

PENGARUH TRANSPLANTASI SEL PUNCA MESENKIMAL TERHADAP PERJALANAN PENYAKIT ALZHEIMER BERBASIS PENELITIAN PADA TIKUS: SEBUAH TINJAUAN SISTEMATIS

Naufal Nandita Firsty¹, Devi Nadilah², Ilman Arif Aritonang³

Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara, Medan

Abstrak

Penyakit Alzheimer atau *Alzheimer's disease* (AD) merupakan salah satu penyakit neurodegeneratif yang paling umum didiagnosis pada populasi dunia, terkhusus pada wanita. Beberapa manifestasi patologi yang dapat diobservasi adalah deposisi *beta-amyloid* (A β), hiperfosforilasi protein tau, dan inflamasi yang ketiganya berperan sebagai *core-pathology* dari AD. Permasalahan terberat dari terapi AD saat ini adalah ketidakmampuan berbagai agen farmakologis saat ini untuk menghentikan progresivitas AD. Oleh karena itu, salah satu ikon terapi medis modern yaitu terapi sel punca atau *stem cell* (SC), khususnya menggunakan sel punca mesenkimal atau *mesenchymal SC* (MSCs) pada beberapa tahun terakhir telah dijadikan sebagai salah satu fokus studi terapi kuratif penyakit degeneratif yang selama ini hampir selalu tidak mungkin tercapai. Manuskrip tinjauan sistematis ini bertujuan untuk menjabarkan pengaruh transplantasi MSCs secara xenogenik maupun alogenik pada berbagai spesies tikus yang telah diinduksi dengan A β untuk mengalami kondisi AD buatan yang dilaporkan oleh berbagai penelitian orisinal pada beberapa tahun terakhir. Sebanyak 32 penelitian dijadikan sebagai referensi utama yang keseluruhannya menunjukkan perbaikan perihal manifestasi patologis seperti reduksi dari deposisi A β , penurunan kondisi inflamasi melalui berbagai biomarka, peningkatan aktivitas neurogenesis pada beberapa regio otak seperti hipokampus, dan efek neuroproteksi yang cukup signifikan. Pengaruh tersebut juga dapat diobservasi pada kondisi tingkah laku (*behavior*) tikus percobaan seperti perbaikan fungsi kognitif dan memori yang diukur berdasarkan metode observasi tertentu. Oleh karena itu, MSCs diduga memiliki potensi untuk menjadi sebuah terapi kuratif bagi AD yang selama ini tidak mampu menghentikan progresivitasnya.

Keywords: penyakit alzheimer, tikus, MSC, pengobatan

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is one of the most commonly diagnosed neurodegenerative diseases in the world population, especially in women. Some of the pathological manifestations that can be observed are beta-amyloid (A β) deposition, hyperphosphorylation of tau protein, and inflammation, all of which act as the core pathology of AD. The greatest problem of current AD therapy is the inability of current pharmacological agents to stop the progression of AD. Therefore, one of the icons of modern medical therapy, namely stem cell therapy (SC), in particular using mesenchymal stem cells or mesenchymal SC (MSCs) in recent years has been used as one of the focus of curative therapy studies for degenerative diseases. almost always impossible. This systematic review manuscript aims to describe the effects of both xenogenic and allogeneic transplanting MSCs in various species of mice that have been induced with A β to develop the artificial AD conditions reported by various original studies in recent years. A total of 32 studies served as the main reference, all of which showed improvement regarding pathological manifestations such as reduction of A β deposition, decreased inflammatory conditions through various biomarkers, increased neurogenetic activity in several brain regions such as the hippocampus, and significant neuroprotective effects. This effect can also be observed in behavioral conditions (behavior) mice such as improvements in cognitive function and memory as measured by certain observation methods. Therefore, MSCs are thought to have the potential to be a curative therapy for AD that has been unable to stop its progression.

Keywords: *alzheimer's disease, mice, MSCs, treatment*

PENDAHULUAN

Peningkatan angka harapan hidup masyarakat di seluruh dunia menyebabkan terjadinya peningkatan risiko penyakit degeneratif salah satunya penyakit Alzheimer atau *Alzheimer's disease* (AD). AD merupakan etiologi terjadinya demensia yang paling umum dan diasosiasikan dengan sekitar 60%-80% dari keseluruhan kasus serta merupakan suatu kondisi neurodegeneratif yang ditandai dengan penurunan fungsi kognitif secara progresif.

Prevalensi penderita AD di seluruh dunia diperkirakan sekitar 24 juta jiwa, dan diprediksi akan meningkat 2 kali lipat hingga tahun 2040. Lopez dan Kuller pada tahun 2019 juga melaporkan prevalensi dari AD memiliki potensi untuk meningkat 2 kali lipat setiap 5 tahun pada individu berumur 65 hingga 85 tahun. Insidensi dari AD diketahui secara signifikan lebih umum pada wanita bahkan diduga lebih tinggi 2.5-3 kali lipat pada usia pasca-menopause yang menurut Law *et al* disebabkan oleh faktor hormonal dan asosiasinya terhadap kerentanan relatif pada wanita untuk mengalami AD dengan derajat keparahan yang lebih tinggi.

Etiologi dari terjadinya AD saat ini masih cukup samar namun diduga, kombinasi faktor internal (mutasi genetik) dan eksternal (lingkungan) diduga memiliki peranan yang signifikan dalam patogenesis AD. Terdapat beberapa mutasi gen yang diasosiasikan dengan kejadian AD diantaranya adalah APP, PSEN1, PSEN2, dan APO-E. Mutasi pada beberapa gen tersebut diduga memengaruhi risiko terjadinya deposisi *beta-amyloid* ($A\beta$) ataupun penurunan fungsi reduksinya.

Manifestasi patologis AD meliputi terbentuknya plak $A\beta$ yang menyebar pada ruang ekstraseluler bersama dengan bentukan *neurofibrillary tangles* pada ruang intraseluler diikuti oleh kejadian distrofi atau bahkan atrofi neuron. Kerusakan neuron sendiri terjadi akibat beberapa kondisi salah satunya komposisi asetilkolin (Ach) yang menurun, deposisi $A\beta$, hiperfosforilasi protein tau, dan inflamasi relatif yang diduga berperan sebagai *core-pathology* dari AD dan saling mengamplifikasi satu sama lain.¹⁹⁻²¹ Beberapa tanda dan gejala tersebut hampir selalu bersifat kognitif *e.g.* gangguan memori dan bahasa, disorientasi temporal dan spasial, gangguan fungsi eksekutif, afasia progresif dll. Sementara itu

beberapa gejala non-kognitif tetap dapat ditemukan *e.g.* apati, iritabilitas dan agitasi, gangguan mood, halusinasi, paranoia, bahkan kejang juga dapat disebutkan sebagai salah satu gambaran klinis dari AD.

Golongan inhibitor kolinestrase *e.g.* donepezil, rivastigmin, dan (*NMDA*)-*glutamate receptor e.g.* memantine saat ini digunakan sebagai terapi farmakologi AD. Namun, penatalaksanaan AD hingga kini hanya dapat meningkatkan fungsi kognitif sementara dengan risiko toksisitas dan efek samping pada penggunaan agen farmakologis jangka panjang yang menurut Nagase dan Nakayama tidak menghentikan progresivitas AD yang semakin memberat. Oleh karena itu, kebutuhan dunia medis saat ini adalah terapi yang bersifat kuratif yang diharapkan dapat dicapai dari salah satu fokus utama studi dan penelitian saat ini yaitu terapi sel punca mesenkimal atau *mesenchymal stem cell* (MSCs).

Keunggulan utama dari terapi sel punca atau *stem cell* (SC) sehingga diasosiasikan sebagai simbol terapi medis modern adalah kemampuan regeneratif dan substitutif melalui kemampuannya endogen dan pluripotennya untuk berdiferensiasi menjadi sel maupun jaringannya yang ditargetkan sehingga diharapkan dapat menjadi solusi bagi beberapa patologi degeneratif.²⁹⁻³² Walaupun begitu, SC juga memiliki beberapa derivat yang dapat diaplikasikan sebagai terapi medis *e.g.* *neural stem cells* (NSCs), *embryonic stem cells* (ECS), *pluripotent stem cells* (iPSCs), serta MSCs yang merupakan fokus utama dari manuskrip telaah sistematis ini. Keunggulan MSCs dibandingkan jenis SC yang lain adalah aksesibilitas dan kemampuan diferensiasinya yang sangat luas yang bahkan mampu bertransdiferensiasi menjadi jaringan dari *lineage* yang lain tak terkecuali jaringan neuron. Kemampuan atau potensi *neuroreplacement* yang dapat dicapai melalui transplantasi MSCs pada penderita AD juga melatarbelakangi fokus studi terapi neurodegeneratif yang beberapa tahun terakhir dilakukan pada hewan coba yang diinduksi AD (spesifiknya berbagai spesies tikus). Terlebih, MSCs juga menunjukkan efek parakrin yang bersifat neuroprotektif, antiinflamatorik, dan kecenderungan untuk merangsang pembentukan glial secara *in vivo* dengan efek reduksi pada deposisi $A\beta$.

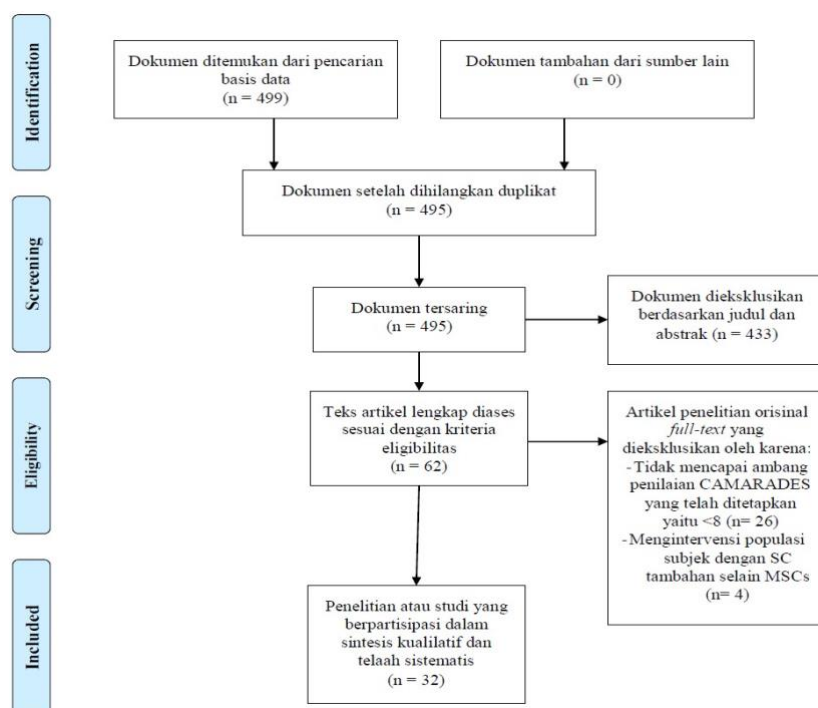
Oleh karena itu, manuskrip telah sistematis ini bertujuan untuk menjabarkan dan menguraikan pengaruh dari transplantasi MSCs pada berbagai spesies tikus yang disintesis dari beberapa penelitian dalam rentang 10 tahun terakhir.

METODE

Seleksi Sistematis

Metode seleksi sistematis digunakan untuk memperoleh berbagai literatur yang dipublikasikan di seluruh dunia pada rentang waktu yang telah ditetapkan menggunakan berbagai mesin pencarian literatur ilmiah

seperti Pubmed, Google Scholar, Cochrane, dan Clinical Key. Tujuan dari penggunaan metode tersebut adalah agar penulisan manuskrip tinjauan sistematis yang berfokus kepada pembahasan mengenai potensi dan pengaruh dari terapi MSCs terhadap AD pada tikus yang sudah diinduksi dapat berlandaskan pada keilmuan yang berbasis bukti. Pencarian literatur dilakukan menggunakan metode Boolean term dengan rincian kata kunci sebagai berikut (((stem cell) OR (stem cells)) AND ((alzheimer's disease) OR (alzheimer disease) OR (alzheimers disease))) AND ((mice) OR (mouse)) AND (treatment)) dengan tujuan untuk memperluas jangkauan pencarian



Gambar 1. Alur diagram seleksi manuskrip yang digunakan

Kriteria Eligibilitas

Kriteria inklusi yang digunakan adalah manuskrip berbahasa Inggris, penelitian orisinal, menggunakan tikus sebagai subjek penelitian, spesifik pada evaluasi pengaruh MSCs pada setidaknya satu kelompok penelitian, dan dipublikasikan pada rentang waktu Januari 2014 hingga Juli 2020. Sementara itu, kriteria eksklusi yang ditetapkan adalah manuskrip yang tidak lengkap, belum dipublikasikan sepenuhnya, hasil penilaian

kualitas yang di bawah batas yang ditentukan, dan menggunakan SC selain MSCs.

Ekstraksi Data

Informasi dari berbagai manuskrip yang diperoleh berdasarkan metode yang telah disebutkan sebelumnya diekstraksi oleh penulis. Informasi tersebut meliputi penulis pertama, tahun publikasi, dan berbagai informasi vital yang dapat diperoleh pada bagian metode setiap manuskrip e.g. studi pada hewan, metode ekstraksi MSCs, metode

transplantasi MSCs, tolak ukur yang digunakan, dan hasil akhir atau *outcome* dari penelitian tersebut.

Penilaian Kualitas

Penulis melakukan penilaian manuskrip yang dijadikan referensi berdasarkan penilaian *Collaborative Approach to Meta-Analysis and Review of Animal Data from Experimental Studies* (CAMARADES) perihal informasi mengenai intervensi terhadap hewan coba merupakan komponen yang vital dalam penulisan manuskrip ini. Rincian dari variabel penilaian CAMARADES tercantum pada tabel 2 yang secara umum terdiri dari 10 variabel spesifik.

HASIL

Hasil Pencarian Manuskrip Penelitian

Penulis menemukan 499 manuskrip berdasarkan metode pencarian yang telah disebutkan sebelumnya dengan tidak ada manuskrip tambahan selain menggunakan metode tersebut serta tidak ditemukannya duplikat dari manuskrip yang didapatkan. Setelah itu, penyisihan manuskrip berdasarkan

judul dan abstrak menyisakan 62 manuskrip yang sesuai dengan kriteria eligibilitas. Penulis melakukan penyisihan akhir berdasarkan kriteria eligibilitas untuk manuskrip yang digunakan sebagai referensi utama telaah literatur ini yang menyisakan 32 penelitian pada tabel 1.

Karakteristik Penelitian

Seluruh 32 penelitian yang tertera pada tabel 1 menggunakan tikus sebagai subjeknya dengan rincian 14 transgenik ganda APP/PS1, 4 Wistar, 3 Sprague-Dawley, 2 Albino, 2 5XFAD, dan masing-masing 1 transgenik *triple*. Selain itu, sebaran jenis kelamin yang digunakan adalah 15 jantan, 5 betina, 1 keduanya, dan 11 tidak dilaporkan. Asal dari MSCs yang ditransplantasikan juga beragam *e.g.* 19 sumsum tulang (BM-MSCs) tikus, 1 sumsum tulang manusia, 7 tali pusar manusia APP/tau/PS1 dan APPSwe, SHRSP, C57BL, B6129SF2/J, tidak menyebutkan spesiesnya, serta menggunakan lebih dari 1 spesies tikus (transgenik ganda, B6C3-Tg dan 85Dbo/J). (HucMSCs), 1 darah menstruasi manusia (MenMSCs), 1 jaringan adiposa (ADSCs) tikus, dan 3 tidak melaporkan. CAMARADES

Referensi	3										Skor Kualitas			
	1	2	a	b	c	d	4	5	6	7		8	9	10
Cui G (2019) ³⁷	√	√	√	√	-	-	√	-	√	√	√	√	√	10
Elia CA (2019) ³⁸	√	-	√	√	-	-	-	√	√	√	-	√	√	8
Esmailzade B (2019) ³⁹	√	√	√	√	√	-	√	√	√	-	-	√	√	10
Hassan R (2019) ⁴⁰	√	√	√	√	√	√	-	√	√	√	-	√	√	11
Hu W (2019) ⁴¹	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	13
Nakazaki M (2019) ⁴²	√	-	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	12
Nasiri E (2019) ⁴³	√	√	√	√	√	√	√	-	√	√	-	√	√	11
Reza-Zaldivar EE (2019) ⁴⁴	√	√	√	√	-	√	-	-	√	-	-	√	√	8
Wu K (2019) ⁴⁵	√	√	√	√	√	√	-	-	√	√	-	√	√	10
Yang Y (2019) ⁴⁶	√	-	√	√	√	√	-	-	√	-	-	√	√	9
Ding M (2018) ⁴⁷	√	-	√	√	-	√	√	√	√	√	√	√	√	11
Kim DH (2018) ⁴⁸	√	-	√	√	-	√	-	√	√	√	-	√	√	9
Kim DH (2018) ⁴⁹	√	-	√	√	-	√	-	√	√	√	-	√	√	9
Wei Y (2018) ⁵⁰	√	√	√	√	√	√	-	√	√	√	-	√	√	11
Zhao Y (2018) ⁵¹	√	-	√	√	√	√	-	√	√	√	√	√	√	11
Boutanjagout A (2017) ⁵²	√	-	√	√	√	√	-	√	√	√	-	√	√	10
Cui GH (2017) ⁵³	√	√	√	√	√	√	√	√	√	-	√	√	√	12
Park BN (2017) ⁵⁴	√	-	√	√	√	√	-	-	√	√	-	√	√	9
Sharma HS (2017) ⁵⁵	√	-	√	√	√	√	-	-	√	√	-	√	√	9
Wang SS (2017) ⁵⁶	√	√	√	√	√	√	-	-	√	-	√	√	√	10
Harach R (2016) ⁵⁷	√	-	√	√	√	-	-	-	√	√	-	√	√	8
Isik AT (2016) ⁵⁸	√	-	√	√	√	-	-	-	√	√	-	√	√	8
Mirsa S (2016) ⁵⁹	√	-	√	√	-	-	-	√	√	√	√	√	√	9
Ruzicka J (2016) ⁶⁰	√	-	√	√	-	√	-	-	√	√	-	√	√	8
Wu C (2016) ⁶¹	√	-	√	√	√	√	√	-	√	√	-	√	√	10
Banik A (2015) ⁶²	√	-	√	√	√	√	√	-	√	√	-	√	√	10
Kim DH (2015) ⁶³	√	-	√	√	-	√	-	-	√	√	-	√	√	8
Liu Z (2015) ⁶⁴	√	-	√	√	-	√	-	√	√	√	-	√	√	9
Garcia KO (2014) ⁶⁵	√	-	√	√	√	-	√	√	√	√	-	√	√	10
Khairallah MI (2014) ⁶⁶	√	-	√	√	√	-	-	-	√	√	-	√	√	8
Salem AM (2014) ⁶⁷	√	-	√	√	√	-	-	√	√	√	-	√	√	9
Yan Y (2014) ⁶⁸	√	√	√	√	-	-	-	√	√	√	-	√	√	9

√ = memenuhi kriteria, - = tidak memenuhi kriteria. 1: publikasi berasal dari jurnal yang telah ditinjau oleh sejawat yang berkompeten (peerreviewed); 2: adanya randomisasi; 3: karakteristik subjek penelitian yang jelas (a: spesies; b: latar belakang; c: jenis kelamin; d: usia); 4: penilaian hasil tes perilaku yang tidak ditentukan (blinded); 5: usia spesifik dari sel punca mesenkimal (MSCs) ditransplantasikan; 6: metode pemberian MSCs yang spesifik; 7: jumlah MSCs yang ditransplantasikan tercantum; 8: penilaian perilaku pre-intervensi dilakukan; 9: pernyataan mengenai adanya konflik kepentingan (conflict of interest) yang berpotensi; dan 10: penggunaan jenis hewan coba yang sesuai.

Intervensi dan Tolak Ukur Penelitian

Metode intervensi yang dilakukan *e.g.* 13 intravena, intrakranial (9 serebroventrikular, 1 sisterna magna, 4 hipokampus, 2 dan tidak spesifik), 1 intra arteri karotid, dan 2 tidak dilaporkan. Selain itu, seluruh penelitian melakukan pemeriksaan patologi dengan hanya 22 penelitian yang melakukan pengukuran tingkah laku. Berdasarkan analisis terhadap tabel 1, didapatkan setidaknya 9 metode penelitian tingkah laku yang digunakan oleh 22 penelitian yang melakukan uji tersebut dengan beberapa peneliti menggunakan lebih dari 1 metode. Perlu diperhatikan bahwasannya keseluruhan dari penelitian tersebut selalu menggunakan pemeriksaan patologi anatomi ataupun biokimia yang bertujuan untuk mengukur tingkat keberhasilan MSCs.

Signifikansi dari metode intervensi tentunya juga berpotensi menjadi salah satu faktor yang

dapat memengaruhi keberhasilan transplantasi MSCs oleh terlebih yang melibatkan organ spesifik *e.g.* hipokampus pada AD.

Pembahasan

Sel Punca Mesenkimal (MSCs)

MSCs merupakan sel yang berdiferensiasi menjadi sel tertentu dan berasal dari jaringan mesenkim. MSCs juga dikenal sebagai sel multipoten, mudah berdiferensiasi serta dikultur secara *in vivo* dengan genom yang stabil dibandingkan sel punca jenis lainnya. MSCs diduga memiliki potensi yang berlimpah sebagai terapi patologi degeneratif khususnya neuro-degeneratif. MSCs sendiri dapat berasal dari hewan ataupun manusia dengan efisiensi terbesar diduga berasal dari sumsum tulang. Selain itu, jaringan lain seperti adiposa, cairan amnion, membran amnion, jaringan dental,

darah menstruasi, plasenta, tali pusar, darah tepi, cairan sendi, dan *wharton's jelly* juga dapat menjadi sumber MSCs yang potensial.

Tabel 3. Tolak ukur yang digunakan oleh berbagai penelitian yang telah disebutkan sebelumnya

Tingkah laku (behavior)	Patologi
<i>Morris water maze Test</i>	Imunohistokimia
<i>Novel object-recognition test</i>	Imunofluoresens
<i>Novel object-preference test</i>	Histopatologi
<i>Open field test</i>	PCR (RT/qRT)
<i>Elevated plus maze test</i>	ELISA
<i>Passive avoidance learning test</i>	MRI
<i>Y-maze test</i>	TUNEL
<i>Rotarod</i>	<i>Gamma-counter</i>
<i>Locomotor activity</i>	Analisis sitokin dan inflamasi

Terapi MSCs ini memiliki beberapa kelebihan *e.g.* meningkatkan perbaikan jaringan, melindungi sel terkhusus pada kondisi inflamasi, dan juga diduga dapat menghindari reaksi penolakan akibat sistem imun dikarenakan keterbatasan ekspresi komponen MHC tipe I dan II. Penelitian lain menyebutkan bahwa terapi MSCs relatif aman serta isu etik yang tidak terlalu banyak walaupun tipe intervensi MSCs yang paling umum dikembangkan saat ini adalah transplantasi xenogenik diikuti dengan transplantasi alogenik. Namun di sisi lain, juga terdapat banyak literatur yang membahas hubungan terapi sel punca mesenkimal dengan kejadian neoplastik. Banyak faktor yang memengaruhi kejadian tersebut seperti usia donor, jaringan donor, ekspresi regulator pertumbuhan oleh jaringan resipien, mekanisme kontrol sel target serta ketidakstabilan genetik dan kelainan kromosom saat kultur *in vitro* jangka panjang.

Penggunaan MSCs sebagai Terapi Penyakit Alzheimer

Kerusakan dan kehilangan neuron di regio hipokampus merupakan imbas utama dari patologi AD sehingga berbagai gejalanya dapat timbul. Pengobatan AD yang hanya mampu memperlambat progresivitas kerusakan tanpa perbaikan neuron tersebut menimbulkan kebutuhan mendesak untuk mencapai terapi kuratif salah satunya melalui terapi transplantasi MSCs. Beberapa publikasi telaah literatur yang membahas terapi MSCs pada tikus yang mengalami AD menyimpulkan hasil

terapi yang signifikan seperti reduksi deposit A β dan fosforilasi tau, peningkatan neurogenesis serta neuroprotektif sehingga meningkatkan kemampuan memori dan fungsi kognitif. Terlebih, berbagai penelitian yang tertera pada tabel 1 secara umum menjabarkan pengaruh transplantasi MSCs yang relative menjabarkan berbagai dampak positif pada AD sebagai kondisi neurodegeneratif.

Pengaruh Terapi MSCs terhadap Subjek Penelitian

Tingkah laku

Analisis terhadap pengaruh transplantasi MSCs pada berbagai spesies tikus dengan AD yang diinduksi oleh pemberian A β sebelumnya hanya dilakukan pada 22 penelitian yang tertera pada tabel 1. Tes *Morris Water Maze* (MWM) merupakan metode yang paling umum digunakan sebagai tolak ukur tingkah laku yang mampu merepresentasikan kemampuan spasial dan *probe* dari subjek. Ukuran yang digunakan adalah *escape latency time* (ELT) atau waktu tertentu yang dibutuhkan tikus untuk menemukan *platform* tersembunyi. Transplantasi MSCs pada tikus yang diintervensi MSCs selalu menunjukkan ELT yang lebih baik daripada kelompok kontrol. Penelitian oleh Cui *et al* menunjukkan waktu ELT 5 hari pasca-intervensi yang diperlukan oleh kelompok eksperimen adalah 20-35 detik dengan kelompok kontrol 40-50 detik terlebih dengan intervensi tambahan *e.g.* modifikasi RVG. Seluruh penelitian lainnya yang melibatkan tes MWM pada tabel 1 juga menyebutkan hasil interpretasi ELT yang hampir serupa walaupun terdapat intervensi tambahan yang berbeda-beda.

Tes *Novel Object Recognition* (NOR) dan tes *Novel Object Placement/Preference* (NOP) juga dilakukan pada beberapa penelitian tertentu *e.g.* oleh Nakazaki *et al*, Nasiri *et al*, dan berbagai penelitian lain menunjukkan rerata eksplorasi dan fungsi kognitif *e.g.* kemampuan mengenali objek yang secara signifikan lebih tinggi pada akhir penelitian (selalu melebihi 70% dibandingkan populasi kontrol yang hampir selalu di bawah 60%).

Tes lain *e.g.* *Elevated Plus Maze* (EPM) juga telah dilakukan oleh Mirsa *et al*, Liu *et al*, dan Garcia *et al* menunjukkan perbedaan yang signifikan perihal waktu yang dijalani di *aversive enclosed arm* oleh karena penggunaan

sub-tes dari EPM yaitu *Plus-Maze Discriminative Avoidance Test* (PM-DAT).

Beberapa metode lain juga digunakan *e.g.* tes *Open Field* (OF), *rotarod*, aktivitas lokomotor, dll yang keseluruhannya tetap menunjukkan keunggulan populasi yang telah ditransplantasikan MSCs.

Patologi

Analisis imunohistokimia dan imuno-fluoresens merupakan metode yang paling umum digunakan untuk menganalisis deposisi A β dan protein tau yang salah satu atau keduanya selalu dilakukan pada seluruh penelitian di tabel 1. Berbagai biomarka juga telah digunakan sebagai tolak ukur deteksi menggunakan metode imunohistokimia *e.g.* antibodi anti-A β 1-42, tioflavin S, 6E10, dan imuno-fluoresens *e.g.* Smi31-32, CM-DIL dan DAPI yang keseluruhan penelitian tersebut menggunakan biomarka spesifik untuk menginterpretasikan deposisi dan akumulasi A β pasca transplantasi MSCs.

Seluruh penelitian pada tabel 1 melaporkan temuan penurunan ataupun disgregasi dari deposisi A β serta penurunan hipofosforilasi Tau yang dilaporkan pada beberapa penelitian. Selain itu, aktivitas inflamasi yang juga diasosiasikan dengan AD mengalami reduksi secara signifikan yang dapat diamati dengan beberapa metode seperti analisis sitokin dan inflamasi bersamaan dengan penurunan aktivitas astrosit dan kejadian apoptosis imbas induksi A β , disertai dengan peningkatan aktivitas mikroglia dan enzim pereduksi A β yaitu NDE yang tentunya memberikan dampak positif pada progresivitas AD. Selain itu, aktivitas neurogenesis pada beberapa regio seperti subventrikular, subgranular, dan hipokampus yang menjadi fokus patologi AD juga dapat diobservasi sebagai pengaruh dari transplantasi MSCs pada tikus eksperimental tersebut.

Signifikansi Metode Intervensi, Subjek, Durasi, dan Jenis MSCs yang Diintervensi

Metode dan Subjek Intervensi

Saat ini, metode intervensi transplantasi MSCs telah cukup berkembang yang bahkan, intervensi yang tidak melibatkan organ target secara langsung seperti intravena yang dinilai sebagai *minimallyinvasive procedure* mampu memberikan pengaruh yang diharapkan.

Walaupun begitu, Duncan dan Valenzuela dalam publikasinya menyebutkan adanya risiko MSCs untuk menginfiltrasi organ- multipel yang keberadaan dari pengaruh buruknya masih diragukan Penelitian yang membahas mengenai efikasi transplantasi melalui berbagai rute intervensi oleh Ahn *et al* menyebutkan walaupun efikasi penyampaian MSCs lebih unggul pada transplantasi intraserebroventrikular, efikasi terapetiknya kurang lebih sama dengan intervensi intravena.⁶⁹ Bahkan, publikasi lain oleh Idriss *et al* menyebutkan intervensi intravena lebih potensial untuk mereduksi keadaan inflamasi dibandingkan intervensi terhadap organ spesifik.⁷⁸ Walaupun metode intravena merupakan metode yang paling umum digunakan saat ini, Kean *et al* menyebutkan efikasinya dapat tercapai pada ukuran yang lebih baik jika dilakukan secara intraarteri seperti yang dilakukan oleh Boutajangout *et al*.^{52,79} Publikasi lain juga menyatakan hal serupa perihal tidak begitu signifikannya perbedaan metode intervensi pada transplantasi MSCs.

Selain itu, seluruh penelitian pada tabel 1 tidak melaporkan kendala terkait metode intervensi dan spesies tikus eksperimental yang digunakan terlebih beberapa intervensi tambahan seperti faktor BDNF, *exosomefocused therapy*, modifikasi-RVG, DMOG, VEGF, *nano-wired technology*, dll mengamplifikasi efek positif MSCs terhadap efikasi masing-masing penelitian.

Jenis MSCs

Terdapat beberapa jenis MSCs yang digunakan oleh berbagai penelitian pada tabel 1 yang dikelompokkan berdasarkan asalnya *e.g.* sumsum tulang (BM-MSCs), tali pusat manusia (HucMSCs), darah menstruasi (MenMSCs), dan bahkan bantalan lemak (ADMSCs). Walaupun seluruh penelitian yang tertera pada tabel 1 tidak menjabarkan alasan pemilihan asal MSCs secara spesifik, Ryu *et al* menyebutkan HucMSCs memiliki potensi yang lebih besar untuk berdiferensiasi menjadi jaringan neural. Selain itu, penggunaan darah menstruasi seperti yang dilakukan oleh Zhao *et al* pada tahun 2018 membuka kemungkinan terapi MSCs yang bersifat mudah didapat, mampu dilakukan berulang, dan menghindari masalah etis yang lebih mungkin didapatkan di sampel ataupun spesies lain (xenogenik). Namun, hal tersebut

tidak mengindikasikan MSCs xenogenik tersebut tidak memiliki potensi sama sekali oleh karena seluruh penelitian pada tabel 1 menyebutkan pengaruh positif bisa didapat MSCs jenis apapun walaupun tentunya kelebihan relatif dengan penggunaan MSCs alogenik tetap ada.

Durasi Intervensi

Tidak seluruh penelitian pada tabel 1 melaporkan durasi intervensi yang dilakukan terhadap subjek penelitiannya masing-masing. Pemaknaan dari durasi intervensi dalam konteks kali ini adalah rentang waktu dari MSCs ditransplantasikan ke populasi eksperimen hingga studi patologi maupun tingkah laku dilakukan. Rentang waktu tersebut cukup bervariasi seperti Elia et al yang melaporkan durasi penelitiannya 25 hari³⁸, Hu et al sekitar 8 minggu⁴¹, Wu et al 5 hari, dan berbagai rentang waktu penelitian spesifik lain. Menariknya, tidak terdapat perbedaan yang signifikan terhadap durasi pasca-intervensi terhadap seluruh penelitian yang dicantumkan pada tabel 1 begitu pula dengan pedoman pasti mengenai rentang waktu paling optimal untuk transplantasi MSCs yang masih belum ditetapkan secara universal.

Keunggulan Terapi MSCs

Berdasarkan 32 studi yang digunakan dalam telaah sistematis ini, semua penelitian menunjukkan bahwasannya terapi MSCs memiliki potensi dalam memperbaiki destruksi jaringan saraf dan menghambat progresivitas penyakit AD pada model hewan tikus. Hal ini diduga disebabkan oleh kemampuan MSCs untuk berdiferensiasi menjadi jaringan saraf yang fungsional (neurogenesis), memodulasi sistem imun sehingga menghambat proses neuro-degeneratif dan mensekresikan berbagai vesikel ekstraseluler serta faktor neurotrofik yang diperlukan untuk pertumbuhan sel. Keunggulan ini dapat mengatasi kelemahan terapi AD yang saat ini hanya mampu mengatasi gejala yang ada dan tidak dapat menghambat progresivitas penyakit.³⁷⁻⁶⁸ Oleh karena itu, keberhasilan berbagai uji preklinis terapi SC pada hewan coba tersebut dapat menjadi dasar pertimbangan untuk dilakukan uji klinis pada manusia. Tabel 4 menunjukkan beberapa uji klinis yang sedang berlangsung untuk membuktikan potensi terapi MSCs mesenkimal pada penderita AD.

Tabel 4. Uji klinis terapi MSCs pada manusia

No	Nama Studi	Tipe MSCs	Intervensi
1	NCT01547689	HUC-MSC	Intravena $0,5 \times 10^6$ /kg
2	NCT02899091	PD-MSC	Intrakranial 2×10^6 /kg
3	NCT02600130	H-MSC	Intravena 20×10^6 /kg
4	NCT02672306	HUC-MSC	Intravena $0,5 \times 10^6$ /kg
5	NCT03117738	AD-MSC	Intravena 1×10^7 /kg
6	NCT02833792	H-MSC	Intravena $1,5 \times 10^6$ /kg
7	NCT02054208	HUC-MSC	Intravena $0,5 \times 10^6$ /kg

PD-MSC, *Placenta derived-Mesenchymal Stem Cell*; **HUC-MSC**, *Human Umbilical Cord derived-Mesenchymal Stem Cell*; **H-MSC**, *Human-Mesenchymal Stem Cell*; **AD-MSC**, *Autologous Adipose Tissue derived- Mesenchymal Stem Cell*.

Kendala Terapi MSCs

Terapi MSCs sangat berpotensi sebagai terapi terbaru pada AD. Namun, ada beberapa kendala yang perlu diperhatikan seperti berbagai penelitian yang menunjukkan potensi MSCs sebagai terapi AD merupakan studi pre-klinis. Hasil uji pre-klinis sangat tergantung pada model yang digunakan. Oleh karena itu, tidak semua hasil pada uji pre-klinis akan menunjukkan hasil yang sama dengan uji klinis. Kedua, subjek penelitian merupakan hewan transgenik. Hal ini mengindikasikan sampel yang digunakan bersifat homogen secara genetik. Padahal populasi yang sebenarnya yaitu manusia secara genetik sangat heterogen. Ketiga, usia hidup SCa di dalam tubuh manusia belum diketahui secara pasti. Namun, sebuah studi mengatakan SC dapat bertahan hidup selama 60 hari. Keempat, tidak semua SC yang ditransplantasikan akan tercangkok sempurna ke jaringan otak bahkan beberapa tidak sampai ketempat tujuan. Hal ini bisa karena perbedaan teknik pemberian yang diberikan. Selain itu, sebuah studi mengatakan keberhasilan dalam mentransplantasikan SC ke dalam jaringan otak pada AD sangat dipengaruhi oleh kadar ROS dan berbagai sitokin pro-inflamatori.

Selanjutnya, jenis terapi SC relatif bervariasi. Namun, dalam tinjauan sistematis ini, jenis MSCs dipilih karena sumbernya yang mudah didapat, proses kultur secara ex-vivo mudah dilakukan, dan imunogenitasnya rendah sehingga jarang terjadi reaksi penolakan. Keenam, jumlah dosis terapi dalam pemberian SC belum jelas dan masih sangat bervariasi walaupun tentunya beberapa studi menyebutkan dosis yang bersumber dari literatur tertentu. Ketujuh, efek samping

pemberian jangka panjang dari terapi SC belum diketahui. Kedelapan, beberapa studi, mekanisme yang mendasari outcome yang terjadi belum dapat dijelaskan secara pasti sehingga diperlukan penelitian ataupun penelusuran lebih lanjut. Kesembilan, masalah etika dalam terapi SC sering muncul. Namun, terapi SC yang berasal dari target terapi diduga dapat mengatasi permasalahan tersebut.^{37-68,85} Kesepuluh, biaya terapi SC tergolong cukup tinggi.⁸⁶ Berdasarkan beberapa kendala tersebut maka perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengatasi berbagai kendala tersebut terutama pada manusia sebagai populasi penelitiannya.

KESIMPULAN

Penelitian mengenai transplantasi MSCs pada hewan eksperimental seperti tikus telah membuka cakrawala baru bagi terapi kuratif AD seperti patologi neurodegeneratif yang paling umum oleh karena keberhasilannya dalam mereduksi progresivitasnya melalui intervensi langsung terhadap manifestasi patologi AD dan diharapkan dapat diimplementasikan pada manusia di masa yang akan datang khususnya dalam waktu dekat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Prince, M., Comas-Herrera, A., Knapp, M., Guerchet, M., and Karagiannidou, M. (2016). World Alzheimer Report 2016 Improving Healthcare for People Living with Dementia. Coverage, Quality and Costs Now and in the Future. Available online at: <https://www.alz.co.uk/research/worldreport-2016>
2. Lane, C. A., Hardy, J., & Schott, J. M. (2018). Alzheimer's disease. *European Journal of Neurology*, 25(1), 59–70. <https://doi.org/10.1111/ene.13439>
3. Oboudiyat, C., Glazer, H., Isaacson, R. S., Seifan, A., & Greer, C. (2013). Alzheimer's Disease. 10021. Serrano-Pozo A, Frosch MP, Masliah E, Hyman BT. Neuropathological alterations in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2011;1(1):a006189. doi:10.1101/cshperspect.a006189
4. Eratne, D., Loi, S. M., Farrand, S., Kelso, W., Velakoulis, D., & Looi, J. C. L. (2018). Alzheimer's disease: clinical update on epidemiology, pathophysiology and diagnosis. *Australasian Psychiatry*, 26(4), 347–357. <https://doi.org/10.1177/1039856218762308>
5. Bondi, M. W., Edmonds, E. C., Salmon, D. P., Jolla, L., Diego, S., & Jolla, L. (2018). Alzheimer's Disease: Past, Present, and Future. *The Journal of Clinical Investigation*, 23, 818–831. <https://doi.org/10.1017/S135561771700100X.Alzheimer>
6. Ritchie, C. W., Molinuevo, J. L., Truyen, L., Satlin, A., Van der Geyten, S., & Lovestone, S. (2016). Development of interventions for the secondary prevention of Alzheimer's dementia: the European Prevention of Alzheimer's Dementia (EPAD) project. *Lancet Psychiatry*, 2, 179–186. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00454-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00454-X)
7. Mayeux R, Stern Y. Epidemiology of Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(8):a006239. Published 2012 Aug 1. doi:10.1101/cshperspect.a006239
8. Lopez, O. L., & Kuller, L. H. (2019). Epidemiology of aging and associated cognitive disorders: Prevalence and incidence of Alzheimer's disease and other dementias. In *Handbook of Clinical Neurology* (1st ed., Vol. 167). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804766-8.00009-1>
9. Alzheimer's Association (2015). 2015 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement* 11: 332–384
10. Song, H. J., Kim, T. H., Lee, H. H., Kim, J. M., Park, Y. J., Lee, A., Kim, S. A., & Choi, H. J. (2017). Cell Therapy Products in Alzheimer Disease. *Journal of menopausal medicine*, 23(1), 1–4. <https://doi.org/10.6118/jmm.2017.23.1.1>
11. Li R, Singh M. Sex differences in cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Front Neuroendocrinol*. 2014;35(3):385-403. doi:10.1016/j.yfrne.2014.01.002
12. Haines, J. L. (2018). Alzheimer disease: Perspectives from epidemiology and genetics. *Journal of Law, Medicine and Ethics*, 46(3), 694–698.

- <https://doi.org/10.1177/1073110518804230>
13. Pike CJ. Sex and the development of Alzheimer's disease. *J Neurosci Res*. 2017 January 2; 95(1-2): 671–680. doi:10.1002/jnr.23827.
 14. Laws, K. R., Irvine, K., & Gale, T. M. (2018). Sex differences in Alzheimer's disease. *Current Opinion in Psychiatry*, 31(2), 133–139. <https://doi.org/10.1097/YCO.00000000000000401>
 15. Gertrude H. Sergievsky Center, Taub Institute for Research on Alzheimer's Disease and the Aging Brain, Columbia University Medical Center, New York, New York 10032
 16. Zhu, J. B., Tan, C. C., Tan, L., & Yu, J. T. (2017). State of Play in Alzheimer's Disease Genetics. *Journal of Alzheimer's Disease*, 58(3), 631–659. <https://doi.org/10.3233/JAD-170062>
 17. Guerreiro, R., & Hardy, J. (2014). Genetics of Alzheimer's Disease. *Neurotherapeutics*, 11(4), 732–737. <https://doi.org/10.1007/s13311-014-0295-9>
 18. Jagust, W. (2018). Imaging the evolution and pathophysiology of Alzheimer disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 19(11), 687–700. <https://doi.org/10.1038/s41583018-0067-3>
 19. Butterfield, D. A., & Halliwell, B. (2019). Oxidative stress, dysfunctional glucose metabolism and Alzheimer disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 20(3), 148–160. <https://doi.org/10.1038/s41583-019-01326>
 20. Hálová, A., Janoutová, J., Ewerlingová, L., Janout, V., Bonczek, O., Zeman, T., Gerguri, T., Balcar, V. J., & Šerý, O. (2018). CHAT gene polymorphism rs3810950 is associated with the risk of Alzheimer's disease in the Czech population. *Journal of Biomedical Science*, 25(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12929-018-0444-2>
 21. H. Ferreira-Vieira, T., M. Guimaraes, I., R. Silva, F., & M. Ribeiro, F. (2016). Alzheimer's disease: Targeting the Cholinergic System. *Current Neuropharmacology*, 14(1), 101–115. <https://doi.org/10.2174/1570159x13666150716165726>
 22. Atri, A. (2019). The Alzheimer's Disease Clinical Spectrum: Diagnosis and Management. *Medical Clinics of North America*, 103(2), 263–293. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.10.009>
 23. Ballard, C., Gauthier, S., Corbett, A., Brayne, C., Aarsland, D., & Jones, E. (2011). Alzheimer's disease. *The Lancet*, 377(9770), 1019–1031. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61349-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61349-9)
 24. Joe, E., & Ringman, J. M. (2019). Cognitive symptoms of Alzheimer's disease: Clinical management and prevention. *The BMJ*, 367, 1–14. <https://doi.org/10.1136/bmj.l6217>
 25. Nagase H, Nakayama K. Present and Future Therapies for Alzheimer. *Intechopen*, 8, 177-96.
 26. Duncan, T., & Valenzuela, M. (2017). Alzheimer's disease, dementia, and stem cell therapy. *Stem Cell Research and Therapy*, 8(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s13287-017-0567-5>
 27. Hunsberger, J. G., Rao, M., Kurtzberg, J., Bulte, J. W. M., Atala, A., LaFerla, F. M., Greely, H. T., Sawa, A., Gandy, S., Schneider, L. S., & Doraiswamy, P. M. (2016). Accelerating stem cell trials for Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*, 15(2), 219–230. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00332-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00332-4)
 28. Alipour, M., Nabavi, S. M., Arab, L., Vosough, M., Pakdaman, H., Ehsani, E., & Shahpasand, K. (2019). Stem cell therapy in Alzheimer's disease: possible benefits and limiting drawbacks. *Molecular Biology Reports*, 46(1), 1425–1446. <https://doi.org/10.1007/s11033-018-4499-7>
 29. Laplane, L., & Solary, E. (2019). Philosophy of Biology: Towards a classification of stem cells. *ELife*, 8(e46563), 1–5.
 30. Daley, G. Q. (2015). Stem cells and the evolving notion of cellular identity. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*,

- 370(1680).
<https://doi.org/10.1098/rstb.2014.0376>
31. Li, T., Ai, Z., & Ji, W. (2019). Primate stem cells: bridge the translation from basic research to [clinic](#) application. *Science China Life Sciences*, 62(1), 12–21. <https://doi.org/10.1007/s11427-018-9334-2>
32. Mora, C., Serzanti, M., Consiglio, A., Memo, M., & Dell’Era, P. (2017). Clinical potentials of human pluripotent stem cells. *Cell Biology and Toxicology*, 33(4), 351–360. <https://doi.org/10.1007/s10565-017-9384-y>
33. Li, N., & Hua, J. (2017). Interactions between mesenchymal stem cells and the immune system. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 74(13), 2345–2360. <https://doi.org/10.1007/s00018-017-2473-5>
34. Mortada, I., & Mortada, R. (2018). Epigenetic changes in mesenchymal stem cells differentiation. *European Journal of Medical Genetics*, 61(2), 114–118. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2017.10.015>
35. Bali P, Debomoy K. Lahiri, Banik A, Nehru B, Anand A. Potential for stem cells therapy in Alzheimer’s disease: Do neurotrophic factors play critical role? *Curr Alzheimer Res*. 2017; 14(2): 208–20.
36. Liu Y, Weick JP, Liu H, Krencik R, Zhang X, Ma L. Medial ganglionic eminence-like cells derived from human embryonic stem cells correct learning and memory deficits. *Nat Biotechnol*. 2013;31: 440–7.
37. Cui, G. H., Guo, H. D., Li, H., Zhai, Y., Gong, Z. Bin, Wu, J., Liu, J. S., Dong, Y. R., Hou, S. X., & Liu, J. R. (2019). RVGmodified exosomes derived from mesenchymal stem cells rescue memory deficits by regulating inflammatory responses in a mouse model of Alzheimer’s disease. *Immunity and Ageing*, 16(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s12979-019-0150-2>
38. Elia, C. A., Tamborini, M., Rasile, M., Desiato, G., Marchetti, S., Swuec, P., Mazzitelli, S., Clemente, F., Anselmo, A., Matteoli, M., Malosio, M. L., & Coco, S. (2019). Intracerebral Injection of Extracellular Vesicles from Mesenchymal Stem Cells Exerts Reduced A β Plaque Burden in Early Stages of a Preclinical Model of Alzheimer’s Disease. *Cells*, 8(9), 1–20. <https://doi.org/10.3390/cells8091059>
39. Esmailzade, B., Artimani, T., Amiri, I., Najafi, R., Shahidi, S., Sabec, M., Farzadinia, P., Zare, M., Zahiri, M., & Soleimani Asl, S. (2019). Dimethylxalylglycine preconditioning enhances protective effects of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in A β - induced Alzheimer disease. *Physiology and Behavior*, 199(November 2018), 265–272. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2018.11.034>
40. Hassan, R., Rabea, A. A., Ragae, A., & Sabry, D. (2020). The prospective role of mesenchymal stem cells exosomes on circumvallate taste buds in induced Alzheimer’s disease of ovariectomized albino rats: (Light and transmission electron microscopic study). *Archives of Oral Biology*, 110, 104596. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2019.104596>
41. Hu, W., Feng, Z., Xu, J., Jiang, Z., & Feng, M. (2019). Brain-derived neurotrophic factor modified human umbilical cord mesenchymal stem cells-derived cholinergic-like neurons improve spatial learning and memory ability in Alzheimer’s disease rats. *Brain Research*, 1710(December 2018), 61–73. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.12.034>
42. Nakazaki, M., Sasaki, M., Kataoka-Sasaki, Y., Oka, S., Suzuki, J., Sasaki, Y., Nagahama, H., Hashi, K., Kocsis, J. D., & Honmou, O. (2019). Intravenous infusion of mesenchymal stem cells improves impaired cognitive function in a cerebral small vessel disease model. *Neuroscience*, 408, 361–377. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2019.04.018>
43. Nasiri, E., Alizadeh, A., Roushandeh, A. M., Gazor, R., Hashemi-Firouzi, N., & Golipoor, Z. (2019). Melatonin-pretreated adipose-derived mesenchymal stem cells efficeintly improved learning, memory, and cognition in an animal model of

- Alzheimer's disease. *Metabolic Brain Disease*, 34(4), 1131–1143.
<https://doi.org/10.1007/s11011-019-00421-4>
44. Reza-Zaldivar, E. E., Hernández-Sapiéns, M. A., Gutiérrez-Mercado, Y. K., Sandoval-Ávila, S., Gomez-Pinedo, U., Márquez-Aguirre, A. L., Vázquez-Méndez, E., Padilla-Camberos, E., & CanalesAguirre, A. A. (2019). Mesenchymal stem cell-derived exosomes promote neurogenesis and cognitive function recovery in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neural Regeneration Research*, 14(9), 1626–1634.
<https://doi.org/10.4103/1673-5374.255978>
45. Wu, K., Zhang, R., Lu, Y., Wen, L., Li, Y., Duan, R., Yao, Y., & Jia, Y. (2019). Lin28B regulates the fate of grafted mesenchymal stem cells and enhances their protective effects against Alzheimer's disease by upregulating IGF-2. *Journal of Cellular Physiology*, 234(12), 21860–21876. <https://doi.org/10.1002/jcp.28750>
46. Yang, Y., Wu, X., Qu, X., Wang, X., Luo, C., Li, L., & Zhang, K. (2019). The effect of triggering receptor expressed by myeloid cells 2 modified bone marrow mesenchymal stem cells on Alzheimer's disease -mouse model. *Annals of Clinical and Laboratory Science*, 49(1), 23–30.
47. Ding, M., Shen, Y., Wang, P., Xie, Z., Xu, S., Zhu, Z. Y., Wang, Y., Lyu, Y., Wang, D., Xu, L., Bi, J. Z., & Yang, H. (2018). Exosomes Isolated From Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Alleviate Neuroinflammation and Reduce AmyloidBeta Deposition by Modulating Microglial Activation in Alzheimer's Disease. *Neurochemical Research*, 43(11), 2165–2177.
<https://doi.org/10.1007/s11064-018-2641-5>
48. Kim, D. H., Lee, D., Lim, H., Choi, S. J., Oh, W., Yang, Y. S., Chang, J. H., & Jeon, H. B. (2018). Effect of growth differentiation factor-15 secreted by human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells on amyloid beta levels in in vitro and in vivo models of Alzheimer's disease. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 504(4), 933–940.
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.09.012>