

Pengaruh Pemberian *Mesenchymal Stem Cells Wharton's Jelly* terhadap Ekspresi Gen *Sirtuin-1* pada Tikus Model Alzheimer

Havina Nurul Aizah¹, Amel Yanis², Hirowati Ali³, Tofrizal⁴, Cimi Ilmiawati⁵, Dessy Arisanty³

Abstrak

Mesenchymal Stem Cells Wharton's Jelly (MSC-WJ) menjadi harapan baru dalam pengobatan penyakit Alzheimer karena memiliki keunggulan dalam menekan pembentukan plak Amyloid-beta ($A\beta$). Pada otak penderita Alzheimer ditemukan penurunan ekspresi gen *Sirtuin-1* akibat stress oksidatif yang dihasilkan oleh plak $A\beta$. **Tujuan:** Melihat ekspresi gen *Sirtuin-1* pada tikus model Alzheimer yang diinduksi $AlCl_3$ setelah diberikan MSC-WJ. **Metode:** Penelitian eksperimental ini dengan rancangan *post test only control group design* yang terdiri atas tiga kelompok, yaitu kelompok tanpa pemberian $AlCl_3$ dan MSC-WJ (K-), kelompok yang diberi $AlCl_3$ (K+), dan kelompok yang diberi $AlCl_3$ dan MSC-WJ (P) dengan total jumlah sampel sebanyak 18 sampel RNA tikus model Alzheimer. Nilai rerata ekspresi gen *Sirtuin-1* didapatkan dari pengolahan dengan aplikasi Image-J menggunakan metode semikuantitatif, yang kemudian dilakukan pengolahan data menggunakan uji *One Way ANOVA*. Penelitian bermakna jika didapatkan nilai $p < 0,05$. **Hasil:** Nilai rerata rasio ekspresi gen *Sirtuin 1* pada tiga kelompok secara berurutan (K-; K+; dan P), yaitu (0.18 ± 0.04 ; 0.16 ± 0.03 ; dan 0.36 ± 0.06). Uji statistik menunjukkan ada perbedaan yang bermakna pada setiap kelompok hewan coba dengan nilai $p = 0.014$. **Simpulan:** Ada peningkatan ekspresi gen *Sirtuin-1* pada tikus model Alzheimer setelah diberikan *Mesenchymal Stem Cells Wharton's Jelly*.

Kata kunci: Alzheimer, MSC-WJ, *Sirtuin-1*

Abstract

Mesenchymal Stem Cells Wharton's Jelly (MSC-WJ) has become a new hope for Alzheimer's disease due to its capability to suppress Amyloid-beta ($A\beta$) plaques formation. It is found that people with Alzheimer's disease have a lower expression of *Sirtuin-1* because of the oxidative stress that was produced by $A\beta$ plaques. **Objective:** To observe the *Sirtuin-1* gene in Alzheimer's disease rat models that $AlCl_3$ was inducing after being given MSC-WJ. **Methods:** This was an experimental study with a post-test-only control group design, including three groups with a total sample of 18 samples of Alzheimer RNA rat models. Group-1 without $AlCl_3$ and MSC-WJ; Group-2 with $AlCl_3$; Group-3 $AlCl_3$ and MSC-WJ. Mean value of the *Sirtuin-1* gene was obtained by the Image-J application using a semiquantitative method which was then tested using the *One Way ANOVA* test. The study was significant if the p -value $< 0,05$. **Results:** This study found that the mean \pm standard error value of the *Sirtuin-1* gene in three groups were 0.18 ± 0.04 ; 0.16 ± 0.03 ; and 0.36 ± 0.06 respectively. The statistical test showed a significant difference between the three groups ($p = 0.014$). **Conclusion:** There was an increased *Sirtuin 1* gene expression in Alzheimer's rat Model after being given *Mesenchymal Stem Cells Wharton's Jelly*.

Keywords: Alzheimer, MSC-WJ, *Sirtuin-1*

Affiliasi penulis: ¹Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Indonesia. ²Departemen Psikiatri, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Indonesia. ³Departemen Biokimia, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Indonesia. ⁴Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas,

Indonesia. ⁵Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Indonesia.

Korespondensi: Amel Yanis, Email: amelyanis@med.unand.ac.id
Telp: 08129458518

PENDAHULUAN

Demensia adalah kumpulan gejala berupa penurunan fungsi kognitif yang cukup signifikan sehingga dapat mengganggu aktivitas sehari-hari. Gangguan kognitif ini dapat memengaruhi memori, pemikiran, orientasi, pemahaman, berhitung, dan bahasa.¹ Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2021, ada sekitar 55 juta orang di seluruh dunia yang menderita demensia.¹ Angka ini diperkirakan akan meningkat hingga 75 juta orang pada tahun 2030.² Penuaan menjadi faktor risiko terbesar demensia, dengan demikian seseorang yang berusia lebih tua memiliki risiko lebih besar menderita demensia daripada usia yang lebih muda.³

Demensia dikaitkan dengan beberapa neuropatologi, yaitu *Alzheimer's Disease* (AD), *cerebrovascular disease*, penyakit badan Lewy, dan demensia frontotemporal.⁴ Perbedaan ini dapat dilihat dari karakteristik patologi, onset, riwayat perjalanan penyakit, serta hasil dari pemeriksaan penunjangnya.⁴ *Alzheimer's Disease* menjadi penyebab paling umum demensia, yang memengaruhi 60-70% dari semua kasus demensia.¹

Alzheimer's Disease adalah penyakit neurodegeneratif bertahap dan progresif yang disebabkan oleh kematian sel saraf. Penyakit ini melumpuhkan fungsi kognitif termasuk memori, pemahaman, bahasa, penalaran, dan penilaian.⁵ *Alzheimer's Disease* menjadi penyebab kematian utama ke-7 secara global pada tahun 2019 dengan 65% kematian akibat AD adalah wanita.⁶ Insiden AD meningkat cepat dan menjadi permasalahan global yang serius. Di Indonesia, belum ada data prevalensi yang merangkum kejadian demensia. Namun, diperkirakan ada sekitar 1.2 juta orang demensia pada tahun 2016, yang akan meningkat menjadi 2 juta orang ditahun 2030 dan 4 juta orang pada tahun 2050.⁷ AD berdampak ke semua sisi kehidupan, seperti dampak sosial dan ekonomi.²

Berdasarkan onset terjadinya, AD memiliki dua kelompok, yaitu *Early Onset Alzheimer Disease* (EOAD) dan *Late Onset Alzheimer Disease* (LOAD).⁸ EOAD muncul pada pasien dengan usia kurang dari 65 tahun serta disebut juga sebagai Alzheimer tipe familial, sedangkan LOAD muncul pada pasien

dengan usia lebih dari 65 tahun serta disebut juga sebagai Alzheimer tipe sporadis.⁸ EOAD biasanya diturunkan secara autosomal dominan yang berkaitan dengan mutasi dari gen, yaitu *Amyloid Precursor Protein* (APP), *Presenilin-1* (PSEN1), dan *Presenilin-2* (PSEN2) dan hanya 5% dari keseluruhan Alzheimer.⁹ LOAD dikaitkan dengan gabungan beberapa faktor, seperti genetik, gaya hidup dan faktor lingkungan lainnya serta menjadi penyebab kasus Alzheimer terbesar.¹⁰

Karakteristik AD secara histopatologi yaitu adanya plak amiloid atau *neuritic plaque* ekstraseluler yang mengandung Amyloid-beta ($A\beta$) dan agregasi intraseluler dari *neurofibrillary tangles* (NFTs) yang berkaitan dengan hiperfosforilasi Tau.¹¹ Plak $A\beta$ adalah akumulasi peptida yang berasal dari hasil pemecahan APP oleh β -secretase dan kompleks γ -amiloid melalui jalur *amyloidogenik* dengan panjang rantai bervariasi.¹² Hasil pemecahan ini berupa amiloid tidak larut sehingga terakumulasi menjadi suatu plak yang menyebar, paling banyak di neokorteks otak yang berujung kepada kematian neuron.¹³ Tau adalah protein yang membantu menstabilkan mikrotubulus pada sel saraf di otak sehingga jika terjadi hiperfosforilasi akan menyebabkan pembentukan dari NFTs yang berujung kepada gangguan penghantaran sinyal di neuron.¹³ Adanya $A\beta$ juga menyebabkan terjadinya stres oksidatif pada jaringan saraf. Stres oksidatif menyebabkan terjadinya peradangan saraf yang berujung kepada kerusakan neuron dan apoptosis.¹⁴

Saat ini belum ditemukan terapi yang bisa menyembuhkan penyakit Alzheimer, karena penyebab yang multifaktorial. Obat-obatan yang tersedia saat ini hanya untuk sementara memperbaiki gejala tidak untuk memperlambat atau menghentikan kerusakan dan kehancuran neuron.¹⁵ Penemuan sel punca memberikan harapan baru untuk pengembangan pengobatan penyakit neurodegeneratif salah satunya, yaitu Alzheimer.¹⁶ Terapi sel punca memungkinkan regenerasi jaringan saraf, menstabilkan jaringan saraf, dan mengurangi neurodegenerasi.¹⁶

Terapi sel punca memiliki beberapa tujuan, yaitu dapat berdiferensiasi menjadi berbagai sel dan jaringan, menggantikan sel yang rusak, dan dapat

meningkatkan respon perbaikan jaringan yang disfungsi.¹⁶ Sel punca memiliki beberapa jenis, salah satunya yaitu *Mesenchymal Stem Cells* (MSC). MSC adalah sel punca dewasa yang berasal dari berbagai jaringan, seperti sumsum tulang, tali pusat, plasenta, darah tepi, jaringan adiposa, dan lain sebagainya. MSC lebih unggul daripada jenis sel punca lainnya dikarenakan dapat berdiferensiasi menjadi sel saraf, memiliki risiko rendah menjadi sel kanker. Sel ini juga memiliki kemampuan untuk bermigrasi ke lokasi yang cedera dan hipoksia.¹⁷ MSC jenis *Wharton's Jelly* (MSC-WJ) menjadi pilihan yang tepat dalam terapi Alzheimer.

Mesenchymal Stem Cells Wharton's Jelly (MSC-WJ) memiliki beberapa keunggulan, yaitu mudah didapatkan, tidak invasif, aman, dan tidak bermasalah dalam etik kedokteran.¹⁸ Menurut penelitian Yang *et al.* (2013) yang menggunakan *Wharton's Jelly* dari tali pusat memberikan efek berupa peningkatan fungsi kognitif dan mengurangi deposisi A β pada tikus model A β PP/PS1.¹⁹ MSC-WJ juga memiliki kemampuan antiapoptosis dan anti-inflamasi yang mendukung terkait patogenesis dari Alzheimer.²⁰

Salah satu gen yang berkaitan dengan patologis penyakit Alzheimer yaitu gen *Sirtuin*. *Sirtuin* adalah enzim yang bergantung pada aktivitas *Nicotinamide Adenine Dinucleotide* (NAD⁺).²¹ *Sirtuin* terdiri dari tujuh jenis dan banyak diekspresikan di otak.²¹ *Sirtuin-1* menjadi *sirtuin* yang paling banyak dipelajari dalam Alzheimer. Menurut Donmez *et al.* (2010) ekspresi berlebihan *Sirtuin-1* memiliki efek dalam penurunan plak A β melalui peningkatan deasetilasi RAR β (*Retinoic Acid Receptor* β) dengan cara mengaktifkan faktor transkripsi ADAM10.²² ADAM10 merupakan bagian dari enzim α -secretase yang berperan dalam proses APP melalui jalur *non-amyloidogenic* sehingga mengurangi pembentukan plak A β .²² Ekspresi berlebih *Sirtuin-1* pada tikus model neurodegenerasi, termasuk Alzheimer yaitu mengurangi dan memperbaiki penyebaran patologi Tau.²³ Penurunan kadar *Sirtuin-1* akan menyebabkan stres oksidatif sehingga terjadi *neuroinflammation*

yang berujung kepada kerusakan sel saraf kemudian mengarah ke AD.²⁴

METODE

Rancangan penelitian yang digunakan adalah studi eksperimental dengan desain *true experimental-the post test only control group design*. Penelitian ini menggunakan 18 sampel RNA dari jaringan otak tikus model Alzheimer yang dibagi menjadi tiga kelompok, yaitu 6 sampel sebagai kelompok kontrol negatif tanpa pemberian AlCl₃ maupun MSC-WJ (K-), 6 sampel sebagai kelompok yang diberi AlCl₃ (K+), dan 6 sampel dengan pemberian AlCl₃ dosis 300 mg/kgBB dan MSC-WJ dosis 1x10⁶ sel/tikus dalam 300 μ l medium komplit (P).

Penelitian ini dimulai dari analisis kemurnian RNA, sintesis cDNA, dilanjutkan dengan proses amplifikasi PCR untuk memperkirakan ekspresi gen *Sirtuin-1* dan GAPDH dengan urutan primer yang telah ditentukan, kemudian produk PCR divisualisasikan dengan teknik elektroforesis menggunakan gel agarose 1,5%, dilakukan pemotretan dengan sinar UV dan diakhiri dengan pengukuran hasil elektroforesis menggunakan aplikasi Image-J.

Data dianalisis dengan uji *One Way ANOVA*, yang sebelumnya telah dicek normalitas data dengan uji *Shapiro Wilk* dan uji homogenitas. Didapatkan bahwa data terdistribusi normal dan homogen, dilanjutkan dengan uji hipotesis menggunakan uji *One Way ANOVA* dan *Post Hoc Bonferroni*. Penelitian ini telah dilaksanakan sesuai surat izin etik yang dikeluarkan oleh Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas dengan Nomor 871/UN.16.2/KEP-FK/2022.

HASIL

Penelitian ini menggunakan bahan biologis tersimpan berupa RNA dari jaringan otak tikus model Alzheimer. Pengujian kemurniaan RNA yang akan digunakan, maka RNA diukur menggunakan spektrofotometer. Didapatkan hasil uji kemurnian pada tabel 1 dibawah ini.

Tabel 1. Hasil analisis kemurnian RNA pada 18 sampel percobaan

Sampel	Rerata Kemurniaan (A260/280)	Rerata Konsentrasi (ng/ μ l)
K-1	1,8	2207,30
K-2	2,0	957,75
K-3	1,9	1828,75
K-4	1,9	1585,15
K-5	2,0	1742,85
K-6	2,0	1624,35
K+1	1,7	2061,80
K+2	2,0	2438,45
K+3	1,9	1287,25
K+4	1,9	2172,00
K+5	2,0	822,80
K+6	2,0	1821,25
P1	2,0	1015,30
P2	2,0	1100,00
P3	1,8	136,05
P4	1,8	1678,70
P5	2,0	378,75
P6	2,0	912,25

Keterangan :

K- = Kelompok tanpa perlakuan

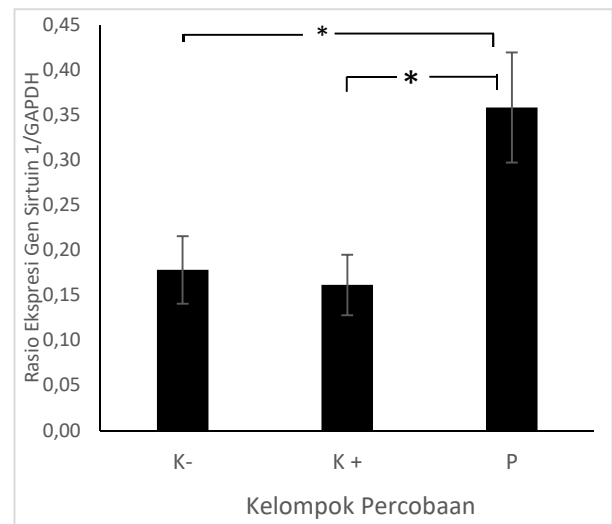
K+ = Kelompok pemberian $AlCl_3$

P = Kelompok perlakuan dengan pemberian $AlCl_3$ dan MSC-WJ

Berdasarkan tabel 1, hasil pengukuran absorbansi yang dilakukan pada gelombang A260/280 nm pada tabel diatas beragam, namun secara keseluruhan RNA yang digunakan itu murni karena rasio A260/280 berada pada rentang 1.7 – 2.0.

Tahap selanjutnya, yaitu dihitung rasio rerata ekspresi gen *Sirtuin-1* dibandingkan gen GAPDH dari hasil amplifikasi PCR yang kemudian dihitung menggunakan aplikasi Image-J, didapatkan rerata ekspresi gen *Sirtuin-1* yang disajikan pada grafik dibawah ini.

Data hasil rasio ekspresi gen *Sirtuin-1* yang didapatkan kemudian diuji normalitas menggunakan *Shapiro-Wilk Test* dan didapatkan hasil pada setiap kelompok kontrol negatif, kontrol positif dan perlakuan berturut-turut, yaitu 0.599, 0.499, 0.396. Nilai $p > 0.05$ sehingga disimpulkan bahwa data terdistribusi normal sehingga uji *One Way ANOVA* dan *Post Hoc Bonferroni* dapat dilakukan.



Gambar 1. Grafik ratio ekspresi gen *Sirtuin 1* (rerata \pm SE) pada jaringan otak tikus model Alzheimer yang diinduksi $AlCl_3$ serta diberikan MSC-WJ (P), kelompok negatif (K-) tikus normal, kelompok positif (K+) tikus yang diinduksi $AlCl_3$. Penelitian menggunakan PCR Konvensional dan dinormalisasi dengan ekspresi gen kontrol internal GAPDH. * $p < 0.05$ (*One Way ANOVA* dengan uji *Post Hoc Bonferroni*)

Hasil pengujian dengan uji statistik *One Way ANOVA* menunjukkan rasio ekspresi gen *Sirtuin-1* pada semua kelompok penelitian memiliki nilai $p = 0.014$ ($p < 0.05$) setelah pemberian *Mesenchymal Stem Cells Wharton's Jelly*. Perbedaan antar kelompok perlakuan pada pemberian *Mesenchymal Stem Cells Wharton's Jelly* terhadap ekspresi gen *Sirtuin-1* dilakukan uji lanjut dengan uji *Post Hoc Bonferroni*.

Hasil uji *Post Hoc Bonferroni* didapatkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara kelompok kontrol negatif (K-) dengan kelompok perlakuan (P) dan antara kelompok kontrol positif (K+) kelompok perlakuan (P), namun tidak terdapat hubungan yang bermakna antara kelompok kontrol negatif (K-) dengan kelompok kontrol positif (K+).

PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil analisis didapatkan hasil $p < 0.05$ yang berarti terdapat adanya pengaruh pemberian *Mesenchymal Stem Cells Wharton's Jelly* terhadap ekspresi gen *Sirtuin-1* pada tikus model Alzheimer. Hasil penelitian ini menunjukkan rasio rerata peningkatan kadar ekspresi *Sirtuin-1* pada

kelompok perlakuan yang diberikan AlCl_3 dan *Mesenchymal Stem Cells Wharton's Jelly* (MSC-WJ) sebesar 0.36 mg/dl dibanding rasio rerata pada kelompok kontrol positif (hanya diberikan AlCl_3) sebesar 0.16 mg/dl. Hasil tersebut menunjukkan peningkatan ekspresi gen *Sirtuin-1* yang signifikan.

Pemberian MSC-WJ pada tikus model Alzheimer menyebabkan terjadinya peningkatan ekspresi gen *Sirtuin-1*. Hal ini disebabkan oleh sifat MSC-WJ yang menurunkan faktor inflamasi sehingga mengurangi beban plak $\text{A}\beta$. Peningkatan ekspresi gen *Sirtuin-1*, juga akan mendorong terjadinya proses deasetilasi *retinoid acid receptor beta* ($\text{RAR}\beta$) melalui faktor transkripsi ADAM10 yang menyebabkan APP dipecah oleh α -secretase sehingga jalur *non-amyloidogenik* banyak terjadi, yang akan menghasilkan pengurangan produksi plak $\text{A}\beta$.²⁵ Penghambatan ROCK1 dalam nukleus oleh *Sirtuin 1* juga akan memengaruhi pemecahan APP ke jalur *non-amyloidogenik* yang berakibat penurunan pembentukan $\text{A}\beta$.²⁴ *Mesenchymal Stem Cells Wharton's Jelly* diketahui mampu mengeluarkan vesikel ekstraseluler (MSC-EVs) yang dapat melewati sawar darah otak sehingga sangat cocok diaplikasikan untuk membantu proliferasi sel-sel saraf yang sudah rusak pada jaringan otak. MSC-EVs mampu menekan respon inflamasi melalui pengaturan aktivitas enzim. $\text{A}\beta$ menginduksi *nitric oxide synthase* (NOS) dalam sel glial dan kemudian melepaskan *nitric oxide* (NO) tingkat tinggi. NO menginduksi neurotoksisitas melalui penghambatan respirasi mitokondria, mengakibatkan kematian sel saraf. Dalam hal ini MSC-EVs akan mengurangi ekspresi NOS in vitro.²⁶

Pada penelitian ini, dibuktikan juga terjadi penurunan rerata rasio ekspresi gen *Sirtuin-1* dari kelompok kontrol negatif dari 0.18 mg/dl ke kontrol positif yaitu 0.16 mg/dl. *Sirtuin-1* berperan dalam inflamasi kronis seperti AD, melalui proses yaitu saat terjadi inflamasi kronis maka akan meningkatkan pengaktifan *NFkB* / p65 sehingga membuat terjadinya penurunan dari ekspresi *Sirtuin-1*.²⁷ Menurut Kumar *et al.* (2013) yang meneliti mengenai ekspresi *Sirtuin 1* yang lebih rendah pada sampel serum pasien AD dibandingkan dengan kontrol normal yang seusianya.²⁸ Penelitian sebelumnya, mengungkapkan bahwa plak β -Amiloid yang bersifat toksisitas

menyebabkan stress oksidatif sehingga mengakibatkan penurunan ekspresi *Sirtuin 1*.²⁹

SIMPULAN

Terjadi peningkatan ekspresi gen *Sirtuin 1* pada tikus Model Alzheimer setelah diberikan *Mesenchymal Stem Cells Wharton's Jelly*.

UCAPAN TERIMAKASIH

Terima kasih kepada semua pihak yang telah memberikan dukungan dan bantuan sehingga penelitian ini dapat selesai.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization (WHO). Dementia [Internet]. WHO Newsroom. 2021 [cited 2022 Jan 17]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
2. World Health Organization (WHO). Key messages the prevalence of dementia worldwide. World Health Organization [Internet]. 2018;3–6. [cited 2022 Jan 17]. Available from: http://www.who.int/mental_health/neurology/dementia/en/
3. Anstey KJ, Peters R. Dementia, risk, risk reduction, and translation into practice: An international research network for dementia prevention (IRNDP) special issue. *J Alzheimer's Dis.* 2019;70(s1):S1–3.
4. Arvanitakis Z, Shah RC, Bennett DA. Diagnosis and management of dementia: Review. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2019;322(16):1589–99.
5. DeTure MA, Dickson DW. The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener.* 2019;14(1):32.
6. World Health Organization (WHO). WHO reveals leading causes of death and disability worldwide: 2000-2019 [Internet]. WHO News. 2020 [cited 2022 Jan 18]. Available from: <https://www.who.int/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019>
7. Alzheimer's Indonesia. Statistik tentang demensia [Internet]. 2019 [cited 2022 Jan 30]. Available from: <https://alzi.or.id/statistik-tentang-demensia/>
8. Reitz C, Rogaeva E, Beecham GW. Late-onset vs nonmendelian early-onset Alzheimer disease: A

- distinction without a difference? *Neurol Genet.* 2020;6(5):e512.
9. Van Giau V, Bagyinszky E, Youn YC, An SSA, Kim SY. APP, PSEN1, and PSEN2 mutations in Asian patients with early-onset Alzheimer disease. *Int J Mol Sci.* 2019;20(19):4757.
 10. Rabinovici GD. Late-onset Alzheimer disease. *Continuum (Minneapolis).* 2019;25(1):14–33.
 11. Tiwari S, Venkata A, Kaushik A, Yndart A, Nair M. Alzheimer's disease diagnostics and therapeutics market. *Int J Nanomedicine.* 2019;14:5541–54.
 12. Chen GF, Xu TH, Yan Y, Zhou YR, Jiang Y, Melcher K, *et al.* Amyloid beta: Structure, biology and structure-based therapeutic development. *Acta Pharmacol Sin.* 2017;38(9):1205–35.
 13. Guo T, Zhang D, Zeng Y, Huang TY, Xu H, Zhao Y. Molecular and cellular mechanisms underlying the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener.* 2020;15(1):40.
 14. Picón-Pagès P, Gutiérrez DA, Barranco-Almohalla A, Crepin G, Tajés M, ILL-Raga G, *et al.* Amyloid beta-peptide increases BACE1 translation through the phosphorylation of the eukaryotic initiation factor-2 α . *Oxid Med Cell Longev.* 2020:2739459.
 15. Association Alzheimer. 2018 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's Dement.* 2018; 14(3):367–429.
 16. Sivandzade F, Cucullo L. Regenerative stem cell therapy for neurodegenerative diseases: An overview. *Int J Mol Sci.* 2021;22(4):2153.
 17. Noronha NdC, Mizukami A, Caliári-Oliveira C, Cominal JG, Rocha JLM, Covas DT, *et al.* Correction to: Priming approaches to improve the efficacy of mesenchymal stromal cell-based therapies. *Stem Cell Res Ther.* 2019;10(1):131.
 18. Marino L, Castaldi MA, Rosamilio R, Ragni E, Vitolo R, Fulgione C, *et al.* Mesenchymal stem cells from the Wharton's jelly of the human umbilical cord: Biological properties and therapeutic potential. *Int J Stem Cells.* 2019; 12(2): 218–26.
 19. Yang H, Xie ZH, Wei LF, Yang HN, Yang SN, Zhu ZY, *et al.* Human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived neuron-like cells rescue memory deficits and reduce amyloid-beta deposition in an A β PP/PS1 transgenic mouse model. *Stem Cell Res Ther.* 2013;4(4):76.
 20. Millán-Rivero JE, Nadal-Nicolás FM, García-Bernal D, Sobrado-Calvo P, Blanquer M, Moraleda JM, *et al.* Human Wharton's jelly mesenchymal stem cells protect axotomized rat retinal ganglion cells via secretion of anti-inflammatory and neurotrophic factors. *Sci Rep.* 2018;8(1):16299.
 21. Fernando KKM, Wijayasinghe YS. Sirtuins as potential therapeutic targets for mitigating neuroinflammation associated with Alzheimer's disease. *Front Cell Neurosci.* 2021;15:746631.
 22. Donmez G, Wang D, Cohen DE, Guarente L. SIRT1 Suppresses β -Amyloid production by activating the α -Secretase gene ADAM10. *Cell.* 2010;142(2):320–32.
 23. Min S-W, Sohn PD, Li Y, Devidze N, Johnson JR, Krogan NJ, *et al.* SIRT1 deacetylates tau and reduces pathogenic tau spread in a mouse model of tauopathy. *J Neurosci.* 2018;38(15):3680–8.
 24. Chuang Y, Van I, Zhao Y, Xu Y. Icaritin ameliorate Alzheimer's disease by influencing SIRT1 and inhibiting A β cascade pathogenesis. *J Chem Neuroanat.* 2021;117(35):102014.
 25. Ng F, Wijaya L, Tang BL. SIRT1 in the brain—connections with aging-associated disorders and lifespan. *Front Cell Neurosci.* 2015;9:64.
 26. Guo M, Yin Z, Chen F, Lei P. Mesenchymal stem cell-derived exosome: A promising alternative in the therapy of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Res Ther.* 2020;12(1):109.
 27. Hjorth E, Schultzberg M. Rescue of neurons by resolving inflammation. Dalam: Illana Gozes, editor. *Neuroprotection in Alzheimer's Disease.* Chapter 9. Elsevier Inc; Academic Press; 2017. hlm.187–8.
 28. Kumar R, Chatterjee P, Sharma PK, Singh AK, Gupta A, Gill K, *et al.* Sirtuin-1: A promising serum protein marker for early detection of Alzheimer's disease. *PLoS One.* 2013;8(4):e61560.
 29. Kalkan R, Sarikamis B, Elibol B, Gunay N, Kilic U. Both activation and inhibition of SIRT1 may act via exosomal GSK3 α/β in the in-vitro Amyloid-beta toxicity model. *Adv Clin Toxicol.* 2019;4(4):1–14.