. Mekanisme tersebut menegaskan bahwa miR-21 memfasilitasi proliferasi dan migrasi keratinosit melalui pengaturan dua

target utamanya, yaitu TIMP3 dan PDCD4.⁴

Selain miR-21 yang berperan dalam proliferasi dan migrasi keratinosit, miR-221 juga terbukti memiliki kemampuan yang sama. miR-221 menargetkan *suppressor of cytokine signaling 7* (SOCS7) yakni inhibitor jalur JAK2/STAT3 yang berperan dalam proses proliferasi, diferensiasi, dan re-epitelisasi. Penekanan terhadap SOCS7 memungkinkan aktivasi JAK2 dan fosforilasi STAT3, sehingga menginduksi ekspresi berbagai sitokin serta faktor pertumbuhan yang diperlukan dalam fase proliferasi.⁹ Penelitian lainnya menunjukkan bahwa miR-31 juga mendorong proliferasi serta migrasi melalui aktivasi jalur RAS/MAPK. miR-31 mengaktifkan jalur RAS/MAPK dengan menekan Rasa1, Spred1, Spred2, dan Spry4 yang merupakan inhibitor jalur tersebut. Temuan ini membantu menjelaskan bagaimana miR-31 memfasilitasi re-epitelisasi.¹⁰ Selain itu, miRNA juga dapat mengatur plastisitas epitelial misalnya miR-200b/c-3p menekan migrasi keratinosit dengan menarget *Rac family small GTPase 1* (RAC1). Protein RAC1 berperan dalam dinamika aktin sitoskeletal dan motilitas sel.¹¹ Secara keseluruhan, miRNA menjalankan berbagai peran dalam regenerasi jaringan dengan mengoordinasikan proliferasi, migrasi dan plastisitas epitelial. Kombinasi efek ini menjadikan miRNA sebagai kandidat terapeutik yang sangat menarik untuk regenerasi jaringan.¹²

MicroRNA dalam Regulasi Inflamasi

Inflamasi yang terkendali adalah prasyarat penting bagi regenerasi jaringan karena respon imun yang berlebihan atau berkepanjangan dapat memperparah kerusakan dan menghambat proses penyembuhan.¹³ miRNA mengatur respon inflamasi dengan menargetkan mRNA yang mengodekan adaptor sinyal, regulator transkripsi, dan mediator sitokin sehingga memodulasi aktivasi dan fenotip sel imun di lokasi cedera.¹⁴

Salah satu miRNA yang diketahui berperan dalam konteks inflamasi adalah miR-155 yang memperkuat respon inflamasi melalui berbagai target. Ekspresi miR-155 pada makrofag dan mikroglia meningkatkan produksi sitokin pro-inflamasi dan dapat

memblok polarisasi anti-inflamasi (M2), sehingga modulasi miR-155 terbukti penting untuk menyeimbangkan fase inflamasi dan fase reparatif pada beberapa model penyakit dan cedera.¹⁵ Di sisi berlawanan, keluarga miR-146a berperan sebagai umpan balik negatif yang meredam aktivasi NF-KB dengan menarget protein tertentu seperti *interleukin-1 receptor-associated kinase 1* (IRAK1) dan *TNF receptor associated factor 6* (TRAF6), sehingga menurunkan produksi sitokin pro-inflamasi dan mengurangi risiko inflamasi kronis.¹⁶

Selain miR-155 dan miR-146, miR-223 muncul sebagai regulator penting dalam homeostasis neutrofil dan kontrol inflamasi akut yang berperan pada fase awal pasca-cedera. miR-223 mengatur perkembangan dan aktivitas neutrofil melalui penekanan *myocyte enhancer factor 2 C* (MEF2C) yang berfungsi sebagai faktor transkripsi utama. Regulasi ini membantu menjaga keseimbangan respons neutrofil selama fase inflamasi awal dan mencegah aktivasi sel yang berlebihan. miR-223 juga berperan dalam meredam jalur inflamasi dengan menarget *TNF receptor-associated factor 6* (TRAF6) sehingga aktivasi *nuclear factor KB* (NF-KB) dapat tetap berada pada tingkat yang mendukung proses penyembuhan.¹⁷

Pada sistem saraf, miR-155 dan miR-124 memiliki peran berlawanan dalam modulasi mikroglia. miR-155 cenderung ke arah pro-inflamasi, sedangkan miR-124 cenderung menekan aktivasi mikroglia dan mendukung fenotip reparatif, sehingga pengaturan kedua miRNA ini relevan untuk strategi regenerasi saraf.¹⁸ Secara keseluruhan, regulasi yang dibentuk memastikan bahwa inflamasi cukup untuk memicu respon imun dan sinyal reparatif, namun tidak berkepanjangan hingga menyebabkan kerusakan jaringan.¹⁴

MicroRNA dalam Menghambat Fibrosis dan Remodeling

Fibrosis merupakan akumulasi berlebihan dari matriks ekstraseluler yang jika tidak terkontrol dapat menghambat regenerasi dan menyebabkan jaringan parut permanen.¹⁹ Dalam konteks ini, sejumlah miRNA telah diidentifikasi sebagai regulator anti-fibrotik utama, di antaranya keluarga miR-29 yang sangat menonjol. Anggota miR-29 (miR-29a,

miR-29b, dan miR-29c) menekan respon profibrotik yang dimediasi oleh jalur TGF- β /Smad.²⁰ Selain itu, dalam model cedera ginjal iskemik, eksosom dari *human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell* (hUC-MSC) yang kaya akan miR-29a-3p dapat menurunkan fibrosis interstisial dengan menarget *collagen-1a1* (COL1A1) dan *tumor necrosis factor receptor 1* (TNFR1).²¹ Secara fungsional, miR-29a-3p dalam eksosom juga dapat meningkatkan degradasi matriks ekstraseluler dengan mengatur keseimbangan antara MMP dan TIMP serta menekan jalur pro-fibrotik.²²

Selain miR-29, miR-27a-3p juga terbukti anti-fibrotik pada jaringan kulit dan paru dengan menekan *secreted phosphoprotein 1* (SPP1) dan jalur *extracellular signal-regulated kinase* (ERK) sehingga mengurangi proliferasi fibroblas dan deposisi matriks ekstraseluler.²³ miR-133a yang biasanya dianggap miRNA otot juga memiliki peran anti-fibrotik. Overekspresi miR-133a terbukti dapat menekan *transforming growth factor beta 1* (TGF- β 1), *connective tissue growth factor* (CTGF), kolagen tipe I dan III, serta *α -smooth muscle actin* (α -SMA) sehingga mengurangi fibrosis.²⁴

Penelitian lainnya juga menunjukkan miR-133a menekan ekspresi kolagen dengan menghambat ekspresi COL1A dan COL3A melalui mekanisme yang melibatkan jalur JNK sehingga menekan fibrosis dan remodeling pada kondisi hipoksia.²⁵ Keluarga miR-30 seperti miR-30a juga menunjukkan aktivitas anti-fibrotik. miR-30a menghambat jalur TGF- β 1/Smad2/3 dengan menekan ekspresi *TGF- β receptor 1* (TGFB1).²⁶ miR-142-3p juga berkontribusi dalam regulasi fibrosis. miR-142-3p dapat menurunkan aktivasi fibroblast.²⁷

Secara keseluruhan, miRNA-anti fibrotik ini bekerja pada berbagai target yakni mulai dari jalur TGF- β /Smad, faktor transkripsi, hingga mediator inflamasi. Kombinasi regulasi ini memungkinkan pengurangan fibrosis dan remodeling matriks ekstraseluler sekaligus mendukung regenerasi jaringan. Dengan demikian, pengaturan ekspresi miRNA anti-fibrotik secara presisi dapat menjadi strategi terapeutik regeneratif yang efektif.

Simpulan

MicroRNA meregulasi proses regenerasi jaringan melalui pengendalian proliferasi dan migrasi sel, modulasi inflamasi, serta penghambatan fibrosis. Berbagai miRNA

bekerja secara terkoordinasi untuk memastikan proses penyembuhan dan pembentukan berlangsung efektif tanpa menimbulkan kerusakan lanjutan. Dengan kapasitasnya mengatur banyak jalur molekuler sekaligus, miRNA memiliki potensi besar sebagai biomarker dan target terapi regeneratif.

Daftar Pustaka

1. Seifert AW, Duncan EM, Zayas RM. Enduring questions in regenerative biology and the search for answers. *Commun Biol*. 2023;6(1):1139.
2. Xiong Y, Mi BB, Shahbazi MA, Xia T, Xiao J. Microenvironment-responsive nanomedicines: a promising direction for tissue regeneration. *Mil Med Res*. 2024;11(1):69.
3. Mansour RM, Mageed SSA, Awad FA, Sadek MM, Adel SA, Ashraf A, et al. miRNAs and their multifaceted role in cutaneous wound healing. *Funct Integr Genomics*. 2025;25(1):33.
4. Xie J, Wu W, Zheng L, Lin X, Tai Y, Wanget Y, et al. Roles of MicroRNA-21 in Skin Wound Healing: A Comprehensive Review. *Front Pharmacol*. 2022;13:828627.
5. Jiang Y, Xu X, Xiao L, Wang L, Qiang S. The Role of microRNA in the Inflammatory Response of Wound Healing. *Front Immunol*. 2022; 13:852419.
6. Xing X, Rodeo SA. Emerging roles of non-coding RNAs in fibroblast to myofibroblast transition and fibrotic diseases. *Front Pharmacol*. 2024; 15:1423045.
7. Azevedo ML, Silveira RG, Nedel F, Lund RG. MicroRNAs expressed during normal wound healing and their associated pathways: A systematic review and bioinformatics analysis. *PLoS One*. 2023;18(4):e0281913.
8. Siu MC, Voisey J, Zang T, Cuttle L. MicroRNAs involved in human skin burns, wound healing and scarring. *Wound Repair Regen*. 2023;31(4):439-453.
9. Feng X, Zhang L, Feng W, Zhang C, Jin T, Li J, et al. miR-221 promotes keratinocyte proliferation and migration by targeting SOCS7 and is regulated by YB-1. *J Cell Mol Med*. 2022;26(8):2299-2311.
10. Shi J, Ma X, Su Y, Song Y, Tian Y, Yuan S, et al. MiR-31 Mediates Inflammatory Signaling to Promote Re-Epithelialization during Skin Wound Healing. *J Invest Dermatol*. 2018;138(10):2253-2263.
11. Tang H, Wang X, Zhang M, Yan Y, Huang S, Ji J, et al. MicroRNA-200b/c-3p regulate epithelial plasticity and inhibit cutaneous wound healing by modulating TGF- β -mediated RAC1 signaling. *Cell Death Dis*. 2020;11:931.
12. Le MT, Dao HH, Nguyen XH, Nguyen TV, Nguyen TD, Than UTT. Extracellular vesicle microRNA cargoes: candidates for diagnosis and targeted therapy of cutaneous wound healing. *Ann Med*. 2025; 57(1):2534851.
13. Bannazadeh Baghi H, Bayat M, Mehraza P, Alavi SMA, Lotfalizadeh MH, Memar MY, et al. Regulatory role of microRNAs in virus-mediated inflammation. *J Inflamm (Lond)*. 2024; 21(1):43.
14. Wang C, Wang X, Zhang D, Sun X, Wu Y, Wang J, et al. The macrophage polarization by miRNAs and its potential role in the treatment of tumor and inflammation (Review). *Oncol Rep*. 2023;50(4):190.
15. Pashangzadeh S, Motallebnezhad M, Vafashoar F, Khalvandi A, Mojtavavi N. Implications the Role of miR-155 in the Pathogenesis of Autoimmune Diseases. *Front Immunol*. 2021; 12:669382.
16. Han R, Gao J, Wang L, Hao P, Chen X, Wang Y, et al. MicroRNA-146a negatively regulates inflammation via the IRAK1/TRAF6/NF- κ B signaling pathway in dry eye. *Sci Rep*. 2023; 13(1):11192.
17. Badanina DM, Bubnova AM, Kozlov DS, Krylov DP, Mozherov AM, Vosough M, et al. Therapeutic Potential of Modulating Gene-MicroRNA Crosstalk in Burn Injury. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025; 26(20):10060.
18. Asl ER, Hosseini SE, Tahmasebi F, Bolandi N, Barati S. MiR-124 and

- MiR-155 as Therapeutic Targets in Microglia-Mediated Inflammation in Multiple Sclerosis. *Cell Mol Neurobiol*. 2025;45(1):63.
19. Gluba-Sagr A, Franczyk B, Rysz-Górczyńska M, Ławiński J, Rysz J. The Role of miRNA in Renal Fibrosis Leading to Chronic Kidney Disease. *Biomedicines*. 2023;11(9):2358.
 20. Wang S, Yu H, Liu S, Liu Y, Gu X. Regulation of idiopathic pulmonary fibrosis: a cross-talk between TGF- β signaling and MicroRNAs. *Front Med (Lausanne)*. 2024;11:1415278.
 21. Huang J, Shi L, Yang Y, Zhao F, Chen R, Liao W, et al. Mesenchymal cell-derived exosomes and miR-29a-3p mitigate renal fibrosis and vascular rarefaction after renal ischemia reperfusion injury. *Stem Cell Res Ther*. 2025;16:135.
 22. Yang H, Cheong S, He Y, Lu F. Mesenchymal stem cell-based therapy for autoimmune-related fibrotic skin diseases-systemic sclerosis and sclerodermatous graft-versus-host disease. *Stem Cell Res Ther*. 2023; 14(1):372.
 23. Cheng Q, Chen M, Wang H, Chen X, Wu H, Du Y, et al. MicroRNA-27a-3p inhibits lung and skin fibrosis of systemic sclerosis by negatively regulating SPP1. *Genomics*. 2022; 114(4):110391.
 24. Yu BT, Yu N, Wang Y, Zhang H, Wan K, Sun X, et al. Role of miR-133a in regulating TGF- β 1 signaling pathway in myocardial fibrosis after acute myocardial infarction in rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019;23(19): 8588-8597.
 25. Lo CH, Li LC, Yang SF, Tsai CF, Chuang YT, Chu HJ, et al. MicroRNA Let-7a, -7e and -133a Attenuate Hypoxia-Induced Atrial Fibrosis via Targeting Collagen Expression and the JNK Pathway in HL1 Cardiomyocytes. *Int J Mol Sci*. 2022;23(17):9636.
 26. Pan Y, You B, Zhao X, Li W. MicroRNA-30a depresses hepatic stellate cell activation against liver fibrosis through blockade of the TGF- β 1/Smad2/3 pathway. *Biotechnol Genet Eng Rev*. 2023;40(3):2036-2050.
 27. Li Y, Zhao K, Hu Y, Yang F, Li P, Liu Y. MicroRNA-142-3p alleviated high salt-induced cardiac fibrosis via downregulating optineurin-mediated mitophagy. *iScience*. 2024;27(5): 109764.