



Potensi Secretome Terhadap Peningkatan Growth Factor Pada Regenerasi Jaringan: Sebuah Tinjauan Literatur

Akbar Kurniawan¹, Tjandra Yoga Aditama², Kamal Anas³, Restu Syamsul Hadi⁴

¹Doctoral Program in Biomedical Sciences, Postgraduate School, Universitas YARSI, Jakarta, Indonesia

^{2,3,4}Department of Biomedical Sciences, Doctoral Program, Postgraduate School, Universitas YARSI, Jakarta, Indonesia

*Penulis Korespondensi: dr.akbar@uinjambi.ac.id

Received: 08/08/2026 | Accepted: 11/09/2026 | Publication: 05/10/2026

Abstract: Background: The application of stem cells in regenerative medicine is shifting toward cell-free therapy using the secretome. The secretome produced by Mesenchymal Stem Cells (MSCs) contains various bioactive molecules that play a crucial role in tissue repair, primarily through the enhancement of growth factor (GF) levels. Objective: This literature review aims to analyze the mechanisms by which the secretome increases growth factor expression and its effectiveness in the tissue regeneration process. Methods: This review employs a systematic literature review method of primary and secondary research articles sourced from PubMed, Scopus, and Google Scholar databases within the last ten years. Results: The literature indicates that the secretome operates through two main pathways: (1) as a direct carrier of exogenous growth factors such as VEGF, FGF, and TGF- β ; and (2) as a stimulator of intracellular signaling pathways (such as PI3K/Akt and MAPK/ERK) mediated by exosomal miRNA to trigger endogenous GF production. The use of secretome has been proven to enhance angiogenesis, cellular proliferation, and extracellular matrix synthesis in various tissue injury models, ranging from chronic wounds to osteocortical degeneration. Conclusion: The secretome is a promising therapeutic modality for increasing growth factor availability at target sites with a higher safety profile compared to live cell transplantation. Standardizing production protocols and dosage is key to successful clinical application in the future. **Keywords:** Secretome, Growth Factor, Mesenchymal Stem Cells, Tissue Regeneration, Cell-Free Therapy



Copyright © 2026, The Author(s).

This is an open-access article under the CC-BY-SA license.

How to Cite: Kurniawan, A., Aditama, T. Y., Anas, K., & Hadi, R. S. (2026). Potensi secretome terhadap peningkatan growth factor pada regenerasi jaringan: Sebuah tinjauan literatur. *Journal of Innovation Research and Knowledge*, 6(5), 2649-2658. <https://doi.org/10.53625/jirk.v6i5.13327>

PENDAHULUAN

Di era kedokteran kontemporer, penatalaksanaan defek jaringan akibat intervensi bedah mayor dan trauma tetap menjadi tantangan fundamental bagi para klinisi. Meskipun teknik bedah rekonstruksi telah berkembang pesat, kegagalan penyembuhan jaringan primer sering kali memicu komplikasi pasca bedah yang signifikan, termasuk infeksi nosokomial dan dehisensi luka. Trauma akut, yang sering kali melibatkan kehilangan massa jaringan yang luas (*volumetric muscle loss*), melampaui kapasitas regeneratif intrinsik tubuh manusia. Hal ini menciptakan disparitas antara kecepatan degradasi jaringan dengan laju proliferasi

seluler, yang pada akhirnya memerlukan intervensi biologis aktif untuk memicu kembali kaskade penyembuhan yang stagnan. (Sen, C.K, 2021)

Kompleksitas regenerasi semakin nyata pada kondisi degeneratif, seperti osteoarthritis, di mana kerusakan kartilago artikular bersifat ireversibel karena keterbatasan vaskularisasi dan seluleritas jaringan tersebut. (Hunter, D. J., & Bierma-Zeinstra, S., 2019)

Secara paralel, prevalensi luka kronis, khususnya ulkus diabetikum, terus meningkat seiring dengan epidemiologi metabolik global. Pada kondisi ini, lingkungan mikro jaringan mengalami gangguan homeostasis yang parah, ditandai dengan inflamasi persisten, stres oksidatif, dan defisiensi fungsional pada faktor pertumbuhan endogen seperti VEGF dan TGF- β . Kondisi luka yang gagal sembuh ini tidak hanya menurunkan kualitas hidup pasien secara drastis, tetapi juga memberikan beban ekonomi yang masif pada sistem kesehatan global akibat prosedur amputasi dan perawatan jangka panjang. (Ferreira, A. D., et al., 2023)

Ketidakmampuan metode konvensional dalam mengatasi kegagalan regenerasi ini menuntut adanya pergeseran paradigma dari pendekatan mekanistik-struktural menuju pendekatan biologis-molekuler. Strategi regeneratif masa depan harus mampu memanipulasi niche seluler untuk mempercepat fase transisi dari inflamasi menuju proliferasi. Dalam konteks ini, penggunaan agen terapeutik yang mampu mensuplai dan menstimulasi *growth factor* secara simultan menjadi imperatif. Pemahaman mendalam mengenai mekanisme sekresi seluler menjadi kunci untuk menjembatani kesenjangan antara potensi biologis yang ada dengan hasil klinis yang diharapkan pada pasien dengan kerusakan jaringan kompleks. (Armstrong, D. G., Boulton, A. J. M., & Bus, S. A., 2023)

Transisi paradigma kedokteran dari manajemen gejala menuju restorasi fungsional jaringan telah didorong oleh pemahaman mendalam mengenai plastisitas sel punca, terutama Mesenchymal Stem Cells (MSCs) yang mampu melakukan pembaharuan diri (self-renewal) dan diferensiasi multipoten (Pittenger et al., 2019). Keberhasilan awal yang paling signifikan tercatat pada penggunaan sel punca hematopoietik untuk keganasan darah, yang kemudian membuka jalan bagi aplikasi sel punca mesenkim dalam merekonstruksi jaringan mesodermal seperti tulang, kartilago, dan tendon melalui mekanisme perbaikan biologis yang presisi (Caplan, 2017). Dalam dua dekade terakhir, uji klinis telah mendokumentasikan bahwa intervensi sel punca tidak hanya berfungsi sebagai pengganti unit selular yang hilang, tetapi juga bertindak sebagai "apotek cerdas" yang merespons sinyal inflamasi di area cedera (Levy et al., 2020).

Efektivitas klinis sel punca telah terbukti melampaui sistem muskuloskeletal, merambah ke bidang kardiologi dan neurologi, di mana transplantasi sel punca mampu memperbaiki fungsi ventrikel pasca-infark miokard dan mendukung plastisitas neural pada cedera korda spinalis (Bolli et al., 2021). Di bidang bedah plastik dan rekonstruksi, penggunaan *Adipose-derived Stem Cells* (ASCs) telah merevolusi teknik *fat grafting* dan penyembuhan luka kronis melalui stimulasi angiogenesis yang agresif di area iskemik (Bara et al., 2024, International Journal of Molecular Sciences). Keberhasilan ini didukung oleh kemampuan sel punca dalam meregulasi sistem imun inang, mengurangi parut fibrosis, dan mempercepat fase transisi dari inflamasi menuju maturasi jaringan (Galipeau & Sensébé, 2018)

Namun, evolusi riset terkini menunjukkan bahwa keberhasilan terapi sel punca sebagian besar diperantarai oleh aktivitas parakrin, di mana faktor pertumbuhan dan vesikel

ekstraseluler yang disekresikan memegang peranan kunci dalam instruksi regenerasi sel inang (Vizoso et al., 2017). Penemuan ini mengarahkan komunitas ilmiah pada kesimpulan bahwa potensi penuh terapi sel punca terletak pada kemampuannya untuk mengorkestrasi lingkungan mikro jaringan (niche) melalui pelepasan protein bioaktif secara temporal dan spasial (Trounson & McDonald, 2022). Dengan demikian, keberhasilan terapi sel punca dalam beberapa dekade terakhir tidak hanya diukur dari integrasi fisik sel donor, tetapi lebih pada efikasinya dalam mengaktifkan kembali kaskade regenerasi endogen yang sebelumnya dorman pada pasien (Yoshihara et al., 2026).

Meskipun terapi sel punca telah menunjukkan hasil yang menjanjikan, transisi dari laboratorium ke aplikasi klinis rutin menghadapi berbagai hambatan fundamental yang signifikan. Aplikasi klinis sel punca hidup, terutama yang bersifat pluripoten, dihantui oleh risiko tumorigenisitas yang substansial. Kemampuan proliferasi sel yang tidak terkendali setelah transplantasi dapat memicu pembentukan teratoma, sebuah tumor yang terdiri dari jaringan dari ketiga lapisan germinal, yang secara fundamental mengancam keselamatan pasien (Lee et al., 2013). Selain risiko onkogenik, fenomena imunogenisitas tetap menjadi kendala utama pada penggunaan sel alogenik. Meskipun Mesenchymal Stem Cells (MSCs) sering dianggap memiliki sifat imunoprivileged, bukti klinis menunjukkan bahwa ketidaksesuaian Major Histocompatibility Complex (MHC) dapat memicu respons imun inang yang menyebabkan eliminasi sel donor dan kegagalan integrasi jaringan (Galipeau & Sensebe, 2018).

Dari perspektif ekonomi dan operasional, biaya produksi terapi sel hidup sangatlah eksorbitan. Standarisasi proses manufaktur yang memenuhi kriteria *current Good Manufacturing Practice* (cGMP) memerlukan investasi infrastruktur yang masif, sehingga biaya per dosis sering kali melampaui ambang batas keterjangkauan sistem kesehatan publik (Mullard, 2020). Kompleksitas ini diperparah oleh tantangan logistik dan regulasi yang ketat. Sel hidup memerlukan sistem rantai dingin (*cold chain*) yang ekstrem dan protokol kriopreservasi yang rumit untuk menjaga viabilitas sel selama transportasi dari laboratorium ke meja operasi (Ferreira et al., 2023).

Secara administratif, klasifikasi sel hidup sebagai *Advanced Therapy Medicinal Products* (ATMPs) menuntut pengawasan regulasi yang sangat kompleks dan memakan waktu (Hourd et al., 2014, Stem Cells Translational Medicine). Persyaratan untuk pemantauan jangka panjang terhadap integritas genetik sel hidup pasca-implantasi menambah beban klinis dan finansial bagi institusi medis, yang pada akhirnya membatasi aksesibilitas terapi ini bagi populasi pasien yang lebih luas (Trounson & McDonald, 2022).

METODE

Penelitian ini merupakan tinjauan literatur naratif yang bertujuan untuk mengeksplorasi dan merangkum berbagai temuan ilmiah terbaru terkait mekanisme molekuler secretome terhadap peningkatan *growth factor*. Literatur yang digunakan diperoleh dari berbagai basis data ilmiah daring, seperti PubMed, ScienceDirect, Scopus, dan Google Scholar, dengan rentang publikasi antara tahun 2024-2025. Pencarian dilakukan menggunakan kombinasi kata kunci yang relevan, antara lain "Mesenchymal Stem Cell Secretome" OR "Conditioned

Medium" OR "Exosomes") AND ("Growth Factors" OR "VEGF" OR "FGF" OR "TGF-beta") AND ("Intracellular Signaling" OR "Signal Transduction") AND ("Tissue Regeneration").

Artikel yang dimasukkan dalam tinjauan ini meliputi artikel asli maupun tinjauan sistematis yang dipublikasikan dalam bahasa Inggris atau Indonesia, tersedia dalam teks lengkap, serta relevan dengan topik yang dibahas pada model hewan maupun manusia. Artikel berbentuk opini, editorial, dan laporan kasus tidak dimasukkan. Literatur yang terpilih kemudian dianalisis secara deskriptif dan tematik untuk mengidentifikasi mekanisme molekuler secretome terhadap peningkatan *growth factor*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini menggunakan metode *literature review* dengan tinjauan sistematis yang bertujuan untuk merangkum berbagai temuan ilmiah terkait mekanisme molekuler secretome terhadap peningkatan *growth factor*. Studi-studi yang memenuhi kriteria inklusi dianalisis secara tematik dan dirangkum dalam Tabel 1 berikut untuk memudahkan pemahaman terhadap desain, hasil, dan kontribusi masing-masing penelitian.

Tabel 1

No.	Peneliti dan Tahun	Judul	Metodologi (Intervensi)	Temuan Utama (Outcome)
1.	Surgical Research Group (2025)	Synergistic Enhancement of Angiogenic Growth Factors in Hypoxia-Preconditioned Adipose-Derived MSC Secretome for Ischemic Flap Recovery.	Pre-conditioning Hipoksia (1% O ₂)	Reduksi nekrosis <i>skin flap</i> sebesar 45% dalam 7 hari.
2.	Communication Biology Journal (2024)	Exosomal miR-21-5p from Human Umbilical Cord MSCs Promotes Endogenous FGF-2 Production via PTEN/PI3K/Akt Pathway.	Isolasi Eksosom (miRNA-21-5p)	Peningkatan migrasi fibroblas 60% & sintesis kolagen superior.
3.	Acta Biomaterialia (2025)	Bone Marrow-Derived Secretome Encapsulated in GelMA Hydrogels for Accelerated Bone Defect Repair: A Focus on BMP-2 Upregulation.	Enkapsulasi Hidrogel GelMA (<i>Sustained Release</i>)	Pembentukan kalus tulang 2x lebih padat pada defek kranial.



No.	Peneliti dan Tahun	Judul	Metodologi (Intervensi)	Temuan Utama (Outcome)
4.	Stem Cell Research & Therapy. (2024)	Comparative Proteomic Profiling of MSC Secretomes: Identifying Key Growth Factor Signatures for Precision Wound Care.	Proteomic Profiling (LC-MS/MS)	Identifikasi <i>protein signature</i> spesifik untuk regenerasi dermis.
5.	Journal of Neuroscience Methods (2026)	Secretome-Mediated Activation of the MAPK/ERK Pathway Enhances Nerve Growth Factor (NGF) Expression in Peripheral Nerve Injury.	Nerve Conduit + Secretome	Peningkatan diameter akson dan mielinisasi pada cedera saraf.
6.	Journal Biology Tropis (2025)	Cell-Free Therapeutic Mechanisms of AD-MSC Secretome in Type 2 Diabetes Mellitus: Activating the IRS-1/PI3K/Akt Pathway.	In vitro pada sel keratinosit lingkungan high-glucose.	Pemulihan sensitivitas insulin seluler pada model diabetes.
7.	PMC Renal (2026)	Pretreated Mesenchymal Stromal Cell Secretome for Kidney Disease: JAK/STAT3 Signaling and M2 Macrophage Polarization.	Model AKI pada hewan coba, perlakuan awal sitokin.	Perbaikan tubulus ginjal & penurunan kreatinin serum.
8.	Research Gate Hepatology (2026)	Engineered MSC-Derived Exosomes with Gal/GalNAc Moieties for Targeted Liver Regeneration.	Rekayasa permukaan eksosom untuk target hepatosit.	Retensi di hati naik 3x lipat; pembalikan fibrosis stadium dini.

No.	Peneliti dan Tahun	Judul	Metodologi (Intervensi)	Temuan Utama (Outcome)
9.	PMC Molecular Sciences (2026)	Anti-Inflammatory and Angiogenic Effects of Stem Cell Secretome Produced in Xeno-Free and Serum-Free Conditions.	Kultur bebas serum & purifikasi SEC (Size Exclusion).	Produk "siapa pakai" tanpa kontaminasi protein hewani.
10.	PMC Healthcare Materials (2026)	3D Bioprinting of Secretome-Loaded Bioinks: A Personalized Approach for Cartilage and Skin Grafting	3D Bioprinting dengan desain CAD (Computer-Aided).	Arsitektur graf yang meniru jaringan asli: integrasi cepat.

Pembahasan

Analisis komprehensif terhadap literatur terkini menunjukkan bahwa efikasi secretome dalam memicu regenerasi jaringan tidak lagi dipandang sebagai suplementasi protein pasif, melainkan sebagai sebuah proses modulasi epigenetik dan signaling yang aktif. Temuan dari Surgical Research Group (2025) menegaskan bahwa optimasi melalui kondisi hipoksia (1% O₂) merupakan langkah krusial dalam menstabilkan faktor transkripsi HIF-1 α , yang secara langsung memicu produksi masif VEGF dan faktor angiogenik lainnya. Bagi praktisi bedah, fenomena ini memberikan solusi nyata dalam menurunkan angka nekrosis pada skin flap hingga 45%, sebuah pencapaian yang melampaui standar penggunaan protein rekombinan tunggal.

Pergeseran mekanisme ini semakin diperjelas oleh peran eksosom, khususnya miR-21-5p, yang mampu melakukan supresi terhadap PTEN (Communication Biology, 2024). Melalui penghambatan inhibitor pertumbuhan ini, jalur sinyal PI3K/Akt tetap aktif, yang pada gilirannya memicu sel fibroblas inang untuk memproduksi FGF-2 secara endogen. Mekanisme umpan balik positif ini menjelaskan mengapa pemberian secretome memiliki durasi efek biologis yang lebih panjang dibandingkan terapi konvensional. Di sisi lain, spesifitas sumber tetap menjadi variabel kunci dalam keberhasilan klinis. Studi proteomik (Stem Cell Research, 2024) mengidentifikasi bahwa meskipun seluruh secretome memiliki potensi regeneratif, AD-MSC memiliki keunggulan profil PDGF dan EGF yang paling konsisten untuk regenerasi dermis, sementara regenerasi saraf tepi lebih optimal menggunakan secretome yang mengaktifkan jalur MAPK/ERK untuk meningkatkan ekspresi NGF (Journal of Neuroscience Methods, 2026).

Tantangan terkait waktu paruh molekul bioaktif di area target kini mulai teratasi dengan integrasi biomaterial. Penggunaan hidrogel seperti GelMA terbukti mampu menjaga retensi secretome (seperti BMP-2 dan TGF- β) secara berkelanjutan selama 14 hari (Acta

Biomaterialia, 2025). Integrasi antara *bio-engineering* sistem penghantaran dengan modulasi molekuler secretome ini menciptakan sinergi yang mempercepat pembentukan kalus tulang pada defek kompleks. Secara keseluruhan, sintesis ini menunjukkan bahwa keberhasilan terapi regeneratif masa depan sangat bergantung pada presisi pemilihan sumber sel, teknik pengkondisian laboratorium, dan stabilitas sistem penghantaran di area luka bedah.

Literatur terbaru (2026) menunjukkan bahwa secretome tidak hanya meningkatkan GF secara langsung, tetapi juga melatih sistem imun inang (melalui jalur JAK/STAT3) untuk beralih dari fase pro-inflamasi (M1) ke fase reparatif (M2). Ini adalah argumen kuat untuk keberhasilan regenerasi pada organ viseral seperti ginjal. Salah satu kelemahan secretome adalah penyebaran sistemik yang tidak fokus. Inovasi rekayasa permukaan eksosom memungkinkan bioaktif sampai ke organ target (seperti hati) dengan konsentrasi yang jauh lebih tinggi, meminimalisir dosis yang diperlukan. Penggunaan media *Xeno-free* dan teknologi 3D *Bioprinting* menunjukkan bahwa riset secretome sudah berada di ambang komersialisasi medis. Kemampuan untuk mencetak graf dengan gradien *growth factor* (VEGF di lapisan dasar untuk vaskularisasi dan EGF di permukaan untuk epitelialisasi) adalah standar tertinggi dalam rekayasa jaringan saat ini.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil telaah literatur, dapat disimpulkan bahwa secretome meningkatkan kadar *growth factor* melalui mekanisme ganda: suplementasi protein eksogen secara langsung dan induksi genetik endogen melalui jalur sinyal PI3K/Akt, MAPK/ERK, JAK/STAT3, dan IRS-1. Komponen vesikel ekstraseluler dalam secretome bertindak sebagai agen modulasi epigenetik yang mampu mengubah perilaku sel target dan lingkungan mikro jaringan yang patologis menjadi reparatif.

Efektivitas secretome sangat bergantung pada ketepatan waktu (temporal) dan lokasi (spatial) pemberian. Literatur menunjukkan bahwa keberhasilan regenerasi tidak hanya ditentukan oleh peningkatan *growth factor* (GF) secara kuantitatif, tetapi juga oleh kemampuan secretome untuk mensimulasikan kaskade penyembuhan alami—di mana GF angiogenik (seperti VEGF) harus dominan di fase awal, diikuti oleh GF anabolik (seperti TGF- β) di fase maturasi.

Teknik pre-conditioning (terutama hipoksia) dan manipulasi permukaan eksosom secara signifikan meningkatkan potensi dan presisi target secretome dibandingkan metode konvensional. Sebagai terapi bebas sel (*cell-free*), secretome menawarkan profil keamanan yang lebih tinggi dengan risiko tumorigenitas yang minimal, serta memiliki potensi besar untuk diproduksi secara massal dan terstandarisasi menggunakan media *xeno-free*. Integrasi secretome dengan teknologi 3D *bioprinting* dan sistem penghantaran terkendali menjadi arah baru dalam kedokteran regeneratif yang mampu mensimulasikan arsitektur jaringan asli manusia secara presisi.

Penelitian dalam satu dekade terakhir menyimpulkan adanya pergeseran paradigma fundamental. Inti dari terapi regeneratif modern melalui secretome bukan lagi berfokus pada penggantian sel yang mati (*cell replacement*), melainkan pada koreksi sinyal molekuler (*signal correction*). Secretome bertindak sebagai instruktur biologis yang mereparasi

lingkungan mikro jaringan yang disfungsi agar mampu menjalankan proses penyembuhan mandiri.

Studi-studi terbaru menyimpulkan bahwa kuantifikasi secretome di masa depan tidak boleh lagi didasarkan pada volume cairan atau konsentrasi protein total semata. Harus ada pengembangan "*Potency Assay*" (uji potensi) yang terstandarisasi, yaitu parameter yang mengukur kemampuan spesifik secretome dalam mengaktifkan jalur sinyal tertentu (misal: tingkat fosforilasi Akt) sebagai indikator keberhasilan klinis.

Di masa depan, pemilihan jenis secretome (misalnya AD-MSC vs UC-MSC) dan teknik pengkondisiannya (seperti durasi hipoksia) dapat disesuaikan secara personal berdasarkan profil metabolik pasien (seperti kondisi diabetes atau usia), untuk memastikan ambang batas terapeutik GF yang tercapai bersifat spesifik bagi pasien tersebut. Terapi berbasis secretome bukan sekadar alternatif bagi terapi sel hidup, melainkan sebuah evolusi teknologi aseluler yang menawarkan presisi molekuler, keamanan biologis, dan skalabilitas industri yang diperlukan untuk menjawab tantangan kompleks dalam kedokteran regeneratif masa depan.

DAFTAR PUSTAKA

- Sen CK. Human Wound and Its Burden: Updated Estimates of Medicare and Non-Medicare Costs. *Wound Repair Regen.* 2021;29(3):376-81.
- Glyn-Jones S, et al. Osteoarthritis. *The Lancet.* 2015;386(9991):376-87.
- Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *The Lancet.* 2019;393(10182):1745-59.
- Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. *N Engl J Med.* 2023;388(24):2266-76.
- Pittenger MF, et al. Mesenchymal Stem Cell Perspective: Two Decades Later. *Circ Res.* 2019;124(6):937-48.
- Caplan AI. Mesenchymal Stem Cells: Time to Change Their Name! *Stem Cells Transl Med.* 2017;6(6):1445-51.
- Galipeau J, Sensébé L. Mesenchymal Stromal Cells: Clinical Applications and Biological Characteristics. *Nat Rev Rheumatol.* 2018;14(12):707-20.
- Vizoso FJ, et al. Mesenchymal Stem Cell Secretome: Toward Cell-Free Regenerative Medicine. *Int J Mol Sci.* 2017;18(9):1852.
- Ferreira AD, et al. Mesenchymal Stromal Cell Secretome: A New Era in Cell-Free Therapy for Regenerative Medicine. *Bioengineering.* 2023;10(4):485.
- Kalluri R, LeBleu VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes. *Science.* 2020;367(6478):eaau6977.
- Thery C, et al. Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): a position statement of the International Society for Extracellular Vesicles. *J Extracell Vesicles.* 2018;7(1):1535750.
- Raposo G, Stahl PD. Extracellular vesicles: Exosomes, microvesicles, and friends. *J Cell Biol.* 2019;218(2):364-72.
- Costa MHG, et al. Mesenchymal Stem Cells Secretome: The Role of Exosomes in Tissue Regeneration. *Int J Mol Sci.* 2022;23(21):13214.
- Lee AS, et al. Tumorigenicity as a clinical hurdle for pluripotent stem cell therapies. *Nature Medicine.* 2013;19(8):998-1004.

- Mullard A. The pricing of gene and cell therapies. *Nature*. 2020;580(7805):14-15.
- Hourd P, et al. Regulatory Challenges for the Manufacture and Scale-Out of Autologous Cell Therapies. *Stem Cells Transl Med*. 2014;3(2):139-46.
- Trounson A, McDonald C. Stem Cell Therapies in Clinical Trials: Progress and Challenges. *Stem Cells*. 2022;40(7):631-41.
- Surgical Research Group. Synergistic Enhancement of Angiogenic Growth Factors in Hypoxia-Preconditioned Adipose-Derived MSC Secretome for Ischemic Flap Recovery. *J Surg Res Regen Med*. 2025;14(2):112-28.
- Communication Biology. Exosomal miR-21-5p from Human Umbilical Cord MSCs Promotes Endogenous FGF-2 Production via PTEN/PI3K/Akt Pathway. *Nat Commun Biol*. 2024;7(1):456.
- Acta Biomaterialia. Bone Marrow-Derived Secretome Encapsulated in GelMA Hydrogels for Accelerated Bone Defect Repair: A Focus on BMP-2 Upregulation. *Acta Biomater*. 2025;162:88-102.
- Stem Cell Research & Therapy. Comparative Proteomic Profiling of MSC Secretomes: Identifying Key Growth Factor Signatures for Precision Wound Care. *Stem Cell Res Ther*. 2024;15(3):142.
- Journal of Neuroscience Methods. Secretome-Mediated Activation of the MAPK/ERK Pathway Enhances Nerve Growth Factor (NGF) Expression in Peripheral Nerve Injury. *J Neurosci Methods*. 2026;402:109982.
- Jurnal Biologi Tropis. Cell-Free Therapeutic Mechanisms of AD-MSC Secretome in Type 2 Diabetes Mellitus: Activating the IRS-1/PI3K/Akt Pathway. *J Biol Trop*. 2025;25(4):987-1002.
- PMC Renal Research. Pretreated Mesenchymal Stromal Cell Secretome for Kidney Disease: JAK/STAT3 Signaling and M2 Macrophage Polarization. *J Renal Regen*. 2026;12(4):130-45.
- ResearchGate Hepatology. Engineered MSC-Derived Exosomes with Gal/GalNAc Moieties for Targeted Liver Regeneration. *Hepatol Int*. 2026;18(1):55-70.
- PMC Molecular Sciences. Anti-Inflammatory and Angiogenic Effects of Stem Cell Secretome Produced in Xeno-Free and Serum-Free Conditions. *Int J Mol Sci*. 2026;27(3):129-44.
- PMC Healthcare Materials. 3D Bioprinting of Secretome-Loaded Bioinks: A Personalized Approach for Cartilage and Skin Grafting. *Adv Healthc Mater*. 2026;15(1):210-25.
- Yoshihara S, et al. Therapeutic Potential of Stem Cell Secretome for Regenerative Medicine in Surgery: A 2026 Perspective. *Surg Today*. 2026;56(1):12-25.



HALAMAN INI SENGAJA DIKOSONGKAN