e-ISSN: 2964-0849
Vol.5 No.1 November 2026
DOI :https://doi.org/10.59585/bajik

Barongko
Jurnal Ilmu Kesehatan

Peran Wnt/B-Catenin dalam Diferensiasi Osteogenik *Mesenchymal Stem Cells* untuk Regenerasi Tulang

The Role of Wnt/B-Catenin in Osteogenic Differentiation of Mesenchymal Stem Cells for Bone Regeneration

Eddytia Syauqy Ilmani[1*], Meyllen Joltuwu[2], Paulus Scott Djenison Aupe[3], Rionaldo Saragih[4], Lidia Joumilena[5], Auzi Ainul Hasnu[6], Damas Prakoso[7], Hania Putri Tito[8], Arif Rachman[9], Arfiyanti[10], Nadia Permatasari[11], Elitha Sundari Pulungan[12]

[1,2,3,4,5,6,7,8]*Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran Militer, Universitas Pertahanan Republik Indonesia*
[9]*Departemen Biologi Sel dan Biomolekuler, Fakultas Kedokteran, Universitas Pertahanan Republik Indonesia,*
[10]*Departemen Nutrisi, Fakultas Kedokteran, Universitas Pertahanan Republik Indonesia*
[11,12]*Departemen Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Pertahanan Republik Indonesia.*

eddytiasyauqy@gmail.com*

Abstract

Background: Osteogenic differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells (BMSCs) is a critical process in bone tissue engineering, fracture healing, and the repair of bone defects. The Wnt/β-catenin signaling pathway is widely recognized as a master regulator of stem cell fate determination. However, the specific molecular mechanisms, pathway crosstalk, and cell responses under specific pathological conditions remain to be fully elucidated. Methods: Findings were synthesized from studies utilizing various cellular models (such as C3H10T1/2, MC3T3-E1, mBMSCs, and human hBMSCs) alongside molecular, genetic, or pharmacological interventions (including modulation of Tap1, EDA/EDAR/EDARADD, SLAMF8/S100A6, and Polydatin treatment). Osteogenic activity was evaluated by quantifying osteogenic markers (Runx2, Col1a1, OCN, SP7, DLX5), Alkaline Phosphatase (ALP) activity, and matrix mineralization (Alizarin Red S), coupled with protein expression analyses of Wnt/β-catenin, MAPK/ERK, and BMP2 signaling components. Results: The Wnt/β-catenin pathway exhibits complex and context-dependent regulation of osteogenesis: (1) Knockdown of the immune molecule Tap1 enhances osteogenesis via dual activation of the Wnt/β-catenin and ERK1/2 MAPK axes; (2) SLAMF8 and the natural compound Polydatin act as potent osteogenic promoters by activating Wnt/β-catenin signaling (mediated via S100A6 and BMP2 signaling, respectively); (3) Conversely, under specific genetic mutation backgrounds such as anhidrotic ectodermal dysplasia (AED with EDA/EDAR/EDARADD mutations), Wnt/β-catenin activation induces a paradoxical negative feedback that suppresses osteogenic differentiation. Conclusion: The Wnt/β-catenin signaling pathway plays a central yet multifaceted role in regulating BMSC osteogenesis. Targeting novel molecular regulators (Tap1, SLAMF8) and natural agents (Polydatin) provides promising therapeutic strategies for bone regeneration, though clinical application must account for specific genetic backgrounds and cellular microenvironments.

Keywords **:** *Bone marrow mesenchymal stem cells, Osteogenesis, Wnt/β-catenin pathway, Cell differentiation, Bone tissue engineering*

Abstrak

Pendahuluan: Diferensiasi osteogenik sel punca mesenkimal sumsum tulang (*bone marrow-derived mesenchymal stem cells*/BMSCs) merupakan proses krusial dalam rekayasa jaringan tulang, penyembuhan fraktur, dan penyembuhan defek tulang. Jalur sinyal Wnt/β-catenin secara luas diakui sebagai regulator utama dalam menentukan nasib diferensiasi sel punca. Kendati demikian, mekanisme molekuler spesifik, interaksi lintas jalur (*pathway crosstalk*), serta respon molekuler pada kondisi patologis tertentu masih terus dieksplorasi. Metode: Evaluasi dilakukan terhadap temuan dari berbagai studi yang menggunakan berbagai model sel (seperti sel

Author@ This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/

e-ISSN: 2964-0849
Vol.5 No.1 November 2026
DOI :https://doi.org/10.59585/bajik

Barongko
Jurnal Ilmu Kesehatan

C3H10T1/2, MC3T3-E1, mBMSCs, dan hBMSCs manusia) serta perlakuan molekuler, genetik, maupun farmakologis (termasuk modulasi gen Tap1, EDA/EDAR/EDARADD, SLAMF8/S100A6, serta pemberian senyawa Polydatin). Aktivitas osteogenik diukur melalui ekspresi penanda osteogenik (Runx2, Col1a1, OCN, SP7, DLX5), aktivitas *Alkaline Phosphatase* (ALP), dan uji mineralisasi matriks (Alizarin Red S), bersamaan dengan analisis ekspresi protein jalur Wnt/β-catenin, MAPK/ERK, dan BMP2. Hasil: Jalur Wnt/β-catenin menunjukkan regulasi kompleks dan konteks-spesifik terhadap osteogenesis: (1) Peredaman (*knockdown*) molekul imun Tap1 menstimulasi osteogenesis melalui aktivasi sumbu Wnt/β-catenin dan ERK1/2 MAPK; (2) Molekul SLAMF8 dan senyawa Polydatin bekerja sebagai stimulator osteogenesis yang kuat dengan mengaktifkan jalur Wnt/β-catenin (masing-masing melalui perantara S100A6 dan sinyal BMP2); (3) Sebaliknya, pada kondisi mutasi genetik tertentu seperti *anhidrotic ectodermal dysplasia* (AED dengan mutasi EDA/EDAR/EDARADD), aktivasi Wnt/β-catenin justru memberikan efek umpan balik negatif yang menghambat diferensiasi osteogenik. Kesimpulan: Jalur sinyal Wnt/β-catenin memainkan peran sentral namun multifaset dalam regulasi osteogenesis BMSCs. Pemanfaatan regulator molekuler baru (Tap1, SLAMF8) dan agen alami (Polydatin) memberikan peluang terapeutik yang menjanjikan untuk regenerasi tulang, meskipun penerapannya harus mempertimbangkan latar belakang genetik dan kondisi mikrolingkungan sel.

Kata Kunci : Sel punca mesenkimal sumsum tulang, Osteogenesis, Jalur Wnt/β-catenin, Diferensiasi sel, Rekayasa jaringan tulang.

Penulis Korespondensi : Eddytia Syauqy Ilmani

I. PENDAHULUAN

Regenerasi tulang merupakan proses biologis kompleks yang melibatkan interaksi berbagai sel dan jalur pensinyalan molekuler untuk mempertahankan struktur serta fungsi jaringan tulang. Kerusakan tulang akibat trauma, penyakit degeneratif, maupun kondisi patologis tertentu dapat mengganggu proses penyembuhan sehingga memerlukan pendekatan terapi yang efektif. *Bone marrow mesenchymal stem cells* (BMSCs) memiliki potensi dalam regenerasi tulang karena kemampuannya untuk memperbarui diri dan berdiferensiasi menjadi osteoblas. Namun, kemampuan diferensiasi osteogenik BMSCs dapat dipengaruhi oleh kondisi patologis serta perubahan regulasi molekuler (Chen et al., 2019; Wang et al., 2024).

Salah satu jalur pensinyalan yang berperan penting dalam diferensiasi osteogenik BMSCs adalah Wnt/β-catenin. Aktivasi jalur ini melibatkan interaksi ligan Wnt dengan reseptor Frizzled dan koreseptor LRP5/6 yang menyebabkan stabilisasi serta akumulasi β-catenin. Selanjutnya, β-catenin mengalami translokasi ke nukleus dan mengatur ekspresi gen osteogenik, seperti RUNX2, osteocalcin, dan collagen type I, yang berperan dalam pembentukan serta mineralisasi tulang. Oleh karena itu, regulasi jalur Wnt/β-catenin menjadi salah satu mekanisme penting dalam pengembangan terapi regeneratif berbasis sel punca (Chen et al., 2019).

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa aktivasi jalur Wnt/β-catenin berkontribusi terhadap peningkatan diferensiasi osteogenik. Chen et al. (2019) menemukan bahwa polydatin meningkatkan proliferasi dan diferensiasi osteogenik BMSCs melalui aktivasi BMP2-Wnt/β-catenin. Matsushita et al. (2020) menunjukkan bahwa pensinyalan Wnt kanonik berperan dalam perubahan sel stroma sumsum tulang menjadi prekursor osteoblas selama regenerasi tulang. Selain itu, Wang et al. (2024) melaporkan bahwa SLAMF8 meningkatkan osteogenesis melalui jalur S100A6/Wnt/β-catenin, sedangkan Zhou et al. (2025) menemukan bahwa penurunan ekspresi Tap1 meningkatkan diferensiasi osteogenik melalui aktivasi Wnt/β-catenin dan ERK1/2 MAPK.

Meskipun demikian, aktivasi jalur Wnt/β-catenin tidak selalu menghasilkan respons osteogenik yang seragam. Bao et al. (2024) menunjukkan bahwa aktivasi jalur tersebut justru menghambat diferensiasi osteogenik BMSCs pada pasien *anhidrotic ectodermal dysplasia* dengan mutasi EDA/EDAR/EDARADD, berbeda dengan

e-ISSN: 2964-0849
Vol.5 No.1 November 2026
DOI :https://doi.org/10.59585/bajik

Barongko
Jurnal Ilmu Kesehatan

respons pada sel normal. Perbedaan hasil penelitian ini menunjukkan bahwa efek jalur Wnt/β-catenin dapat dipengaruhi oleh kondisi genetik, karakteristik sel, dan mekanisme molekuler lainnya. Selain itu, variasi model penelitian dan intervensi yang digunakan menunjukkan perlunya sintesis bukti secara sistematis untuk memperoleh pemahaman yang lebih komprehensif.

II. METODE

Penelitian ini merupakan penelitian dengan desain *Systematic Literature Review* (SLR), yaitu metode penelitian yang dilakukan melalui proses identifikasi, seleksi, penilaian, dan sintesis secara sistematis terhadap artikel ilmiah yang relevan dengan topik penelitian. Systematic review ini bertujuan untuk menganalisis peran jalur pensinyalan Wnt/β-catenin dalam mengatur proses diferensiasi osteogenik *Mesenchymal Stem Cells* (MSCs), serta mengevaluasi keterkaitannya dengan mekanisme regenerasi tulang. Penyusunan systematic review dilakukan dengan menggunakan kerangka PICO (*Population, Intervention, Comparison, Outcome*) sebagai dasar untuk merumuskan pertanyaan penelitian dan menentukan kriteria kelayakan artikel. Proses seleksi literatur dirancang mengikuti pedoman PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*), yang mencakup empat tahapan utama, yaitu identifikasi (*identification*), penyaringan (*screening*), penilaian kelayakan (*eligibility*), dan inklusi (*inclusion*).

Artikel yang memenuhi kriteria kelayakan selanjutnya dianalisis berdasarkan karakteristik penelitian, jenis MSCs yang digunakan, mekanisme aktivasi atau inhibisi Wnt/β-catenin, indikator diferensiasi osteogenik, serta implikasinya terhadap regenerasi tulang. Hasil penelitian disajikan secara deskriptif dan dianalisis menggunakan pendekatan sintesis naratif karena terdapat kemungkinan perbedaan karakteristik sampel, model penelitian, intervensi, serta metode pengukuran antarpublikasi. Kerangka PICO digunakan untuk membatasi ruang lingkup penelitian dan mempermudah proses identifikasi artikel yang sesuai dengan tujuan systematic review. Dalam penelitian ini, PICO disusun untuk mengevaluasi pengaruh modulasi jalur Wnt/β-catenin terhadap diferensiasi osteogenik MSCs dan potensinya dalam mendukung regenerasi tulang.

Tabel 1. Kerangka PICO Penelitian

Komponen	Definisi dalam penelitian
P (*Population*)	*Mesenchymal Stem Cells* (MSCs), khususnya *Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells* (BMSCs), baik yang berasal dari manusia maupun hewan.
I (*Intervention*)	Aktivasi, inhibisi, atau modulasi jalur pensinyalan Wnt/β-catenin, termasuk intervensi molekuler atau biologis yang memengaruhi jalur tersebut.
C (*Comparison*)	Kelompok kontrol tanpa intervensi, kelompok dengan perlakuan berbeda, atau kondisi dengan aktivitas jalur Wnt/β-catenin yang berbeda.
O (*Outcome*)	Diferensiasi osteogenik MSCs, ekspresi penanda osteogenik, aktivitas *alkaline phosphatase* (ALP), mineralisasi matriks ekstraseluler, serta regenerasi atau penyembuhan tulang.

Berdasarkan kerangka PICO pada Tabel 1, populasi yang menjadi fokus penelitian ini adalah *Mesenchymal Stem Cells* (MSCs), terutama *Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells* (BMSCs), yang memiliki kemampuan untuk berdiferensiasi menjadi osteoblas dan berperan dalam pembentukan jaringan tulang. Sel yang digunakan mencakup MSCs yang berasal dari manusia maupun hewan, baik dalam model penelitian *in vitro* maupun *in vivo*. Intervensi yang dikaji meliputi modulasi jalur pensinyalan Wnt/β-catenin, baik melalui aktivasi

e-ISSN: 2964-0849
Vol.5 No.1 November 2026
DOI :https://doi.org/10.59585/bajik
Barongko
Jurnal Ilmu Kesehatan

maupun inhibisi, menggunakan senyawa tertentu, manipulasi ekspresi gen, aktivator, inhibitor, maupun pendekatan molekuler lainnya yang memengaruhi aktivitas β-catenin. Efek intervensi tersebut dibandingkan dengan kelompok kontrol tanpa modulasi jalur Wnt/β-catenin atau kelompok yang mendapatkan perlakuan berbeda untuk mengevaluasi pengaruhnya terhadap diferensiasi osteogenik MSCs. Luaran penelitian mencakup perubahan ekspresi marker osteogenik, seperti RUNX2, SP7/Osterix, COL1A1, dan osteocalcin (OCN), aktivitas *Alkaline Phosphatase* (ALP), serta mineralisasi matriks ekstraseluler yang dievaluasi melalui pewarnaan *Alizarin Red S* (ARS). Selain itu, penelitian juga mengevaluasi aktivasi β-catenin dan regulasi komponen jalur Wnt, serta pembentukan jaringan tulang dan proses penyembuhan tulang pada model *in vivo*.

Seleksi artikel dilakukan berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan sebelumnya. Kriteria tersebut disusun berdasarkan komponen PICO untuk memastikan bahwa artikel yang dipilih memiliki kesesuaian dengan tujuan penelitian.

Tabel 2. Kriteria Kelayakan Studi Berdasarkan Kerangka PICO

Komponen	Kriteria Inklusi	Kriteria Eksklusi
Population (P)	Penelitian yang menggunakan MSCs, BMSCs, atau sel progenitor mesenkimal yang relevan dengan diferensiasi osteogenik, baik berasal dari manusia maupun hewan.	Penelitian yang tidak melibatkan MSCs atau sel progenitor mesenkimal dan tidak membahas diferensiasi osteogenik.
Intervention (I)	Penelitian yang mengevaluasi aktivasi, inhibisi, atau modulasi jalur Wnt/β-catenin dalam proses diferensiasi osteogenik.	Penelitian yang tidak mengevaluasi keterlibatan jalur Wnt/β-catenin dalam proses osteogenesis.
Comparison (C)	Penelitian yang memiliki kelompok kontrol, kelompok perlakuan, atau perbandingan kondisi aktivitas jalur Wnt/β-catenin.	Penelitian yang tidak memiliki informasi pembanding atau tidak menjelaskan kondisi perlakuan secara memadai.
Outcome (O)	Penelitian yang melaporkan luaran diferensiasi osteogenik, seperti ekspresi RUNX2, SP7, COL1A1, OCN, aktivitas ALP, mineralisasi, atau pembentukan dan regenerasi tulang.	Penelitian yang tidak melaporkan luaran terkait diferensiasi osteogenik maupun regenerasi tulang.

Berdasarkan kriteria kelayakan yang telah ditetapkan, proses identifikasi dan seleksi artikel dilakukan secara sistematis melalui pencarian literatur pada beberapa database ilmiah, yaitu PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar dan ScienceDirect. Strategi pencarian disusun berdasarkan kombinasi kata kunci yang merepresentasikan komponen populasi, intervensi, dan luaran penelitian, meliputi *Mesenchymal Stem Cells*, *Wnt/β-catenin Signaling Pathway*, *Osteogenic Differentiation*, dan *Bone Regeneration*. Dalam proses pencarian, digunakan operator Boolean berupa AND untuk menghubungkan konsep utama yang harus muncul secara bersamaan, OR untuk menggabungkan sinonim atau variasi istilah yang relevan, serta NOT secara selektif untuk mengecualikan istilah yang tidak sesuai dengan ruang lingkup penelitian.

e-ISSN: 2964-0849
Vol.5 No.1 November 2026
DOI :https://doi.org/10.59585/bajik

Barongko
Jurnal Ilmu Kesehatan

Penggunaan kombinasi kata kunci dan operator Boolean tersebut bertujuan untuk memperoleh hasil pencarian yang relevan dan memperluas cakupan identifikasi literatur. Selanjutnya, artikel yang diperoleh akan melalui tahapan identifikasi, penghapusan duplikasi, penyaringan berdasarkan judul dan abstrak, serta penilaian kelayakan berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditentukan. Artikel yang memenuhi seluruh kriteria akan dimasukkan ke dalam analisis akhir untuk mengevaluasi peran jalur pensinyalan Wnt/β-catenin dalam diferensiasi osteogenik *Mesenchymal Stem Cells* serta implikasinya terhadap regenerasi tulang.

III. HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Hasil

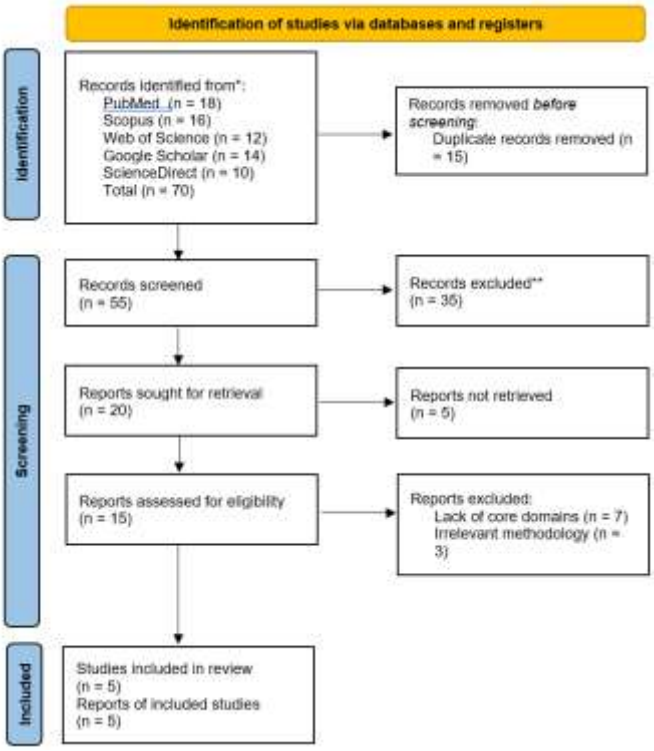
Berdasarkan strategi pencarian literatur yang dilakukan pada lima database ilmiah, diperoleh sebanyak 70 artikel yang berpotensi relevan dengan topik penelitian. Selanjutnya, dilakukan penghapusan 15 artikel duplikat sehingga tersisa 55 artikel untuk proses penyaringan berdasarkan judul dan abstrak. Pada tahap tersebut, sebanyak 35 artikel dikeluarkan karena tidak memenuhi kesesuaian dengan fokus penelitian. Sebanyak 20 artikel kemudian dievaluasi melalui pemeriksaan naskah lengkap (*full-text assessment*), dengan 15 artikel dikeluarkan karena tidak memenuhi kriteria kelayakan berdasarkan kerangka PICO. Dengan demikian, diperoleh 5 artikel yang memenuhi kriteria inklusi dan digunakan sebagai sumber utama dalam sintesis sistematis penelitian.

Tabel 3. Hasil Pencarian

No.	Database	*Keywords* dan *Boolean Operators*	Jumlah Artikel
1.	PubMed	MSCs AND Wnt/β-Catenin AND *Osteogenic Differentiation*	18
2.	Scopus	*Mesenchymal Stem Cells* AND *Wnt Signaling* AND Osteogenesis	16
3.	Web of Science	BMSCs AND *β-Catenin Signaling* AND *Bone Regeneration*	12
4.	Google Scholar	*Mesenchymal Stem Cells* AND Wnt/β-Catenin AND *Osteogenic Differentiation*	14
5.	ScienceDirect	Wnt/β-Catenin Pathway AND *Osteogenic Differentiation* AND MSCs	10
	Total		**70**

e-ISSN: 2964-0849
Vol.5 No.1 November 2026
DOI :https://doi.org/10.59585/bajik

Barongko
Jurnal Ilmu Kesehatan



Gambar 1. Hasil Seleksi Literatur Berdasarkan PRISMA

Sintesis naratif ini menggunakan lima artikel penelitian primer yang disediakan penulis, diterbitkan pada 2019–2025. Dua artikel meneliti sel mesenkimal yang berasal dari manusia, yaitu kultur human bone marrow mesenchymal stem cells (hBMSCs) dan BMSCs mandibula dari seorang pasien anhidrotic ectodermal dysplasia (AED) yang dibandingkan dengan donor tanpa AED (Chen et al., 2019; Bao et al., 2024). Tiga artikel lainnya menggunakan model murin, berupa lini sel mesenkimal dan praosteoblas, mBMSCs yang dimodifikasi, serta penelusuran garis keturunan sel stroma sumsum tulang secara in vivo (Matsushita et al., 2020; Wang et al., 2024; Zhou et al., 2025).

Empat studi melaporkan luaran diferensiasi osteogenik pada kultur sel, sedangkan dua studi sekaligus mengevaluasi regenerasi tulang secara in vivo pada tikus, yakni model fraktur femur dan cedera kortikal tulang (Wang et al., 2024; Matsushita et al., 2020). Variasi model, jenis manipulasi pensinyalan, serta luaran pengukuran menjadikan sintesis naratif lebih sesuai daripada penggabungan ukuran efek secara kuantitatif. Jumlah lima studi merujuk pada berkas yang diberikan untuk penulisan ini, bukan hasil penelusuran dan seleksi database yang telah diverifikasi melalui bagan PRISMA.

Tabel 4. Karakteristik dan temuan utama lima penelitian primer

Peneliti; model	Intervensi dan pembanding	Hasil utama yang dilaporkan	Keterkaitan dan batasan
Chen et al. (2019) Kultur hBMSCs komersial; in vitro	Polydatin (0, 10, 30, 100 µM); uji mekanistik dengan DKK1 (inhibitor Wnt) dan Noggin (antagonis BMP).	Polydatin 30 µM meningkatkan ALP, nodul mineralisasi, RUNX2, OCN, BMP2, dan translokasi β-catenin ke nukleus. DKK1 dan Noggin melemahkan efek osteogenik; DKK1 tidak menurunkan ekspresi BMP2 akibat polydatin.	Mendukung mekanisme BMP2 → Wnt/β-catenin pada kultur hBMSCs; belum menilai penyembuhan tulang atau respons klinis.

e-ISSN: 2964-0849
Vol.5 No.1 November 2026
DOI :https://doi.org/10.59585/bajik

Barongko
Jurnal Ilmu Kesehatan

Matsushita et al. (2020) Tikus Cxcl12-creER+ BMSCs; lineage tracing, single-cell RNA-seq dan cedera kortikal	Penghapusan kondisional β-catenin (Ctnnb) pada subpopulasi Cxcl12-creER+ dibanding kontrol pada model cedera tulang.	Sel stroma CXCL12+ yang relatif dorman beralih menjadi prekursor osteoblas saat cedera; hilangnya β-catenin mengurangi volume tulang, densitas mineral tulang, dan sel ALP+ di area regenerasi.	Bukti fungsional in vivo tentang kebutuhan β-catenin pada subpopulasi tertentu; mekanisme tidak dapat digeneralisasi kepada seluruh MSC.
Bao et al. (2024) BMSCs mandibula manusia: 1 pasien AED vs 3 donor pembanding	Aktivator Wnt CHIR-99021 dan inhibitor XAV-939 dalam medium induksi osteogenik.	Pada donor tanpa AED, CHIR-99021 meningkatkan RUNX2 dan mineralisasi. Pada sel dari pasien AED dengan varian EDA/EDAR/EDARADD, CHIR-99021 menurunkan pembentukan nodul; XAV-939 menunjukkan respons yang berlawanan dalam uraian hasil.	Menunjukkan ketergantungan efek Wnt pada konteks genetik. Generalisasi sangat terbatas oleh satu pasien AED dan ketidakkonsistenan sebagian pelaporan gambar.
Wang et al. (2024) mBMSCs dan model fraktur femur tikus	Knockdown/overekspresi SLAMF8; penghambatan Wnt oleh DKK1; knockdown S100A6; injeksi mBMSCs pada area fraktur.	Overekspresi SLAMF8 meningkatkan β-catenin aktif, RUNX2, SP7, COL1A1, ALP, mineralisasi, sekaligus menekan adipogenesis; DKK1/S100A6 knockdown melemahkan efek. Pada tikus, parameter micro-CT dan pembentukan kalus membaik.	Menyatukan jalur S100A6/Wnt dengan penyembuhan tulang in vivo; hubungan langsung molekuler SLAMF8–S100A6 belum tuntas.
Zhou et al. (2025) Lini C3H10T1/2 dan MC3T3-E1 murin; in vitro	Tap1 knockdown (shRNA) dibanding kontrol; verifikasi dengan overekspresi Tap1.	Penurunan Tap1 meningkatkan ALP, mineralisasi, RUNX2/COL1A1/OCN dan penanda aktivasi Wnt/β-catenin serta ERK1/2 MAPK; overekspresi Tap1 menunjukkan arah sebaliknya.	Menunjukkan keterlibatan dua jalur, tetapi belum diuji dengan inhibitor jalur spesifik dan tidak mencakup model fraktur in vivo.

Pada hBMSCs, Chen et al. (2019) menemukan bahwa polydatin 30 μM memberi respons osteogenik paling menonjol di antara konsentrasi yang diuji. Respons tersebut terlihat melalui peningkatan aktivitas ALP, pewarnaan Alizarin Red S, serta ekspresi RUNX2, DLX5, osteopontin, kolagen tipe I, OCN, dan BMP2. Peningkatan β-catenin serta translokasinya ke nukleus mendukung keterlibatan jalur Wnt kanonik. Hambatan oleh DKK1 dan Noggin memperkuat hubungan mekanistik, sedangkan tidak terhambatnya peningkatan BMP2 oleh DKK1 menunjukkan bahwa, dalam model ini, aktivasi BMP2 kemungkinan berada di hulu Wnt/β-catenin.

Pada kultur mBMSCs, Wang et al. (2024) melaporkan bahwa overekspresi SLAMF8 meningkatkan β-catenin aktif (non-terfosforilasi), ekspresi RUNX2, SP7, dan COL1A1, aktivitas ALP, serta deposisi kalsium. Sebaliknya, penurunan SLAMF8 menekan osteogenesis dan meningkatkan penanda adipogenesis seperti PPARγ dan C/EBPα. Penghambatan oleh DKK1 (500 ng/mL) serta knockdown S100A6 mengurangi efek pro-osteogenik overekspresi SLAMF8, sehingga mendukung peran poros SLAMF8–S100A6–Wnt/β-catenin pada model tersebut.

Zhou et al. (2025) mendapatkan pola yang searah setelah Tap1 diturunkan pada lini C3H10T1/2 dan MC3T3-E1. Knockdown Tap1 meningkatkan ALP, mineralisasi, dan ekspresi penanda osteogenik, bersamaan dengan peningkatan β-catenin, p-GSK-3β, serta p-ERK1/2. Overekspresi Tap1 membalikkan perubahan tersebut. Namun, karena jalur Wnt dan ERK1/2 tidak diblokir secara selektif pada eksperimen penyelamatan (rescue), temuan ini lebih tepat dibaca sebagai bukti keterlibatan paralel kedua jalur, belum pembuktian bahwa Wnt sendiri merupakan mediator tunggal efek Tap1.

Temuan Bao et al. (2024) memperlihatkan bahwa respons jalur Wnt tidak selalu seragam. Aktivasi menggunakan CHIR-99021 meningkatkan RUNX2 dan mineralisasi pada BMSCs mandibula donor tanpa AED, tetapi menurunkan pembentukan nodul mineralisasi pada kultur dari seorang pasien AED dengan varian EDA/EDAR/EDARADD. Uraian hasil melaporkan peningkatan osteogenesis oleh XAV-939 pada kultur AED. Meski demikian, terdapat ketidaksesuaian redaksional antara uraian hasil dan sebagian keterangan Gambar 5, serta perbedaan antara hasil RUNX2 mRNA dan protein pada kelompok AED; oleh karena itu, arah dan besarnya efek tersebut perlu dibaca secara hati-hati, tanpa menarik kesimpulan umum untuk seluruh pasien AED.

e-ISSN: 2964-0849
Vol.5 No.1 November 2026
DOI :https://doi.org/10.59585/bajik

Barongko
Jurnal Ilmu Kesehatan

Dua penelitian menghubungkan perubahan pensinyalan pada sel stroma atau MSCs dengan regenerasi tulang aktual pada hewan. Wang et al. (2024) menginjeksikan mBMSCs dengan overekspresi SLAMF8 pada lokasi fraktur femur tikus. Dibandingkan kelompok kontrol, evaluasi micro-CT menunjukkan peningkatan bone volume (BV), rasio bone volume/tissue volume (BV/TV), dan trabecular thickness (Tb.Th), disertai penurunan trabecular separation (Tb.Sp). Pemeriksaan histologi memperlihatkan kalus tulang baru yang lebih tebal; pewarnaan imunofluoresensi mengidentifikasi peningkatan COL1A1 dan OCN pada area penyembuhan. Pengamatan micro-CT yang dilaporkan menggunakan lima hewan per kelompok.

Dengan pendekatan yang berbeda, Matsushita et al. (2020) menelusuri subpopulasi stroma perisinusoidal CXCL12+ yang relatif tenang pada keadaan fisiologis. Setelah cedera, populasi Cxcl12-creER+ menunjukkan perubahan identitas menuju sel prekursor osteoblas, disertai peningkatan komponen sinyal Wnt kanonik. Penghapusan kondisional β-catenin (Ctnnb) pada populasi tersebut menurunkan volume dan densitas mineral tulang di lokasi cedera kortikal serta mengurangi sel ALP+ pada hari ke-14. Hasil ini memberikan bukti bahwa β-catenin diperlukan bagi mobilisasi kapasitas regeneratif subpopulasi stroma tersebut, meskipun tidak langsung membuktikan manfaat suatu obat pengaktivasi Wnt pada manusia.

2. Pembahasan

Wnt/β-catenin sebagai pengatur komitmen osteogenik MSCs

Jika dibaca bersama, kelima penelitian mendukung peran Wnt/β-catenin sebagai pengatur diferensiasi osteogenik, tetapi tidak mendukung anggapan bahwa peningkatan aktivitas jalur selalu menghasilkan pembentukan tulang yang lebih baik. Pada empat studi, manipulasi yang berkaitan dengan meningkatnya aktivitas Wnt berasosiasi dengan peningkatan penanda osteogenesis atau regenerasi dalam konteks eksperimen masing-masing (Chen et al., 2019; Matsushita et al., 2020; Wang et al., 2024; Zhou et al., 2025). Bao et al. (2024) menunjukkan pengecualian biologis pada sel dari pasien AED. Karena itu, kekuatan sintesis terletak pada penjelasan kondisi yang memungkinkan Wnt mendukung osteogenesis, bukan pada penyederhanaan arah efek menjadi satu kesimpulan universal.

Secara mekanistik, stabilisasi β-catenin memungkinkan protein tersebut berpindah ke nukleus dan memengaruhi ekspresi gen melalui kompleks transkripsi TCF/LEF. Konsistensi peningkatan β-catenin aktif dengan RUNX2, SP7, ALP, COL1A1, dan OCN pada studi Chen, Wang, serta Zhou menggambarkan keterkaitan antara aktivasi jalur dan perjalanan diferensiasi osteoblastik. Akan tetapi, keterkaitan molekuler antarmarker tidak setara dengan bukti bahwa seluruh proses regenerasi hanya ditentukan oleh jalur tersebut. Bukti yang lebih kuat muncul ketika manipulasi β-catenin menyebabkan perubahan fungsional, sebagaimana ditunjukkan oleh penghapusan Ctnnb secara kondisional pada penelitian Matsushita et al. (2020).

Hubungan Wnt/β-catenin dengan BMP2, S100A6, dan ERK1/2

Hasil Chen et al. (2019) menempatkan Wnt/β-catenin dalam jejaring pensinyalan BMP2: polydatin menginduksi BMP2, sedangkan DKK1 menghambat beberapa luaran Wnt dan osteogenesis tanpa menekan ekspresi BMP2 yang dipicu polydatin. Temuan ini sesuai dengan hipotesis BMP2 berada di hulu aktivasi Wnt pada model hBMSCs tersebut. Sebaliknya, Wang et al. (2024) memfokuskan analisis pada SLAMF8 dan protein pengikat kalsium S100A6, yang memengaruhi akumulasi β-catenin aktif dan pembagian nasib diferensiasi antara osteogenesis dan adipogenesis. Kedua studi memperlihatkan bahwa Wnt berfungsi sebagai simpul penghubung berbagai sinyal, bukan sakelar tunggal yang berdiri sendiri.

Zhou et al. (2025) menambahkan keterlibatan ERK1/2 MAPK dalam osteogenesis setelah knockdown Tap1. Penanda fosforilasi ERK1/2 dan perubahan β-catenin bergerak searah dengan aktivitas ALP serta mineralisasi. Namun, karena penelitian tersebut tidak melakukan penghambatan selektif Wnt ataupun ERK1/2 pada sel dengan manipulasi Tap1, hubungan sebab-akibat di antara kedua jalur belum dapat dipastikan. Perbedaan tingkat pengujian mekanistik ini perlu menjadi pertimbangan ketika membandingkan kekuatan bukti antarpublikasi.

e-ISSN: 2964-0849
Vol.5 No.1 November 2026
DOI :https://doi.org/10.59585/bajik

Barongko
Jurnal Ilmu Kesehatan

Mengapa respons aktivasi Wnt dapat berlawanan?

Perbedaan paling bermakna muncul antara sel BMSC normal dan BMSC dari pasien AED pada penelitian Bao et al. (2024). Dalam model tersebut, CHIR-99021 meningkatkan mineralisasi pada kelompok pembanding, tetapi menekan pembentukan nodul pada kelompok AED. Peneliti mengidentifikasi varian EDA c.152T>A, EDAR c.1109T>C, dan EDARADD c.27G>A, kemudian mengusulkan bahwa perubahan jejaring sinyal yang terkait keluarga EDA mungkin mengubah respons osteogenik terhadap aktivasi Wnt. Karena hanya satu pasien yang diteliti, hubungan kausal antara masing-masing varian, respons Wnt, dan kegagalan implantasi gigi belum dapat ditegakkan.

Temuan itu perlu ditafsirkan bersama perbedaan asal sel dan fase diferensiasi. BMSCs mandibula mempunyai konteks perkembangan serta lingkungan biologis yang berbeda dari kultur hBMSCs komersial, lini mesenkimal murin, atau sel stroma perisinusoidal tulang panjang. Sementara Chen et al. (2019) mengukur penanda osteogenesis pada hBMSCs yang diinduksi polydatin, Matsushita et al. (2020) menguji fungsi β-catenin pada subpopulasi sel yang diaktifkan oleh cedera. Dengan demikian, perbedaan efek tidak harus menunjukkan kontradiksi langsung; studi-studi tersebut mengintervensi komponen Wnt dalam populasi dan keadaan biologis yang berlainan.

Penanda osteogenik tidak selalu sama dengan regenerasi tulang

Peningkatan RUNX2, SP7, COL1A1, OCN, ALP, atau luas pewarnaan Alizarin Red S merupakan indikator yang relevan untuk diferensiasi osteogenik, tetapi tidak langsung menjamin terbentuknya jaringan tulang dengan kualitas mekanik dan integrasi fungsional yang memadai. Chen et al. (2019), Bao et al. (2024), dan Zhou et al. (2025) terutama menilai proses seluler, sedangkan Wang et al. (2024) dan Matsushita et al. (2020) menyertakan bukti regenerasi in vivo berupa micro-CT, histologi, atau analisis garis keturunan sel. Perbedaan hirarki luaran tersebut membuat studi hewan memberi dukungan fungsional yang lebih dekat kepada regenerasi tulang, walaupun tetap belum menjawab keamanan dan efektivitas pada manusia.

Perlu pula diperhatikan bahwa Matsushita et al. (2020) melaporkan penurunan regenerasi setelah kehilangan β-catenin pada sel Cxcl12-creER+, sementara penghapusan kondisional Sox9 atau Runx2 pada subpopulasi ini tidak menghasilkan perubahan serupa dalam model cedera kortikal yang digunakan. Temuan tersebut tidak meniadakan pentingnya RUNX2 sebagai penanda osteogenesis pada studi lain; sebaliknya, hasil ini mengisyaratkan bahwa kebutuhan regulator transkripsi dapat bergantung pada identitas subpopulasi, fase respons cedera, dan mekanisme kompensasi yang belum sepenuhnya terjelaskan.

Implikasi pengembangan terapi dan keterbatasan bukti

Dari perspektif rekayasa jaringan, hasil kelima studi memberikan beberapa arah pengembangan: senyawa yang memodulasi BMP2-Wnt seperti polydatin, manipulasi regulator SLAMF8/S100A6, penyesuaian ekspresi Tap1, serta penguatan fungsi sel stroma yang direkrut pada lokasi cedera. Namun, efektivitas kultur sel dan tikus tidak dapat langsung disamakan dengan manfaat terapi pada pasien fraktur, defek tulang kritis, atau osteonekrosis. Intervensi yang mengubah jalur Wnt juga perlu dinilai dari aspek dosis, waktu paparan, variasi donor, diferensiasi ke lini sel lain, stabilitas fenotipe, serta keamanan biologis jangka panjang.

Bukti yang tersedia memiliki beberapa keterbatasan. Pertama, lima studi yang dibahas merupakan artikel yang diberikan penulis; proses identifikasi, deduplikasi, dan seleksi sistematis dari database yang tercantum pada metode belum tersedia untuk diverifikasi. Kedua, heterogenitas model dan intervensi menghalangi estimasi efek gabungan yang bermakna. Ketiga, studi Bao et al. (2024) bergantung pada satu pasien AED dan menunjukkan ketidakkonsistenan pelaporan yang perlu diklarifikasi sebelum penarikan kesimpulan kuat. Keempat, studi Zhou et al. (2025) belum menegakkan kontribusi independen Wnt dan ERK1/2 dengan penghambatan spesifik. Kelima, meskipun Wang et al. (2024) dan Matsushita et al. (2020)

e-ISSN: 2964-0849
Vol.5 No.1 November 2026
DOI :https://doi.org/10.59585/bajik

Barongko
Jurnal Ilmu Kesehatan

melaporkan efek in vivo, keduanya tetap menggunakan model hewan; belum ada uji klinis dari kelima artikel ini.

Penelitian selanjutnya sebaiknya menguji aktivasi dan inhibisi Wnt pada jenis MSCs yang terstandar, membandingkan beberapa donor dengan latar genetik berbeda, dan melakukan percobaan rescue yang memisahkan efek Wnt dari BMP2 atau ERK1/2. Studi in vivo juga perlu menilai kualitas biomekanik tulang dan durabilitas regenerasi, tidak terbatas pada mineralisasi atau volume tulang. Untuk meningkatkan validitas systematic review, penelusuran database harus dilaporkan secara transparan, disertai hasil PRISMA, penilaian risiko bias setiap studi, dan alasan eksklusi artikel teks lengkap.

IV. KESIMPULAN

Sintesis naratif terhadap lima penelitian primer menunjukkan bahwa jalur Wnt/β-catenin berperan sentral dalam diferensiasi osteogenik BMSCs, tetapi arah efeknya bergantung pada konteks biologisnya. Aktivasi jalur ini melalui polydatin bersama BMP2 (Chen et al., 2019), overekspresi SLAMF8 melalui S100A6 (Wang et al., 2024), dan penurunan ekspresi Tap1 yang melibatkan ERK1/2 MAPK (Zhou et al., 2025) berasosiasi dengan peningkatan penanda osteogenik, aktivitas ALP, dan mineralisasi matriks. Pada model hewan, β-catenin diperlukan untuk mobilisasi sel stroma sumsum tulang pada regenerasi kortikal (Matsushita et al., 2020), dan mBMSCs dengan overekspresi SLAMF8 memperbaiki penyembuhan fraktur femur tikus (Wang et al., 2024). Sebaliknya, aktivasi Wnt/β-catenin pada BMSCs dari seorang pasien AED dengan varian EDA/EDAR/EDARADD justru menekan pembentukan nodul mineralisasi (Bao et al., 2024), sehingga peningkatan aktivitas jalur tidak dapat dianggap selalu menguntungkan. Seluruh temuan ini bersifat praklinis, berasal dari model yang heterogen, dan sebagian bertumpu pada sampel yang sangat terbatas, sehingga belum dapat diterapkan langsung pada pasien. Penelitian selanjutnya disarankan melaporkan penelusuran database dan penilaian risiko bias secara transparan, melakukan uji rescue yang memisahkan kontribusi Wnt dari BMP2 dan ERK1/2, membandingkan beberapa donor dengan latar genetik berbeda, serta menilai kualitas biomekanik tulang dan keamanan jangka panjang sebelum uji klinis.

DAFTAR PUSTAKA

Bao, D. Y., Yang, Y., Tong, X., & Qin, H. Y. (2024). Activation of Wnt/β-catenin signaling pathway down regulated osteogenic differentiation of bone marrow-derived stem cells in an anhidrotic ectodermal dysplasia patient with EDA/EDAR/EDARADD mutation. *Heliyon, 10*(1), e23057. https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e23057

Chen, X. J., Shen, Y. S., He, M. C., Yang, F., Yang, P., Pang, F. X., He, W., Cao, Y. M., & Wei, Q. S. (2019). Polydatin promotes the osteogenic differentiation of human bone mesenchymal stem cells by activating the BMP2-Wnt/β-catenin signaling pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy, 112*, 108746. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.108746

Matsushita, Y., Nagata, M., Kozloff, K. M., Welch, J. D., Mizuhashi, K., Tokavanich, N., Hallett, S. A., Link, D. C., Nagasawa, T., Ono, W., & Ono, N. (2020). A Wnt-mediated transformation of the bone marrow stromal cell identity orchestrates skeletal regeneration. *Nature Communications, 11*, 332. https://doi.org/10.1038/s41467-019-14029-w

Wang, Y., Hang, K., Wu, X., Ying, L., Wang, Z., Ling, Z., Hu, H., Pan, Z., & Zou, X. (2024). SLAMF8 regulates osteogenesis and adipogenesis of bone marrow mesenchymal stem cells via S100A6/Wnt/β-catenin signaling pathway. *Stem Cell Research & Therapy, 15*, 349. https://doi.org/10.1186/s13287-024-03964-1

Zhou, W., Li, B., Sun, S., Zhang, T., Huang, H., Zhang, T., & Wang, M. (2025). Tap1 knockdown promotes osteogenic differentiation via Wnt/β-catenin and ERK1/2 MAPK axes. *Journal of Radiation Research and Applied Sciences, 18*(3), 101768. https://doi.org/10.1016/j.jrras.2025.101768

Baron, R., & Kneissel, M. (2013). WNT signaling in bone homeostasis and disease: From human mutations to treatments. *Nature Medicine, 19*(2), 179–192. https://doi.org/10.1038/nm.3074

Gaur, T., Lengner, C. J., Hovhannisyan, H., Bhat, R. A., Bodine, P. V. N., Komm, B. S., Javed, A., van Wijnen, A. J., Stein, J. L., Stein, G. S., & Lian, J. B. (2005). Canonical WNT signaling promotes osteogenesis by directly stimulating Runx2 gene expression. *Journal of Biological Chemistry, 280*(39), 33132–33140. https://doi.org/10.1074/jbc.M500608200

Harada, S. I., & Rodan, G. A. (2003). Control of osteoblast function and regulation of bone mass. *Nature, 423*(6937), 349–

355. https://doi.org/10.1038/nature01660

Komori, T. (2019). Regulation of proliferation, differentiation and functions of osteoblasts by Runx2. *International Journal of Molecular Sciences, 20*(7), 1694. https://doi.org/10.3390/ijms20071694

Liu, G., Vijayakumar, S., Grumolato, L., Arroyave, R., Qiao, H., Akiri, G., & Aaronson, S. A. (2009). Canonical Wnts function as potent regulators of osteogenesis by human mesenchymal stem cells. *Journal of Cell Biology, 185*(1), 67–75. https://doi.org/10.1083/jcb.200810137

Regard, J. B., Zhong, Z., Williams, B. O., & Yang, Y. (2012). Wnt signaling in bone development and disease: Making stronger bone with Wnts. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology, 4*(12), a007997. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a007997

Caplan, A. I. (1991). Mesenchymal stem cells. *Journal of Orthopaedic Research, 9*(5), 641–650. https://doi.org/10.1002/jor.1100090504

Dominici, M., Le Blanc, K., Mueller, I., Slaper-Cortenbach, I., Marini, F. C., Krause, D. S., Deans, R. J., Keating, A., Prockop, D. J., & Horwitz, E. M. (2006). Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells: The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy, 8*(4), 315–317. https://doi.org/10.1080/14653240600855905

Pittenger, M. F., Mackay, A. M., Beck, S. C., Jaiswal, R. K., Douglas, R., Mosca, J. D., Moorman, M. A., Simonetti, D. W., Craig, S., & Marshak, D. R. (1999). Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science, 284*(5411), 143–147. https://doi.org/10.1126/science.284.5411.143