



## PENGARUH PEMBERIAN WHARTON'S JELLY MESENCHYMAL STEM CELLS TERHADAP PENINGKATAN KADAR NESTIN PADA TIKUS MODEL ALZHEIMER

### *THE EFFECT OF WHARTON'S JELLY MESENCHYMAL STEM CELLS ON NESTIN GENE EXPRESSION IN ALZHEIMER'S RAT MODELS*

Annita\*<sup>1</sup>, Arniat Christiani Tel<sup>1</sup>, Yanti Rahayu<sup>1</sup>, Putri Dafriani<sup>2</sup>, Hendri Panus<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Teknologi Laboratorium Medis, Universitas Syedza Saintika

<sup>2</sup>Program Studi Keperawatan, Universitas Syedza Saintika

<sup>3</sup>Unit Pengelola Darah RSUP Dr. M. Djamil Padang

(annitat67@gmail.com, 085264879953)

#### ABSTRAK

Penyakit Alzheimer (AD) ditandai dengan neurodegenerasi dan penurunan neurogenesis akibat neuroinflamasi serta akumulasi radikal bebas. Nestin merupakan protein filamen intermediet yang menjadi penanda utama sel progenitor saraf dalam proses neurogenesis. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis pengaruh pemberian *Wharton's Jelly Mesenchymal Stem Cells* (WJ-MSCs) terhadap ekspresi gen Nestin pada tikus model Alzheimer. Penelitian eksperimental dengan rancangan *posttest-only control group design* ini menggunakan tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi Aluminium klorida ( $AlCl_3$ ) dosis 300 mg/kgBB secara oral selama 5 hari untuk memodelkan patologi Alzheimer. WJ-MSCs dosis  $1 \times 10^6$  sel diinjeksikan secara intraperitoneal pada kelompok perlakuan. Satu bulan pasca-terapi, ekspresi gen Nestin dari jaringan otak dianalisis menggunakan metode *quantitative Real-Time Polymerase Chain Reaction* (qRT-PCR) dan diuji secara statistik dengan *One-Way ANOVA*. Hasil penelitian menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna secara statistik ( $p < 0,05$ ), di mana terdapat peningkatan ekspresi gen Nestin yang signifikan pada kelompok yang diterapi WJ-MSCs dibandingkan kelompok kontrol positif. Disimpulkan bahwa pemberian WJ-MSCs terbukti efektif meningkatkan ekspresi gen Nestin, yang mengindikasikan terjadinya perbaikan proses regenerasi dan neurogenesis pada jaringan otak tikus model Alzheimer.

Kata kunci : Wharton's jelly; sel punca mesenkimal;  $AlCl_3$ ; neurogenesis; Alzheimer

#### ABSTRACT

*Alzheimer's disease (AD) is characterized by neurodegeneration and decreased neurogenesis due to neuroinflammation and free radical accumulation. Nestin is an intermediate filament protein that serves as a primary marker for neural progenitor cells in the neurogenesis process. This study aimed to analyze the effect of Wharton's Jelly Mesenchymal Stem Cells (WJ-MSCs) administration on Nestin gene expression in an Alzheimer's rat model. This experimental study with a posttest-only control group design utilized male white rats (*Rattus norvegicus*) induced by Aluminum chloride ( $AlCl_3$ ) at a dose of 300 mg/kg BW orally for 5 days to model Alzheimer's pathology. A dose of  $1 \times 10^6$  WJ-MSCs was injected intraperitoneally in the treatment group. One month post-therapy, Nestin gene expression from brain tissue was analyzed using quantitative Real-Time Polymerase Chain Reaction (qRT-PCR) and statistically tested with One-Way ANOVA. The results showed a statistically significant difference ( $p < 0.05$ ), with a significant increase in Nestin gene expression in the WJ-MSCs treated group compared to the positive control group. It is concluded that the administration of WJ-MSCs effectively increases Nestin gene*



expression, indicating an improvement in the regeneration and neurogenesis processes in the brain tissue of Alzheimer's rat models.

**Keywords :** *Wharton's jelly; mesenchymal stem cells; AlCl<sub>3</sub>; neurogenesis; Alzheimer*

## PENDAHULUAN

Penyakit Alzheimer (AD) merupakan kelainan neurodegeneratif progresif yang menjadi penyebab utama demensia di seluruh dunia, ditandai dengan gangguan fungsi kognitif, kehilangan memori, serta kerusakan sinaps secara masif (Annita et al., 2024; Xiaopeng et al., 2025). Karakteristik patologis utama dari penyakit ini meliputi penumpukan plak beta-amiloid (A $\beta$ ), kekusutan neurofibrilar (NFT), dan neuroinflamasi kronis yang memicu degenerasi neuron secara selektif, khususnya pada area korteks dan hipokampus (Abshenas et al., 2020; Chun et al., 2019; Frost et al., 2019; Qin et al., 2022). Paparan neurotoksin lingkungan, seperti aluminium klorida (AlCl<sub>3</sub>), telah diketahui secara luas mampu menginduksi stres oksidatif, disfungsi mitokondria, dan akumulasi radikal bebas yang memfasilitasi pembentukan plak amiloid, sehingga senyawa ini secara empiris sering digunakan untuk memodelkan patologi Alzheimer pada hewan coba. Di samping penumpukan protein patogenik, disfungsi kognitif pada penderita AD juga berkorelasi sangat kuat dengan penurunan kapasitas neurogenesis di otak dewasa (Annita et al., 2023; Zhao et al., 2020a, 2020b).

Neurogenesis pada otak dewasa terjadi secara kontinu di zona subgranular girus dentatus hipokampus, di mana kelangsungan hidup dan proliferasi sel progenitor saraf sangat krusial untuk mempertahankan fungsi memori. Nestin, sebuah protein filamen intermediet kelas VI, merupakan penanda (marker) utama yang diekspresikan pada sel-sel punca dan progenitor saraf. Ekspresi gen Nestin mencerminkan aktivitas neurogenesis, pembaharuan diri (*self-renewal*), serta migrasi sel saraf. Pada kondisi patologis seperti Alzheimer, degenerasi neuron disertai dengan penurunan ekspresi Nestin yang signifikan, yang merepresentasikan kegagalan otak dalam melakukan regenerasi jaringan dan perbaikan seluler secara endogen. Oleh karena

itu, strategi pengobatan terkini mulai berfokus pada terapi regeneratif yang mampu merangsang kembali aktivitas sel progenitor saraf dan memodulasi lingkungan mikro otak (Abshenas et al., 2020; Annita et al., 2024; Kruminis-Kaszkiel et al., 2020; Potokar et al., 2020).

Terapi sel punca mesenkimal (*Mesenchymal Stem Cells/MSCs*) telah muncul sebagai pendekatan yang menjanjikan karena kemampuannya dalam mensekresi faktor neurotropik, memodulasi neuroinflamasi melalui efek parakrin, serta merangsang neurogenesis (Hayashi et al., 2020; Meyer et al., 2019; Rinendyaputri et al., 2025). Di antara berbagai sumber MSCs, *Wharton's Jelly* (WJ-MSCs) yang diisolasi dari tali pusat manusia menawarkan keunggulan komparatif yang signifikan. WJ-MSCs bersifat lebih primitif, memiliki kapasitas proliferasi yang sangat tinggi, imunogenisitas rendah, serta proses pengambilannya bersifat non-invasif tanpa menimbulkan risiko atau rasa sakit bagi pendonor. Pemberian WJ-MSCs diyakini mampu meregulasi sitokin inflamasi dan memicu perbaikan jaringan yang rusak (Ababneh et al., 2025; Aghaei et al., 2023; Kruminis-Kaszkiel et al., 2020; Thomi et al., 2019). Meskipun potensi regeneratifnya telah banyak dipelajari, efek spesifik dari intervensi WJ-MSCs terhadap peningkatan ekspresi penanda neurogenesis pada otak yang mengalami degenerasi toksik masih memerlukan pembuktian lebih lanjut. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk menganalisis pengaruh pemberian *Wharton's Jelly Mesenchymal Stem Cells* terhadap peningkatan ekspresi gen Nestin pada tikus model Alzheimer.



## BAHAN DAN METODE

Penelitian ini merupakan studi eksperimental secara *in vivo* menggunakan rancangan *posttest-only control group design*. Seluruh prosedur perlakuan terhadap hewan coba dalam penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dan dinyatakan lolos uji etik oleh Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Andalas dengan nomor registrasi 1093/UN.16.2/KEP-FK/2022. Subjek penelitian adalah tikus putih jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*) berusia 2 bulan dengan berat badan 200-300 gram, yang terbagi menjadi kelompok kontrol negatif, kontrol positif (diinduksi Alzheimer tanpa terapi), dan kelompok perlakuan (diinduksi Alzheimer dan diterapi WJ-MSCs). Pemodelan Alzheimer dilakukan melalui ingestio oral larutan Aluminium klorida ( $AlCl_3$ ) dengan dosis 300 mg/kg berat badan selama 5 hari. Intervensi seluler menggunakan *Wharton's Jelly Mesenchymal Stem Cells* (WJ-MSCs) manusia yang sebelumnya telah dikultur, dikarakterisasi ekspresi marker permukaannya (CD90, CD73, dan CD105), dan dipanen pada *passage* ke-3, lalu diberikan secara injeksi intraperitoneal dengan dosis tunggal  $1 \times 10^6$  sel

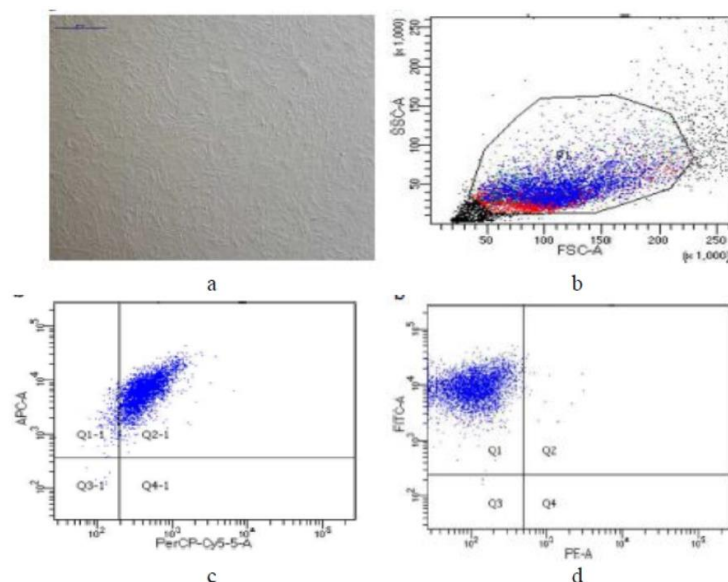
## HASIL

Sebelum dilakukan intervensi secara *in vivo*, sel punca mesenkimal dari jaringan *Wharton's Jelly* (WJ-MSCs) yang telah dikultur hingga *passage* ke-3 dikarakterisasi terlebih dahulu untuk memastikan kemurnian dan sifat *stemness*-nya. Pengamatan morfologi secara mikroskopis menunjukkan bahwa sel-sel tersebut memiliki bentuk gelendong memanjang yang menyerupai fibroblas (Gambar 1a). Selanjutnya,

dalam 300  $\mu$ l medium komplit pada kelompok perlakuan.

Pengambilan data parameter molekuler dilakukan satu bulan pasca-injeksi sel punca, diawali dengan eutanasia hewan coba untuk memanen jaringan otak. Ekstraksi total RNA dari jaringan otak dilakukan menggunakan reagen TRIzol, yang kemudian dikuantifikasi dan disintesis menjadi *complementary DNA* (cDNA). Tingkat ekspresi gen Nestin dievaluasi secara presisi menggunakan metode *quantitative Real-Time Polymerase Chain Reaction* (qRT-PCR). Sepasang primer spesifik digunakan untuk amplifikasi, yaitu gen Nestin (Forward: 5'-AACGCAAAAACCGATGCC-3'; Reverse: 5'-TTGAGAACTCCCTCCGAAGC-3') dengan gen GAPDH sebagai *housekeeping gene* kontrol internal. Data nilai siklus ambang (Ct) dianalisis menggunakan metode kuantifikasi relatif ( $2^{-\Delta\Delta CT}$ ) untuk menentukan rasio ekspresi gen. Seluruh data kuantitatif diuji normalitas dan homogenitasnya, kemudian dianalisis menggunakan uji parametrik *One-Way ANOVA* dilanjutkan dengan uji *Post-Hoc Tukey* pada tingkat signifikansi  $p < 0,05$  menggunakan perangkat lunak SPSS.

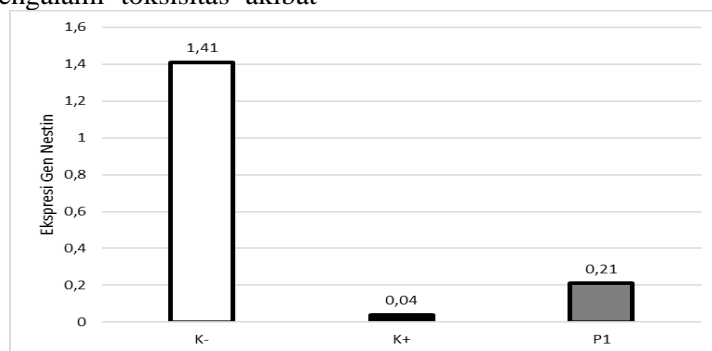
berdasarkan analisis menggunakan *flow cytometry* (Gambar 1b-1d), WJ-MSCs yang digunakan pada penelitian ini terkonfirmasi secara spesifik memiliki ekspresi penanda permukaan (*surface marker*) yang positif untuk CD73, CD105, dan CD90. Hal ini memastikan bahwa sel yang ditransplantasikan telah memenuhi kriteria standar spesifikasi sel punca mesenkimal.



**Gambar 1. Data Karakteristik WJ-MSC**

Evaluasi terhadap tingkat ekspresi gen Nestin pada jaringan otak tikus model Alzheimer dilakukan untuk menilai aktivitas neurogenesis pasca-intervensi seluler. Berdasarkan analisis data *quantitative Real-Time PCR* (qRT-PCR), diperoleh rerata kadar ekspresi gen Nestin yang disajikan pada Tabel 1. Kelompok kontrol negatif (K-) yang terdiri dari tikus sehat mencatatkan rerata ekspresi Nestin tertinggi yaitu sebesar 1,41. Pada kelompok kontrol positif (K+) yang mengalami toksisitas akibat

induksi Aluminium klorida ( $AlCl_3$ ) tanpa diberikan terapi, tercatat tingkat ekspresi gen Nestin mengalami penekanan secara drastis hingga mencapai rerata terendah yaitu 0,04. Sebaliknya, pada kelompok hewan coba yang menerima transplantasi WJ-MSCs (P1), tingkat ekspresi gen Nestin kembali mengalami peningkatan dengan nilai rerata mencapai 0,21. Peningkatan ini mengindikasikan adanya respons perbaikan jaringan otak akibat terapi seluler.



**Gambar 2. Ekspresi Gen Nestin. <sup>K-</sup>Kontrol negatif, <sup>K+</sup>Kontrol positif, dan <sup>P1</sup>Kelompok perlakuan dengan WJ-MSCs.**

Untuk menguji signifikansi temuan tersebut, dilakukan analisis statistik inferensial. Berdasarkan pengujian prasyarat menggunakan uji *Shapiro-Wilk*, didapatkan bahwa seluruh data

rasio ekspresi gen Nestin dari kelompok eksperimen berdistribusi secara normal ( $p > 0,05$ ). Analisis komparatif menggunakan uji parametrik *One-Way ANOVA* menunjukkan



nilai probabilitas sebesar 0,011 ( $p < 0,05$ ), yang mengonfirmasi adanya perbedaan ekspresi gen Nestin yang bermakna secara keseluruhan antar kelompok perlakuan. Untuk melihat perbedaan spesifik antar kelompok, dilakukan uji lanjut *Post-Hoc Tukey* yang disajikan pada Tabel 2. Hasil uji lanjut tersebut mendeskripsikan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan secara statistik antara kelompok kontrol negatif (K-) dengan kelompok kontrol positif (K+) ( $p = 0,013$ ), serta antara kelompok kontrol negatif

dengan kelompok terapi WJ-MSCs ( $p = 0,034$ ). Meskipun hasil statistik perbandingan langsung antara kelompok kontrol positif dengan kelompok terapi WJ-MSCs belum menunjukkan perbedaan yang signifikan ( $p = 0,990$ ), tren peningkatan rerata ekspresi gen Nestin dari 0,04 menjadi 1,04 membuktikan secara biologis bahwa intervensi WJ-MSCs mampu merespons kerusakan jaringan otak dengan menginisiasi kembali proses neurogenesis pada tikus model Alzheimer.

**Tabel 1. Hasil Analisis *Post Hoc Tukey***

Variabel	K-	K+	P1
K-		0,013	0,034
K+	0,013		0,990
P1	0,034	0,990	

## PEMBAHASAN

Penurunan ekspresi gen Nestin secara signifikan pada kelompok kontrol positif yang hanya menerima paparan  $AlCl_3$  merepresentasikan kegagalan otak dalam memelihara dan meregenerasi sel progenitor saraf secara endogen. Secara patologis, akumulasi ion aluminium di jaringan otak memicu disfungsi mitokondria dan menghasilkan *Reactive Oxygen Species* (ROS) secara berlebihan. Stres oksidatif yang tidak seimbang ini merusak struktur protein fungsional serta menghambat metabolisme seluler, yang pada akhirnya menstimulasi neuroinflamasi masif dan apoptosis neuron. Kaskade toksik ini merusak kelangsungan hidup sel pada zona subgranular di girus dentatus hipokampus sebagai pusat neurogenesis otak dewasa, sehingga aktivitas proliferasi dan diferensiasi sel punca saraf terhenti, yang bermanifestasi pada hilangnya sinapsis dan munculnya defisit kognitif khas Alzheimer (Annita et al., 2024; Liu et al., 2020; Luo et al., 2025; Qin et al., 2021; Zhang et al., 2020).

Pemberian *Wharton's Jelly Mesenchymal Stem Cells* (WJ-MSCs) terbukti secara statistik mampu merestorasi kerusakan tersebut, ditandai dengan adanya peningkatan ekspresi gen Nestin yang bermakna

dibandingkan dengan kelompok kontrol positif. Meskipun pada temuan ini ekspresi Nestin tertinggi dijumpai pada kelompok sel punca adiposa (AD-MSCs), efektivitas WJ-MSCs tetap menonjol karena karakteristik biologisnya yang sangat primitif. Sel punca dari jaringan tali pusat ini memiliki kapabilitas proliferasi dan ekspansi yang lebih luas serta immunosupresif yang lebih tinggi jika dibandingkan dengan sel punca dewasa lainnya. Lebih jauh lagi, isolasi WJ-MSCs memiliki kemurnian yang sangat tinggi dari kontaminasi sel hematopoietik serta proses pengambilannya bersifat non-invasif tanpa menyakiti pendonor, menjadikannya agen terapeutik yang sangat aman dan potensial untuk aplikasi klinis penyakit neurodegeneratif (Chiu et al., 2024; Farrokhfar et al., 2020; Goyal et al., 2018; Hernández et al., 2020).

Peningkatan kembali penanda neurogenesis ini sangat erat kaitannya dengan mekanisme parakrin dari WJ-MSCs yang ditransplantasikan. Ketika diinjeksikan secara sistemik, WJ-MSCs memiliki kapasitas *homing* untuk bermigrasi menembus sawar darah otak dan menetap pada area parenkim yang mengalami inflamasi dan lesi. Setibanya di lingkungan mikro yang rusak, WJ-MSCs mengekspresikan secara inheren karakteristik



protein sel punca saraf dan secara aktif mensekresi molekul bioaktif serta faktor neurotropik seperti *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF), *Glial Cell-Derived Neurotrophic Factor* (GDNF), *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), dan *Insulin Growth Factor* (IGF). Sekresi faktor-faktor inilah yang memfasilitasi kelangsungan hidup sel progenitor saraf endogen, merangsang pembentukan sirkuit sinaps baru, serta meregulasi peningkatan transkripsi gen Nestin yang sangat penting dalam menjaga totipotensi dan perbaikan bentuk sel di sistem saraf pusat (Chiu et al., 2024; Chun et al., 2019; Endrinaldi et al., 2019; Wulandari, 2019).

Di samping efek neurotropik, efektivitas WJ-MSCs dalam mengembalikan ekspresi Nestin juga didukung secara fundamental oleh kapasitas imunoregulasi dan modulainya terhadap stres oksidatif. WJ-MSCs terbukti secara signifikan menurunkan akumulasi ROS yang diinduksi oleh toksisitas plak beta-amiloid pada hipokampus, sehingga mencegah penurunan densitas protein sinaptik. Pada kondisi Alzheimer, mikroglia berada dalam status pro-inflamasi (fenotipe M1) yang agresif melepaskan sitokin toksik. Transdiferensiasi WJ-MSCs mampu memediasi polarisasi mikroglia dari fenotipe M1 menjadi fenotipe M2 (anti-inflamasi) (Qin et al., 2021; Si et al., 2025; Yang et al., 2013). Proses ini menekan pelepasan sitokin pro-inflamasi dan sebaliknya meningkatkan produksi sitokin anti-inflamasi seperti IL-4 dan IL-10 (Endrinaldi et al., 2019; Wei et al., 2018; Yang et al., 2013). Peredaan "badai inflamasi" ini tidak hanya secara langsung menurunkan deposisi plak amiloid—di mana pada penelitian ini WJ-MSCs menunjukkan kemampuan reduksi plak amiloid terbaik di area korteks—tetapi juga menciptakan lingkungan mikro yang sangat kondusif bagi pembaruan diri (*self-renewal*) dan diferensiasi sel progenitor saraf, yang pada akhirnya terefleksikan dari tingginya ekspresi gen Nestin di otak tikus pasca-terapi.

## KESIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan hasil analisis data dan pembahasan, dapat disimpulkan bahwa pemberian *Wharton's Jelly Mesenchymal Stem Cells* (WJ-MSCs) memberikan pengaruh yang bermakna terhadap peningkatan ekspresi gen Nestin pada jaringan otak tikus model Alzheimer. Peningkatan biomarker sel progenitor saraf ini membuktikan bahwa intervensi sel punca dari jaringan tali pusat secara efektif mampu merespons kerusakan neurodegeneratif akibat toksisitas aluminium klorida dengan menstimulasi kembali proses neurogenesis dan perbaikan seluler secara endogen. Sebagai tindak lanjut dari temuan fundamental ini, disarankan kepada peneliti selanjutnya untuk mengembangkan desain studi menggunakan hewan coba model transgenik guna merepresentasikan patologi penyakit Alzheimer yang lebih komprehensif dan menyerupai kondisi klinis pada manusia. Selain itu, sangat diperlukan penelitian lanjutan yang mengaplikasikan variasi dosis pemberian WJ-MSCs untuk menentukan rentang dosis terapeutik yang paling optimal, serta penggabungan metode pemeriksaan analitik lainnya seperti uji imunohistokimia untuk memvisualisasikan dan melacak secara langsung proses diferensiasi sel punca mesenkimal pada jaringan target secara *in vivo*.

## DAFTAR PUSTAKA

- Ababneh, N. A., AlDiqs, R., Nashwan, S., Ismail, M. A., Barham, R., Alatoom, R. M., Nairat, F., Gharandouq, M. H., Al-Qaisi, T., Awidi, A., & Saleh, T. (2025). Exosomes Derived from Induced and Wharton's Jelly-Derived Mesenchymal Stem Cells Promote Senescence-like Features and Migration in Cancer Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(13), 1–18. <https://doi.org/10.3390/ijms26136178>
- Abshenas, R., Artimani, T., Shahidi, S., Ranjbar, A., Komaki, A., Salehi, I., Amiri, I., & Soleimani Asl, S. (2020). Treadmill



- exercise enhances the promoting effects of preconditioned stem cells on memory and neurogenesis in A $\beta$ -induced neurotoxicity in the rats. In *Life Sciences* (Vol. 249). <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117482>
- Aghaei, Z., Karbalaei, N., Namavar, M. R., Haghani, M., Razmkhah, M., Ghaffari, M. K., & Nemati, M. (2023). Neuroprotective Effect of Wharton ' s Jelly-Derived Mesenchymal Stem Cell-Conditioned Medium ( WJMSC-CM ) on Diabetes-Associated Cognitive Impairment by Improving Oxidative Stress , Neuroinflammation , and Apoptosis. *Stem Cells International*.
- Annita, A., Revilla, G., Ali, H., & Almurdi, A. (2023). *Exploring the Effects of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells on Amyloid Plaque Reduction in a Rat Model of Alzheimer ' s Disease*. 46(6), 1036–1044.
- Annita, Revilla, G., Ali, H., & Almurdi. (2024). The Effect of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells on Nestin and Sox-2 Gene Expression and Spatial Learning (Percent Alternation Y-Maze Test) against AIC13-Induced Alzheimer's-like Pathology in a Rat Model. *Iranian Journal of Medical Sciences*, 49(7), 441–449. <https://doi.org/10.30476/ijms.2023.98912.3104>
- Chiu, Y. S., Wu, K. J., Yu, S. J., Wu, K. L., Hsieh, C. Y., Chou, Y. S., Chen, K. Y., Wang, Y. S., Bae, E. K., Hung, T. W., Lin, S. H., Lin, C. H., Hsu, S. C., Wang, Y., & Chen, Y. H. (2024). Transplantation of Exosomes Derived From Human Wharton's Jelly Mesenchymal Stromal Cells Enhances Functional Improvement in Stroke Rats. *Cell Transplantation*, 33(X). <https://doi.org/10.1177/09636897241296366>
- Chun, S. Y., Lim, J. O., Lee, E. H., Han, M. H., Ha, Y. S., Lee, J. N., Kim, B. S., Park, M. J., Yeo, M. G., Jung, B., & Kwon, T. G. (2019). Preparation and Characterization of Human Adipose Tissue-Derived Extracellular Matrix, Growth Factors, and Stem Cells: A Concise Review. *Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 16(4), 385–393. <https://doi.org/10.1007/s13770-019-00199-7>
- Endrinaldi, E., Darwin, E., Zubir, N., & Revilla, G. (2019). The effect of mesenchymal stem cell wharton's jelly on matrix metalloproteinase-1 and interleukin-4 levels in osteoarthritis rat model. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 7(4), 529–535. <https://doi.org/10.3889/OAMJMS.2019.152>
- Farrokhsfar, S., Tiraihi, T., Movahedin, M., & Azizi, H. (2020). Differential gene expression by lithium chloride induction of adipose-derived stem cells into neural phenotype cells. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 23(4), 544–550. <https://doi.org/10.22038/ijbms.2020.41582.9820>
- Frost, G. R., Jonas, L. A., & Li, Y. M. (2019). Friend, Foe or Both? Immune Activity in Alzheimer's Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 11(December), 1–20. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00337>
- Goyal, U., Jaiswal, C., & TA, M. (2018). Isolation and Establishment of Mesenchymal Stem Cells from Wharton's Jelly of Human Umbilical Cord. *Bio-Protocol*, 8(4), 1–13. <https://doi.org/10.21769/bioprotoc.2735>
- Hayashi, Y., Lin, H. T., Lee, C. C., & Tsai, K. J. (2020). Effects of neural stem cell transplantation in Alzheimer's disease models. *Journal of Biomedical Science*, 27(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s12929-020-0622-x>
- Hernández, R., Jiménez-Luna, C., Perales-Adán, J., Perazzoli, G., Melguizo, C., & Prados, J. (2020). Differentiation of human mesenchymal stem cells towards neuronal lineage: Clinical trials in nervous system disorders. *Biomolecules and Therapeutics*, 28(1), 34–44.



- <https://doi.org/10.4062/biomolther.2019.065>
- Kruminis-Kaszkiel, E., Osowski, A., Bejer-Oleńska, E., Dziekoński, M., & Wojtkiewicz, J. (2020). Differentiation of Human Mesenchymal Stem Cells from Wharton's Jelly Towards Neural Stem Cells Using a Feasible and Repeatable Protocol. *Cells*, 9(3), 739. <https://doi.org/10.3390/cells9030739>
- Liu, X. Y., Yang, L. P., & Zhao, L. (2020). Stem cell therapy for alzheimer's disease. *World Journal of Stem Cells*, 12(8), 787–802. <https://doi.org/10.4252/WJSC.V12.I8.787>
- Luo, R., Zhang, J., Chen, P., Wang, L., Wang, W., Wang, P., Zhao, X., & Tian, W. (2025). Curcumin-Loaded Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes: A Potential Effective Strategy for NAFLD. *Journal of Food Biochemistry*, 2025(1). <https://doi.org/10.1155/jfbc/6134296>
- Meyer, K., Feldman, H. M., Lu, T., Drake, D., Lim, E. T., Ling, K. H., Bishop, N. A., Pan, Y., Seo, J., Lin, Y. T., Su, S. C., Church, G. M., Tsai, L. H., & Yankner, B. A. (2019). REST and Neural Gene Network Dysregulation in iPSC Models of Alzheimer's Disease. *Cell Reports*, 26(5), 1112–1127.e9. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.01.023>
- Potokar, M., Morita, M., Wiche, G., & Jorgačevski, J. (2020). The Diversity of Intermediate Filaments in Astrocytes. *Cells*, 9(7). <https://doi.org/10.3390/cells9071604>
- Qin, C., Li, Y., & Wang, K. (2021). Functional mechanism of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in the treatment of animal models with alzheimer's disease: Inhibition of neuroinflammation. *Journal of Inflammation Research*, 14(August), 4761–4775. <https://doi.org/10.2147/JIR.S327538>
- Qin, C., Wang, K., Zhang, L., & Bai, L. (2022). Stem cell therapy for Alzheimer's disease: An overview of experimental models and reality. *Animal Models and Experimental Medicine*, 5(1), 15–26. <https://doi.org/10.1002/ame2.12207>
- Rinendyaputri, R., Nainggolan, I. M., Idrus, H. H., Noverina, R., Ayuningtyas, W., Huda, F., & Faried, A. (2025). In vitro and In vivo Studies on Mesenchymal Stem Cells for Ischemic Stroke Therapy: A Scoping Review of The Therapeutic Effect. *Stem Cells and Cloning: Advances and Applications*, 18(May), 45–61. <https://doi.org/10.2147/SCCAA.S519338>
- Si, Y., Dong, S., Li, M., Gu, J., Luo, M., Wang, X., Wang, Z., Li, X., & Zhang, C. (2025). Curcumin-encapsulated exosomes in bisphosphonate-modified hydrogel microspheres promote bone repair through macrophage polarization and DNA damage mitigation. *Materials Today Bio*, 32(March), 101874. <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2025.101874>
- Thomi, G., Surbek, D., Haesler, V., Joerger-Messerli, M., & Schoeberlein, A. (2019). Exosomes derived from umbilical cord mesenchymal stem cells reduce microglia-mediated neuroinflammation in perinatal brain injury. *Stem Cell Research and Therapy*, 10(1), 1–16. <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1207-z>
- Wei, Y., Xie, Z., Bi, J., & Zhu, Z. (2018). Anti-inflammatory effects of bone marrow mesenchymal stem cells on mice with alzheimer's disease. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 16(6), 5015–5020. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6857>
- Wulandari, L. Y. (2019). Ulasan Pustaka : Sel Punca Adiposa Sebagai Alternatif. *Jurnal Farmasi Malahayati*, 2(2), 175–185.
- Xiaopeng, Z., Jing, Y., Xia, L., Xingsheng, W., & Juan, D. (2025). Global Burden of Alzheimer's disease and other dementias in adults aged years and older . *Frontiers in Public Health*, 13(1585711).
- Yang, H., Xie, Z. H., Wei, L. F., Yang, H. N., Yang, S. N., Zhu, Z. Y., Wang, P., Zhao, C. P., & Bi, J. Z. (2013). Human umbilical



- cord mesenchymal stem cell-derived neuron-like cells rescue memory deficits and reduce amyloid-beta deposition in an A $\beta$ PP/PS1 transgenic mouse model. In *Stem Cell Research and Therapy* (Vol. 4, Issue 4). <https://doi.org/10.1186/scrt227>
- Zhang, L., Xu, M., Ren, Q., Liu, G., Meng, S., Xiahou, K., Zhang, Y., Jiang, N., & Zhou, W. (2020). Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Neural Cells from Alzheimer's Disease Patients Exhibited Different Susceptibility to Oxidative Stress. *Stem Cells and Development*, 29(22), 1444–1456. <https://doi.org/10.1089/scd.2020.0103>
- Zhao, Y., Dang, M., Zhang, W., Lei, Y., Ramesh, T., Priya Veeraraghavan, V., & Hou, X. (2020a). Neuroprotective effects of Syringic acid against aluminium chloride induced oxidative stress mediated neuroinflammation in rat model of Alzheimer's disease. *Journal of Functional Foods*, 71(April), 104009. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2020.104009>
- Zhao, Y., Dang, M., Zhang, W., Lei, Y., Ramesh, T., Priya Veeraraghavan, V., & Hou, X. (2020b). Neuroprotective effects of Syringic acid against aluminium chloride induced oxidative stress mediated neuroinflammation in rat model of Alzheimer's disease. *Journal of Functional Foods*, 71(February), 104009. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2020.104009>