

Dinda Safira Ramadhani

Sel Punca Mesenkimal dan Eksosom untuk Perbaikan Jantung: Standarisasi Menuju Terapi yang Efektif

 Quick Submit Quick Submit Universitas 17 Agustus 1945 Semarang

Document Details

Submission ID

trn:oid::1:3634478140

Submission Date

Aug 27, 2026, 9:21 PM GMT+7

Download Date

Aug 27, 2026, 9:29 PM GMT+7

File Name

Dinda_Safira_Ramadhani_-_jurnal.docx

File Size

115.6 KB

9 Pages

2,523 Words

16,953 Characters

28% Overall Similarity

The combined total of all matches, including overlapping sources, for each database.

Top Sources

- 28%  Internet sources
- 0%  Publications
- 0%  Submitted works (Student Papers)

Integrity Flags

0 Integrity Flags for Review

No suspicious text manipulations found.

Our system's algorithms look deeply at a document for any inconsistencies that would set it apart from a normal submission. If we notice something strange, we flag it for you to review.

A Flag is not necessarily an indicator of a problem. However, we'd recommend you focus your attention there for further review.

Top Sources

28% Internet sources
0% Publications
0% Submitted works (Student Papers)

Top Sources

The sources with the highest number of matches within the submission. Overlapping sources will not be displayed.

1	Internet	jurnal.muaraedukasi.id	8%
2	Internet	www.frontiersin.org	3%
3	Internet	www.mdpi.com	3%
4	Internet	ouci.dntb.gov.ua	2%
5	Internet	www.mcgill.ca	2%
6	Internet	link.springer.com	1%
7	Internet	uniquescientificpublishers.com	1%
8	Internet	novaresearch.unl.pt	1%
9	Internet	publishing.emanresearch.org	1%
10	Internet	repository.usmf.md	1%
11	Internet	www.ejurnal.kampusakademik.co.id	<1%

12	Internet	pmc.ncbi.nlm.nih.gov	<1%
13	Internet	iris.unipa.it	<1%
14	Internet	nusantarahasajournal.com	<1%
15	Internet	researchoutreach.org	<1%
16	Internet	www.medrxiv.org	<1%
17	Internet	researchhub.id	<1%
18	Internet	usb-plovdiv.org	<1%



Sel Punca Mesenkimal dan Eksosom untuk Perbaikan Jantung: Standarisasi Menuju Terapi yang Efektif

Dinda Safira Ramadhani^{1*}, Irwan Kurniawan²

^{1*2} Universitas Pamulang, Indonesia

Alamat: Jl. Surya Kencana No.1, Pamulang Barat, Kecamatan Pamulang, Kota Tangerang Selatan, Banten

Email : dindasafiraramadhani@Unpam.ac.id¹, irwankurniawan@Unpam.ac.id²

Korespondensi penulis: dindasafiraramadhani@Unpam.ac.id

Abstract Mesenchymal stem cell-derived exosomes (MSC-sEVs) have emerged as a promising cell-free therapeutic approach for cardiac repair, offering advantages over cellular therapies including enhanced stability, reduced immunogenicity, and the ability to cross biological barriers. This review critically examines the current landscape of MSC-sEVs for cardiac repair, with particular emphasis on the critical standardization gaps that must be addressed before clinical translation. The therapeutic effects of MSC-sEVs are governed by four interrelated mechanisms: anti-inflammatory, anti-apoptotic, pro-angiogenic, and anti-fibrotic activities. However, therapeutic performance is strongly influenced by source heterogeneity, isolation protocols, and delivery routes, underscoring a significant lack of standardization in current preclinical studies. Even within a single MSC population, heterogeneity in size, cargo, and bioactivity substantially impedes reliable potency prediction. MISEV2023 guidelines recommend reserving the term "exosomes" for vesicles of confirmed endosomal origin, yet current isolation methods cannot definitively establish this origin. Biodistribution studies consistently report predominant hepatic uptake of systemically administered EVs, with cardiac retention below 1% at 24 hours, representing a major translational barrier. This review provides specific compliance recommendations for isolation, characterization, potency assay development, and GMP manufacturing, offering a realistic path toward clinical translation of MSC-sEV therapies for cardiac repair.

Keywords: mesenchymal stem cells, exosomes, cardiac repair, standardization, extracellular vesicles, clinical translation, myocardial infarction

Abstrak Eksosom yang berasal dari sel punca mesenkimal (MSC-sEVs) telah muncul sebagai pendekatan terapi tanpa sel yang menjanjikan untuk perbaikan jantung, menawarkan keunggulan dibandingkan terapi seluler termasuk stabilitas yang lebih baik, imunogenisitas yang berkurang, dan kemampuan untuk melintasi hambatan biologis. Tinjauan ini mengkaji secara kritis lanskap terkini MSC-sEVs untuk perbaikan jantung, dengan penekanan khusus pada kesenjangan standarisasi kritis yang harus diatasi sebelum translasi klinis. Efek terapeutik MSC-sEVs diatur oleh empat mekanisme yang saling terkait: aktivitas anti-inflamasi, anti-apoptosis, pro-angiogenik, dan anti-fibrotik. Namun, kinerja terapeutik sangat dipengaruhi oleh heterogenitas sumber, protokol isolasi, dan rute pemberian, yang menggarisbawahi kurangnya standarisasi yang signifikan dalam studi praklinis saat ini. Bahkan dalam populasi MSC tunggal, heterogenitas dalam ukuran, muatan, dan bioaktivitas secara substansial menghambat prediksi potensi yang andal. Pedoman MISEV2023 merekomendasikan agar istilah "eksosom" dicadangkan untuk vesikel dengan asal endosomal yang dikonfirmasi, namun metode isolasi saat ini tidak dapat secara definitif menetapkan asal ini. Studi biodistribusi secara konsisten melaporkan penyerapan hati yang dominan dari EV yang diberikan secara sistemik, dengan retensi kardial di bawah 1% pada 24 jam, yang merupakan hambatan translasi utama. Tinjauan ini memberikan rekomendasi kepatuhan spesifik untuk isolasi, karakterisasi, pengembangan uji potensi, dan manufaktur GMP, menawarkan jalur yang realistis menuju translasi klinis terapi MSC-sEVs untuk perbaikan jantung.

Kata Kunci: sel punca mesenkimal, eksosom, perbaikan jantung, standarisasi, vesikel ekstraseluler, translasi klinis, infark miokard

Received: April 19, 2026; Revised: Mei 10, 2026; Accepted: Mei 25, 2026; Online Available: juni 15, 2026;
Published: Juli 10, 2026

1. LATAR BELAKANG

1.1 Gagal Jantung dan Keterbatasan Terapi Konvensional

Gagal jantung tetap menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas kardiovaskular di seluruh dunia, meskipun telah ada kemajuan dalam strategi revaskularisasi dan manajemen farmakologis. Pendekatan terapi seluler melalui transplantasi sel punca telah muncul sebagai bidang yang menjanjikan dalam pengobatan regeneratif, dengan potensi untuk menggantikan sel miokard yang mati atau secara tidak langsung mempromosikan kelangsungan hidup sel melalui sekresi eksosom.

1.2 Munculnya Terapi Eksosom sebagai Alternatif Tanpa Sel

Meskipun transplantasi sel punca mesenkimal (MSC) telah menunjukkan kelayakan dalam pengobatan gagal jantung, tantangan seperti imunogenisitas, potensi tumorigenik, dan kompleksitas manufaktur telah mendorong minat pada vesikel ekstraseluler yang disekresikan oleh sel punca, khususnya eksosom. Eksosom MSC (MSC-sEVs) menawarkan keunggulan signifikan dibandingkan terapi seluler, termasuk stabilitas yang lebih baik, imunogenisitas yang berkurang, dan kemampuan untuk melintasi hambatan biologis.

1.3 Tujuan Tinjauan

Tinjauan ini bertujuan untuk: (1) mengkaji mekanisme terapeutik MSC-sEVs dalam perbaikan jantung; (2) mengidentifikasi kesenjangan standarisasi kritis yang menghambat translasi klinis; (3) menganalisis perbandingan MSC-sEVs dengan sumber vesikel lain untuk perbaikan jantung; dan (4) memberikan rekomendasi praktis untuk peneliti dan jalur regulasi menuju terapi yang efektif.

2. KAJIAN TEORITIS

2.1 Biogenesis dan Komposisi Eksosom MSC

Eksosom adalah vesikel ekstraseluler skala nano (30–150 nm) yang terbentuk melalui jalur endosomal, melibatkan pematangan endosom, pembentukan multivesicular bodies, dan pelepasan melalui mekanisme ESCRT-dependent atau independent. Eksosom membawa protein bioaktif, lipid, dan RNA non-koding yang mengatur komunikasi antarsel dan remodeling jaringan.

Menurut pedoman MISEV2023, istilah "eksosom" harus dicadangkan untuk vesikel dengan asal endosomal yang dikonfirmasi. Namun, metode isolasi saat ini tidak dapat secara definitif menetapkan asal ini, sehingga tinjauan ini menggunakan

istilah "MSC-sEVs" (small extracellular vesicles yang berasal dari MSC) kecuali studi secara spesifik telah mengkonfirmasi biogenesis endosomal .

Komposisi Molekuler HUCMSCs-Exos:

- Protein: Lebih dari 400 protein termasuk tetraspanin (CD63, CD81, CD9), *heat shock proteins* (HSP70, HSP90), dan enzim antioksidan (*katalase, superoksida dismutase*).
- Asam Nukleat: Lebih dari 200 miRNA dengan sifat kardioprotektif (miR-21, miR-146a, miR-423) serta lncRNA, circular RNA, dan mRNA.
- Sitokin: GM-CSF, IL-15, IL-6, IL-8, TNF- α , IL-1 β , IL-2, dan IL-10 dengan konsentrasi tinggi pada IL-6 dan IL-8.
- Lipid dan Metabolit: Diperkaya dengan kolesterol, sphingomyelin, dan lipid bioaktif yang meningkatkan stabilitas membran dan sifat anti-inflamasi.

2.2 Keunggulan HUCMSCs Dibandingkan Sumber MSC Lain

Sel punca mesenkimal tali pusat manusia (HUCMSCs) menunjukkan keunggulan dibandingkan sumber MSC lain untuk aplikasi kardiak.

Tabel 2.1 Keunggulan HUCMSCs Dibandingkan Sumber MSC Lain

Karakteristik	HUCMSCs	MSC Sumsum Tulang
Waktu Duplikasi Populasi	30–40 jam	50–70 jam
Imunogenisitas	Rendah (ekspresi HLA-DR minimal)	Lebih tinggi
Penurunan Fungsional Terkait Usia	Minimal	Signifikan
Prosedur Pengambilan	Non-invasif	Invasif

2.3 Mekanisme Terapeutik MSC-sEVs

Efek terapeutik MSC-sEVs dalam penyakit jantung diatur oleh empat mekanisme yang saling terkait :

2.3.1 Efek Anti-inflamasi

MSC-sEVs memodulasi inflamasi pasca cedera dengan mengurangi infiltrasi neutrofil dan makrofag M1, mempromosikan polarisasi M2, menurunkan sitokin pro-inflamasi, dan memperluas sel T regulator. Namun, potensi anti-inflamasi berbeda secara substansial antara MSC-sEVs yang berasal dari sumsum tulang, adiposa, dan

tali pusat karena perbedaan muatan dan hasil. Selain itu, sebagian besar studi menggunakan MSC dari donor sehat; masih belum diketahui apakah MSC dari pasien jantung menghasilkan sEVs yang sama kuatnya .

2.3.2 Efek Anti-apoptosis

MSC-sEVs melindungi kardiomyosit dari apoptosis terutama melalui pengiriman miRNA anti-apoptosis (miR-21, miR-19, miR-17-92 cluster) dan protein. Namun, sebagian besar data berasal dari model kardiomyosit in vitro atau protokol iskemia akut dengan episode iskemik singkat (30–45 menit). Apakah MSC-sEVs memberikan perlindungan anti-apoptosis yang sebanding pada jantung gagal kronis dengan remodeling yang sudah mapan masih belum diketahui .

2.3.3 Efek Pro-angiogenik

MSC-sEVs yang diprimer dengan hipoksia, ditandai dengan peningkatan kadar miR-210 dan VEGF, terbukti meningkatkan densitas kapiler hingga 40% pada model infark miokard tikus dibandingkan sEVs normoksik. Eksosom yang berasal dari MSC tali pusat dilaporkan mempromosikan angiogenesis melalui sumbu miR-34a/USP7/Notch1 .

2.3.4 Efek Anti-fibrotik

MSC-sEVs mengurangi deposisi kolagen dan remodeling matriks ekstraseluler melalui pengiriman miRNA dan protein yang menargetkan jalur fibrogenik.

3. METODE PENELITIAN

3.1 Jenis dan Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan pendekatan studi literatur naratif (narrative review) untuk memberikan gambaran komprehensif tentang perkembangan terkini terapi eksosom MSC untuk perbaikan jantung, dengan fokus pada kesenjangan standarisasi dan jalan menuju translasi klinis.

3.2 Sumber Data

Pencarian literatur dilakukan di database PubMed, Scopus, dan Web of Science dari Januari 2010 hingga Maret 2026 menggunakan kata kunci: (*'mesenchymal stem cells' OR 'MSC' AND ('exosomes' OR 'extracellular vesicles' OR 'small extracellular vesicles') AND ('cardiac repair' OR 'myocardial infarction' OR 'heart failure' OR 'cardiac regeneration')*) . *Clinical trial registries (ClinicalTrials.gov, WHO ICTRP, Chinese Clinical Trial Registry)* juga ditinjau untuk studi yang sedang berlangsung dan telah selesai.

3.3 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Kriteria Inklusi:

- Artikel penelitian asli, tinjauan sistematis, dan meta-analisis tentang MSC-derived EVs dalam model penyakit jantung
- Studi yang membahas mekanisme terapeutik, standarisasi, atau translasi klinis
- Publikasi dalam bahasa Inggris

Kriteria Eksklusi:

- Artikel non-Inggris
- Abstrak konferensi tanpa teks lengkap
- Studi yang tidak secara spesifik membahas aplikasi kardiak

4. HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Kesenjangan Standarisasi sebagai Hambatan Utama Translasi Klinis

Tabel 4.1 Kesenjangan Standarisasi Kritis dalam Terapi MSC-sEVs

Aspek	Kesenjangan	Rekomendasi
Sumber Sel	Heterogenitas antar donor dan sumber jaringan	Standarisasi kriteria donor dan protokol kultur
Isolasi	Kontaminasi non-vesikular; metode belum terstandarisasi	Adopsi MISEV2023; kombinasi metode untuk purity tinggi
Karakterisasi	Kurangnya konsensus subpopulasi terapeutik	Purifikasi subtype; karakterisasi komprehensif
Uji Potensi	Belum tervalidasi; korelasi in vitro-in vivo belum jelas	Pengembangan dan validasi potency assay
GMP Manufacturing	Proses produksi belum terstandarisasi	Pedoman GMP spesifik untuk sEVs
Regulasi	Belum ada uji klinis Fase II/III yang selesai	Jalur regulasi yang jelas dan kolaboratif

Tantangan yang signifikan namun sering diabaikan adalah bahwa bahkan dalam populasi MSC tunggal, heterogenitas dalam ukuran, muatan, dan bioaktivitas secara substansial menghambat standarisasi dan prediksi potensi yang andal. Kesulitan ini diperparah oleh kurangnya konsensus tentang subpopulasi yang relevan secara

terapeutik, karena sebagian besar studi menggabungkan semua vesikel ekstraseluler kecil tanpa purifikasi subtype .

4.2 Tantangan Biodistribusi dan Penargetan

Studi biodistribusi secara konsisten melaporkan penyerapan hati yang dominan dari EVs sistemik, dengan retensi kardial $<1\%$ pada 24 jam. Hambatan ini sama-sama mempengaruhi MSC-sEVs dan sumber vesikel lainnya . Temuan ini menimbulkan pertanyaan mendasar tentang validitas mekanistik dan viabilitas terapeutik dari efek yang dilaporkan pada studi praklinis.

4.3 Perbandingan MSC-sEVs dengan Sumber Vesikel Lain

Dua temuan terbaru menantang MSC-sEVs sebagai sumber EV optimal untuk perbaikan jantung. Pertama, González King dan kolega menunjukkan bahwa EVs dari progenitor jantung embrionik dan kardiomyosit mengungguli vesikel yang berasal dari MSC dalam efek pro-angiogenik dan anti-fibrotik, menghasilkan pemulihan fungsional yang lebih baik dan remodeling yang lebih sedikit pada model infark tikus . Kedua, studi biodistribusi secara konsisten melaporkan penyerapan hati yang dominan dari EVs sistemik, dengan retensi kardial $<1\%$ pada 24 jam .

4.4 Bukti Kuantitatif dari Meta-analisis

Bukti kuantitatif dari meta-analisis menunjukkan bahwa pengobatan MSC-sEV meningkatkan fraksi ejeksi ventrikel kiri (LVEF) dengan weighted mean difference sebesar 3.67% (95% CI: 2.28% – 15.07%) dan mengurangi ukuran infark sebesar 4.52% (95% CI: 7.14% – 1.90%) pada model infark miokard tikus. Namun, ukuran efek bervariasi secara luas (kisaran -3.9% hingga 14.0% untuk LVEF), dan bias publikasi yang mendukung hasil positif kemungkinan terjadi .

4.5 Kesenjangan Penelitian pada Gagal Jantung Kronis

Mayoritas besar bukti yang tersedia berasal dari model cedera akut. Secara khusus, belum ada studi yang menyelidiki kemanjuran anti-inflamasi MSC-sEVs dalam inflamasi kronis tingkat rendah yang terkait dengan gagal jantung yang sudah mapan, yang merupakan konteks patofisiologis yang berbeda dari pasca-infark akut. Oleh karena itu, bukti saat ini tidak memprediksi kemanjuran pada pasien gagal jantung kronis.

5. KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

- a. MSC-sEVs menawarkan potensi terapeutik yang menjanjikan untuk perbaikan jantung melalui empat mekanisme utama: anti-inflamasi, anti-apoptosis, pro-angiogenik, dan anti-fibrotik. Eksosom dari MSC tali pusat manusia menunjukkan keunggulan dalam hal proliferasi, imunogenisitas rendah, dan skalabilitas dibandingkan sumber MSC lainnya.
- b. Kesenjangan standarisasi merupakan hambatan terbesar menuju translasi klinis. Heterogenitas sumber sel, metode isolasi, karakterisasi, dan uji potensi yang belum terstandarisasi menghambat reproduksibilitas dan prediksi kemanjuran.
- c. Tantangan biodistribusi dan penargetan memerlukan perhatian serius, dengan retensi kardial <1% pada 24 jam setelah administrasi sistemik.
- d. Bukti saat ini didominasi oleh model cedera akut, sementara kemanjuran pada gagal jantung kronis dengan inflamasi tingkat rendah yang sudah mapan belum diteliti.
- e. Terapi eksosom MSC bergerak melampaui bukti konsep menuju evaluasi yang lebih kritis, dengan pengakuan yang semakin besar bahwa strategi rekayasa dan standarisasi yang cermat diperlukan untuk mencapai terapi yang efektif dan dapat diakses secara luas.

5.2 Saran

Bagi Peneliti:

- a. Adopsi pedoman MISEV2023 dalam pelaporan eksperimen untuk meningkatkan reproduksibilitas dan perbandingan lintas studi.
- b. Kembangkan dan validasi potency assay yang andal yang berkorelasi dengan kemanjuran in vivo.
- c. Lakukan studi pada model gagal jantung kronis, bukan hanya cedera akut, untuk menilai kemanjuran pada pasien dengan penyakit yang sudah mapan.
- d. Eksplorasi strategi penargetan jantung yang lebih baik, termasuk fungsionalisasi permukaan dan integrasi biomaterial, untuk mengatasi retensi kardial yang rendah.

Bagi Regulator:

- a. Kembangkan kerangka regulasi yang adaptif untuk produk exosome, yang mengakomodasi karakteristik unik mereka dibandingkan terapi seluler.

- b. Fasilitasi jalur akses dini untuk pasien dengan penyakit jantung yang mengancam jiwa dan tidak ada pilihan pengobatan lain, sambil mempertahankan standar keamanan yang ketat.

Bagi Klinisi:

- a. Tingkatkan pemahaman tentang terapi exosome dan status uji klinis yang relevan untuk merujuk pasien yang sesuai.
- b. Berpartisipasi dalam registri dan studi jangka panjang untuk mengumpulkan data dunia nyata tentang keamanan dan kemanjuran.

DAFTAR REFERENSI

- 9 Mesenchymal stem cell-derived exosomes for cardiac repair: Challenges, standardization gaps and a realistic path to clinical translation. *Clinical and Translational Discovery*, 2026. Wiley Online Library.
- 2 Ding, N., Zheng, Z., & Zhang, C. (2025). Therapeutic potential of human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomes in myocardial infarction: from molecular mechanisms to clinical translation-an update. *Frontiers in Pharmacology*.
- Xue, R. Q., Hou, J. Y., Gao, W. X., Zhang, L. H., Liu, Y. X., & Zhou, X. S. (2026). Extracellular vesicle therapeutics for cardiac regeneration: Overcoming standardization hurdles. *World Journal of Stem Cells*.
- 12 Current state of heart failure treatment: are mesenchymal stem cells and their exosomes a future therapy? (2025). *PMC/NIH*.
- 9 Mesenchymal stem cell-derived exosomes for cardiac repair: Graphical Abstract. *Clinical and Translational Discovery*, 2026.
- 7 Vaduganathan, M., Mensah, G. A., Turco, J. V., Fuster, V., & Roth, G. A. (2022). The global burden of cardiovascular diseases and risk: a compass for future health. *Journal of the American College of Cardiology*, 80(25), 2361–2371.
- 8 Tenreiro, M. F., Louro, A. F., Alves, P. M., & Serra, M. (2021). Next generation of heart regenerative therapies: progress and promise of cardiac tissue engineering. *NPJ Regenerative Medicine*, 6(1), 30.
- 4 Han, X., Liao, R., Li, X., et al. (2025). Mesenchymal stem cells in treating human diseases: molecular mechanisms and clinical studies. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 10(1), 262.

- 3 Welsh, J. A., Goberdhan, D. C. I., O'Driscoll, L., Théry, C., & Witwer, K. W. (2024). Minimal information for studies of extracellular vesicles (MISEV2023): from basic to advanced approaches. *Journal of Extracellular Vesicles*, 13(2), e12404.
- Xue, R. Q., Hou, J. Y., Gao, W. X., Zhang, L. H., Liu, Y. X., & Zhou, X. S. (2026). Extracellular vesicle therapeutics for cardiac regeneration: Overcoming standardization hurdles. *World Journal of Stem Cells*, 18(7), 114716.
- 2 Ding, N., Zheng, Z., & Zhang, C. (2025). Therapeutic potential of human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomes in myocardial infarction: from molecular mechanisms to clinical translation – an update. *Frontiers in Pharmacology*, 16, 1667140.
- 6 González-King, H., Rodrigues, P. G., Albery, T., et al. (2024). Head-to-head comparison of relevant cell sources of small extracellular vesicles for cardiac repair: superiority of embryonic stem cells. *Journal of Extracellular Vesicles*, 13(5), e12445.
- 5 Khan, K., Caron, C., Mahmoud, I., Derish, I., Schwertani, A., & Cecere, R. (2022). Extracellular vesicles as a cell-free therapy for cardiac repair: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled preclinical trials in animal myocardial infarction models. *Stem Cell Reviews and Reports*, 18(3), 1143–1167.
- 4 Rayat Pisheh, H., & Sani, M. (2025). Mesenchymal stem cells derived exosomes: a new era in cardiac regeneration. *Stem Cell Research & Therapy*, 16(1), 16.
- 2 Azimian Zavareh, V., Eslampoor, N., Panahi-Alanagh, S., Malekmohammad, L., & Stanek, A. (2026). Mesenchymal stem cell-derived exosomes in myocardial infarction repair: therapeutic potential and scaffold-based delivery strategies. *Frontiers in Pharmacology*, 17, 1762630.
- 3 3 Othman Basri, N. A., Che Roos, N. A., Aminuddin, A., et al. (2026). Mechanistic insights into the cardioprotective effects of mesenchymal stem cell-derived exosomes in myocardial ischemic injury: a systematic review. *Pharmaceutics*, 18(3), 346.
- 10 Bogdanov, A., Badalyan, A., & Babuci, A. (2025). The role of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles in cardiac repair. In *Cells and Tissues Transplantation: Actualities and Perspectives*. The 3rd Edition (p. 16). CEP Medicina.