



PROSIDING

**WEBINAR NASIONAL:
Genomic Testing and Stem
Cell from Bench to Clinician
Application**

10 Juni 2023

**Webinar Nasional Forum Komunikasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan
Badan Kerjasama Perguruan Tinggi Kristen Indonesia**

PROSIDING

“Webinar Nasional: *Genomic Testing and Stem Cell from Bench to Clinical Application*”

10 Juni 2023- Forum Komunikasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Badan Kerja
Sama Perguruan Tinggi Kristen Indonesia



Jl. Tanjung Duren Raya No. 4
Jakarta 11470
Indonesia

PROSIDING

“Webinar Nasional: Genomic Testing and Stem Cell from Bench to Clinical Application

PANITIA PELAKSANA

Ketua	Dr. dr. Diana Krisanti, M.Kes. (FK UK Maranatha)
Wakil Ketua	Dr.dr. Ronald Winardi Kartika, Sp.BTKV Subsp. VE(K) (UKRIDA)
Penasehat	Prof. Dr. dr. Mardi Santoso, DTMH, Sp.PD., KEMD; Ketua FORKOM FKIK BKPTKI (UKRIDA) dr. Antonius Ritchi Castilani, M.Si.,DFM.; Dekan FKIK Universitas Kristen Krida Wacana (UKRIDA) dr. The Maria Meiwati Widagdo, Ph.D.; Dekan FK, Universitas Kristen Duta Wacana (UKDW) Dr. dr. Diana Krisanti Jasaputra, M.Kes.; Dekan FK Universitas Kristen Maranatha (UKM) Dr. dr. Leo Simanjuntak, SpOG.; Dekan FK Universitas HKBP Nommensen (UHN) Dr. dr. Hudi Winarso, Sp.And.; Dekan FK Universitas Ciputra Surabaya (UC) Dr. dr Robert H Sirait, Sp.An.; Dekan FKI Univeristas Kristen Indonesia (UKI) Dr. Eka Samuel Parulian Hutasoit, Sp.OG., MM.; Dekan FK Universitas Methodis Indonesia (UMI)
Sekretaris	dr. Stephanie Irene (UKM)
Acara	dr. Widya Chrstine Manus. M.Biomed (UKDW) dr. Anton Sumarpo, Ph.D. (UKM) dr. Kurniyanto, Sp.PD (UKI) dr. May Fanny Tanzilia, Sp.PK (K) (UC) dr. Lidya Handayani, M.Ked.Klin, Sp.MK, Ph.D. (UC) dr. Fanny Karuna Putri (UKM)
Ilmiah	Dr. dr. Ronald Winardi Kartika, Sp.BTKV Subsp. VE(K) (UKRIDA) dr. Florence Pribadi, M.Si. (UC) Dr. dr. Yosephin Sri Sutanti, MS Sp.Ok. (UKRIDA) Dr. dr. Jekson Martiar Siahaan, M. Biomed., AIFO-K (UMI)
Publikasi	dr. Jefferson Nicklaus (UKM)
Dokumentasi	dr. Dani, M.Kes. (UKM) dr. Okto Marpaung, M.Biomed (UHN) dr. Hartanto, M.Biomed (UKRIDA) dr. Lindawaty Valentina Legowo (UKM)
<i>Proceeding Book</i>	Dr. Desak Nyoman Surya Suameitria Dewi, S.Si., M.Ked.Trop. (UC) dr. Florence Pribadi, M.Si (UC) Dr. Wahyu Widowati M.Si.(UKM) Dr. dr. Liem Jen Fuk, Sp.Ok (K), (UKRIDA) Dr. dr. Yosephin Sri Sutanti Sp.Ok (K), (UKRIDA) Dr. dr Djap Hadi M.Kes (UKRIDA) Dr. dr. Ronald Winardi Kartika, Sp.BTKV Subsp VE(K) , UKRIDA dr. Gracia JMT Winaktu, MS., Sp.GK (UKRIDA)

EDITORIAL BOARD

Dr. Desak Nyoman Surya Suameitria Dewi, S.Si., M.Ked.Trop.
dr. Florence Pribadi, M.Si.
Dr. Wahyu Widowati M.Si
Dr. dr. Liem Jen Fuk, Sp.Ok (K)
Dr. dr. Yosephin Sri Sutanti Sp.Ok (K)
Dr. dr. Djap Hadi M.Kes.
Dr. dr. Ronald Winardi Kartika, Sp.BTKV Subsp VE (K)
dr. Gracia JMT Winaktu, MS., Sp.GK

REVIEWER

Prof. Dr. dr. Mardi Santoso, DTMH, Sp.PD., KEMD
Prof. Dr. Kris Herawan Timotius
Dr. Desak Nyoman Surya Suameitria Dewi, S.Si., M.Ked.Trop.
dr. Florence Pribadi, M.Si.
Dr. Wahyu Widowati M.Si
Dr. dr. Liem Jen Fuk, Sp.Ok (K)
Dr. dr. Ronald Winardi Kartika, Sp.BTKV Subsp VE (K)

COVER DESIGNER

LAYOUTER

PENERBIT UNIVERSITAS KRISTEN KRIDA WACANA UKRIDA PRESS

Jl. Tanjung Duren Raya No. 4
Jakarta 11470
Indonesia

Hak cipta dilindungi Undang-Undang

Dilarang mengutip, menerbitkan kembali, atau memperbanyak sebagian atau seluruh isi buku ini dalam bentuk apapun dan dengan cara apapun untuk tujuan komersial tanpa izin tertulis dari Ukrida Press, kecuali kutipan untuk keperluan akademis, referensi, publikasi, atau kebutuhan non komersial dengan jumlah tidak sampai satu bab.

Daftar Isi

Pokok Bahasan	Kontributor	Halaman
Panitia Pelaksana/Editorial Board		ii
Kata Pengantar		iv
Daftar isi		v
Kata Sambutan Ketua FORKOM FKIK BKPTKI	Prof. Dr. dr. Mardi Santoso, DTMH, Sp.PD., KEMD	vi
Penggunaan sel punca pada terapi kaki diabetes	Dr.dr Ronald Winardi Kartika, Sp.BTKV Subsp VE(K)	1
Potensi sekretom dari mesenchymal <i>stem cell</i> di bidang dermatologi	Dr. dr. Sukmawati Tanzil Tan, Sp.KK	4
Deteksi dini kanker payudara dan kanker serviks untuk penanganan maksimal	dr. May Fanny Tanzilia, Sp.PK (K)	15
Diagnostik Molekuler dan Terapi Gen	dr. Lidya Handayani, M.Ked.Klin, Sp.MK, Ph.D.	19
Genomik pada penyakit <i>degenerative</i> (kanker, stroke, diabetes)	dr. May fanny Tanzilia, Sp.PK (K)	24
Pemeriksaan genomik pada risiko penyakit endokrin	dr. Rebeka Siagian	36
Pendekatan kardiogenomik terhadap risiko residual inflamasi pada penyakit kardiovaskuler: aplikasi <i>personalized medicine</i>	Prof. Dr. dr. Hadyanto Lim, M.Kes.,Sp.FK.,FESC.,FIBA.,FAHA	39
<i>Application of nutrigenomic for treating patients</i>	dr. Gracia JMT Winaktu, MS., Sp.GK	50
<i>Transcription factor 7-like 2</i> sebagai prediktor prediabetes dan diabetes mellitus tipe 2 di Indonesia	Dr. dr. Djap Hadi Susanto, M.Kes.	53
Abstrak: Potensi sekretome sel punca mesenkimal <i>Wharton Jelly</i> manusia sebagai antioksidan melalui pengujian DPPH dan FRAP	Dr. Wahyu Widowati, M.Si.	61
<i>KALGen INNOLAB as your partner in clinical research</i>	Sri Megawati S.Si.	62
Lampiran		65

Potensi sekretom dari mesenchymal *stem cell* di bidang dermatologi

Sukmawati Tansil Tan^{1*}, Yohanes Firmansyah²

¹Departemen Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin, Fakultas Kedokteran, Universitas Tarumanagara;

²Biomedik, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya

*Corresponding Author: dr.sukmawatitansilspkk@gmail.com

ABSTRAK

Sekretom adalah zat kimia yang dilepaskan oleh sel punca mesenkimal (MSC) yang memiliki berbagai efek biologis dan dapat digunakan dalam berbagai terapi, terutama dalam aplikasi kulit. Sekretom merupakan alternatif obat yang dapat digunakan karena keterbatasan terapi tradisional. Kehadiran faktor pertumbuhan, sitokin, dan vesikel ekstraseluler seperti mikrovesikel dan eksosom dalam sekretom telah banyak dijelaskan, dan membantu dalam proliferasi sel dan migrasi sel untuk membantu regenerasi kulit. Oleh karena itu, kita dapat mengoptimalkan penggunaan sekretom ini dalam studi yang sangat diperlukan mengenai efektivitasnya dalam mengatasi berbagai gangguan kulit. Dalam posting ini, kita membahas manfaat dan aktivitas biologis sekretom pada kulit. Berdasarkan temuan tersebut, sekretom memiliki berbagai aktivitas yang berguna untuk meregenerasi dan memperbaiki kerusakan jaringan yang belum pernah digunakan pada kulit, seperti penyembuhan luka, perlindungan terhadap radiasi sinar matahari, promosi pertumbuhan rambut, pengobatan dermatitis atopik, psoriasis, pemutihan kulit, keloid, dan aplikasi lainnya.

Kata kunci: Sekretom Sel Punca Mesenkimal; Dermatologi; Atopik; penyembuhan luka; fotoproteksi; pertumbuhan rambut; psoriasis

1. PENDAHULUAN

Kulit adalah organ terbesar dalam tubuh dan berfungsi sebagai garis pertahanan pertama terhadap berbagai penyakit dan rangsangan eksternal yang dapat menyebabkan infeksi dan peradangan. Berbagai masalah kulit sering kali ditemukan, mulai dari penyakit kulit akut hingga kronis yang dapat merusak struktur dan fungsi kulit serta menyebabkan berbagai reaksi kulit. Dalam kondisi normal, terapi umum tidak dapat mengembalikan fungsi dan struktur jaringan kulit yang terluka pada gangguan kulit kronis seperti infeksi, peradangan, paparan sinar ultraviolet (UV), dan lainnya. Oleh karena itu, terapi yang lebih efektif terus dikembangkan. (1,2)

Terapi berbasis sel punca masih terus dikembangkan saat ini, terutama dalam pengobatan penyakit kulit. Sel punca, terutama sel punca mesenkimal (MSC), dapat melepaskan zat trofik yang penting untuk regenerasi dan perbaikan jaringan. Namun, terapi MSC ini memiliki tingkat kelangsungan hidup dan engraftmen sel yang rendah setelah proses transplantasi, retensi sel, dan dalam kasus perubahan sel punca, dapat menyebabkan kanker. Mode utama aksi MSC terkait dengan pengaruh parakrin dari zat-zat kunci yang dihasilkan oleh sekretom. Berkat pemahaman yang semakin meningkat tentang fungsi MSC berdasarkan sekresi sekretom mereka, sekretom dapat digunakan sebagai alternatif untuk mengatasi tantangan yang terkait dengan penggunaan sel hidup. (1–4)

Dalam kondisi tertentu, MSC melepaskan molekul bioaktif yang dikenal sebagai sekretom. Ini terdiri dari berbagai faktor pertumbuhan, sitokin, dan molekul besar lainnya, serta vesikel ekstraseluler, termasuk mikrovesikel dan eksosom, yang semuanya dapat memicu berbagai proses biologis, terutama modulasi pembentukan jaringan baru. Faktor-faktor ini terlibat dalam berbagai proses fisiologis, termasuk transduksi sinyal untuk menghasilkan respons biologis, dan memainkan peran penting dalam komunikasi antar sel. Terapi berbasis sekretom dapat mengatasi masalah yang terkait dengan penggunaan sel hidup. Berkat kemampuan sekretom untuk meregenerasi dan memperbaiki jaringan yang rusak, terapi ini menjadi salah satu pilihan untuk mengobati berbagai penyakit kulit yang telah banyak dilaporkan dalam berbagai penelitian. (4–8)

2. PEMBAHASAN

2.1 Sekretom – asal dan kandungan

Sekretom mengacu pada media sel kultur yang digunakan/dibuang/dihabiskan setelah waktu inkubasi spesifik yang mengandung protein, termasuk faktor pertumbuhan, sitokin, kemokin, dan ECM yang disekresikan oleh sel. Selain itu, molekul kecil termasuk metabolit, ion, peptida, mikrovesikel, eksosom, dan lainnya juga dilepaskan oleh sel. Sekresi protein adalah salah satu proses biologis paling mendasar karena terlibat dalam pengaturan berbagai fungsi seluler. Penggunaan sekretom menarik karena dapat digunakan secara alogenik dan mengandung protein yang meningkatkan proliferasi sel, diferensiasi, migrasi, dan perbaikan jaringan. Beberapa penelitian telah mengungkapkan bahwa protein sekretorik dalam sekresi terlibat dalam hubungan antar sel dan memiliki peran besar dalam mengatur efek biologis. Hal ini disebabkan sifat sel hidup yang tidak dapat berinteraksi langsung dengan benda asing tetapi memerlukan perlekatan pada protein matriks terlarut untuk membentuk interaksi seluler. Analisis sekretom juga mengidentifikasi protein dalam CM, yang dapat digunakan sebagai identifikasi biomarker untuk penyakit tertentu dan dalam identifikasi dan pengembangan obat. Oleh karena itu, studi tentang sekresi memberikan wawasan tentang rekayasa jaringan dan kedokteran regeneratif. (9)

Sekretom dikumpulkan dari berbagai jenis sel setelah terpapar media bebas serum atau kondisi hipoksia. Lebih dari 10 sumber sel induk mesenchymal (MSC), digunakan untuk merawat kondisi kulit termasuk yang diisolasi dari sumsum tulang (BM), tali pusar atau jeli Wharton, adalah sel yang paling umum digunakan dalam studi sekresi. Tali pusar atau Wharton jelly mesenchymal stem cells (MSCs) merupakan sumber sel yang paling mudah didapat yang dikenal dengan imunogenisitas rendah sehingga memberikan keuntungan untuk proses penyembuhan luka untuk aplikasi alogenik. (10)

Sekretom sel juga dapat bervariasi tergantung pada usia sel. MSC yang ditransplantasikan mengeluarkan faktor pertumbuhan dan sitokin sehingga menciptakan lingkungan mikro yang lebih baik untuk regenerasi jaringan. CM dari MSC (MSC-CM) mengandung berbagai komponen ECM (misalnya kolagen, fibronektin, lumican, periostin), faktor pertumbuhan (misalnya bFGF, TGF- β 1, faktor turunan epitel pigmen [PEDF]), sitokin dan kemokin. Protein sekretorik meningkatkan migrasi seluler, proliferasi, dan angiogenesis, dan mempercepat penyembuhan luka *in-vitro* dan *in-vivo*. Menariknya, faktor tersebut juga memiliki efek antiinflamasi, antifibrotik, dan imunomodulator. Dalam lingkungan mikro seperti diabetes, MSC-CM dapat mengurangi kadar glukosa, mengaktifkan pensinyalan ekstraseluler, dan mendorong proliferasi dan migrasi keratinosit. (9)

Alternatif lain untuk mendapatkan sekret adalah dengan menggunakan human adipose-derived stem cells (ADSC) karena kemudahan akses di jaringan manusia dan potensi protein sekretori yang besar dalam terapi sel punca. ADSC-CM baik untuk terapi penyembuhan luka karena mengandung faktor pertumbuhan dan sitokin yang vital untuk penyembuhan luka dengan meningkatkan granulasi dan vaskularisasi serta meningkatkan rekrutmen makrofag. Faktor pertumbuhan termasuk FGF, TGF- β 1, dan PDGF, yang mempromosikan sintesis ECM, deposisi, dan organisasi kolagen dan fibronektin selain berkontribusi pada pensinyalan sel dan remodeling jaringan. Jalur pensinyalan yang mungkin distimulasi oleh ADSC-CM pada sel kulit terlibat dalam motilitas sel, migrasi, diferensiasi, respons terhadap cedera luka, dan angiogenesis. Selain itu, faktor sekretori dalam ADSC-CM seperti VEGF, HGF dan IGF memiliki efek terapeutik pada regenerasi rambut, mendorong pertumbuhan rambut dalam studi klinis. (9)

Meskipun model *in-vitro* dan hewan memiliki tempatnya masing-masing, sejauh ini model yang lebih baik didasarkan pada manusia yang menyediakan mekanisme fisiologis yang akurat untuk pengobatan baru. Baru-baru ini, sekretom telah digunakan dalam studi pra-klinis sebagai pengganti berbagai terapi berbasis seluler termasuk penyembuhan luka. Diakui bahwa penggunaan model manusia menawarkan kesempatan terbaik untuk memahami faktor-faktor yang mempengaruhi sekresi dalam penyembuhan luka serta untuk mengevaluasi keefektifan perawatan yang diterapkan pada luka. Studi klinis baru-baru ini menunjukkan proses penyembuhan luka seorang pria berusia 17 tahun yang diobati dengan gel topikal MSCs-CM turunan Wharton Jelly meningkat secara signifikan, lesi telah berkurang ukurannya dan berubah menjadi luka tertutup. (11)

Sel induk embrionik (ESC) juga memiliki potensi untuk mengeluarkan faktor pertumbuhan dalam sekresi, yang penting dalam angiogenesis dan penyembuhan luka. Aplikasi topikal dan injeksi ESC-CM subkutan ke dalam luka mempercepat penyembuhan luka melalui pembentukan jaringan granulasi dan re-epitelisasi dan meningkatkan kekuatan tarik kulit yang diregenerasi. Selanjutnya, ESC-

CM meningkatkan proliferasi dan migrasi keratinosit dan fibroblas secara *in-vitro*.² Selain itu, sel punca pulpa gigi (DPSC), yang merupakan sumber sel punca yang tersedia, mengeluarkan mediator yang meningkatkan angiogenesis, sintesis dan deposisi ECM serta mengaktifkan proliferasi dan migrasi fibroblast. (12)

Keratinosit CM (KCM) memiliki efek menguntungkan dalam mengatur degradasi dan remodeling ECM. Mediator yang diekspresikan oleh keratinosit meliputi IL-1, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12, IL-15, IL-18 IL-20; TNF- α , interferon (IFN), TGF- β 1, dan PDGF. Keratinosit secara tidak langsung merangsang ekspresi faktor anti-fibrogenik autokrin untuk mengontrol deposisi ECM yang dapat menyebabkan pembentukan jaringan parut selama penyembuhan. Pembentukan jaringan parut atau kontraktur selama penyembuhan harus dikontrol karena mempengaruhi kualitas hidup pasien. (13)

Menariknya, sekretom kaya akan berbagai faktor pertumbuhan, sitokin, dan agen regeneratif jaringan yang disekresikan oleh sel punca yang akan memenuhi persyaratan regulasi. Ini karena produk yang disekresikan sel cenderung memiliki risiko atau masalah keamanan yang lebih kecil daripada produk terapi sel punca. Faktor sekresi yang paling umum ditemukan dalam sekret yang dikumpulkan dari sel punca adalah VEGF, PDGF, Faktor pertumbuhan hepatosit (HGF), bFGF, Protein perangsang makrofag (MSP), Faktor pertumbuhan keratinosit (KGF), Faktor pertumbuhan seperti insulin 1 (IGF-1), dan masih banyak lagi. Faktor-faktor yang disekresikan ini berperan penting dalam regenerasi dan angiogenesis selama proses penyembuhan. (14)

Lingkungan mikro yang berbeda untuk prakondisi jenis sel yang berbeda menghasilkan hasil profil sekretori yang berbeda. Sekretom dari sumber sel yang berbeda dipelajari secara ekstensif untuk mengevaluasi potensi sekresi pada regenerasi kulit dan penyembuhan luka. Untuk menetapkan metode yang cocok untuk mengumpulkan protein yang diperkaya dan disekresikan dari sel, optimalisasi lingkungan pra-kondisi penting termasuk media kultur, pertemuan sel, dan waktu inkubasi. Oleh karena itu, media yang banyak dipilih adalah karena perannya dalam pertumbuhan sel dan potensinya untuk meningkatkan sekresi protein esensial ke dalam media kultur. (15)

2.2 Potensi sekretom sebagai *skin brightening*

Hiperpigmentasi atau hiperpigmentosis adalah gangguan kulit yang disebabkan oleh penumpukan berlebihan melanin di kulit, sehingga meninggalkan bekas luka yang tidak diinginkan secara estetika. Gangguan ini ditandai dengan adanya bercak yang lebih gelap terutama di pipi, bibir atas, dagu, dan dahi. Banyak agen pencerah kulit, seperti asam kojat, hidrokuinon, retinoid, dan vitamin C, telah banyak digunakan sebagai pengobatan topikal namun dengan keterbatasan efikasi dan efek samping. Meskipun hiperpigmentasi bukan kondisi dermatologis yang mengancam jiwa, gangguan ini dapat memiliki dampak psikososial yang dapat menurunkan kualitas hidup baik pada wanita maupun pria. Pengobatan hiperpigmentasi masih menantang, sehingga masih ada permintaan yang belum terpenuhi untuk alternatif yang aman dan efektif dalam pencerahan kulit. (16–18)

Penelitian sebelumnya telah melaporkan bahwa media kondisi sel punca (CM), terutama dari kultur sel punca mesenkimal (MSC), memiliki efek bermanfaat pada kulit seperti anti-aging, anti-kerutan, dan antipigmentasi. (19) Sekretom dalam media kondisi MSC (MSC-CM) mengandung protein larut dan vesikel ekstraseluler (EVs) termasuk eksosom. (16–18) Eksosom diproduksi oleh sel melalui jalur endosomal sebagai hasil dari fusi membran plasma dan badan multivesikular yang mengandung vesikel intraluminal (ILVs). Eksosom merupakan ILVs yang dilepaskan ke ruang ekstraseluler. Mereka dibungkus dalam lapisan lipid dengan diameter 30-200 nm dan mengandung protein, materi genetik seperti RNA utas pendek (mRNA) dan mikroRNA (miRNA), serta metabolit. (20–22) Eksosom yang berasal dari MSC (MSC-exosomes) secara utama mengatur efek parakrin terapi MSC dan menjadi pilihan terapeutik *Free-cell* yang menjanjikan. MSC-exosomes memiliki potensi untuk meregenerasi atau memperbaiki kulit. (16–18) Secara khusus, eksosom yang berasal dari MSC adiposa (ASC-exosomes) telah dilaporkan dapat mengurangi keparahan dermatitis atopik melalui restorasi penghalang kulit dan efek antiinflamasi. (23) ASC-exosomes juga terbukti merangsang sintesis kolagen tipe I dan elastin pada fibroblas dermal manusia *in-vitro*. (24)

2.3 Potensi sekretom dalam penyembuhan luka

Proses penyembuhan luka adalah proses alami tubuh yang memperbaiki dan meregenerasi jaringan yang rusak, terdiri dari tiga fase utama yaitu peradangan, proliferasi, dan remodeling yang terjadi secara tumpang tindih. (2) Penyembuhan luka masih menjadi tantangan dalam pengelolaan klinis

terutama pada kondisi kronis. Penggunaan sekretom sebagai terapi alternatif dalam mengatasi luka kulit telah banyak dilaporkan, termasuk dalam mempercepat penyembuhan luka. (25) Berbagai penelitian untuk menilai manfaat sekretom terhadap penyembuhan luka telah dilakukan, baik *in-vitro* maupun *in-vivo*.

Sekretom dari berbagai sumber yang berbeda (seperti sumsum tulang, jaringan lemak, jaringan neonatal, jaringan kulit, dan darah perifer) telah terbukti meningkatkan kemampuan migrasi berbagai sel dermal, seperti fibroblas, sel endotelial, dan keratinosit, serta merangsang proliferasi sel-sel ini *in-vitro*. (26) Penelitian oleh Miranda et al juga menyatakan bahwa sekretom dari jaringan tali pusat mampu meningkatkan migrasi sel HDF dan HaCaT. (27) Sera et al juga mencatat bahwa terjadi peningkatan ekspresi penanda ki67 yang terlibat dalam proliferasi sel dengan menggunakan sekretom. Penggunaan sekretom juga mampu mengatur angiogenesis *in-vitro* bersamaan dengan migrasi dan proliferasi HUVECs. Kecepatan penyembuhan luka dapat dikaitkan dengan efek trofik dari MSCs, yang mempengaruhi fibroblas dermal dan keratinosit. (2) Menariknya, Topouzi et al menggunakan sekretom dari folikel fibroblas papila dermal untuk terapi penyembuhan luka dan menunjukkan bahwa penyembuhan luka meningkat 1,8 kali lebih cepat dibandingkan dengan kontrol. (28)

Model hewan percobaan *in-vivo* dapat digunakan dalam bentuk mencit, tikus, dan babi. Metode ini telah diuji pada model hewan dengan berbagai kondisi, seperti luka kronis, luka bakar, ulkus kaki diabetik, ulkus kulit, dan luka radiasi, yang memerlukan penanganan khusus. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pengobatan luka dengan sekretom mampu mempercepat penyembuhan luka dengan meningkatkan efek migrasi dan proliferasi sel, serta memicu angiogenesis, re-epitelialisasi, neovaskularisasi, dan deposisi kolagen yang berperan dalam proses penyembuhan luka. (29) Menurut Bari et al, komponen sekretom dalam ADSC seperti decorin (Dcn) dan tenascin (Tnc) memainkan peran penting dalam regulasi reseptor faktor pertumbuhan epidermal (EGFR). (30)

Berbagai penelitian telah dilakukan untuk mendukung data terkait manfaat sekretom *in-vivo*. Hackers et al mengkaji efek sekretom dari sel mononuklear darah tepi (SecPBMCs) dan apoptosis PBMC (Apo-SecPBMC) pada model babi dengan luka bakar, menunjukkan peningkatan jumlah CD31+, yang terutama lebih besar pada perlakuan dengan Apo-SecPBMCs, serta penurunan jumlah sel mast di area luka. (31) Dengan menggunakan sumber sekretom yang sama, Mildner et al menemukan peningkatan signifikan jumlah sel CD31+ yang berperan dalam proses angiogenesis pada kelompok SecPBMCs. (26) Begitu pula, Wagner et al mengungkapkan bahwa penggunaan sekretom dari PBMC adalah terapi yang menjanjikan dalam meningkatkan penyembuhan luka yang telah diuji pada mencit *Leprdb/db*. (32)

Penggunaan SecPBMCs telah lebih lanjut dikaitkan dengan pengujian toksisitas menggunakan model hewan mencit (menilai toksisitas sistemik) dan mini babi (studi toksisitas lokal). Hasilnya menunjukkan bahwa dosis minimum dan dosis maksimum yang dipertimbangkan untuk pengobatan ulkus kaki diabetik (DFUs) adalah masing-masing 0,42 U/kg dan 3,3 U/kg. (33)

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian sekretom mampu mempercepat proses penyembuhan luka dibandingkan dengan kontrol. Sekretom dengan dosis 30 µg/mL dari sumsum tulang (BMSC-CM) menghasilkan penutupan luka maksimum sebesar 90% pada hari kelima setelah pengobatan. (2) Dalam uji klinis, fase 1 melibatkan sekretom dari PBMCs (Apo-SecPBMCs) untuk pengobatan luka kronis. Penelitian ini dilakukan untuk menilai keamanan dosis yang digunakan untuk aplikasi topikal, supernatan $12,5 \times 10^6$ PBMC dosis rendah dan setara dengan 25×10^6 PBMC dosis tinggi yang diresuspensikan dalam NuGel Hydrogel. Hasilnya menunjukkan bahwa penggunaan Apo-SecPBMCs dengan dosis rendah dan dosis tinggi aman dan dapat ditoleransi dengan baik oleh kulit serta memiliki efek pada pengurangan luas luka. (34)

2.4 Potensi sekretom dalam pencegahan dan pengobatan jaringan hipertrofik dan keloid

Keloid adalah penyakit fibroproliferatif yang umum terjadi dalam bedah plastik, dan insidensinya dapat mencapai 70% pada pasien luka bakar. (35) Namun, mekanisme terbentuknya keloid belum dipahami dengan baik, dan pencegahannya serta pengobatannya relatif rumit. Keloid ditandai dengan proliferasi berlebihan fibroblas dermal, yang menghasilkan penumpukan berlebihan komponen matriks ekstraseluler (ECM) seperti kolagen. (36) Penelitian saat ini menunjukkan bahwa patogenesis keloid berkaitan dengan banyak jalur sinyal atau sitokin, seperti jalur TGF-β/Smad, (37) jalur PI3K/AKT (38), metalloproteinase matriks, inhibitor jaringan metalloproteinase, dan decorin. (39)

Mekanisme terbentuknya keloid masih menjadi area penelitian yang aktif, namun beberapa jalur sinyal dan molekul teridentifikasi telah dikaitkan dengan proses ini. Jalur TGF- β /Smad, yang terlibat dalam regulasi pertumbuhan dan proliferasi sel, diyakini memiliki peran penting dalam keloid. (37) Selain itu, jalur PI3K/AKT, (38) yang terlibat dalam pengaturan proliferasi, diferensiasi, dan survival sel, juga telah dikaitkan dengan keloid. Faktor-faktor seperti metalloproteinase matriks dan inhibitor jaringan metalloproteinase, yang mengatur degradasi dan pengaturan matriks ekstraseluler, serta dekorin, yang berperan dalam pengaturan kolagen, juga diketahui berkontribusi terhadap pembentukan keloid. (39)

Penelitian menunjukkan bahwa sel punca mesenkimal yang berasal dari jaringan adiposa (AD-MSCs) memiliki efek terapeutik yang signifikan pada keloid. (40) Meskipun mekanisme spesifiknya belum jelas, beberapa jalur sinyal seperti jalur TGF- β /Smad, jalur p38/MAPK, dan lainnya dikaitkan dengan efek terapeutik AD-MSCs pada keloid. (41)

Dalam penelitian sebelumnya, telah dikonfirmasi bahwa oksidatif stres terlibat dalam pembentukan keloid, dengan peningkatan produksi spesies oksigen reaktif (ROS) dan produk terkait di fibroblas keloid. (42) Faktor inti perantara sinyal antioksidan, yaitu faktor 2 terkait faktor eritroid-2 (Nrf2), telah terbukti memiliki peran penting dalam respons antioksidan seluler. (43) Nrf2 mengatur ekspresi enzim antioksidan dan gen yang terkait dengan apoptosis, yang dapat melindungi sel dari kerusakan yang disebabkan oleh ROS. Namun, dalam keloid, terjadi penurunan ekspresi Nrf2. (42)

Dalam konteks ini, potensi sekretom dari AD-MSCs dapat melibatkan peran Nrf2 dalam mengatasi oksidatif stres dan mengurangi pembentukan keloid. Sekretom AD-MSCs dapat mengandung faktor-faktor antioksidan seperti superoxide dismutase (SOD), NAD(P)H: quinone oxidoreductase 1 (NQO1), dan heme oxygenase 1 (HO-1), yang dapat menghambat stres oksidatif dan meredakan peradangan. (43) Selain itu, AD-MSCs juga dapat menghasilkan faktor-faktor lain yang dapat mempengaruhi jalur sinyal terkait keloid seperti jalur TGF- β /Smad dan p38/MAPK.

2.5 Potensi sekretom dalam *photo-protection*

Ultraviolet (UV) merupakan radiasi yang dapat menyebabkan masalah kulit, terutama *photoaging*. *Photoaging* terjadi akibat paparan UV yang berlebihan, yang menyebabkan perubahan morfologi dan fisiologi kulit seperti munculnya keriput dan penurunan elastisitas kulit. (44) Penelitian terhadap sekretom sebagai terapi untuk mencegah pengaruh penuaan foto telah dilaporkan. Beberapa model *in-vitro* dari sel-sel kulit, seperti HDFs dan HaCaTs, digunakan sebagai pertahanan terhadap radiasi UVB. Paparan UV dapat menghambat laju proliferasi sel dan mengurangi kolagen I, kolagen III, dan elastin akibat penurunan ekspresi mRNA. Paparan UV juga dapat meningkatkan kadar MMP1 dan MMP9, yang menghambat sintesis prokolagen dan memicu aktivasi berbagai jalur sinyal, seperti mitogen-activated protein kinase (MAPK), protein aktivator 1 (AP-1), dan faktor nuklear kappa B (NF- κ B), yang berkontribusi terhadap kerusakan sel akibat pembentukan ROS dan dapat memicu apoptosis sel kulit, sehingga menghambat regenerasi kulit dan dapat menyebabkan kerusakan DNA pada keratinosit. (45)

Berbagai penelitian telah dilakukan untuk menyelidiki efek sekretom sebagai agen dalam melawan penuaan foto. Pengujian *in-vitro* dilakukan dengan berbagai metode. Metode yang digunakan meliputi aktivitas proliferasi sel, penuaan selular dan apoptosis selular, kadar ROS intraseluler, dan pengujian pirimidin siklobutan dimer (CPD). (29)

Sekretom ADSC memiliki efek perlindungan terhadap radiasi UV. Hal ini terkait dengan kandungan faktor-faktor biologis, seperti platelet-derived growth factor AA (PDGF-AA), yang dapat mempromosikan deposisi dan remodelasi matriks ekstraseluler. (46) Efek ini juga terkait dengan kandungan TGF- β 1 dalam sekretom, yang dapat merangsang ekspresi mRNA dan meningkatkan produksi kolagen. (47)

Penelitian menunjukkan bahwa sekretom dapat digunakan sebagai bahan aktif dalam kosmetik dengan manfaat dalam meregenerasi kulit. Secara umum, penelitian menggunakan sekretom sebagai terapi perawatan kulit untuk mencegah berbagai faktor penuaan. Amirthalingam et al merumuskan sekretom sebagai produk kosmetik anti-aging dalam bentuk serum semi-solid, dengan dosis 0,25%, 0,5%, dan 1%. (44) Penelitian serupa oleh Kim et al menggunakan sekretom sebagai bahan baku dalam pembuatan kosmetik yang diaplikasikan menggunakan air brush, dengan konsentrasi sekretom hingga 5%. Hasil penelitian menunjukkan pengurangan parameter uji, seperti keriput, dan peningkatan kelembapan kulit. Kim et al juga menggunakan sekretom sebagai bahan kosmetik dalam bentuk krim,

dengan konsentrasi sekretom 1% yang dibentuk dalam kultur 3D. (48) Penggunaan sekretom dapat meningkatkan sintesis kolagen lebih besar daripada kontrol dan mengurangi penuaan dengan meningkatkan elastisitas kulit. (49)

2.6 Potensi sekretom dalam pertumbuhan rambut

Alopesia adalah istilah yang digunakan untuk menggambarkan kondisi kebotakan atau kerontokan rambut akibat kelainan pada kulit kepala yang dapat disebabkan oleh berbagai faktor. (50) Kondisi ini menyebabkan fase pertumbuhan rambut yang aktif (fase anagen) terhambat, sementara fase istirahat (fase telogen) menjadi lebih cepat dalam siklus pertumbuhan rambut. Oleh karena itu, banyak penelitian yang fokus pada pemahaman siklus pertumbuhan rambut. Efek terapi sekretom terhadap pertumbuhan rambut telah dilaporkan dalam berbagai penelitian. Pengujian *in-vitro* umumnya dilakukan untuk menentukan kemampuan proliferasi sel rambut. Dalam penelitian ini, digunakan sel papila manusia pada folikel rambut (HFDPCs), sel selubung akar luar (ORCs), dan keratinosit epitelial manusia (HEKs), yang merupakan jenis sel yang terdapat dalam folikel rambut yang dapat merangsang pertumbuhan dan regenerasi rambut melalui proses komunikasi timbal balik dengan sel epitelial. (51)

Zhang et al menyelidiki faktor parakrin yang mungkin terlibat dalam regenerasi folikel rambut menggunakan sekretom dari sel papila dermis (DPCs). Hasil penelitian menunjukkan bahwa penggunaan sekretom DPCs pada pasase 3 menghasilkan sejumlah besar CXCL12, MMP3, dan biglikan, yang berperan dalam aktivasi jalur sinyal Wnt/ β -katenin, serta LTBP1. (52) Aktivasi jalur ini diketahui memicu proliferasi sel folikel rambut. (53) Penggunaan sekretom mampu memicu proliferasi HFDPCs dan ORCs, mempercepat fase telogen menjadi anagen, dan secara *ex vivo* dapat menginduksi proliferasi matriks rambut. Dalam aplikasi menggunakan model hewan berupa mencit C3H/HeN, sekretom mampu menginduksi pertumbuhan folikel rambut. (54) Pu et al juga melaporkan bahwa sekretom mampu memicu proliferasi dan meningkatkan pertumbuhan folikel rambut pada model mencit dengan iskemia/reperfusi (I/R). (55)

2.7 Potensi sekretom dalam psoriasis

Psoriasis adalah kondisi peradangan kronis pada kulit yang menyebabkan peningkatan ekspresi interleukin (IL)-17. Pada psoriasis, sel Langerhans mengalami gangguan dalam migrasi sel epidermis yang berperan dalam respons kekebalan tubuh yang terkait dengan respons sel T, terutama respons yang dimediasi oleh Th17. (56) Kondisi ini juga menyebabkan kelainan dalam produksi sitokin yang dapat menyebabkan hiperplasia epidermis dan apoptosis keratinosit yang tidak normal. (57)

Psoriasis ditandai dengan munculnya bercak atau ruam dengan sisik putih tebal pada kulit dan kuku. Beberapa penelitian tentang penggunaan sekretom dalam pengobatan psoriasis telah dilakukan. Psoriasis dapat dimodelkan menggunakan imiquimod pada model tikus Wistar. Imiquimod menyebabkan peradangan yang ditandai dengan adanya lapisan kasar dan ekskoriiasi pada kulit. Penggunaan sekretom mampu mengurangi efek peradangan yang disebabkan oleh penggunaan imiquimod lebih baik daripada kontrol. (58)

Zhang et al menyatakan bahwa eksosom (sekretom) mampu mengurangi skor psoriasis pada model tikus dengan penggunaan imiquimod melalui penghambatan pematangan dan aktivasi sel dendritik (dendritic cells/DC) serta IL-17 pada sel HaCaT. (59) Seetharaman et al melaporkan bahwa sekretom jaringan adiposa yang diberikan secara topikal menunjukkan penurunan signifikan dalam jumlah plak eritema dan sisik perak pada kulit kepala penderita setelah pemberian sekretom selama 2 minggu dan menghilang setelah satu bulan pemberian. (60)

Dengan demikian, penggunaan sekretom dalam pengobatan psoriasis menunjukkan potensi yang baik dalam mengurangi peradangan dan gejala yang terkait dengan kondisi ini. Namun, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk memahami mekanisme kerja yang lebih rinci dan mengevaluasi efektivitasnya pada manusia.

2.8 Potensi sekretom dalam dermatitis atopik

Dermatitis atopik adalah penyakit inflamasi kulit kronis yang ditandai dengan kulit kering, gatal, dan ruam yang sering muncul pada anak-anak dan remaja. Meskipun penyebab pasti dari dermatitis atopik belum sepenuhnya dipahami, telah diidentifikasi bahwa peradangan dan disfungsi barier kulit memainkan peran penting dalam patogenesisnya. (61)

Potensi sekretom, yaitu kumpulan molekul dan faktor yang dilepaskan oleh sel-sel, telah menjadi fokus penelitian dalam upaya mengembangkan terapi baru untuk dermatitis atopik. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa kondisi media yang dikumpulkan dari kultur sel punca mesenkimal (MSC) memiliki efek menguntungkan pada perbaikan dan pengobatan dermatitis atopik. (61)

Dalam beberapa tahun terakhir, efek imunomodulatori terapi berbasis MSC telah dijelaskan dalam model hewan dan pada manusia, yang menunjukkan peningkatan signifikan dalam presentasi klinis dengan menghambat aktivasi sel T dan B, dan konsekuensinya, pelepasan sitokin antiinflamasi (IL-10 dan TGF- β), dengan mengurangi proliferasi IL-4 dan IFN- γ , dan mengurangi produksi IgE. (62)

Meskipun beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa perkembangan alergi pada dermatitis atopik dapat ditekan oleh MSC yang berasal dari darah tali pusat manusia (hUCB-MSC), sumsum tulang (BMMSC), atau jaringan adiposa (AD-MSC) dengan mengatur beberapa target, terdapat beberapa isu penting yang harus dipertimbangkan dalam terapi berbasis sel punca, seperti jenis sel punca yang digunakan, jumlah sel yang ditransplantasikan, pra-kondisi persiapan sel, target terapi yang relevan, rute dan frekuensi pemberian. (63–66)

MSC yang berasal dari tali pusat manusia (hUCB-MSC) menghasilkan efek perlindungan dan terapi yang signifikan terhadap dermatitis atopik yang diinduksi oleh *Dermatophagoides farinae* (Df) pada mencit dengan menghambat degranulasi MC. Efek perlindungan diamati secara lebih mencolok ketika injeksi lokal subkutan (SC) MSC dilakukan, dibandingkan dengan administrasi intravena (IV), menunjukkan pentingnya memilih rute pemberian. Dalam penelitian lain, dua dosis berbeda (dosis rendah: 2×10^5 ; dosis tinggi: 2×10^6) dari mesenchymal stem cell yang berasal dari jaringan adiposa manusia (hAD-MSC) dibandingkan dalam model AD mencit yang diinduksi oleh Df. hAD-MSC disuntikkan secara intravena dalam penelitian ini dan menariknya, dosis tinggi hAD-MSC secara signifikan mengurangi keparahan klinis AD pada mencit dibandingkan dengan kelompok dosis rendah. (65,67)

Contoh lain dari kompleksitas terapi berbasis sel punca ditunjukkan dalam sebuah penelitian di mana hUCB-MSC di-preparasi dengan granula MC, meningkatkan efek terapinya, seperti yang diamati dengan pengurangan tanda-tanda AD pada model mencit NC/Nga. Selain itu, ditunjukkan bahwa hUCB-MSC yang diprimer dengan granula mast sel meredam aktivasi MC dan limfosit B dengan lebih efisien daripada MSC yang tidak diprimer, baik *in-vitro* maupun *in-vivo*. (68)

Namun, mekanisme yang mendasari cara MSC mengurangi respons alergi masih belum jelas, mengingat bahwa sebagian besar penelitian belum fokus pada pendekatan terapi lokal yang spesifik terhadap lesi, melainkan pada regulasi respons inflamasi sistemik. (69) Data yang terus berkumpul mengindikasikan bahwa MSC tidak secara spontan bersifat immunosupresif, tetapi memerlukan stimulasi untuk memperoleh sifat imunomodulatori mereka. Secara khusus, faktor primer yang paling penting dari MSC adalah IFN- γ , TNF- α , dan IL-1 β . Pelepasan dan pengikatan IFN- γ pada reseptornya yang diekspresikan oleh MSC adalah langkah kunci untuk induksi sifat imunomodulatori mereka, bukan hanya pada berbagai subtipe sel T, tetapi juga terhadap sel B dan NK. (70–72) Selama tindakan sinergistik IFN- γ dan TNF- α , teramati peningkatan produksi IL-6, IL-8, HGF, PGE2, dan siklooksigenase-2 (COX-2). (63,73)

3. KESIMPULAN

Potensi sekretom dalam bidang dermatologi sangat menjanjikan sebagai terapi alternatif yang dapat digunakan untuk mengatasi berbagai masalah kulit. Sekretom yang dilepaskan oleh sel punca mesenkimal (MSC) mengandung berbagai faktor pertumbuhan, sitokin, dan vesikel ekstraseluler yang memiliki efek biologis penting dalam regenerasi dan perbaikan jaringan kulit. Beberapa manfaat sekretom dalam dermatologi meliputi penyembuhan luka, perlindungan terhadap radiasi sinar matahari, promosi pertumbuhan rambut, pengobatan dermatitis atopik dan psoriasis, pemutihan kulit, serta pengobatan keloid.

Dengan memanfaatkan sekretom, terapi berbasis sel hidup dapat dihindari dan masalah terkait seperti rendahnya tingkat kelangsungan hidup dan *engraftment* sel, retensi sel, serta risiko transformasi sel punca menjadi kanker dapat dikurangi. Penggunaan sekretom juga memungkinkan pendekatan terapi yang lebih terarah dan spesifik terhadap masalah kulit yang spesifik.

Meskipun masih perlu penelitian lebih lanjut untuk memahami mekanisme dan aplikasi yang lebih baik, potensi sekretom dalam dermatologi menunjukkan harapan sebagai terapi inovatif dan efektif untuk mengatasi berbagai gangguan kulit.

DAFTAR PUSTAKA

1. Robert AW, Azevedo Gomes F, Rode MP, Marques da Silva M, Veleirinho MB da R, Maraschin M, et al. The skin regeneration potential of a pro-angiogenic secretome from human skin-derived multipotent stromal cells. *J Tissue Eng.* 2019;10:2041731419833391.
2. Park S-R, Kim J-W, Jun H-S, Roh JY, Lee H-Y, Hong I-S. Stem Cell Secretome and Its Effect on Cellular Mechanisms Relevant to Wound Healing. *Mol Ther.* 2018 Feb;26(2):606–17.
3. Linero I, Chaparro O. Paracrine effect of mesenchymal stem cells derived from human adipose tissue in bone regeneration. *PLoS One.* 2014;9(9):e107001.
4. Sagaradze G, Grigorieva O, Nimiritsky P, Basalova N, Kalinina N, Akopyan Z, et al. Conditioned Medium from Human Mesenchymal Stromal Cells: Towards the Clinical Translation. *Int J Mol Sci.* 2019 Apr;20(7).
5. Bellei B, Migliano E, Tedesco M, Caputo S, Papaccio F, Lopez G, et al. Adipose tissue-derived extracellular fraction characterization: biological and clinical considerations in regenerative medicine. *Stem Cell Res Ther.* 2018 Aug;9(1):207.
6. Niada S, Giannasi C, Magagnotti C, Andolfo A, Brini AT. Proteomic analysis of extracellular vesicles and conditioned medium from human adipose-derived stem/stromal cells and dermal fibroblasts. *J Proteomics.* 2021 Feb;232:104069.
7. Wei W, Riley NM, Yang AC, Kim JT, Terrell SM, Li VL, et al. Cell type-selective secretome profiling in vivo. *Nat Chem Biol.* 2021 Mar;17(3):326–34.
8. Lopatina T, Bruno S, Tetta C, Kalinina N, Porta M, Camussi G. Platelet-derived growth factor regulates the secretion of extracellular vesicles by adipose mesenchymal stem cells and enhances their angiogenic potential. *Cell Commun Signal.* 2014 Apr;12:26.
9. Md Fadilah NI, Mohd Abdul Kader Jailani MS, Badrul Hisham MAI, Sunthar Raj N, Shamsuddin SA, Ng MH, et al. Cell secretomes for wound healing and tissue regeneration: Next generation acellular based tissue engineered products. *J Tissue Eng.* 2022 Jan;13:204173142211142.
10. Li C, Zhao H, Cheng L, Wang B. Allogeneic vs. autologous mesenchymal stem/stromal cells in their medication practice. *Cell Biosci.* 2021 Dec;11(1):187.
11. Chandra CC, Pratiwi YI, Tan ST. Potential Application of Wharton's Jelly-derived Mesenchymal Stem Cells Conditioned Medium (WJMSCs-CM) on Delayed Wound Healing: A Case Report. *J Pharm Res Int.* 2022 Jan;1–6.
12. Martínez-Sarrà E, Montori S, Gil-Recio C, Núñez-Toldrà R, Costamagna D, Rotini A, et al. Human dental pulp pluripotent-like stem cells promote wound healing and muscle regeneration. *Stem Cell Res Ther.* 2017 Dec;8(1):175.
13. Ghaffari A, Kilani RT, Ghahary A. Keratinocyte-Conditioned Media Regulate Collagen Expression in Dermal Fibroblasts. *J Invest Dermatol.* 2009 Feb;129(2):340–7.
14. Mintz PJ, Huang K-W, Reebye V, Nteliopoulos G, Lai H-S, Sætrum P, et al. Exploiting Human CD34+ Stem Cell-conditioned Medium for Tissue Repair. *Mol Ther.* 2014 Jan;22(1):149–59.
15. Genier F, Bizanek M, Webster T, Roy A. Increased viability of fibroblasts when pretreated with ceria nanoparticles during serum deprivation. *Int J Nanomedicine.* 2018 Feb;Volume 13:895–901.
16. Jacobus Berlitz S, De Villa D, Maschmann Inácio LA, Davies S, Zatta KC, Guterres SS, et al. Azelaic acid-loaded nanoemulsion with hyaluronic acid - a new strategy to treat hyperpigmentary skin disorders. *Drug Dev Ind Pharm.* 2019 Apr;45(4):642–50.
17. Ha DH, Kim H-K, Lee J, Kwon HH, Park G-H, Yang SH, et al. Mesenchymal Stem/Stromal Cell-Derived Exosomes for Immunomodulatory Therapeutics and Skin Regeneration. *Cells.* 2020 May;9(5).
18. Sarkar R, Arora P, Garg KV. Cosmeceuticals for Hyperpigmentation: What is Available? *J Cutan Aesthet Surg.* 2013 Jan;6(1):4–11.
19. Cho BS, Lee J, Won Y, Duncan DI, Jin RC, Lee J, et al. Skin Brightening Efficacy of Exosomes Derived from Human Adipose Tissue-Derived Stem/Stromal Cells: A Prospective, Split-Face, Randomized Placebo-Controlled Study. *Cosmetics.* 2020 Nov;7(4):90.
20. Zhang Y, Liu Y, Liu H, Tang WH. Exosomes: biogenesis, biologic function and clinical potential. *Cell Biosci.* 2019;9(1):1–18.
21. Yi YW, Lee JH, Kim S-Y, Pack C-G, Ha DH, Park SR, et al. Advances in analysis of

- biodistribution of exosomes by molecular imaging. *Int J Mol Sci.* 2020;21(2):665.
22. Kalluri R, LeBleu VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes. *Science* (80-). 2020;367(6478):eaau6977.
 23. Cho BS, Kim JO, Ha DH, Yi YW. Exosomes derived from human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells alleviate atopic dermatitis. Vol. 9, *Stem cell research & therapy*. England; 2018. p. 187.
 24. Ha DH, Kim S-D, Lee J, Kwon HH, Park G-H, Yang SH, et al. Toxicological evaluation of exosomes derived from human adipose tissue-derived mesenchymal stem/stromal cells. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2020 Aug;115:104686.
 25. Du L, Lv R, Yang X, Cheng S, Ma T, Xu J. Hypoxic conditioned medium of placenta-derived mesenchymal stem cells protects against scar formation. *Life Sci.* 2016;149:51–7.
 26. Mildner M, Hacker S, Haider T, Gschwandtner M, Werba G, Barresi C, et al. Secretome of Peripheral Blood Mononuclear Cells Enhances Wound Healing. Brandner JM, editor. *PLoS One.* 2013 Mar;8(3):e60103.
 27. Miranda JP, Filipe E, Fernandes AS, Almeida JM, Martins JP, De la Fuente A, et al. The human umbilical cord tissue-derived MSC population UCX® promotes early motogenic effects on keratinocytes and fibroblasts and G-CSF-mediated mobilization of BM-MSCs when transplanted in vivo. *Cell Transplant.* 2015;24(5):865–77.
 28. Topouzi H, Boyle CJ, Williams G, Higgins CA. Harnessing the secretome of hair follicle fibroblasts to accelerate ex vivo healing of human skin wounds. *J Invest Dermatol.* 2020;140(5):1075–84.
 29. Damayanti RH, Rusdiana T, Wathoni N. Mesenchymal Stem Cell Secretome for Dermatology Application: A Review. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2021 Oct;Volume 14:1401–12.
 30. Bari E, Di Silvestre D, Mastracci L, Grillo F, Grisoli P, Marrubini G, et al. GMP-compliant sponge-like dressing containing MSC lyo-secretome: Proteomic network of healing in a murine wound model. *Eur J Pharm Biopharm.* 2020 Oct;155:37–48.
 31. Hacker S, Mittermayr R, Nickl S, Haider T, Leberherz-Eichinger D, Beer L, et al. Paracrine Factors from Irradiated Peripheral Blood Mononuclear Cells Improve Skin Regeneration and Angiogenesis in a Porcine Burn Model. *Sci Rep.* 2016 Apr;6(1):25168.
 32. Wagner T, Traxler D, Simader E, Beer L, Narzt M-S, Gruber F, et al. Different pro-angiogenic potential of γ -irradiated PBMC-derived secretome and its subfractions. *Sci Rep.* 2018 Dec;8(1):18016.
 33. Wuschko S, Gugerell A, Chabicovsky M, Hofbauer H, Laggner M, Erb M, et al. Toxicological testing of allogeneic secretome derived from peripheral mononuclear cells (APOSEC): a novel cell-free therapeutic agent in skin disease. *Sci Rep.* 2019 Apr;9(1):5598.
 34. Simader E, Traxler D, Kasiri MM, Hofbauer H, Wolzt M, Glogner C, et al. Safety and tolerability of topically administered autologous, apoptotic PBMC secretome (APOSEC) in dermal wounds: a randomized Phase 1 trial (MARSYAS I). *Sci Rep.* 2017 Jul;7(1):6216.
 35. Bombaro KM, Engrav LH, Carrougher GJ, Wiechman SA, Faucher L, Costa BA, et al. What is the prevalence of hypertrophic scarring following burns? *Burns.* 2003 Jun;29(4):299–302.
 36. Lee HJ, Jang YJ. Recent understandings of biology, prophylaxis and treatment strategies for hypertrophic scars and keloids. *Int J Mol Sci.* 2018;19(3):711.
 37. Nong X, Rajbanshi G, Chen L, Li J, Li Z, Liu T, et al. Effect of artesunate and relation with TGF- β 1 and SMAD3 signaling on experimental hypertrophic scar model in rabbit ear. *Arch Dermatol Res.* 2019 Dec;311(10):761–72.
 38. An G, Liang S, Sheng C, Liu Y, Yao W. RETRACTED: Upregulation of microRNA-205 suppresses vascular endothelial growth factor expression-mediated PI3K/Akt signaling transduction in human keloid fibroblasts. *Exp Biol Med.* 2016 Sep;242(3):275–85.
 39. Chen J, Lai L, Ma K, Xu X, Huang Z, Zhou G, et al. The effect of chyle fat injection on human hypertrophic scars in an animal model: a new strategy for the treatment of hypertrophic scars. *Ann Plast Surg.* 2019;82(6):622–7.
 40. Zhang C, Wang T, Zhang L, Chen P, Tang S, Chen A, et al. Combination of lyophilized adipose-derived stem cell concentrated conditioned medium and polysaccharide hydrogel in the inhibition of hypertrophic scarring. *Stem Cell Res Ther.* 2021;12(1):1–13.
 41. Chai C-Y, Song J, Tan Z, Tai I-C, Zhang C, Sun S. Adipose tissue-derived stem cells inhibit

- hypertrophic scar (HS) fibrosis via p38/MAPK pathway. *J Cell Biochem.* 2019 Mar;120(3):4057–64.
42. Lee YJ, Kwon SB, Kim CH, Cho HD, Nam HS, Lee SH, et al. Oxidative damage and nuclear factor erythroid 2-related factor 2 protein expression in normal skin and keloid tissue. *Ann Dermatol.* 2015;27(5):507–16.
 43. Li S, Yang J, Sun J, Chen M. Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells Alleviate Hypertrophic Scar by Inhibiting Bioactivity and Inducing Apoptosis in Hypertrophic Scar Fibroblasts. *Cells.* 2022 Dec;11(24):4024.
 44. Amirthalingam M, Bhat S, Dighe PA, Seetharam RN. Human mesenchymal stromal cells-derived conditioned medium based formulation for advanced skin care: in vitro and in vivo evaluation. *J Stem Cell Res Dev Ther.* 2019;4(12):1–8.
 45. Li L, Ngo HTT, Hwang E, Wei X, Liu Y, Liu J, et al. Conditioned Medium from Human Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cell Culture Prevents UVB-Induced Skin Aging in Human Keratinocytes and Dermal Fibroblasts. *Int J Mol Sci.* 2019 Dec;21(1):49.
 46. Guo S, Wang T, Zhang S, Chen P, Cao Z, Lian W, et al. Adipose-derived stem cell-conditioned medium protects fibroblasts at different senescent degrees from UVB irradiation damages. *Mol Cell Biochem.* 2020 Jan;463(1–2):67–78.
 47. Xu X, Wang H, Zhang Y, Liu Y, Li Y, Tao K, et al. Adipose-derived stem cells cooperate with fractional carbon dioxide laser in antagonizing photoaging: a potential role of Wnt and β -catenin signaling. *Cell Biosci.* 2014 Dec;4(1):24.
 48. Kim HJ, Jung MS, Hur YK, Jung AH. A study on clinical effectiveness of cosmetics containing human stem cell conditioned media. *Biomed Dermatology.* 2020;4(1):1–11.
 49. Kim KH, Kim Y-S, Lee S, An S. The effect of three-dimensional cultured adipose tissue-derived mesenchymal stem cell-conditioned medium and the antiaging effect of cosmetic products containing the medium. *Biomed Dermatology.* 2020 Dec;4(1):1.
 50. Park J, Jun EK, Son D, Hong W, Jang J, Yun W, et al. Overexpression of Nanog in amniotic fluid-derived mesenchymal stem cells accelerates dermal papilla cell activity and promotes hair follicle regeneration. *Exp Mol Med.* 2019 Jul;51(7):1–15.
 51. Park B-S, Kim W-S, Choi J-S, Kim H-K, Won J-H, Ohkubo F, et al. Hair growth stimulated by conditioned medium of adipose-derived stem cells is enhanced by hypoxia: evidence of increased growth factor secretion. *Biomed Res.* 2010;31(1):27–34.
 52. Zhang H, Zhu N-X, Huang K, Cai B-Z, Zeng Y, Xu Y-M, et al. iTRAQ-Based Quantitative Proteomic Comparison of Early- and Late-Passage Human Dermal Papilla Cell Secretome in Relation to Inducing Hair Follicle Regeneration. Tuckermann JP, editor. *PLoS One.* 2016 Dec;11(12):e0167474.
 53. Park P-J, Moon B-S, Lee S-H, Kim S-N, Kim A-R, Kim H-J, et al. Hair growth-promoting effect of Aconiti Ciliare Tuber extract mediated by the activation of Wnt/ β -catenin signaling. *Life Sci.* 2012;91(19–20):935–43.
 54. Won CH, Jeong Y-M, Kang S, Koo T-S, Park S-H, Park K-Y, et al. Hair-growth-promoting effect of conditioned medium of high integrin $\alpha 6$ and low CD 71 ($\alpha 6$ bri/CD71dim) positive keratinocyte cells. *Int J Mol Sci.* 2015 Feb;16(3):4379–91.
 55. Pu C-M, Chen Y-C, Chen Y-C, Lee T-L, Peng Y-S, Chen S-H, et al. Interleukin-6 from Adipose-Derived Stem Cells Promotes Tissue Repair by the Increase of Cell Proliferation and Hair Follicles in Ischemia/Reperfusion-Treated Skin Flaps. *Mediators Inflamm.* 2019;2019:2343867.
 56. Eaton LH, Melody KT, Pilkington SM, Dearman RJ, Kimber I, Griffiths CEM. Impaired Langerhans cell migration in psoriasis is due to an altered keratinocyte phenotype induced by interleukin-17. *Br J Dermatol.* 2018 Jun;178(6):1364–72.
 57. Liu RF, Wang F, Wang Q, Zhao XC, Zhang KM. Research Note Mesenchymal stem cells from skin lesions of psoriasis patients promote proliferation and inhibit apoptosis of HaCaT cells. *Genet Mol Res.* 2015 Dec;14(4):17758–67.
 58. Sarycheva M V, Nadezhdina NA, Nadezhdin S V, Bondarev VP, Mycic A V, Burda YE, et al. Effect of multipotent mesenchymal stromal cells secretome on imiquimod-induced psoriasis in rats. *J Int Pharm Res.* 2019;46(4):296–301.
 59. Zhang Y, Yan J, Li Z, Zheng J, Sun Q. Exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells alleviate psoriasis-like skin inflammation. *J Interf Cytokine Res.*

- 2022;42(1):8–18.
60. Seetharaman R, Mahmood A, Kshatriya P, Patel D, Srivastava A. Mesenchymal Stem Cell Conditioned Media Ameliorate Psoriasis Vulgaris: A Case Study. Vol. 2019, Case reports in dermatological medicine. United States; 2019. p. 8309103.
 61. Daltro SRT, Meira CS, Santos IP, Ribeiro dos Santos R, Soares MBP. Mesenchymal Stem Cells and Atopic Dermatitis: A Review. *Front Cell Dev Biol.* 2020 May;8.
 62. Dias IE, Pinto PO, Barros LC, Viegas CA, Dias IR, Carvalho PP. Mesenchymal stem cells therapy in companion animals: useful for immune-mediated diseases? *BMC Vet Res.* 2019 Oct;15(1):358.
 63. Na K, Yoo HS, Zhang YX, Choi M-S, Lee K, Yi TG, et al. Bone marrow-derived clonal mesenchymal stem cells inhibit ovalbumin-induced atopic dermatitis. *Cell Death Dis.* 2014 Jul;5(7):e1345.
 64. Kim H-S, Yun J-W, Shin T-H, Lee S-H, Lee B-C, Yu K-R, et al. Human umbilical cord blood mesenchymal stem cell-derived PGE2 and TGF- β 1 alleviate atopic dermatitis by reducing mast cell degranulation. *Stem Cells.* 2015 Apr;33(4):1254–66.
 65. Shin T-H, Lee B-C, Choi SW, Shin J-H, Kang I, Lee JY, et al. Human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells alleviate atopic dermatitis via regulation of B lymphocyte maturation. *Oncotarget.* 2017 Jan;8(1):512–22.
 66. Kim DS, Jang IK, Lee MW, Ko YJ, Lee D-H, Lee JW, et al. Enhanced Immunosuppressive Properties of Human Mesenchymal Stem Cells Primed by Interferon- γ . *EBioMedicine.* 2018 Feb;28:261–73.
 67. Shin T-H, Kim H-S, Choi SW, Kang K-S. Mesenchymal Stem Cell Therapy for Inflammatory Skin Diseases: Clinical Potential and Mode of Action. *Int J Mol Sci.* 2017 Jan;18(2).
 68. Lee B-C, Kim J-J, Lee JY, Kang I, Shin N, Lee S-E, et al. Disease-specific primed human adult stem cells effectively ameliorate experimental atopic dermatitis in mice. *Theranostics.* 2019;9(12):3608–21.
 69. Kim H-S, Lee JH, Roh K-H, Jun HJ, Kang K-S, Kim T-Y. Clinical Trial of Human Umbilical Cord Blood-Derived Stem Cells for the Treatment of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Phase I/IIa Studies. *Stem Cells.* 2017 Jan;35(1):248–55.
 70. Kim M, Lee S-H, Kim Y, Kwon Y, Park Y, Lee H-K, et al. Human Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells Attenuate Atopic Dermatitis by Regulating the Expression of MIP-2, miR-122a-SOCS1 Axis, and Th1/Th2 Responses. *Front Pharmacol.* 2018;9:1175.
 71. Najjar M, Krayem M, Merimi M, Burny A, Meuleman N, Bron D, et al. Insights into inflammatory priming of mesenchymal stromal cells: functional biological impacts. *Inflamm Res Off J Eur Histamine Res Soc . [et al].* 2018 Jun;67(6):467–77.
 72. Wobma HM, Kanai M, Ma SP, Shih Y, Li HW, Duran-Struuck R, et al. Dual IFN- γ /hypoxia priming enhances immunosuppression of mesenchymal stromal cells through regulatory proteins and metabolic mechanisms. *J Immunol Regen Med.* 2018 Mar;1:45–56.
 73. Lee DK, Song SU. Immunomodulatory mechanisms of mesenchymal stem cells and their therapeutic applications. *Cell Immunol.* 2018 Apr;326:68–76.