

## Literature Review: Perbandingan Efektifitas Stem Cell dan Terapi Herbal Picein pada Alzheimer Disease

Evita Sarah Nasution, Annisa Dwi Kemalahayati, Moch. Afif Fachrul

- 1) Program Studi Profesi Kedokteran, Fakultas Kedokteran UIN Alauddin Makassar [evitasarah84@gmail.com](mailto:evitasarah84@gmail.com)
- 2) Program Studi Profesi Kedokteran, Fakultas Kedokteran UIN Alauddin Makassar [annisadwikh165@gmail.com](mailto:annisadwikh165@gmail.com)
- 3) Program Studi Profesi Kedokteran, Fakultas Kedokteran UIN Alauddin Makassar [afiffachrul23@gmail.com](mailto:afiffachrul23@gmail.com)

### Abstrak

#### Background :

*Alzheimer's is a neurodegenerative disease with symptoms of dementia which is indicated by a decrease in cognitive function and progressive person which is often found in elderly. Purpose: To compare therapies using willow bark (Salix sp) and stem cells in Alzheimer's treatment. Methods: The results were obtained by analyzing journals from reliable sources with a filter for the last 5 years publications. Discussion: Willow bark (salix sp) contains picein which can block free radicals, while stem cell therapy functions to replace damaged nerve cells. Results: Herbal therapy using pan is more effective for Alzheimer's in terms of time, cost, neuroprotection, neuron recovery, and side effects. The therapy that is being developed is using stem cells and therapy using picein. From several aspects (cost, neuroprotective, neuroregeneration, cell defense and others) piecing is more effective for Alzheimer's cases.*

**Keyword** : Alzheimer, Stem Cell Therapy, Picein.

### Abstrak

#### Latar Belakang :

*Alzheimer adalah salah satu penyakit neurodegeneratif dengan gejala demensia yang ditunjukkan dengan menurunnya fungsi kognitif dan progresif seseorang yang sering ditemukan pada usia lanjut. Tujuan : Dalam telaah pustaka ini kami akan membandingkan terapi menggunakan kandungan kulit pohon willow (salix sp) dan sel punca terhadap penyakit alzheimer. Metode : Hasil didapatkan dengan analisis jurnal dari sumber terpercaya dengan filter publikasi 5 tahun terakhir. Diskusi : Kulit pohon willow (salix sp) mengandung picein yang bisa memblokir radikal bebas, sedangkan terapi sel punca berfungsi untuk menggantikan sel saraf yang rusak. Hasil: Terapi herbal menggunakan picein lebih efektif untuk alzheimer dari segi waktu, biaya, neuroprotektif, pemulihan neuron, dan efek samping. Simpulan: Alzheimer adalah penyakit dengan gejala demensia. Terapi yang sedang dikembangkan adalah menggunakan stem cell (sel punca) dan terapi dengan menggunakan picein. Dari beberapa aspek (biaya, neuroprotektif, neuroregenerasi, pertahanan sel dan lainnya) piecing lebih efektif untuk kasus alzheimer.*

**Kata kunci** : Alzheimer, Stem Cell Therapy, Picein.

## PENDAHULUAN

Gejala utama penderita alzheimer adalah demensia. Demensia adalah penurunan kemampuan kognisi (daya pikir) dan memori (daya ingat).<sup>1</sup>

Demensia alzheimer ditandai dengan atrofi dan gliosis dari lobus temporalis dan hipokampus. Terdapat dua

kelainan bentuk histopatologis pada penderita alzheimer yaitu senile palque (agregasi ekstraseluler) dan akumulasi intraseluler protein (NFTs).<sup>2,3</sup>

Penyebab penyakit alzheimer belum diketahui secara pasti sampai sekarang. Namun, dicurigai karena proses penuaan (cell aging), akibat zat toksik, proses inflamasi, radikal bebas, trauma

kapitis, stres dan depresi yang berkepanjangan akan menstimulasi terjadinya demensia. Alzheimer paling banyak diderita oleh orang dengan usia lanjut. Oleh karena itu, sebagian besar penyebab alzheimer diduga akibat cell aging. Ada beberapa mekanisme cell aging salah satunya akibat pemendekan telomer. Hal lain yang dapat menyebabkan terjadinya cell aging ialah instabilitas genom. Akan terjadi akumulasi kerusakan DNA dalam tubuh yang memberikan efek buruk pada sel dikarenakan terjadi kematian sel yang berlebihan.<sup>2,3</sup>

Terapi untuk kasus alzheimer hingga detik ini hanyalah terapi yang berfokus menghambat faktor-faktor risiko yang ada dan memajukan usia penderita. Pengembangan terapi AD yang terus dilakukan ialah terapi menggunakan ekstrak alami dari kulit pohon willow dan transplantasi sel punca.<sup>4,5,6</sup>

Pengembangan terapi berbasis genetika untuk kasus AD (Alzheimer disease) menggunakan transplantasi sel punca telah dibuktikan dengan hewan coba (in vivo). Sel punca akan menggantikan sel saraf yang rusak seiring dengan proses neurodegeneratif yang sedang berlangsung.<sup>6,7</sup>

Kulit pohon Willow (*salix sp*) merupakan sumber penting senyawa antiinflamasi, antipiretik, dan analgesik. Salah satu senyawanya adalah piecin. Piecin merupakan senyawa antioksidan alami yang telah diuji memiliki sifat neuroprotektif. Piecin bekerja dengan memblokir 2-metil-1,4-naphthoquinone yang merupakan salah satu radikal bebas.<sup>6,7</sup>

## METODE

Metode yang digunakan dalam penulisan ini berupa analisis data dan informasi yang diperoleh dari beberapa referensi. Referensi yang digunakan ialah jurnal yang publikasinya secara global 5 tahun terakhir (2018-2023) yang dapat diakses di Google Scholar, Pubmed,

Perpustakaan Nasional, dan situs jurnal terpercaya lainnya. Adapun kata kunci yang dimasukkan ke mesin pencari, yaitu alzheimer, stem cell therapy, dan piecin. Pencarian jurnal. Jurnal yang dipilih merupakan jurnal full text dan sinkron dengan topik.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Metode penyusunan artikel ini adalah penelusuran literatur dari berbagai sumber jurnal nasional. Mulai dari rentan tahun 2019 hingga 2023. Hasil literatur yang didapatkan berdasarkan kata kunci adalah 121 jurnal kemudian dilakukan *screening* yang sesuai dengan topik literatur review ini ada 42 jurnal, terdapat 20 literatur *full text*, sinkron dengan topik dan sesuai rentan waktu. Sehingga dipakai sebagai referensi untuk penelitian ini

Terdapat dua jenis gen yang terlibat pada alzheimer ada dua jenis gen. Dimana kedua jenis gen tersebut adalah gen risiko dan gen determinan. Gen risiko yaitu apolipoprotein E $\epsilon$ 4 sedangkan gen determinan terdiri dari tiga protein yaitu amyloid precursor protein (APP), presenilin-1 (PSEN-1), dan presenilin-2 (PSEN2). Sama halnya dengan etiologi, patofisiologi dari kasus alzheimer tentu sangat kompleks. Hilangnya neuronal selektif dan sinap, adanya plak neuritis yang mengandung peptida A $\beta$  dan neurofibrillary tangles (NFTs) yang akan membentuk suatu hiperfosforilasi dari protein tau merupakan penyebab terjadinya alzheimer. Akumulasi dan peningkatan agregasi dari Beta-Amyloid (A $\beta$ ) disebabkan oleh 3 gen dominan yang mengalami mutasi. Akumulasi A $\beta$  (khususnya A $\beta$ 42 peptida) yang terjadi pada otak merupakan inisiasi terjadinya disfungsi neuron, neurodegenerasi, dan juga demensia.<sup>8,9,10</sup>

Penderita alzheimer mengalami beberapa gejala klinis, salah satunya ialah timbulnya demensia. Demensia tipe alzheimer dapat berupa gangguan jangka pendek seperti ingatan yang terganggu dan menyulitkan kehidupan sehari-hari,

kemudian diikuti oleh gangguan dalam bidang kognitif yang berujung pada kesulitan motorik.<sup>10</sup>

Diagnosis untuk kasus alzheimer dapat ditegakkan melalui anamnesis dan beberapa pemeriksaan fisik kognitif dan fokus pasien. Dapat dilakukan suatu proses neuroimaging struktural yang berfungsi menyingkirkan kemungkinan patologi intraserebral dan membantu dalam menentukan subtype demensia. Adapun bentuk pemeriksaannya dapat berupa computed tomography (CT Scan) dan magnetic resonance imaging (MRI). Pada pasien alzheimer apabila diperiksa menggunakan MRI akan terlihat atrofi lobus temporal medial.<sup>11,12</sup>

Terapi penyakit alzheimer yang dikenal sekarang menggunakan inhibitor kolinesterase yang akan memberikan efek perbaikan kognisi dari otak. Selain itu, terdapat obat antagonis dari N-metil-D-aspartat mematin (NMDA) yang berfungsi meningkatkan toksisitas reseptor dan neuron untuk inflamasi sehingga ketika NMDA dihambat maka proses kerusakan sel saraf akan berkurang.<sup>11,12</sup>

Temuan yang cukup menjanjikan bagi kesembuhan penderita alzheimer ialah pengembangan terapi berbasis stem cell (sel punca) dan terapi yang memanfaatkan kekayaan alam yakni menggunakan ekstrak dari kulit pohon willow.<sup>11,12,13</sup>

#### **Potensi Transplantasi Stem Cell**

Peneliti sedang mengembangkan terapi AD (Alzheimer Disease) yaitu terapi sel punca atau stem cell dengan cara transplantasi sel. Hal ini telah sampai ke tahap yang menggunakan hewan coba (in vivo). Sel punca akan menggantikan sel saraf atau neuron yang mengalami kerusakan beriringan dengan proses neurodegeneratif yang tengah berlangsung. Setelah diuji menggunakan hewan coba, transplantasi sel punca dapat meningkatkan kadar asetilkolin sehingga akan meningkatkan neuroplastisitas atau memperbaiki kognisi dan memori.<sup>14,15</sup>

Stem cell yang digunakan pada transplantasi untuk terapi AD adalah jenis

yang dapat berubah menjadi sel saraf baru yaitu ESC. *Embryonic Stem Cell* adalah suatu jenis sel punca yang ditemukan dalam embrio serta mampu berdiferensiasi menjadi berbagai macam sel spesifik dalam suatu organisme. ESC bersifat pluripotent yang mampu mengubah diri menjadi tiga lapisan yaitu ektoderm, mesoderm dan endoderm. Hal ini telah dibuktikan dengan hewan coba tikus, ketika ESC diinjeksikan kepada hewan coba ESC akan membentuk berbagai macam *stem cell* yang berbeda-beda sesuai dengan organ-organ yang dimasukinya.<sup>7</sup> Salah satunya berubah menjadi sel progenitor neuron (NPC) dan dapat menghasilkan efek terapeutik jika ditransplantasikan ke hewan coba AD. Setelah melakukan penelitian terhadap hewan coba, ESC dianggap oleh peneliti sebagai kandidat yang cukup baik untuk terapi sel punca khususnya pada sel yang akan dikembangkan menjadi sel saraf sehingga sesuai jika digunakan untuk terapi pada penderita alzheimer.<sup>14,15</sup>

Namun, terdapat beberapa isu terkait penggunaan ESC, dikarenakan ESC berasal dari embrio manusia maka banyaknya kematian embrio yang dianggap sebagai makhluk hidup merupakan suatu polemik sehingga ESC tidak tepat digunakan sebagai sumber utama untuk regenerasi jaringan. Maka dari itu, peneliti mulai mengembangkan suatu terobosan baru dengan menggunakan iPSC (Induce Pluripotent Stem Cell). iPSC adalah sel yang telah matang dan dengan bantuan teknologi berbasis biomolekular maka transkripsi faktor-faktor genetik sel matang tersebut dapat dikembalikan ke keadaan seperti ESC. Sehingga iPSC adalah sumber terapi sel punca yang tepat.<sup>14,15</sup>

Alzheimer bisa disebabkan oleh berbagai macam penyebab yaitu keadaan atrofi sel dalam otak dan sel neuron yang menyebabkan massa otak menurun. Pada pemeriksaan secara histopatologi untuk kasus Alzheimer ditemukan penumpukan ekstraseluler amiloid beta protein (A $\beta$ ) yang merusak nukleus basalis meynert yang berfungsi menghasilkan asetilkolin

sehingga efeknya adalah gangguan memori serta keadaan lingkungan ekstrasel neuron juga terganggu. Dengan adanya terapi sel punca diharapkan akan terbangun lingkungan ekstrasel yang baik.<sup>16,17</sup>

Terapi sel punca ini masih terus dikembangkan. Salah satu bentuk pengembangannya ialah transplantasi ESC dengan kombinasi iPSC yang efektif ketika dicoba pada hewan coba. Efeknya dapat menurunkan protein ( $A\beta$ ) serta meningkatkan ekspresi protein sinaptik.<sup>16,17</sup>

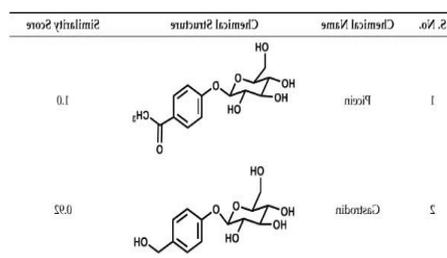
### Potensi Terapi Herbal Picein

Tanaman herbal dan senyawa bioaktifnya juga telah menarik banyak perhatian dalam potensinya sebagai pilihan terapi baru untuk menangani gangguan sistem saraf pusat (SSP) yang salah satunya ialah alzheimer. Alzheimer terjadi saat meningkatnya ekspresi enzim B-APP APP-cleaving 1 (BACE1) di otak yang mungkin dipicu oleh stress oksidatif. Pada dasarnya, peningkatan ekspresi enzim B-APP APP-cleaving 1 (BACE1) dapat ditekan oleh gastrodin fenolik glukosida sesuai dengan hasil “Tes labirin air Morris” yang dilakukan untuk menilai efek dari gastrodin fenolik glukosida pada gangguan memori pada tikus Tg2576, ekspresi enzim B-APP APP-cleaving 1 (BACE1) ini dapat ditekan oleh gastrodin fenolik glukosida dengan menghambat protein kinase / faktor inisiasi eukariotik-2 $\alpha$  jalur (PKR / eIF2 $\alpha$ ).<sup>17,18</sup>

Naiknya angka neurodegeneratif sering dikaitkan dengan berbagai stres oksidatif. Teori stres oksidatif adalah suatu teori yang paling baik dalam menjelaskan mekanisme penuaan. Terjadinya peningkatan stres oksidatif ketika usia telah lanjut menyebabkan penumpukan produk oksidasi lipid, protein, dan asam nukleat yang pada akhirnya akan menyebabkan terjadinya disfungsi sel.<sup>17,18</sup>

Tidak hanya berhenti sampai penelitian ekstraksi gastrodin dari rimpang kering *Gastrodia elata* yang berperan penting dalam penyakit neurologis seperti alzheimer, penelitian berikutnya yakni membandingkan antara gastrodin dan

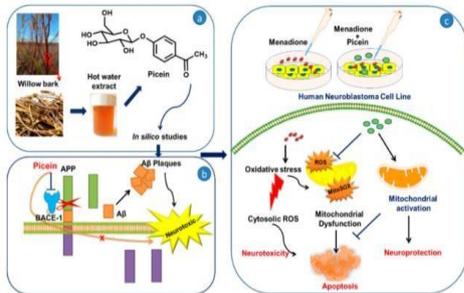
picein hasil ekstraksi kulit pohon willow (*salix sp*). Picein merupakan senyawa antioksidan alami yang telah diuji secara in vitro memiliki sifat neuroprotektif dengan memblokir efek stres oksidatif yang diinduksi oleh generator radikal bebas. Salah satu contoh yang diberikan ialah 2-metil-1,4-naphthoquinone (menadione, MQ) yang terletak dalam sel neuroblastoma SH-SY5Y. Keduanya dibandingkan berdasarkan pada kesamaan kualitatif dan fungsional antara picein dan gastrodin.<sup>17,18</sup>



Gambar 1 Kesamaan Struktur antara Picein dan Gastrodin.<sup>17</sup>

Penelitian ini menunjukkan peran potensial picein sebagai neuroprotektan yang melemahkan efek sitotoksik dari stres oksidatif yang disebabkan oleh menadione pada berbagai penyakit neurodegeneratif. Digunakannya beberapa metode setelah ditemukannya fakta bahwa struktur molekul picein terdapat kesamaan hingga 92% dengan gastrodin dapat disimpulkan bahwa pemberian picein menyebabkan terjadinya penurunan yang signifikan secara statistik dalam tingkat ROS dan produksi superoksida yang menunjukkan sifat dari neuroprotektifnya. Selain itu, aktivitas mitokondria (MTT) menunjukkan pemulihan sel yang signifikan juga, sehingga menunjukkan penghambatan pembentukan ROS mitokondria. Selain itu, pencitraan sel hidup digunakan sebagai indikator stres oksidatif mitokondria, dimana penyerapan rendah fluoresensi mitotracker menunjukkan kelebihan produksi ROS. Picein memiliki sifat pelindung saraf yang lebih baik daripada gastrodin. Picein telah membuktikan dapat menghambat BACE1 yang berperan

sebagai neuroproteksi kuat dan berpotensi sebagai terapi dalam pengobatan alzheimer.<sup>17,18</sup>



Gambar 2. Model dari Rencana Eksperimental yang Mewakili (a) Isolasi Picein dari Kulit Pohon willow (b) dalam Silico (c) Pada Studi invitro.<sup>18</sup>

Dalam studi silico untuk identifikasi suatu target biomolekuler putative diungkapkan bahwa Beta Secretase 1 (BACE-1) sebagai enzim target peringkat tertinggi untuk picein dapat menjadi indikasi neuroprotectiverole.<sup>17,18</sup>

Amyloid precursor protein (APP) ialah suatu prasyarat dalam pembentukan  $\beta$ -amiloid ( $A\beta$ ) yang secara berurutan dibelah oleh BACE1. Studi in vitro pada sel SHSY5Y menunjukkan bahwa menadione dapat menginduksi ROS mitokondria, produksi superoksida dan juga depolarisasi mitokondria yang mengarah pada kerusakan mitokondria yang berakhir pada apoptosis sel. Selanjutnya pemberian picein dapat memulihkan fungsi mitokondria melalui efek yang ditimbulkan oleh antioksidannya sehingga picein dinilai memainkan peran penting dalam perlindungan saraf.<sup>19</sup>

Parameter	Terapi picein		Transplantasi stem cell	
	Picein	Keterangan	Stem cell	Keterangan
Waktu	+	Tidak membutuhkan waktu yang lama untuk proses pemulihan pada AD.	+	Untuk AD masih diuji namun terapi stem cell dipenyakit lain (patah tulang,kanker,autis,autoimun) sembuh 80%. Tidak membutuhkan waktu yang lama untuk proses pemulihan pada AD.
Biaya	+	Terjangkau karena bahan dasarnya adalah <i>salix sp.</i>	-	Terbilang mahal, satu kali pengobatan memakan biaya Rp. 200.000.000. Satu sel punca dihitung Rp.1-1,5.
Objek	-	Neuroblastoma SH- SY5Y (Belum diuji ke manusia)	-	Masih ditahap hewan coba (gastrodin)
Neuro- protektif	+	Sifat neuroprotektifnya bekerja dengan signifikan	-	Hanya mengganti sel neuron yang rusak
Pemulihan neuron		-Secara signifikan menghambat efek menadione dan dapat memulihkan kerusakan pada sel dengan peningkatan konsentrasi dari menadione (MQ) - Menyebabkan pemulihan yang signifikan dari sel-sel	-	NPC akan berubah menjadi sel neuron yang matang. Tidak ada proses pemulihan sel yang sudah rusak

		yang rusak dengan morfologi yang sebanding mirip dengan sel control - Aktivitas mitokondria (MTT) menunjukkan pemulihan sel yang signifikan		
Menghambat cell aging/ mempertahankan bentuk	+	- Menghambat efek MQ dengan mengurangi pembentukan ROS - Penurunan yang signifikan dalam tingkat superoksida mitokondria	+	-NPC akan menjadi sel neuron matang dan memiliki morfologi yang sempurna. -Fisiologis dari masing-masing sel neuron baik -Memberikan pengaruh pada regenerasi sel punca yang belum mature -Membuat lingkungan ekstrasel baik -Menggantikan fungsi sel neuron yang rusak.
Efek samping	-	Belum ditemukan karena peran picein terhadap AD belum sampai tahap klinis fase II	+	Ketidakcocokan sel punca pada tubuh resevier menyebabkan beberapa gejala (flek hitam thrombosis, dll)

## KESIMPULAN

Terapi berbasis biomolekuler dan genetika seperti ekstrak alami pohon willow (*salix sp*) dan stem cell merupakan suatu harapan baru yang terus dikembangkan untuk mengatasi penyakit alzheimer. Dari berbagai aspek pembahasan dan data yang telah dimasukkan terlihat bahwa picein lebih efektif ditinjau dari berbagai fungsi, hemat biaya, dan sampai detik ini belum memiliki efek samping yang membahayakan.

## REFERENSI

1. Qin C, Wang K, Zhang L, Bai L. Stem cell therapy for Alzheimer's disease: An overview of experimental models and reality. *Animal Model Exp Med*. 2022 Feb;5(1):15-26. doi: 10.1002/ame2.12207. Epub 2022 Jan 29. PMID: 35229995; PMCID: PMC8879630.
2. Wahyuni Nila. Efek Yoga Terhadap Komponen Biomolekular Pada Proses Cell Aging. *Sport and Fitness Journal*. 2020
3. Qin, C, Wang, K, Zhang, L, Bai, L. Stem cell therapy for Alzheimer's disease: An overview of experimental models and reality. *Anim Models Exp Med*. 2022; 5: 15– 26. doi:[10.1002/ame2.12207](https://doi.org/10.1002/ame2.12207)
4. Lee Pyo-Jean, Milton H Hamblin, and Austin C. Boese. Neural Stem Cell Therapy for Neurovascular Injury in Alzheimer Disease. *Experimental Neurology*. 2020;1-17
5. Leila Alidoust, Mohammad Akhoondian, Amir homayoun Atefi, Mohammad-Hossein Keivanlou, Mojtaba Hedayati Ch, Adele Jafari, Stem cell-conditioned medium is a promising treatment for Alzheimer's disease. *Behavioural Brain Research*. 2023(452). ISSN 0166-4328.
6. Sisca Dwi Yarni, Hirowati Ali, Djong Hon Tjong. The Effect of Mesenchymal Stem Cell Wharton Jelly on Alzheimer's Rat with Y-Maze Test Method. *Majalah Kedokteran Andalas*. 2021(2);44
7. Schmidt H.H. Mirko, Kathrin Barth, and Verica Vasic. Neurodegeneration and Neuroregeneration Alzheimer's Disease and Stem Cell therapy. *International Journal Of Medical Science*. 2019;1-21
8. Purba Jan Sudir. Potensi Terapi Sel Punca Untuk Penyakit Alzheimer: Kenyataan atau Harapan. 2020;53-55
9. Kumar Kesari Kavindra, et all. Plant-Derived Natural Biomolecule Picein Attenuates Menadione Induced Oxidative Stress on Neuroblastoma Cell Mitochondria. *Antioxidants Journal*. 2020;1-2, 11-13
10. Liu Y, Gao J, Peng M, Meng H, Ma H, Cai P, Xu Y, Zhao Q and Si G. A Review on Central Nervous System Effects of Gastrodin. *Frontiers in Pharmacology*. 2018; 1-2
11. Kesari KK, Dhasmana A, Shandilya S, Prabhakar N, Shaukat A, Dou J, Rosenholm JM, Vuorinen T, Ruokolainen J. Plant-Derived Natural Biomolecule Picein Attenuates Menadione Induced Oxidative Stress on Neuroblastoma Cell Mitochondria. *Antioxidants (Basel)*. 2020 Jun 25;9(6):552. doi: 10.3390/antiox9060552. PMID: 32630418; PMCID: PMC7346164.
12. Liu XY, Yang LP, Zhao L. Stem cell therapy for Alzheimer's disease. *World J Stem Cells*. 2020 Aug 26;12(8):787-802. doi: 10.4252/wjsc.v12.i8.787. PMID: 32952859; PMCID: PMC7477654.
13. Hu Jingqiong, Wang Xiaochuan. Alzheimer's Disease: From Pathogenesis to Mesenchymal Stem Cell Therapy – Bridging the Missing Link. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2022(15). URL=<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fncel.2021.811852>.

14. Pradhan, A. U., Uwishema, O., Onyeaka, H., Adanur, I., & Dost, B. (2022). A review of stem cell therapy: An emerging treatment for dementia in Alzheimer's and Parkinson's disease. *Brain and Behavior*, 12, e2740. <https://doi.org/10.1002/brb3.2740>
15. J. Soria Lopez, H. González, and G. Léger, "Alzheimer's disease," in *Handbook of Clinical Neurology*, pp. 231–255, Geriatric Neurology. ST. DeKosky and S. Asthana Editors. Elsevier, 2019.
16. F. Chakari-Khiavi, S. Dolati, A. Chakari-Khiavi et al., "Prospects for the application of mesenchymal stem cells in Alzheimer's disease treatment," *Life Sciences*, vol. 231, article 116564, 2019.
17. Breijyeh, Z.; Karaman, R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules* **2020**, *25*, 5789. <https://doi.org/10.3390/molecules25245789>
18. Wang, Sheng-Mina; Lee, Chang-Ukb; Lim, Hyun Kooka. Stem cell therapies for Alzheimer's disease: is it time?. *Current Opinion in Psychiatry* 32(2):p 105-116, March 2019. | DOI: 10.1097/YCO.0000000000000478
19. P. Wang, K. Lin, H. Liu et al., "Plasma pyroglutamate-modified amyloid beta differentiates amyloid pathology," *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, vol. 12, no. 1, article e12029, 2020.
20. B. Park, T. Lim, J. Yoon, and Y. An, "In vivo tracking of intravenously injected mesenchymal stem cells in an Alzheimer's animal model," *Cell Transplantation*, vol. 27, no. 8, pp. 1203–1209, 2018.