



## **Tantangan Teknis dalam Peningkatan Skala Produksi dan Standardisasi Terapi Bebas Sel Berbasis Sekretom: Sebuah Tinjauan Pustaka**

Akbar Kurniawan<sup>1</sup>, Tjandra Yoga Aditama<sup>2</sup>, Kamal Anas<sup>3</sup>, Restu Syamsul Hadi<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Doctoral Program in Biomedical Sciences, Postgraduate School, Universitas YARSI, Jakarta, Indonesia

<sup>2,3,4</sup> Department of Biomedical Sciences, Doctoral Program, Postgraduate School, Universitas YARSI, Jakarta, Indonesia

[dr.akbar@uinjambi.ac.id](mailto:dr.akbar@uinjambi.ac.id)

### **Abstrak**

Perkembangan kedokteran regeneratif pada saat ini telah meningkatkan minat terhadap terapi bebas sel berbasis sekretom sebagai alternatif menjanjikan untuk terapi sel punca konvensional. Sekretom mengandung berbagai molekul bioaktif, termasuk faktor pertumbuhan, sitokin, vesikel ekstraseluler (EV), dan eksosom, yang berkontribusi pada regenerasi jaringan, angiogenesis, imunomodulasi, dan regulasi inflamasi. Terlepas dari potensi terapeutiknya, translasi klinis dari terapi sekretom masih terbatas oleh beberapa tantangan teknis, khususnya dalam produksi skala besar dan standardisasi produk. Tinjauan pustaka ini bertujuan untuk mengidentifikasi tantangan utama dalam peningkatan skala produksi dan standardisasi terapi bebas sel berbasis sekretom serta mengevaluasi strategi optimasi saat ini yang mendukung aplikasi klinis dan industri. Literatur dikumpulkan dari PubMed, Scopus, ScienceDirect, SpringerLink, dan Google Scholar menggunakan pendekatan tinjauan naratif. Hasil tinjauan pada penelitian ini menunjukkan bahwa variabilitas donor, perbedaan sumber sel, kondisi kultur, sistem bioreaktor, teknik isolasi, dan metode kontrol kualitas secara signifikan memengaruhi konsistensi dan aktivitas biologis sekretom. Teknologi bioproses tingkat lanjut yakni, termasuk sistem kultur 3D, media bebas serum, bioreaktor, dan produksi berbasis Good Manufacturing Practice (GMP)/Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB), menunjukkan potensi untuk meningkatkan stabilitas dan reproduktibilitas produk. Protokol manufaktur yang terstandarisasi dan kontrol kualitas yang ketat sangat penting untuk mendukung translasi klinis masa depan dari terapi berbasis sekretom ini.

**Kata Kunci:** Sekretom, Terapi Bebas Sel, Vesikel Ekstraseluler, Eksosom, Peningkatan Skala Produksi, GMP.

### **1. Pendahuluan**

Perkembangan regenerative medicine mendorong meningkatnya penggunaan terapi berbasis sel punca (stem cell therapy) untuk memperbaiki jaringan yang mengalami kerusakan. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa sebagian besar efek terapeutik sel punca tidak hanya berasal dari kemampuan diferensiasi sel, tetapi juga dipengaruhi oleh berbagai biomolekul bioaktif yang disekresikan ke lingkungan ekstraseluler. Temuan tersebut menjadi dasar berkembangnya konsep secretome-based cell-free therapy sebagai pendekatan terapi regeneratif yang lebih praktis dan aman untuk aplikasi klinis (González-González et al., 2020; Meiliana et al., 2019; Phinney & Pittenger, 2017).

Secretome merupakan kumpulan biomolekul bioaktif yang disekresikan oleh sel ke lingkungan ekstraseluler, termasuk growth factor, sitokin, kemokin, extracellular vesicles (EVs), dan eksosom. Komponen-komponen tersebut berperan dalam regenerasi jaringan, angiogenesis, imunomodulasi, serta modulasi inflamasi melalui mekanisme parakrin. Mesenchymal stem cells (MSCs) menjadi sumber secretome yang paling banyak diteliti karena memiliki aktivitas sekresi biomolekul terapeutik yang tinggi dan kemampuan imunomodulator yang baik. Pendekatan terapi berbasis secretome menggunakan produk sekresi sel tanpa melibatkan transplantasi sel hidup secara langsung sehingga risiko biologis tertentu dapat diminimalkan (Zohora et al., 2023).

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa secretome memiliki potensi besar pada berbagai bidang penyakit degeneratif dan inflamasi. Aktivitas regeneratif secretome diketahui mampu meningkatkan proliferasi dan migrasi sel, mempercepat penyembuhan luka, serta mendukung pembentukan pembuluh darah baru pada jaringan yang mengalami kerusakan. Aktivitas antiinflamasi dan imunomodulator secretome juga berperan dalam mengurangi kerusakan jaringan akibat inflamasi kronis. Potensi tersebut menyebabkan secretome mulai banyak dikembangkan pada bidang wound healing, penyakit kardiovaskular, neurologi, muskuloskeletal, dan dermatologi regeneratif (Limanda et al., 2024; Zohora et al., 2023).

Secretome-based therapy memiliki beberapa keunggulan dibandingkan stem cell therapy konvensional. Terapi berbasis secretome tidak memerlukan proses engraftment dan diferensiasi sel donor sehingga risiko tumorigenesis,

emboli mikrovaskular, dan reaksi imunologis dapat dikurangi. Produk secretome juga lebih mudah diproduksi, disimpan, dan didistribusikan dibandingkan sel hidup karena tidak memerlukan pemeliharaan viabilitas sel selama transportasi dan penyimpanan. Karakteristik tersebut mendukung pengembangan secretome sebagai produk biologis yang lebih praktis untuk kebutuhan translasi klinis dan industri bioteknologi (Ahn et al., 2022).

Meskipun menunjukkan potensi terapeutik yang besar, pengembangan secretome-based cell-free therapy masih menghadapi berbagai tantangan translasi klinis. Variabilitas biologis secretome yang dipengaruhi oleh sumber sel, kondisi kultur, metode isolasi, dan sistem produksi menyebabkan kualitas biomolekul antarbatch menjadi tidak konsisten. Produksi secretome dalam skala besar juga masih menghadapi kendala terkait stabilitas biomolekul, efisiensi sistem kultur, dan metode purifikasi yang optimal. Selain itu, belum adanya standarisasi global terkait karakterisasi, quality control, dan regulasi produk biologis berbasis secretome turut menjadi hambatan dalam implementasi klinis secara luas (Chouaib et al., 2023).

Kebutuhan terhadap sistem produksi skala industri yang mampu menghasilkan secretome dengan kualitas stabil dan konsisten terus meningkat seiring berkembangnya penelitian berbasis cell-free therapy. Pengembangan metode scaling-up, standarisasi proses produksi, serta penerapan Good Manufacturing Practice (GMP) menjadi aspek penting untuk mendukung keamanan dan efektivitas produk secretome. Oleh karena itu, literature review ini bertujuan mengidentifikasi berbagai tantangan teknis dalam proses scaling-up dan standarisasi secretome-based cell-free therapy serta meninjau strategi optimalisasi produksi yang berpotensi mendukung pengembangan aplikasi klinis dan industri bioteknologi di masa depan (Calascibetta et al., 2025).

## Landasan Teori

### Secretome Dan Komponen Bioaktifnya

Secretome merupakan kumpulan biomolekul bioaktif yang disekresikan oleh sel ke lingkungan ekstraseluler selama proses komunikasi dan aktivitas metabolik seluler. Secretome mengandung berbagai komponen seperti soluble proteins, sitokin, kemokin, growth factor, microRNA (miRNA), extracellular vesicles (EVs), dan eksosom yang bekerja secara sinergis dalam memodulasi fungsi sel target. Mesenchymal stem cells (MSCs) menjadi sumber secretome yang paling banyak digunakan karena memiliki aktivitas parakrin dan kapasitas sekresi biomolekul terapeutik yang tinggi (Ghasempour et al., 2024; Kim et al., 2020).

Komponen protein terlarut dalam secretome berperan penting dalam proses regenerasi dan perbaikan jaringan. Beberapa growth factor seperti vascular endothelial growth factor (VEGF), hepatocyte growth factor (HGF), fibroblast growth factor (FGF), dan insulin-like growth factor (IGF) diketahui berperan dalam proliferasi sel, angiogenesis, dan remodeling jaringan. Secretome juga mengandung berbagai sitokin dan kemokin yang berfungsi dalam modulasi inflamasi dan regulasi migrasi sel selama proses penyembuhan jaringan (Ghasempour et al., 2024; Kim et al., 2020).

MicroRNA (miRNA) dalam secretome berfungsi sebagai regulator ekspresi gen pada sel target melalui mekanisme pascatranskripsi. Molekul tersebut umumnya ditransfer melalui EVs dan eksosom sehingga mampu memengaruhi proliferasi sel, angiogenesis, inflamasi, dan apoptosis. EVs dan eksosom juga membawa berbagai biomolekul lain seperti protein, lipid, dan messenger RNA (mRNA) yang berperan dalam komunikasi antarsel dan regulasi fungsi biologis jaringan target. Kombinasi berbagai biomolekul tersebut menyebabkan secretome memiliki efek terapeutik yang kompleks dan multifactorial (Yoshinaga & Takeuchi, 2024).

### Mekanisme Kerja Secretome

Secretome bekerja terutama melalui mekanisme parakrin, yaitu komunikasi antarsel melalui pelepasan biomolekul bioaktif ke lingkungan ekstraseluler tanpa memerlukan kontak langsung antar sel. Biomolekul tersebut akan berinteraksi dengan reseptor pada sel target dan mengaktifkan berbagai jalur biologis yang berperan dalam regenerasi jaringan, modulasi inflamasi, dan pemeliharaan homeostasis jaringan (Alkhateeb et al., 2025; Boland et al., 2013; Maacha et al., 2020).

Efek regeneratif secretome terjadi melalui stimulasi proliferasi, migrasi, dan diferensiasi sel pada jaringan yang mengalami kerusakan. Secretome juga memiliki aktivitas proangiogenik melalui kandungan VEGF dan faktor pertumbuhan lain yang mendukung pembentukan pembuluh darah baru. Proses angiogenesis membantu meningkatkan suplai oksigen dan nutrisi sehingga mempercepat proses penyembuhan jaringan (González-González et al., 2020; Margiana et al., 2022; Meiliana et al., 2019; Shimizu et al., 2026; Trigo et al., 2024).

Aktivitas antiinflamasi dan imunomodulator secretome berperan penting dalam mengurangi kerusakan jaringan akibat inflamasi kronis. Secretome MSCs diketahui mampu menekan produksi mediator proinflamasi dan meningkatkan aktivitas sitokin antiinflamasi. Secretome juga dapat memodulasi aktivitas berbagai sel imun seperti makrofag dan limfosit sehingga proses perbaikan jaringan berlangsung lebih terkontrol. Selain itu, kandungan

miRNA dan eksosom dalam secretome membantu mengurangi apoptosis dan meningkatkan viabilitas sel target pada kondisi cedera jaringan (Sari et al., 2024).

### **Sumber Sel Penghasil Secretome**

Kualitas dan karakteristik biologis secretome dipengaruhi oleh sumber sel yang digunakan selama proses produksi. Bone marrow mesenchymal stem cells (BM-MSCs) merupakan salah satu sumber secretome yang paling awal dikembangkan karena memiliki kemampuan menghasilkan berbagai growth factor dan sitokin yang mendukung regenerasi jaringan. Meskipun demikian, prosedur pengambilan sumsum tulang bersifat invasif dan kapasitas proliferasi BM-MSCs dapat menurun seiring bertambahnya usia donor (Zohora et al., 2023).

Umbilical cord mesenchymal stem cells (UC-MSCs) saat ini banyak digunakan karena memiliki tingkat proliferasi tinggi, imunogenisitas rendah, dan kemampuan sekresi biomolekul yang baik. Secretome UC-MSCs diketahui memiliki aktivitas regeneratif dan imunomodulator yang kuat pada berbagai model penyakit degeneratif dan inflamasi. Selain itu, jaringan tali pusat relatif lebih mudah diperoleh dan tidak memerlukan prosedur invasive (Guo et al., 2024; Rohde et al., 2019; Yu et al., 2025).

Adipose-derived mesenchymal stem cells (AD-MSCs) juga banyak digunakan dalam produksi secretome karena jaringan adiposa mengandung MSCs dalam jumlah tinggi dan mudah diperoleh melalui prosedur minimal invasif. Secretome AD-MSCs banyak dikembangkan pada bidang wound healing dan dermatologi regeneratif karena memiliki aktivitas angiogenesis dan regenerasi jaringan lunak yang baik (Matwiejuk et al., 2025; Peng et al., 2024; Trzyna & Banaś-Ząbczyk, 2021).

Induced pluripotent stem cells (iPSCs) mulai dikembangkan sebagai sumber secretome generasi baru karena memiliki kapasitas proliferasi tinggi dan kemampuan menghasilkan biomolekul regeneratif dalam jumlah besar. Meskipun demikian, penggunaan iPSCs masih menghadapi tantangan terkait stabilitas genetik dan keamanan biologis sehingga memerlukan penelitian lebih lanjut sebelum digunakan secara luas pada aplikasi klinis (Liu et al., 2021).

### **Produksi Secretome**

Produksi secretome bertujuan memperoleh conditioned medium yang mengandung berbagai biomolekul terapeutik seperti growth factor, sitokin, EVs, dan eksosom dalam jumlah optimal. Proses produksi secretome dipengaruhi oleh metode kultur sel, kondisi lingkungan, media kultur, dan sistem preparasi yang digunakan selama proses produksi berlangsung.

Kultur sel dua dimensi (2D culture) merupakan metode produksi secretome yang paling sederhana dan banyak digunakan pada penelitian awal. Meskipun demikian, kultur 2D memiliki keterbatasan dalam meniru lingkungan fisiologis jaringan sehingga aktivitas sekresi biomolekul relatif lebih rendah. Kultur tiga dimensi (3D culture) mulai dikembangkan untuk meningkatkan interaksi antar sel dan aktivitas biologis secretome sehingga kandungan biomolekul terapeutik menjadi lebih optimal dibandingkan kultur konvensional (Haraszi et al., 2018).

Hypoxic preconditioning juga banyak digunakan untuk meningkatkan aktivitas biologis secretome. Kondisi hipoksia mampu meningkatkan ekspresi berbagai faktor proangiogenik dan biomolekul regeneratif melalui aktivasi respons adaptasi sel terhadap kadar oksigen rendah. Selain itu, penggunaan serum-free dan xeno-free media mulai dikembangkan untuk mengurangi risiko kontaminasi protein hewani dan meningkatkan keamanan biologis produk secretome (Kumar & Deep, 2020; Yang et al., 2022).

Conditioning process dilakukan setelah sel mencapai tingkat konfluensi tertentu dengan mengganti media kultur menggunakan media conditioning untuk memungkinkan akumulasi biomolekul bioaktif dalam conditioned medium. Media hasil conditioning selanjutnya diproses melalui tahap isolasi dan purifikasi untuk memperoleh secretome dengan kualitas dan stabilitas biomolekul yang lebih baik (Jin et al., 2022).

### **Konsep Scaling-Up Dalam Produksi Biologis**

Perkembangan secretome-based cell-free therapy meningkatkan kebutuhan terhadap sistem produksi biologis yang mampu menghasilkan produk dalam jumlah besar dengan kualitas yang konsisten. Produksi secretome pada skala laboratorium masih memiliki keterbatasan kapasitas sehingga diperlukan proses scaling-up untuk mendukung translasi klinis dan kebutuhan industri bioteknologi (Syromiatnikova et al., 2022).

Scaling-up merupakan proses peningkatan kapasitas produksi dari skala kecil menuju skala besar dengan tetap mempertahankan kualitas dan aktivitas biologis produk. Proses tersebut mencakup optimasi kondisi kultur, distribusi nutrisi, suplai oksigen, dan stabilitas lingkungan selama produksi berlangsung. Sistem kultur konvensional seperti flask dan culture dish umumnya kurang efisien untuk kebutuhan produksi skala industri sehingga pengembangan sistem bioreaktor menjadi solusi utama dalam produksi secretome modern.

Spinner flask menjadi salah satu sistem kultur sederhana yang digunakan pada tahap awal scaling-up karena mampu meningkatkan distribusi nutrisi dan oksigen selama kultur berlangsung. Stirred tank bioreactor banyak digunakan pada produksi biologis skala besar karena memungkinkan kontrol parameter kultur secara otomatis dan real-time. Sistem tersebut mampu meningkatkan densitas sel dan kapasitas produksi biomolekul secara signifikan, meskipun gaya geser mekanis (shear stress) masih dapat memengaruhi viabilitas beberapa jenis sel (Tacheny, 2021).

Hollow fiber bioreactor menjadi teknologi yang banyak dikembangkan untuk produksi secretome dan EVs karena mampu mendukung kultur sel dengan densitas tinggi dan lingkungan yang lebih menyerupai kondisi fisiologis jaringan. Sistem tersebut memungkinkan peningkatan produksi biomolekul dengan efisiensi yang lebih baik dibandingkan metode kultur konvensional. Optimalisasi sistem scaling-up menjadi faktor penting dalam mendukung produksi secretome skala industri yang stabil dan reproducible.

### **Konsep Standardisasi Produk Secretome**

Pengembangan secretome sebagai produk biologis terapeutik memerlukan sistem standardisasi yang ketat untuk memastikan kualitas, keamanan, dan konsistensi produk. Variasi sumber sel, kondisi kultur, metode isolasi, dan sistem penyimpanan dapat menyebabkan perubahan komposisi biomolekul antarbatch sehingga standardisasi menjadi aspek penting dalam pengembangan secretome-based cell-free therapy (Gobin et al., 2021).

Good Manufacturing Practice (GMP) merupakan standar produksi biologis yang digunakan untuk menjamin keamanan dan kualitas produk selama seluruh tahapan produksi. Penerapan GMP pada produksi secretome mencakup kontrol fasilitas produksi, validasi proses kultur, pengawasan bahan baku, serta dokumentasi proses produksi secara menyeluruh. Sistem tersebut bertujuan mengurangi risiko kontaminasi dan meningkatkan reproducibility produk biologis (Calascibetta et al., 2025; Humbert et al., 2025).

Batch-to-batch consistency menjadi salah satu tantangan utama dalam standardisasi secretome karena variasi biologis antar donor dan metode produksi dapat memengaruhi karakteristik biomolekul yang dihasilkan. Evaluasi konsistensi produk umumnya dilakukan melalui analisis kandungan protein, growth factor, sitokin, dan extracellular vesicles yang terkandung dalam secretome (Chouaib et al., 2023).

Potency assay digunakan untuk mengevaluasi aktivitas biologis secretome berdasarkan mekanisme terapeutiknya, seperti proliferasi sel, angiogenesis, dan aktivitas antiinflamasi. Selain itu, quality control diperlukan untuk memastikan produk bebas dari kontaminasi mikroba, endotoksin, dan debris seluler yang dapat memengaruhi keamanan terapi. Standardisasi karakterisasi biomolekul dan sistem quality control menjadi langkah penting dalam mendukung translasi secretome menuju aplikasi klinis dan industri bioteknologi modern (Thakur & Rai, 2024).

## **2. Metode Penelitian**

Penelitian ini menggunakan metode literature review dengan pendekatan narrative review untuk mengkaji tantangan teknis dalam scaling-up dan standardisasi secretome-based cell-free therapy. Pendekatan tersebut digunakan untuk mengintegrasikan hasil penelitian eksperimental, preklinik, dan translasi klinis yang berkaitan dengan produksi secretome, teknologi bioproses, sistem bioreaktor, serta quality control produk biologis berbasis secretome. Analisis literatur dilakukan secara deskriptif dan tematik untuk mengidentifikasi pola temuan, perkembangan teknologi, serta hambatan utama dalam pengembangan secretome therapy.

Penelusuran literatur dilakukan melalui beberapa database internasional, yaitu PubMed, Scopus, ScienceDirect, SpringerLink, dan Google Scholar. Pemilihan database tersebut bertujuan memperoleh artikel ilmiah yang relevan, mutakhir, dan memiliki kualitas akademik yang baik dalam bidang regenerative medicine dan cell-free therapy. Proses pencarian artikel menggunakan kombinasi kata kunci seperti “secretome”, “cell-free therapy”, “MSC secretome”, “secretome scaling-up”, “bioreactor”, “extracellular vesicles”, “exosome”, “secretome standardization”, “Good Manufacturing Practice”, dan “quality control”. Kombinasi Boolean operator seperti AND, OR, dan NOT digunakan untuk meningkatkan spesifisitas hasil pencarian sesuai fokus penelitian.

Seleksi artikel dilakukan melalui identifikasi judul, penyaringan abstrak, dan evaluasi full text artikel. Kriteria inklusi meliputi artikel ilmiah yang dipublikasikan dalam sepuluh tahun terakhir, tersedia dalam bentuk full text, menggunakan bahasa Inggris, serta membahas produksi secretome, scaling-up biologis, extracellular vesicles, exosome, dan standardisasi produk secretome. Artikel penelitian eksperimental, studi preklinik, translasi klinis, dan artikel review dimasukkan dalam proses analisis. Kriteria eksklusi meliputi artikel duplikat, artikel dengan metodologi yang tidak jelas, artikel tanpa full text, serta artikel yang hanya membahas stem cell therapy tanpa fokus pada secretome-based cell-free therapy.

Analisis data dilakukan menggunakan metode sintesis deskriptif dengan pendekatan analisis tematik. Hasil penelitian dikelompokkan berdasarkan tema utama yang meliputi sumber sel penghasil secretome, metode

produksi secretome, teknologi bioreaktor, scaling-up produksi biologis, quality control, serta standarisasi produk biologis. Pendekatan tersebut digunakan untuk memberikan gambaran komprehensif mengenai tantangan teknis dan strategi pengembangan secretome-based cell-free therapy menuju aplikasi klinis dan industri bioteknologi.

### 3. Hasil Dan Pembahasan

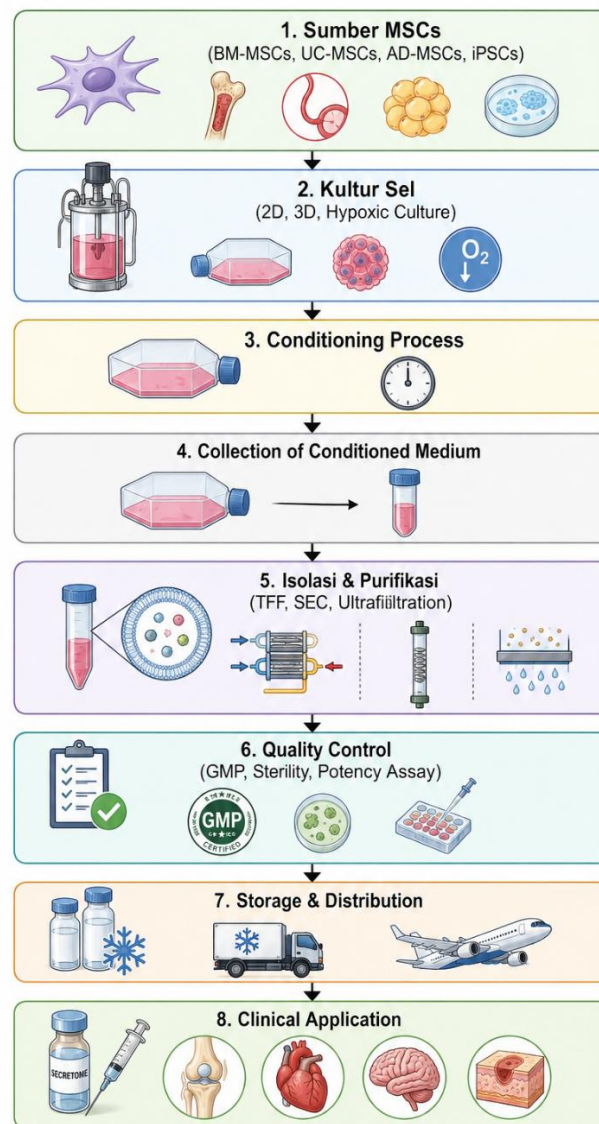
**Tabel. 1 Hasil Pembahasan Penelitian Terkait**  
 Hasil Penelitian Terkait Tantangan *Scaling-Up* dan Standarisasi *Secretome-Based Cell-Free Therapy*

| No | Penulis                 | Judul Penelitian                                                                                                                                                                                       | Metode Penelitian                                                   | Hasil Utama                                                                                                                                                       | Tantangan <i>Scaling-Up</i> dan Standarisasi                                                                                          |
|----|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1  | Théry et al., (2018)    | <i>Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): a position statement of the International Society for Extracellular Vesicles and update of the MISEV2014 guidelines</i> | Guideline dan konsensus internasional EVs                           | Pedoman MISEV2018 menjadi standar utama karakterisasi extracellular vesicles dan exosome                                                                          | Belum adanya keseragaman metode isolasi, karakterisasi, dan nomenklatur EVs antar laboratorium                                        |
| 2  | Mendt et al., (2018)    | <i>Generation and Testing of Clinical-Grade Exosomes for Pancreatic Cancer</i>                                                                                                                         | Eksperimental produksi exosome berbasis GMP dan pengujian biologis  | Exosome klinis berhasil diproduksi dalam kondisi GMP dengan kualitas dan keamanan biologis yang baik                                                              | Produksi massal, stabilitas biomolekul, dan validasi quality control masih menjadi tantangan utama                                    |
| 3  | Haraszti et al., (2018) | <i>Exosomes Produced from 3D Cultures of MSCs by Tangential Flow Filtration Show Higher Yield and Improved Activity</i>                                                                                | Eksperimental kultur MSC 3D dan isolasi exosome menggunakan TFF     | Kultur 3D meningkatkan yield exosome dan aktivitas biologis dibanding kultur 2D                                                                                   | Standarisasi kultur 3D dan efisiensi purifikasi TFF masih memerlukan optimasi                                                         |
| 4  | Jeyaram & Jay, (2018)   | <i>Preservation and Storage Stability of Extracellular Vesicles for Therapeutic Applications</i>                                                                                                       | Review penyimpanan EVs terapeutik                                   | Stabilitas EVs sangat dipengaruhi oleh suhu penyimpanan dan siklus beku-cair (freeze-thaw cycle), yang memerlukan penanganan khusus untuk menjaga bioaktivitasnya | Belum terdapat standar universal mengenai penyimpanan dan masa simpan (shelf-life) produk secretome untuk aplikasi klinis skala besar |
| 5  | Chen et al., (2020)     | <i>Exosomes in clinical trial and their production in compliance with good manufacturing practice</i>                                                                                                  | Tinjauan sistematis dan analisis efisiensi metode kultur/purifikasi | Eksosom MSC/tumor lebih dominan dalam uji klinis, dan ultrafiltrasi lebih unggul dibanding ultrasentrifugasi                                                      | Kesulitan pemisahan eksosom murni dari vesikel lain dan konsistensi QC <i>batch-to-batch</i>                                          |

|    |                             |                                                                                                                                                                                               |                                                                    |                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                               |
|----|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 6  | Tacheny, (2021)             | <i>Scaling-up the Production of Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles in Stirred-Tank Bioreactors</i>                                                                                      | Studi eskperimental scaling-up menggunakan stirred tank bioreactor | Stirred tank bioreactor meningkatkan melipatgandakan hasil panen EV secara signifikan dibandingkan kultur statis sambil mempertahankan viabilitas sel, integritas struktural, dan bioaktivitas terapeutik produk | Mengontrol gaya geser mekanis ( <i>shear stress</i> ) yang dihasilkan pengaduk agar konsistensi viabilitas sel dan kualitas EVs tetap terjaga |
| 7  | Chouaib et al., (2023)      | <i>Towards the Standardization of Mesenchymal Stem Cell Secretomes and Extracellular Vesicles</i>                                                                                             | Literature review standarisasi secretome MSCs                      | Kondisi kultur, donor, media, dan metode purifikasi memengaruhi kualitas secretome                                                                                                                               | Variasi biologis dan kurangnya protokol standar menyebabkan heterogenitas produk                                                              |
| 8  | Wang et al., (2024)         | <i>Regulation of exosomes as biologic medicines: Regulatory challenges faced in exosome development and manufacturing processes</i>                                                           | Review regulasi biologis exosome                                   | Regulasi exosome mulai berkembang sebagai produk biologis terapeutik                                                                                                                                             | Belum adanya harmonisasi global terkait regulasi, quality control, dan release criteria EVs                                                   |
| 9  | Thakur & Rai, (2024)        | <i>Global requirements for manufacturing and validation of clinical grade extracellular vesicles</i>                                                                                          | Review GMP dan validasi EVs klinis                                 | Produksi EVs klinis memerlukan sistem GMP-compliant dan validasi biomolekul yang ketat                                                                                                                           | Kemurnian, homogenitas, dan validasi keamanan produk masih sulit distandardisasi                                                              |
| 10 | Humbert et al., (2025)      | <i>GMP-Compliant Process for the Manufacturing of an Extracellular Vesicles-Enriched Secretome Product Derived From Cardiovascular Progenitor Cells Suitable for a Phase I Clinical Trial</i> | Penelitian eksperimental produksi secretome berbasis GMP           | EV-enriched secretome berhasil diproduksi dengan sistem GMP dan quality control yang stabil                                                                                                                      | Produksi skala besar dan konsistensi biomolekul antarbatch masih memerlukan optimasi                                                          |
| 11 | Calascibetta et al., (2025) | <i>GMP-Compliant, Serum-Free Cultures Preserve Therapeutic Potential of Extracellular Vesicles From Human Mesenchymal Stromal Cells</i>                                                       | Penelitian kultur serum-free berbasis GMP                          | Serum-free culture menghasilkan EVs dengan stabilitas dan keamanan biologis lebih baik                                                                                                                           | Standarisasi media kultur dan reproducibility antarbatch masih menjadi tantangan                                                              |
| 12 | Li et al., (2025)           | <i>Large-scale manufacturing of immunosuppressive extracellular vesicles for</i>                                                                                                              | Eksperimental Validasi GMP                                         | Kombinasi <i>Tangential Flow Filtration</i> (TFF) dan <i>Size Exclusion Chromatography</i>                                                                                                                       | Tingginya kebutuhan standarisasi sistem QC untuk                                                                                              |

|    |                          |                                                                                                                                                      |                                                        |                                                                                                                     |                                                                                                                            |
|----|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                          | <i>human clinical trials</i>                                                                                                                         |                                                        | (SEC) sukses menghasilkan sEV imunosupresif kaya PD-L1 berstandar klinis (GMP) yang efektif menekan aktivasi sel T. | memvalidasi kemurnian sEV secara <i>real-time</i> dan memastikan konsistensi fungsional produk antar batch skala industri. |
| 13 | Meliciano et al., (2026) | <i>Clinical-scale bioreactor production of hiPSC-derived extracellular vesicles modulates miRNA and protein cargo to enhance angiogenic function</i> | Produksi EVs hiPSC menggunakan bioreaktor skala klinis | Sistem bioreaktor mampu meningkatkan produksi EVs hiPSC untuk kebutuhan translasi klinis                            | Kontrol kualitas, stabilitas genetik, dan validasi biologis produk masih memerlukan pengembangan lebih lanjut              |
| 14 | Shimizu et al., (2026)   | <i>Mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles in regenerative medicine: Standardisation, bioengineering and clinical translation</i>    | Tinjauan sistematis                                    | Penggunaan <i>dual-metric dosing</i> meningkatkan akurasi korelasi dosis-respons                                    | Heterogenitas donor dan kurangnya standar global untuk <i>potency assays</i> dalam produksi dan uji klinis.                |

Proses pengembangan *secretome-based cell-free therapy* melibatkan berbagai tahapan mulai dari pemilihan sumber sel hingga aplikasi klinis. Setiap tahapan memiliki tantangan teknis yang memengaruhi kualitas, stabilitas, dan konsistensi biomolekul secretome. Alur umum produksi dan standardisasi *secretome-based cell-free therapy* ditunjukkan pada Gambar 1.



Gambar 1. Alur Produksi Dan Standardisasi Secretome-Based Cell-Free Therapy.

### Variabilitas Biologis Secretome Dan Heterogenitas Produk

Variabilitas biologis secretome menjadi salah satu tantangan utama dalam pengembangan *secretome-based cell-free therapy*. Komposisi biomolekul secretome dipengaruhi oleh berbagai faktor seperti sumber sel, usia donor, kondisi biologis donor, passage sel, media kultur, serta kondisi lingkungan selama proses produksi. Variasi tersebut menyebabkan kandungan growth factor, sitokin, extracellular vesicles (EVs), dan exosome antarbatch menjadi tidak seragam sehingga aktivitas biologis produk dapat mengalami perbedaan yang signifikan. Kondisi tersebut menyulitkan proses reproduksibilitas produk biologis untuk kebutuhan translasi klinis dan industri.

Penelitian Chouaib et al. menunjukkan bahwa donor sel, media kultur, metode purifikasi, dan kondisi kultur sangat memengaruhi kualitas secretome MSCs dan extracellular vesicles yang dihasilkan. Variasi tersebut menyebabkan heterogenitas biomolekul dan memengaruhi aktivitas regeneratif serta imunomodulator produk secretome. Penelitian tersebut juga menunjukkan bahwa belum adanya protokol standardisasi yang seragam menyebabkan sulitnya membandingkan hasil penelitian antar laboratorium maupun antar metode produksi (Chouaib et al., 2023).

Penelitian Shimizu et al. juga melaporkan bahwa heterogenitas donor masih menjadi tantangan utama dalam pengembangan extracellular vesicles untuk regenerative medicine. Variasi donor menyebabkan perubahan kandungan protein, microRNA (miRNA), dan biomolekul regulator lain yang berperan dalam aktivitas terapeutik

DOI: <https://doi.org/10.69693/ijmst.v4i2.9466>

Lisensi: Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)



EVs. Kondisi tersebut menyebabkan evaluasi potency assay dan penentuan dosis terapeutik menjadi lebih kompleks. Penggunaan dual-metric dosing mulai dikembangkan untuk meningkatkan akurasi hubungan dosis-respons pada terapi berbasis EVs, namun pendekatan tersebut masih memerlukan validasi lebih lanjut untuk aplikasi klinis skala besar (Shimizu et al., 2026).

Pedoman MISEV2018 yang dikembangkan oleh Théry et al. menjadi langkah penting dalam mengurangi heterogenitas penelitian extracellular vesicles dan exosome. Pedoman tersebut memberikan standar terkait nomenklatur, metode isolasi, karakterisasi biomolekul, dan pelaporan hasil penelitian EVs. Standardisasi tersebut bertujuan meningkatkan reproducibility hasil penelitian dan mempermudah validasi biologis antar laboratorium. Meskipun demikian, implementasi pedoman tersebut pada berbagai penelitian masih belum sepenuhnya seragam sehingga variasi metode karakterisasi EVs masih sering ditemukan pada studi translasi klinis (Théry et al., 2018).

Variabilitas biologis secretome menunjukkan bahwa efektivitas terapi berbasis cell-free therapy tidak hanya bergantung pada jumlah biomolekul yang dihasilkan, tetapi juga dipengaruhi oleh konsistensi karakteristik biologis produk. Kondisi tersebut menjadi dasar penting perlunya standardisasi sumber sel, sistem kultur, dan metode karakterisasi secretome untuk menghasilkan produk biologis yang stabil dan reproducible.

### **Tantangan Produksi Dan *Scaling-Up* Secretome**

Produksi secretome pada tahap penelitian laboratorium umumnya masih menggunakan kultur statis konvensional seperti flask dan culture dish yang memiliki kapasitas terbatas. Sistem kultur tersebut kurang efisien untuk memenuhi kebutuhan translasi klinis dan produksi industri skala besar. Peningkatan kebutuhan secretome dan extracellular vesicles untuk terapi regeneratif mendorong pengembangan teknologi scaling-up berbasis sistem bioreaktor yang mampu meningkatkan yield biomolekul tanpa menurunkan kualitas biologis produk.

Penelitian Tacheny menunjukkan bahwa stirred-tank bioreaktor mampu meningkatkan hasil panen extracellular vesicles secara signifikan dibandingkan kultur statis biasa. Sistem bioreaktor tersebut memungkinkan distribusi nutrisi dan oksigen berlangsung lebih stabil sehingga proliferasi sel dan sekresi biomolekul menjadi lebih optimal. Penelitian tersebut juga menunjukkan bahwa produksi EVs skala besar masih menghadapi tantangan terkait gaya geser mekanis (*shear stress*) yang dihasilkan oleh sistem agitasi. Gaya geser yang terlalu tinggi dapat menurunkan viabilitas sel dan memengaruhi kualitas EVs selama proses kultur berlangsung (Tacheny, 2021).

Penelitian Haraszti et al. menunjukkan bahwa kultur MSC 3D mampu meningkatkan yield exosome dan aktivitas biologis produk dibandingkan kultur 2D konvensional. Lingkungan kultur tiga dimensi menciptakan interaksi antar sel dan matriks ekstraseluler yang lebih menyerupai kondisi fisiologis jaringan sehingga aktivitas sekresi biomolekul menjadi lebih optimal. Penelitian tersebut menunjukkan bahwa pendekatan kultur 3D memiliki potensi besar dalam mendukung produksi secretome skala besar dengan aktivitas biologis yang lebih baik dibandingkan kultur konvensional (Haraszti et al., 2018).

Penelitian Meliciano et al. juga menunjukkan bahwa sistem bioreaktor skala klinis berhasil meningkatkan produksi EVs dari induced pluripotent stem cells (iPSCs) untuk kebutuhan translasi klinis. Penggunaan sistem bioreaktor memungkinkan peningkatan kapasitas produksi biomolekul secara lebih efisien dan terkontrol dibandingkan metode kultur tradisional. Meskipun demikian, penelitian tersebut melaporkan bahwa stabilitas genetik sel, validasi biologis produk, dan kontrol kualitas biomolekul masih memerlukan pengembangan lebih lanjut sebelum dapat diaplikasikan secara luas pada industri biologis (Meliciano et al., 2026).

Tantangan *scaling-up* secretome tidak hanya berkaitan dengan peningkatan volume produksi, tetapi juga mempertahankan kualitas biomolekul selama proses kultur berlangsung. Variasi suplai oksigen, distribusi nutrisi, akumulasi metabolit, dan perubahan kondisi lingkungan dapat memengaruhi pola sekresi biomolekul terapeutik. Kondisi tersebut menunjukkan bahwa optimasi sistem bioreaktor dan parameter kultur menjadi faktor penting dalam pengembangan produksi secretome berbasis industri.

### **Optimasi Sistem Kultur Dan Kondisi Produksi**

Kondisi kultur memiliki pengaruh besar terhadap kualitas dan aktivitas biologis secretome yang dihasilkan. Variasi metode kultur dapat memengaruhi proliferasi sel, aktivitas metabolik, dan sekresi biomolekul terapeutik sehingga aktivitas regeneratif dan imunomodulator secretome menjadi tidak konsisten antar penelitian maupun antarbatch

produksi. Optimasi kondisi kultur menjadi langkah penting untuk meningkatkan stabilitas dan efektivitas biologis produk secretome.

Kultur sel 3D diketahui mampu menciptakan lingkungan mikro yang lebih menyerupai kondisi fisiologis jaringan dibandingkan kultur 2D konvensional. Penelitian Haraszti et al. menunjukkan bahwa kultur MSC 3D menghasilkan exosome dengan kandungan biomolekul dan aktivitas biologis yang lebih tinggi dibandingkan kultur 2D. Lingkungan kultur tiga dimensi meningkatkan interaksi antar sel dan matriks ekstraseluler sehingga aktivitas sekresi growth factor dan extracellular vesicles menjadi lebih optimal. Kondisi tersebut menunjukkan bahwa pendekatan kultur 3D berpotensi meningkatkan efektivitas produksi secretome pada skala industri (Haraszti et al., 2018).

Penggunaan serum-free dan xeno-free media juga menjadi strategi penting dalam pengembangan produksi secretome modern. Penelitian Calascibetta et al. menunjukkan bahwa kultur serum-free berbasis GMP mampu mempertahankan potensi terapeutik extracellular vesicles sekaligus mengurangi risiko kontaminasi protein hewani dan variasi biologis antarbatch. Penggunaan media bebas serum membantu meningkatkan keamanan biologis produk secretome untuk aplikasi klinis jangka panjang (Calascibetta et al., 2025).

Meskipun demikian, penggunaan serum-free culture masih memiliki beberapa keterbatasan karena beberapa jenis sel menunjukkan perubahan proliferasi dan aktivitas sekresi biomolekul ketika dikultur tanpa serum. Variasi komposisi media kultur juga dapat memengaruhi profil growth factor, sitokin, dan extracellular vesicles yang dihasilkan oleh sel. Kondisi tersebut menunjukkan bahwa optimasi komposisi media dan kondisi kultur masih diperlukan untuk menjaga konsistensi kualitas secretome pada produksi skala besar.

Penelitian Chouaib et al. juga menekankan bahwa donor, passage sel, media kultur, dan metode produksi sangat memengaruhi kualitas secretome MSCs. Variasi kondisi lingkungan selama kultur dapat menyebabkan perubahan karakteristik biologis produk sehingga standardisasi sistem kultur menjadi komponen penting dalam mempertahankan reproducibility secretome untuk kebutuhan translasi klinis dan industri biologis (Chouaib et al., 2023).

### **Tantangan Isolasi Dan Purifikasi Extracellular Vesicles**

Metode isolasi dan purifikasi menjadi faktor penting yang menentukan kemurnian dan kualitas extracellular vesicles maupun exosome dalam secretome. Teknik ultracentrifugation masih banyak digunakan pada penelitian dasar karena relatif mudah dilakukan, namun metode tersebut memiliki keterbatasan terkait efisiensi pemisahan dan risiko kerusakan biomolekul akibat gaya sentrifugasi tinggi. Perkembangan teknologi purifikasi modern mulai mengarah pada penggunaan *Tangential Flow Filtration* (TFF) dan *Size Exclusion Chromatography* (SEC) yang dinilai lebih efisien untuk produksi biologis skala besar.

Penelitian Li et al. menunjukkan bahwa kombinasi TFF dan SEC berhasil menghasilkan *small extracellular vesicles* (sEVs) berstandar GMP dengan kemurnian dan aktivitas imunomodulator yang baik. Metode tersebut mampu meningkatkan efisiensi isolasi EVs sekaligus mempertahankan aktivitas biologis biomolekul selama proses purifikasi berlangsung. Penelitian tersebut juga menunjukkan bahwa sistem quality control real-time diperlukan untuk memastikan konsistensi fungsional produk antarbatch produksi skala industri.

Penelitian Chen et al. melaporkan bahwa ultrafiltrasi memiliki efisiensi lebih baik dibandingkan ultrasentrifugasi dalam proses purifikasi exosome untuk aplikasi klinis. Penelitian tersebut menunjukkan bahwa ultrafiltrasi mampu meningkatkan yield exosome dan mengurangi risiko kerusakan biomolekul akibat proses sentrifugasi berkecepatan tinggi. Meskipun demikian, pemisahan EVs murni dari protein kontaminan dan vesikel non-target masih menjadi tantangan utama dalam standardisasi produk secretome (Chen et al., 2020).

Penelitian Haraszti et al. juga menunjukkan bahwa metode Tangential Flow Filtration (TFF) mampu meningkatkan efisiensi isolasi exosome dari kultur MSC 3D. Penggunaan metode filtrasi modern memungkinkan produksi exosome dengan konsentrasi lebih tinggi dan aktivitas biologis yang lebih baik dibandingkan metode konvensional. Meskipun demikian, optimasi parameter filtrasi dan validasi kemurnian produk masih diperlukan untuk mendukung produksi secretome skala industri (Haraszti et al., 2018).

Tantangan isolasi dan purifikasi menunjukkan bahwa kualitas secretome tidak hanya ditentukan oleh sistem kultur,

tetapi juga dipengaruhi oleh efisiensi downstream processing. Pengembangan metode purifikasi yang efisien, reproducible, dan sesuai standar GMP menjadi faktor penting dalam mendukung translasi secretome menuju aplikasi klinis dan industri biologis modern.

### **Tantangan Standardisasi Produk Secretome**

Standardisasi produk secretome menjadi aspek penting dalam pengembangan *secretome-based cell-free therapy* karena kualitas biomolekul yang dihasilkan sangat dipengaruhi oleh proses produksi dan metode karakterisasi yang digunakan. Variasi sumber sel, kondisi kultur, metode isolasi, dan sistem penyimpanan dapat menyebabkan perubahan kandungan growth factor, sitokin, extracellular vesicles, dan exosome antarbatch produksi. Kondisi tersebut menyebabkan efektivitas biologis secretome menjadi sulit diprediksi secara konsisten sehingga menghambat proses translasi klinis dan pengembangan industri biologis berbasis cell-free therapy.

Pedoman MISEV2018 yang dikembangkan oleh Théry et al., (2018) menjadi salah satu dasar utama dalam standardisasi extracellular vesicles dan exosome untuk kebutuhan penelitian maupun translasi klinis. Pedoman tersebut menekankan pentingnya standardisasi nomenklatur, metode isolasi, karakterisasi biomolekul, serta pelaporan hasil penelitian EVs secara lebih sistematis. Implementasi standar karakterisasi tersebut membantu meningkatkan reproducibility hasil penelitian antar laboratorium dan mempermudah validasi kualitas produk biologis. Meskipun demikian, berbagai penelitian masih menggunakan metode karakterisasi yang berbeda sehingga konsistensi hasil penelitian EVs dan secretome belum sepenuhnya tercapai.

Penelitian Thakur dan Rai menunjukkan bahwa produksi EVs klinis memerlukan sistem GMP-compliant dengan validasi biomolekul dan quality control yang ketat. Kemurnian produk, homogenitas biomolekul, dan validasi keamanan masih menjadi tantangan utama dalam standardisasi EVs terapeutik. Penelitian tersebut juga menunjukkan bahwa belum terdapat harmonisasi global terkait parameter release criteria dan metode evaluasi biologis produk secretome untuk aplikasi klinis. Kondisi tersebut menyebabkan perbedaan standar produksi antar institusi dan antar negara masih cukup tinggi (Thakur & Rai, 2024).

Penelitian Humbert et al. menunjukkan bahwa EV-enriched secretome dapat diproduksi menggunakan sistem GMP dengan quality control yang stabil untuk kebutuhan uji klinis fase I. Meskipun demikian, konsistensi biomolekul antarbatch dan stabilitas produk jangka panjang masih memerlukan optimasi lebih lanjut. Penelitian Li et al. juga menunjukkan bahwa standardisasi sistem quality control real-time diperlukan untuk memvalidasi kemurnian small extracellular vesicles secara berkelanjutan selama proses produksi skala industri (Humbert et al., 2025).

Permasalahan standardisasi menunjukkan bahwa pengembangan secretome-based therapy tidak hanya membutuhkan peningkatan kapasitas produksi, tetapi juga memerlukan keseragaman metode produksi dan evaluasi biologis. Harmonisasi protokol produksi, karakterisasi biomolekul, dan release criteria menjadi faktor penting untuk mendukung pengembangan secretome sebagai produk biologis yang aman, stabil, dan reproducible pada aplikasi klinis skala luas.

### ***Quality Control Dan Biosafety***

Quality control memiliki peran utama dalam memastikan keamanan dan kualitas secretome sebelum digunakan untuk aplikasi klinis. Produk secretome mengandung berbagai biomolekul aktif yang sangat sensitif terhadap perubahan lingkungan sehingga proses produksi dan penyimpanan harus dilakukan secara terkontrol. Sistem quality control diperlukan untuk memastikan produk bebas dari kontaminasi mikroba, endotoksin, debris seluler, serta bahan berbahaya lain yang dapat memengaruhi keamanan terapi.

Penelitian Mendt et al. menunjukkan bahwa produksi exosome berbasis GMP memerlukan pengawasan kualitas yang ketat mulai dari tahap kultur sel hingga purifikasi produk akhir. Penelitian tersebut menekankan pentingnya pengujian sterilitas, validasi biomolekul, serta evaluasi keamanan biologis sebelum exosome digunakan pada aplikasi klinis manusia. Sistem GMP membantu mengurangi risiko kontaminasi dan meningkatkan reproducibility produk biologis antarbatch produksi (Mendt et al., 2018).

Penelitian Humbert et al. juga menunjukkan bahwa EV-enriched secretome yang diproduksi untuk kebutuhan uji klinis fase I memerlukan quality control yang komprehensif untuk menjaga stabilitas dan keamanan biomolekul.

DOI: <https://doi.org/10.69693/ijmst.v4i2.9466>

Lisensi: Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

Pengujian protein marker EVs, ukuran vesikel, kandungan biomolekul, dan aktivitas biologis menjadi parameter penting dalam evaluasi kualitas produk. Penelitian tersebut menunjukkan bahwa pengawasan kualitas harus dilakukan secara berkelanjutan selama proses produksi berlangsung untuk mencegah perubahan karakteristik biologis secretome (Humbert et al., 2025).

Penelitian Li et al. melaporkan bahwa sistem *quality control real-time* sangat diperlukan pada produksi small extracellular vesicles skala industri. Sistem tersebut digunakan untuk memvalidasi kemurnian EVs dan memastikan konsistensi fungsional produk antarbatch produksi. Pendekatan *quality control* berbasis *real-time* memungkinkan deteksi dini terhadap perubahan kualitas biomolekul selama proses produksi sehingga risiko kegagalan produk dapat diminimalkan (Li et al., 2025).

Aspek biosafety juga menjadi perhatian penting dalam pengembangan secretome-based therapy. Produk secretome yang berasal dari kultur sel memiliki risiko kontaminasi biologis dan perubahan karakteristik biomolekul apabila proses produksi tidak dilakukan secara terkontrol. Penggunaan serum-free dan xeno-free media mulai dikembangkan untuk mengurangi risiko kontaminasi protein hewani dan meningkatkan keamanan biologis produk. Kondisi tersebut menunjukkan bahwa *quality control* dan biosafety merupakan komponen utama dalam mendukung translasi secretome menuju aplikasi klinis yang aman dan efektif.

### **Stabilitas, Penyimpanan Dan Distribusi Produk Secretome**

Stabilitas biomolekul secretome selama proses penyimpanan menjadi faktor penting dalam mempertahankan efektivitas biologis produk. Growth factor, extracellular vesicles, dan exosome memiliki sensitivitas tinggi terhadap perubahan suhu, pH, serta proses pembekuan sehingga metode penyimpanan harus dilakukan secara terkontrol. Penurunan stabilitas biomolekul dapat menyebabkan berkurangnya aktivitas regeneratif dan imunomodulator secretome selama distribusi maupun penyimpanan jangka panjang.

Penelitian Jeyaram dan Jay menunjukkan bahwa suhu penyimpanan dan siklus beku-cair (*freeze-thaw cycle*) sangat memengaruhi stabilitas extracellular vesicles terapeutik. Kondisi penyimpanan yang tidak optimal dapat menyebabkan kerusakan membran vesikel, agregasi protein, serta degradasi biomolekul aktif yang terkandung dalam EVs. Penelitian tersebut menunjukkan bahwa proses penyimpanan menjadi salah satu faktor penting yang menentukan keberhasilan translasi produk secretome menuju aplikasi klinis skala besar (Jeyaram & Jay, 2018).

Penelitian Calascibetta et al. menunjukkan bahwa sistem kultur serum-free berbasis GMP mampu menghasilkan EVs dengan stabilitas biologis yang lebih baik selama proses penyimpanan. Penggunaan media bebas serum membantu mengurangi kontaminasi protein non-target yang dapat memengaruhi stabilitas biomolekul selama penyimpanan jangka panjang. Kondisi tersebut menunjukkan bahwa metode produksi dan sistem kultur juga memiliki pengaruh besar terhadap kualitas produk selama distribusi dan penyimpanan (Calascibetta et al., 2025).

Permasalahan penyimpanan secretome hingga saat ini masih berkaitan dengan belum adanya standar universal mengenai suhu penyimpanan, metode cryopreservation, dan shelf-life produk biologis berbasis EVs maupun exosome. Variasi metode penyimpanan antar penelitian menyebabkan stabilitas biomolekul dan efektivitas biologis produk menjadi sulit dibandingkan secara objektif. Kondisi tersebut menunjukkan bahwa standarisasi sistem penyimpanan dan distribusi masih diperlukan untuk mendukung pengembangan secretome-based cell-free therapy secara luas.

### **Tantangan Regulasi Dan Translasi Klinis**

Perkembangan secretome dan extracellular vesicles sebagai biologic medicine memerlukan dukungan regulasi yang jelas dan terstandarisasi secara global. Produk berbasis secretome memiliki karakteristik biologis yang kompleks sehingga regulasi pengembangannya berbeda dengan produk farmasi konvensional. Penentuan release criteria, potency assay, validasi keamanan, dan *quality control* menjadi aspek penting dalam proses translasi klinis secretome-based therapy. Penelitian Wang et al. menunjukkan bahwa regulasi exosome sebagai biologic medicine masih menghadapi berbagai tantangan terkait harmonisasi *quality control* dan validasi produk antarnegara. Belum adanya keseragaman regulasi menyebabkan metode produksi, karakterisasi, dan evaluasi biologis EVs berbeda pada setiap institusi maupun negara. Kondisi tersebut menyebabkan proses translasi klinis dan pengembangan industri biologis menjadi lebih kompleks (Wang et al., 2024).

Penelitian Thakur dan Rai juga menekankan bahwa kemurnian produk, homogenitas biomolekul, dan validasi keamanan EVs klinis masih sulit distandardisasi secara global. Sistem GMP-compliant menjadi syarat utama dalam produksi EVs klinis untuk menjamin keamanan dan kualitas biologis produk sebelum digunakan pada manusia. Penelitian tersebut menunjukkan bahwa pengembangan potency assay yang akurat masih menjadi tantangan penting dalam evaluasi efektivitas secretome untuk kebutuhan translasi klinis (Thakur & Rai, 2024).

Penelitian Mendt et al. menunjukkan bahwa exosome klinis dapat diproduksi menggunakan sistem GMP dengan keamanan biologis yang baik untuk kebutuhan translasi klinis. Meskipun demikian, validasi biologis, release criteria, dan stabilitas produk jangka panjang masih memerlukan pengembangan lebih lanjut sebelum secretome-based therapy dapat digunakan secara luas pada praktik klinis rutin. Kondisi tersebut menunjukkan bahwa harmonisasi regulasi internasional masih menjadi kebutuhan penting dalam mendukung pengembangan secretome-based cell-free therapy di masa depan (Mendt et al., 2018).

### ***Future Perspective Dan Strategi Pengembangan Secretome-Based Cell-Free Therapy***

Perkembangan teknologi bioproses dan bioengineering membuka peluang besar dalam optimalisasi produksi secretome berbasis cell-free therapy. Penggunaan bioreaktor otomatis, sistem monitoring real-time, dan teknologi omics-based characterization diperkirakan mampu meningkatkan konsistensi kualitas biomolekul pada produksi secretome skala industri. Pendekatan tersebut diharapkan dapat mengurangi variasi biologis antarbatch dan meningkatkan reproducibility produk untuk kebutuhan translasi klinis.

Penelitian Meliciano et al. menunjukkan bahwa sistem bioreaktor skala klinis mampu meningkatkan produksi extracellular vesicles dari hiPSCs untuk kebutuhan terapi regeneratif modern. Pengembangan sistem kultur berbasis bioreaktor memungkinkan produksi biomolekul dalam jumlah besar dengan kontrol lingkungan yang lebih stabil dibandingkan kultur statis konvensional. Meskipun demikian, validasi biologis dan kontrol stabilitas genetik sel masih memerlukan pengembangan lebih lanjut agar sistem tersebut dapat digunakan secara luas pada industri biologis (Meliciano et al., 2026).

Penelitian Shimizu et al. menunjukkan bahwa penggunaan dual-metric dosing mampu meningkatkan akurasi korelasi dosis-respons pada terapi berbasis EVs. Pendekatan tersebut berpotensi meningkatkan efektivitas potency assay dan membantu standardisasi evaluasi biologis produk secretome. Pengembangan bioengineering EVs dan exosome juga mulai diarahkan untuk meningkatkan spesifisitas terapi serta memperbaiki efektivitas penghantaran biomolekul terapeutik menuju jaringan target (Shimizu et al., 2026).

Penelitian Li et al. menunjukkan bahwa sistem quality control berbasis real-time memiliki potensi besar untuk meningkatkan konsistensi produksi EVs pada skala industri. Pengembangan teknologi monitoring otomatis memungkinkan evaluasi kemurnian dan aktivitas biologis produk dilakukan secara berkelanjutan selama proses produksi berlangsung. Kondisi tersebut dapat membantu meminimalkan variasi biomolekul dan meningkatkan efisiensi produksi biologis berbasis secretome (Li et al., 2025).

Perkembangan *secretome-based cell-free therapy* pada masa mendatang diperkirakan akan mengarah pada harmonisasi standardisasi global, pengembangan potency biomarkers, serta integrasi teknologi bioengineering dan artificial intelligence dalam sistem produksi biologis. Pendekatan tersebut diharapkan mampu mempercepat translasi secretome dari tahap penelitian laboratorium menuju aplikasi klinis dan industri bioteknologi modern secara lebih luas dan terstandardisasi.

Literature review ini masih memiliki beberapa keterbatasan yang perlu diperhatikan. Variasi metode produksi, sistem kultur, dan teknik karakterisasi secretome pada setiap penelitian menyebabkan heterogenitas data antar studi menjadi cukup tinggi. Sebagian besar penelitian yang dianalisis juga masih berada pada tahap preklinik dan eksperimental sehingga data translasi klinis manusia masih terbatas. Selain itu, belum adanya standardisasi global terkait metode isolasi extracellular vesicles, potency assay, dan quality control menyebabkan hasil antar penelitian sulit dibandingkan secara langsung. Kondisi tersebut menunjukkan bahwa pengembangan penelitian klinis berskala besar dan harmonisasi standardisasi internasional masih diperlukan untuk mendukung implementasi *secretome-based cell-free therapy* secara luas.

#### 4. Kesimpulan

Secretome-based cell-free therapy menunjukkan potensi besar sebagai pendekatan terapi regeneratif modern karena memiliki aktivitas regeneratif, angiogenesis, antiinflamasi, dan imunomodulator tanpa melibatkan transplantasi sel hidup secara langsung. Secretome juga memiliki beberapa keunggulan dibandingkan stem cell therapy konvensional, seperti risiko tumorigenesis dan imunogenisitas yang lebih rendah serta kemudahan penyimpanan dan distribusi produk biologis. Potensi tersebut menyebabkan secretome mulai banyak dikembangkan pada berbagai bidang penyakit degeneratif, inflamasi, neurologi, kardiovaskular, dan wound healing. Meskipun demikian, pengembangan secretome-based cell-free therapy masih menghadapi berbagai tantangan teknis dalam proses scaling-up dan standarisasi produk biologis. Variabilitas biologis akibat perbedaan donor, sumber sel, media kultur, dan metode produksi menyebabkan kualitas biomolekul secretome antarbatch menjadi tidak konsisten. Sistem kultur konvensional juga masih memiliki keterbatasan kapasitas produksi sehingga pengembangan teknologi bioreaktor dan kultur 3D menjadi strategi penting dalam meningkatkan efisiensi produksi secretome skala besar. Tantangan lain juga ditemukan pada proses isolasi dan purifikasi extracellular vesicles, penerapan Good Manufacturing Practice (GMP), validasi potency assay, quality control, serta standarisasi metode karakterisasi biomolekul. Stabilitas produk selama penyimpanan dan distribusi masih menjadi hambatan penting karena biomolekul secretome sangat sensitif terhadap perubahan lingkungan dan proses pembekuan. Selain itu, belum adanya harmonisasi regulasi global terkait produksi dan validasi biologis secretome menyebabkan proses translasi klinis masih memerlukan pengembangan lebih lanjut. Perkembangan teknologi bioproses, sistem bioreaktor otomatis, metode purifikasi modern, dan omics-based characterization menunjukkan potensi besar dalam mendukung produksi secretome yang lebih stabil dan reproducible. Harmonisasi standarisasi global, pengembangan sistem quality control real-time, serta optimalisasi metode produksi diharapkan mampu mempercepat implementasi secretome-based cell-free therapy sebagai produk biologis yang aman, efektif, dan dapat diproduksi secara luas untuk kebutuhan klinis dan industri bioteknologi di masa depan.

#### Reference

- Ahn, S.-H., Ryu, S.-W., Choi, H., You, S., Park, J., & Choi, C. (2022). Manufacturing Therapeutic Exosomes: From Bench To Industry. *Molecules And Cells*, 45(5), 284–290. <https://doi.org/10.14348/Molcells.2022.2033>
- Alkhateeb, R., Turchaninova, E. A., Kononova, D. V., Robustova, S. D., Dolgodvorova, A. A., Tsvelaya, V. A., & Agladze, K. I. (2025). Paracrine Effects Of Mesenchymal Stem Cells: Future Perspectives. *Genes & Cells*, 20(3), 178–193. <https://doi.org/10.17816/Gc642935>
- Boland, K., Flanagan, L., & Prehn, J. H. (2013). Paracrine Control Of Tissue Regeneration And Cell Proliferation By Caspase-3. *Cell Death & Disease*, 4(7), E725–E725. <https://doi.org/10.1038/Cddis.2013.250>
- Calascibetta, F., Martorana, A., Lo Pinto, M., Carcione, C., D'Arpa, S., Amico, G., Miceli, V., Cuscino, N., Iannolo, G., Volpe, L., Scilabra, S. D., Conaldi, P. G., & Chinnici, C. M. (2025). GMP-Compliant, Serum-Free Cultures Preserve Therapeutic Potential Of Extracellular Vesicles From Human Mesenchymal Stromal Cells. *Frontiers In Cell And Developmental Biology*, 13. <https://doi.org/10.3389/Fcell.2025.1633912>
- Chen, Y.-S., Lin, E.-Y., Chiou, T.-W., & Harn, H.-J. (2020). Exosomes In Clinical Trial And Their Production In Compliance With Good Manufacturing Practice. *Tzu Chi Medical Journal*, 32(2), 113. [https://doi.org/10.4103/Tcmj.Tcmj\\_182\\_19](https://doi.org/10.4103/Tcmj.Tcmj_182_19)
- Chouaib, B., Haack-Sørensen, M., Chaubron, F., Cuisinier, F., & Collart-Dutilleul, P.-Y. (2023). Towards The Standardization Of Mesenchymal Stem Cell Secretome-Derived Product Manufacturing For Tissue Regeneration. *International Journal Of Molecular Sciences*, 24(16), 12594. <https://doi.org/10.3390/Ijms241612594>
- Ghasempour, A., Dehghan, H., Mahmoudi, M., & Lavi Arab, F. (2024). Biomimetic Scaffolds Loaded With Mesenchymal Stem Cells (Mscs) Or MSC-Derived Exosomes For Enhanced Wound Healing. In *Stem Cell Research & Therapy* (Vol. 15, Number 1, P. 406). <https://doi.org/10.1186/S13287-024-04012-8>
- Gobin, J., Muradia, G., Mehic, J., Westwood, C., Couvrette, L., Stalker, A., Bigelow, S., Luebbert, C. C., Bissonnette, F. S.-D., Johnston, M. J. W., Sauv  , S., Tam, R. Y., Wang, L., Rosu-Myles, M., & Lavoie, J. R. (2021). Hollow-Fiber Bioreactor Production Of Extracellular Vesicles From Human Bone Marrow Mesenchymal Stromal Cells Yields Nanovesicles That Mirrors The Immuno-Modulatory Antigenic Signature Of The Producer Cell. *Stem Cell Research & Therapy*, 12(1), 127. <https://doi.org/10.1186/S13287-021-02190-3>
- González-González, A., García-Sánchez, D., Dotta, M., Rodríguez-Rey, J. C., & Pérez-Campo, F. M. (2020). Mesenchymal Stem Cells Secretome: The Cornerstone Of Cell-Free Regenerative Medicine. *World Journal Of Stem Cells*, 12(12). <https://doi.org/10.4252/Wjsc.V12.I12.1529>
- Guo, Q., Li, P., Chen, M., Yu, Y., Wan, Y., Zhang, Z., Ren, C., Shen, L., Liu, X., He, D., Zhang, Y., Wei, G., & Zhang, D. (2024). Exosomes From Human Umbilical Cord Stem Cells Suppress Macrophage-To-

- 
- Myofibroblast Transition, Alleviating Renal Fibrosis. Inflammation, 47(6), 2094–2107. <https://doi.org/10.1007/S10753-024-02027-0>
- Haraszti, R. A., Miller, R., Stoppato, M., Sere, Y. Y., Coles, A., Didiot, M.-C., Wollacott, R., Sapp, E., Dubuke, M. L., Li, X., Shaffer, S. A., Difiglia, M., Wang, Y., Aronin, N., & Khvorova, A. (2018). Exosomes Produced From 3D Cultures Of Mscs By Tangential Flow Filtration Show Higher Yield And Improved Activity. *Molecular Therapy*, 26(12), 2838–2847. <https://doi.org/10.1016/J.Ymthe.2018.09.015>
- Humbert, C., Cordier, C., Drut, I., Hamrick, M., Wong, J., Bellamy, V., Flaire, J., Bakshy, K., Dingli, F., Loew, D., Larghero, J., Fabreguettes, J., Menasché, P., Renault, N. K., & Churlaud, G. (2025). GMP-Compliant Process For The Manufacturing Of An Extracellular Vesicles-Enriched Secretome Product Derived From Cardiovascular Progenitor Cells Suitable For A Phase I Clinical Trial. *Journal Of Extracellular Vesicles*, 14(8). <https://doi.org/10.1002/Jev2.70145>
- Jeyaram, A., & Jay, S. M. (2018). Preservation And Storage Stability Of Extracellular Vesicles For Therapeutic Applications. *The AAPS Journal*, 20(1), 1. <https://doi.org/10.1208/S12248-017-0160-Y>
- Jin, Q.-H., Kim, H.-K., Na, J.-Y., Jin, C., & Seon, J.-K. (2022). Anti-Inflammatory Effects Of Mesenchymal Stem Cell-Conditioned Media Inhibited Macrophages Activation In Vitro. *Scientific Reports*, 12(1), 4754. <https://doi.org/10.1038/S41598-022-08398-4>
- Kim, H., Lee, M. J., Bae, E. H., Ryu, J. S., Kaur, G., Kim, H. J., Kim, J. Y., Barreda, H., Jung, S. Y., Choi, J. M., Shigemoto-Kuroda, T., Oh, J. Y., & Lee, R. H. (2020). Comprehensive Molecular Profiles Of Functionally Effective MSC-Derived Extracellular Vesicles In Immunomodulation. *Molecular Therapy*, 28(7), 1628–1644. <https://doi.org/10.1016/J.Ymthe.2020.04.020>
- Kumar, A., & Deep, G. (2020). Exosomes In Hypoxia-Induced Remodeling Of The Tumor Microenvironment. *Cancer Letters*, 488, 1–8. <https://doi.org/10.1016/J.Canlet.2020.05.018>
- Li, M., Soder, R., Abhyankar, S., Home, T., Pathak, H., Shen, X., Godwin, A. K., & Abdelhakim, H. (2025). Large-Scale Manufacturing Of Immunosuppressive Extracellular Vesicles For Human Clinical Trials. *Cytotherapy*, 27(10), 1219–1228. <https://doi.org/10.1016/J.Jcyt.2025.06.003>
- Limanda, C. F., Intizam, M. H., & Augustin, D. C. (2024). Role Of Secretomes In Chronic Wound Treatment: A Review. *Bali Dermatology Venereology And Aesthetic Journal*, 38–44. <https://doi.org/10.51559/Balidervenaesthj.V7i2.98>
- Liu, L., Wu, Y., Wang, P., Shi, M., Wang, J., Ma, H., & Sun, D. (2021). PSC-MSC-Derived Exosomes Protect Against Kidney Fibrosis In Vivo And In Vitro Through The SIRT6/B-Catenin Signaling Pathway. *International Journal Of Stem Cells*, 14(3), 310–319. <https://doi.org/10.15283/Ijsc20184>
- Maacha, S., Sidahmed, H., Jacob, S., Gentilcore, G., Calzone, R., Grivel, J. C., & Cugno, C. (2020). Paracrine Mechanisms Of Mesenchymal Stromal Cells In Angiogenesis. *Stem Cells International*, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/4356359>
- Margiana, R., Markov, A., Zekiy, A. O., Hamza, M. U., Al-Dabbagh, K. A., Al-Zubaidi, S. H., Hameed, N. M., Ahmad, I., Sivaraman, R., Kzar, H. H., Al-Gazally, M. E., Mustafa, Y. F., & Siahmansouri, H. (2022). Clinical Application Of Mesenchymal Stem Cell In Regenerative Medicine: A Narrative Review. In *Stem Cell Research And Therapy* (Vol. 13, Number 1). Biomed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/S13287-022-03054-0>
- Matwiejuk, M., Miklosz, A., Myśliwiec, H., Chabowski, A., & Flisiak, I. (2025). Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells And Their Derivatives In Inflammatory Skin Diseases: A Systematic Review. *Frontiers In Immunology*, 16. <https://doi.org/10.3389/Fimmu.2025.1617157>
- Meiliana, A., Dewi, N. M., & Wijaya, A. (2019). Mesenchymal Stem Cell Secretome: Cell-Free Therapeutic Strategy In Regenerative Medicine. In *Indonesian Biomedical Journal* (Vol. 11, Number 2, Pp. 113–124). Prodia Education And Research Institute. <https://doi.org/10.18585/Inabj.V11i2.839>
- Meliciano, A., Jacinto, J., Freitas, C., Costa, M. H. G., De Almeida Fuzeta, M., & Serra, M. (2026). Clinical-Scale Bioreactor Production Of Hipsc-Derived Extracellular Vesicles Modulates Mirna And Protein Cargo To Enhance Angiogenic Function. *Trends In Biotechnology*. <https://doi.org/10.1016/J.Tibtech.2025.12.032>
- Mendt, M., Kamerkar, S., Sugimoto, H., Mcandrews, K. M., Wu, C.-C., Gagea, M., Yang, S., Blanko, E. V. R., Peng, Q., Ma, X., Marszalek, J. R., Maitra, A., Yee, C., Rezvani, K., Shpall, E., Lebleu, V. S., & Kalluri, R. (2018). Generation And Testing Of Clinical-Grade Exosomes For Pancreatic Cancer. *JCI Insight*, 3(8). <https://doi.org/10.1172/Jci.Insight.99263>
- Peng, Y., Cheong, S., Lu, F., & He, Y. (2024). Dermal White Adipose Tissue: Development And Impact On Hair Follicles, Skin Defense, And Fibrosis. *The FASEB Journal*, 38(18). <https://doi.org/10.1096/Fj.202400653R>
- Phinney, D. G., & Pittenger, M. F. (2017). Concise Review: MSC-Derived Exosomes For Cell-Free Therapy. *Stem Cells*, 35(4), 851–858. <https://doi.org/10.1002/Stem.2575>
- Rohde, E., Pachler, K., & Gimona, M. (2019). Manufacturing And Characterization Of Extracellular Vesicles From Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stromal Cells For Clinical Testing. *Cytotherapy*, 21(6), 581–

592. <https://doi.org/10.1016/J.Jcyt.2018.12.006>
- Sari, M. I., Jusuf, N. K., Munir, D., Putra, A., Putra, I. B., Bisri, T., Farhat, F., Ilyas, S., & Muhar, A. M. (2024). Mesenchymal Stem Cell Secretome Therapy On Inflammation: A Systematic Review. *Journal Of Pharmacy & Pharmacognosy Research*, 12(1), 39–49. [https://doi.org/10.56499/Jppres23.1726\\_12.1.39](https://doi.org/10.56499/Jppres23.1726_12.1.39)
- Shimizu, Y., Inoue, Y., Matsuura, N., Ishii, T., Sowa, Y., Sunami, H., & Ntege, E. H. (2026). Mesenchymal Stromal Cell-Derived Extracellular Vesicles In Regenerative Medicine: Standardisation, Bioengineering And Clinical Translation. *Regenerative Therapy*, 31, 101058. <https://doi.org/10.1016/J.Reth.2025.101058>
- Syromiatnikova, V., Prokopeva, A., & Gomzikova, M. (2022). Methods Of The Large-Scale Production Of Extracellular Vesicles. *International Journal Of Molecular Sciences*, 23(18), 10522. <https://doi.org/10.3390/Ijms231810522>
- Tacheny, A. (2021). Scaling-Up The Production Of Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles In Stirred-Tank Bioreactors. *Cell And Gene Therapy Insights*, 7(8), 1077–1083. <https://doi.org/10.18609/Cgti.2021.140>
- Thakur, A., & Rai, D. (2024). Global Requirements For Manufacturing And Validation Of Clinical Grade Extracellular Vesicles. *The Journal Of Liquid Biopsy*, 6, 100278. <https://doi.org/10.1016/J.Jlb.2024.100278>
- Théry, C., Witwer, K. W., Aikawa, E., Alcaraz, M. J., Anderson, J. D., Andriantsitohaina, R., Antoniou, A., Arab, T., Archer, F., Atkin-Smith, G. K., Ayre, D. C., Bach, J., Bachurski, D., Baharvand, H., Balaj, L., Baldacchino, S., Bauer, N. N., Baxter, A. A., Bebawy, M., ... Zuba-Surma, E. K. (2018). Minimal Information For Studies Of Extracellular Vesicles 2018 (MISEV2018): A Position Statement Of The International Society For Extracellular Vesicles And Update Of The MISEV2014 Guidelines. *Journal Of Extracellular Vesicles*, 7(1). <https://doi.org/10.1080/20013078.2018.1535750>
- Trigo, C. M., Rodrigues, J. S., Camões, S. P., Solá, S., & Miranda, J. P. (2024). Mesenchymal Stem Cell Secretome For Regenerative Medicine: Where Do We Stand? In *Journal Of Advanced Research*. Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/J.Jare.2024.05.004>
- Trzyna, A., & Banaś-Ząbczyk, A. (2021). Adipose-Derived Stem Cells Secretome And Its Potential Application In “Stem Cell-Free Therapy.” In *Biomolecules* (Vol. 11, Number 6). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/Biom11060878>
- Wang, C., Tsai, T., & Lee, C. (2024). Regulation Of Exosomes As Biologic Medicines: Regulatory Challenges Faced In Exosome Development And Manufacturing Processes. *Clinical And Translational Science*, 17(8). <https://doi.org/10.1111/Cts.13904>
- Yang, Y., Lee, E. H., & Yang, Z. (2022). Hypoxia-Conditioned Mesenchymal Stem Cells In Tissue Regeneration Application. In *Tissue Engineering - Part B: Reviews* (Vol. 28, Number 5, Pp. 966–977). Mary Ann Liebert Inc. <https://doi.org/10.1089/Ten.Teb.2021.0145>
- Yoshinaga, M., & Takeuchi, O. (2024). Regulation Of Inflammatory Diseases Via The Control Of Mrna Decay. *Inflammation And Regeneration*, 44(1), 14. <https://doi.org/10.1186/S41232-024-00326-5>
- Yu, G., Chen, Y., Li, K., Qi, L., & Wang, L. (2025). Umbilical Cord Mesenchymal Stromal Cells In Sarcopenia: Benefits And Strategies For Enhancing Efficacy. *Stem Cell Research & Therapy*, 17(1), 16. <https://doi.org/10.1186/S13287-025-04841-1>
- Zohora, F. T., Aliyu, M., & Saboor-Yaraghi, A. A. (2023). Secretome-Based Acellular Therapy Of Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells In Degenerative And Immunological Disorders: A Narrative Review. *Heliyon*, 9(7), E18120. <https://doi.org/10.1016/J.Heliyon.2023.E18120>