



Potensi Terapi Sel Punca untuk Penyakit Alzheimer: Kenyataan atau Harapan?

Jan Sudir Purba

Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RS Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Penyakit Alzheimer (AD) adalah penyakit neurodegeneratif menyangkut penurunan kemampuan fungsi otak yang menyebabkan gangguan perilaku serta kognitif yang progresif sering disertai dengan gangguan visuospatial. Gejala semakin memburuk dengan bertambahnya usia. Perkembangan ilmu kedokteran akhir-akhir ini memungkinkan terapi sel punca pada penyakit neurodegeneratif. Dalam tulisan ini dibahas kemungkinan terapi sel punca pada penyakit Alzheimer.

Kata kunci : Amiloid beta protein, penyakit Alzheimer, terapi sel punca

ABSTRACT

Alzheimer disease (AD) is a long-term and progressive neurodegenerative disorder that leads to a disability of performing simple daily tasks, often accompanied by visual disturbances. Symptoms are progressively deteriorates with age. Recently, stem cell therapy has been shown to be a potential approach to various diseases, including neurodegenerative disorders. In this review, we focus on stem cell therapies for AD. **Jan Sudir Purba. Potency of Stem Cell Therapy for Alzheimer Disease**

Keywords: Alzheimer disease, amyloid beta protein, stem cell therapy

PENDAHULUAN

Penyakit Alzheimer (AD) adalah penyakit neurodegeneratif terkait berbagai gangguan seperti berbahasa, eksekutif, perhatian, dan fungsi visuospatial dengan penurunan fungsi kognitif yang progresif.¹ Penyakit ini pertama kali ditemukan pada tahun 1901 oleh Alois Alzheimer, seorang psikiater Jerman, pada seorang wanita berusia 51 tahun. Kondisi pasien ini disebut oleh Alzheimer sebagai "gangguan menulis amnestik" dengan kelainan psikososial pasien termasuk afasia dan gangguan memori.²

Petersen, *et al*, (1999)³ dalam penelitiannya menemukan adanya stadium transisi antara usia lanjut dan penyakit demensia AD. Stadium transisi ini disebut *mild cognitive impairment* (MCI). Pada penderita MCI sudah ditemukan penurunan fungsi kognisi yang tidak ditemukan pada orang lain dengan umur yang sama. Aktivitas sehari-hari pada stadium MCI masih normal walaupun keluhan memori sudah mulai muncul. Sekitar 10-15% penderita MCI terutama tipe amnestik dalam 1 tahun akan berkembang ke stadium prodromal

AD sementara pada proses penuaan normal diperkirakan hanya 1-2%.^{3,4} Pada penderita MCI stadium prodromal risiko AD dalam jangka 3 tahun akan meningkat menjadi 20%⁵ dan bisa berlanjut mencapai sekitar 50% pada 5 tahun berikutnya.³ Gangguan neuropsikiatrik pada MCI berkisar antara 43-59%.⁶ Gejala yang sama bisa juga muncul pada penderita stadium awal AD.^{4,7,8} Gejala lain yang menonjol adalah gejala visual yang disebabkan kelainan patologi lokal di daerah parieto-okspital, sehingga sering disebut sebagai varian visual penyakit Alzheimer (VAD).⁹ Defisit fungsi visual ini sangat mempengaruhi fungsi sehari-hari dan kualitas hidup dan dapat menjelaskan peningkatan risiko jatuh dan fraktur.

Studi epidemiologi di sejumlah negara di Asia tahun 1998 menemukan sekitar 24,3 juta penderita demensia, di mana wanita mempunyai risiko lebih tinggi dibanding pria.¹⁰ Jumlah ini terus meningkat, hingga pada tahun 2015 *Alzheimer's Disease International* memperkirakan jumlah penderita AD di seluruh dunia mencapai 46,8 juta penderita, dengan biaya global sekitar US \$ 818 miliar.¹¹

Sejalan dengan peningkatan angka harapan hidup di berbagai negara di dunia, jumlah ini diperkirakan akan meningkat menjadi empat kali lipat di tahun 2050 hingga mencapai 115 juta pasien AD.¹²⁻¹⁴

Etiologi Penyakit Alzheimer

Etiologi penyakit Alzheimer sampai sekarang belum diketahui pasti; diduga akibat berbagai penyebab antara lain proses penuaan, pengaruh zat toksik seperti aluminium, logam berat, hiper – dan/ atau hipotiroid, diabetes, autoimun, dan proses inflamasi berupa penumpukan protein amiloid beta (A β).^{15,16} Selain itu, radikal bebas, trauma kapitis serta stres, dan depresi berat berkepanjangan juga diduga menjadi stimulus terjadinya penyakit ini.¹⁷ Kelainan genetik menyangkut kelainan kromosom^{14,19,21} sering dikaitkan dengan penyebab AD.^{18,19} Varian E4 gen apolipoprotein (ApoE) pada kromosom 19 telah diidentifikasi sebagai gen kerentanan terhadap penyakit Alzheimer *onset* lambat, yang cenderung menurunkan usia saat *onset* penyakit.²⁰ Namun, secara umum patogenesis langsung AD masih belum dapat ditemukan.

Alamat Korespondensi email: jansudir@yahoo.com



Didapatkan bahwa pasien dengan *onset* umur yang lebih tua memiliki prognosis lebih baik dibanding dengan yang *onsetnya* pada usia muda.²¹

Kelainan Neuropatologi pada *Imaging* dan *Biomarker*

Pemeriksaan MRI otak penderita Alzheimer memperlihatkan adanya atrofi berupa pelebaran sulkus serta pelebaran ventrikel dan penipisan girus yang mengakibatkan penurunan massa otak.²² Ukuran atrofi otak berkorelasi dengan perkembangan neuropatologis^{22,23} dan tingkat gangguan kognitif.^{23,24} Penurunan massa otak ini bisa mencapai lebih dari 35%.²⁵ Pada pemeriksaan histopatologis, ditemukan penumpukan ekstraseluler amiloid beta protein (A β), *neurofibrillary tangles* (T) hipokampus²⁶⁻²⁸ yang bisa merusak neuron kolinergik di *basal forebrain* (nukleus basalis Meynert) sebagai penghasil neurotransmitter asetilkolin, sehingga mengakibatkan gangguan memori.²⁹ Penumpukan plak protein A β di jaringan otak bisa diakibatkan gangguan pelepasan A β ke sirkulasi darah sebagai dampak malfungsi sawar darah otak (*blood-brain barrier*).³⁰ Selain gangguan pelepasan A β , pembentukan A β berlebihan juga terjadi akibat gangguan mutasi genetik peptida amiloid yang berasal dari prekursor amiloid protein (APP).^{31,32} Peningkatan produksi A β bisa merupakan faktor stimulus terhadap proses inflamasi pada AD.³¹

Sebenarnya A β merupakan kelompok protein endogen neuron dan disekresi sebagai produksi metabolisme neuron. Secara fisiologi A β sebagaimana kelompok protein neuromodulator lainnya penting untuk memastikan fungsi otak dalam mentransfer informasi antar neuron di sinaps misalnya dalam hal proses belajar dan memori.³³ Hal ini dibuktikan dari data penelitian bahwa sekresi A β meningkatkan aktivitas sinaps.³² Hal ini terbukti jika produksi A β dihambat atau ditiadakan misalnya melalui pemberian obat-anti A β maka komunikasi neuron akan terganggu.³² Pada orang sehat, kadar sekresi ini diatur melalui proses umpan balik. Salah satu kemungkinan yang terjadi pada penderita penyakit Alzheimer adalah masalah reaksi umpan balik, sehingga produksi A β berjalan tanpa inhibisi, hal ini menimbulkan penumpukan dalam bentuk plak amiloid. Plak amiloid ini oleh sistem imun - dalam hal

ini mikroglia - dilihat sebagai bahan toksik.^{33,34} Mikroglia adalah sistem imun dalam susunan saraf pusat³⁵ berperan mirip makrofag. Dalam keadaan normal, mikroglia berada dalam keadaan istirahat dan menjadi aktif jika ada infeksi atau kerusakan saraf.^{35,36} Mikroglia juga mempunyai kemampuan mensekresi *reactive oxygen species* (ROS), *nitric oxide* (NO), interleukin-1-beta (IL-1 β), dan *tumor necrosis factor-alpha* (TNF α) yang berfungsi menyaring masuknya agen patogen di otak. Namun, zat-zat tersebut juga bisa bersifat neurotoksik menyebabkan kerusakan neuron seperti pembentukan plak yang juga berperan sebagai *trigger* imunologik yang selanjutnya kembali mengaktifkan mikroglia.³⁷ Pertanyaan pada AD apakah keberadaan mikroglia yang aktif berdampak positif atau negatif terhadap otak. Aktivasi ini sebenarnya dibutuhkan untuk tujuan membersihkan penumpukan A β melalui proses fagositosis dengan menggunakan *Toll-like receptor 4* (TLR4).³⁸

Selain pemeriksaan struktur otak dengan MRI, hal ini juga dapat dilihat melalui pemeriksaan *biomarker* amiloid (A β 42) total protein tau (t-tau) dan protein tau terfosfori (ptau) di cairan serebrospinalis (CSF). Protein ini adalah metabolit dari perubahan neuropatologis; kombinasi CSF A β 42 rendah, dan t-tau pada CSF yang tinggi diprediksi sebagai petanda patologis yang akurat pada Alzheimer's post-mortem.³⁹

TERAPI PENYAKIT ALZHEIMER

Terapi Non-Farmakologik

Tujuannya untuk mempertahankan atau meningkatkan fungsi kognitif dengan meningkatkan aktivitas sehari-hari seperti melakukan pekerjaan ringan. Cara ini dapat memperbaiki gejala perilaku seperti gangguan tidur, stres, dan depresi.⁴¹

Terapi Farmakologik

Sampai saat ini obat yang tersedia untuk pengobatan AD murni hanya untuk gejala, di antaranya *inhibitor* kolinesterase untuk mencegah pemecahan Ach,⁴¹⁻⁴³ yang bekerja dengan menghambat degradasi kolinesterase di sinaps yang dilepaskan dari presinaps sebagai *inhibitor* kolinesterase, menyebabkan perbaikan kognisi.⁴¹ Jenis obat ini hanya memiliki efek sederhana, yang dapat bervariasi di antara pasien.⁴⁴

Obat jenis lain adalah antagonis reseptor

N-metil-D-aspartat (NMDA) memantint.⁴² Memantint mencegah reseptor NMDA dari stimulasi berlebihan yang dapat menyebabkan toksisitas reseptor dan neuron.⁴¹ Glutathion berperan sebagai antioksidan terhadap sel neuron, bereaksi dengan ROS dan membentuk *glutathion disulphida*.⁴⁵ Selain itu, vitamin E sebagai antioksidan endogen dapat melindungi proses peroksidasi lipid, dan kadar vitamin E tinggi terbukti dapat menurunkan risiko AD.⁴⁶ Vitamin C adalah antioksidan larut dalam air yang diperlukan untuk mengaktifkan kembali vitamin E. Walaupun vitamin C dan E telah digunakan dalam klinis untuk mencegah AD, namun efek terapeutiknya belum jelas.⁴⁷

Karena obat-obatan saat ini hanya memiliki efek marginal dan sangat bervariasi efektivitasnya, penemuan obat baru sangat penting.

Seperti diketahui, deposit A β adalah ciri patologis AD, karenanya deplesi A β bisa menjadi terapi untuk dikembangkan. Salah satu jenis protease sistein dari superfamili papain yang mampu mendegradasi peptida dan protein adalah *cathepsin B*. *Cathepsin B* bisa memasuki sistem endolisosomal melalui endositosis atau fagositosis. *Cathepsin B* ekstraseluler dikaitkan dengan plak amiloid, berkolokasi dengan A β dalam vesikel sekretori sel *chromaffin* otak AD.⁴⁸ Mueller-Steineret, *et al*, 2006,⁴⁹ melaporkan bahwa *cathepsin B* dapat mengurangi produksi A β melalui pembatasan aktivitas proteolisis, sehingga dapat digolongkan sebagai strategi calon terapi untuk AD.⁴⁹ Selain itu, studi histopatologis pada hewan coba mengungkapkan bahwa *curcumin-NLCs* (nanolipid karier) juga berpotensi mengurangi pengaruh A β pada AD melalui pengurangan kelainan neurologik dan perbaikan memori yang diinduksi A β .⁵⁰

POTENSI TERAPI SEL PUNCA UNTUK PENYAKIT ALZHEIMER

Penyakit Alzheimer merupakan penyakit yang melibatkan kerusakan neuron di beberapa lokasi di otak. Lokasi kerusakan neuron pada area yang berbeda ini membuat setiap kasus unik dan sangat sulit diobati. Kerusakan berbagai neuron ini akan menyebabkan reaksi imun di otak. Penurunan mikroglia, astrosit, dan oligodendrosit yang mendukung perbaikan jaringan neuron SSP melalui mekanisme imun, nutrisi, dan homeostatik berkorelasi dengan



proses biokimiawi neuroinflamasi pada AD.⁵¹

Terapi sel punca yang tepat akan didistribusikan ke berbagai target area otak yang mengalami kerusakan neuron. Sel punca memiliki efek terapi melalui proses regenerasi dan substitusi sel jaringan. Strategi terapi sel punca memiliki dua mekanisme. Salah satu di antaranya adalah untuk menginduksi aktivasi sel punca endogen dan yang lainnya adalah mendukung regenerasi sel atau jaringan yang terluka melalui transplantasi sel punca.⁵² Strateginya adalah memanfaatkan sel punca untuk menggantikan neuron yang rusak sejalan dengan proses neurodegeneratif pada AD. Diketahui ada empat jenis sel punca yang dapat dihasilkan dari tubuh manusia, yakni: sel punca saraf (NSC), sel punca mesenkimal (MSC), sel punca embrionik (ECS), dan sel punca pluripoten (iPSCs) yang diinduksi dan masing-masing memiliki sifat unik yang bisa digunakan dalam terapi sel punca dalam berbagai cara.^{53,54} Pada model hewan coba, sel punca berfungsi untuk dapat meningkatkan kadar asetilkolin, dengan demikian memperbaiki kognisi dan memori.⁵⁵ Selain itu, sel punca dapat mensekresi faktor neurotropik untuk memodulasi neuroplastisitas dan neurogenesis.^{55, 56} ESC adalah pembaharuan diri dari sel-sel totipoten yang dapat berdiferensiasi menjadi sel-sel progenitor neuron (NPC) *in vitro*, dan ini dapat menghasilkan efek terapeutik jika sel-sel ini ditransplantasikan pada model hewan AD.^{57,58}

ESC yang diperoleh dari massa sel dalam blastokist, bersifat pluripoten yang mampu berkembang terhadap tiga lapisan embrionik menjadi ektoderm, mesoderm, dan endoderm.⁵⁶ ESC adalah kandidat yang sangat baik untuk pendekatan terapi penggantian sel, pluripoten diarahkan berkembang secara tepat ke dalam pertumbuhan jaringan saraf.^{59,60} Dari hasil penelitian ditemukan pentingnya ikatan sel glial dengan protein sebagai pengikat antar sel dalam membentuk lingkungan eksternal neuron.⁵⁴ Terapi sel punca melalui regenerasi *in situ* neuron yang rusak memunculkan harapan untuk membangun kembali integritas susunan saraf pusat pada penderita penyakit AD.

Terapi sel punca tidak hanya memiliki potensi untuk menghasilkan neuron baru mengganti neuron rusak, juga komponen lain untuk memodulasi sistem kekebalan tubuh. Studi pra-klinis telah menunjukkan efek terapeutik tergantung jenis dan sumber sel induk.⁵⁹ Beberapa penelitian^{52,60} menjelaskan hal ini berdasarkan efek parakrin yang dimediasi oleh faktor neurotropik atau proliferasi sel endogen. Fungsi penggantian neuron untuk restorasi fungsional pada AD sangat kompleks karena sel-sel punca harus dibedakan *in vitro* dengan berbagai jenis neuroblas untuk implantasi sejumlah besar area otak.

Sampai saat ini strategi penggantian sel berbasis sel punca untuk aplikasi klinis pada AD

masih terus dalam penelitian.⁵³ Pada hewan coba, pemberian sel punca mesenkimal menunjukkan penurunan A β karena ekspresi mikroglia dan efek enzim pendegradasi A β .⁵⁹ Selain itu, transplantasi sel punca terbukti meningkatkan ekspresi penanda protein sinaptik.⁶¹ Pendekatan kombinasi ESC dengan iPSC di mana sel-sel induk ditandai dengan neurotransmitter atau enzim pengubah A β menunjukkan hasil pada terapi AD.⁶² Sementara itu, penelitian yang bertujuan untuk menjelaskan peran fisiologis NSC dalam otak orang dewasa terus berkembang.⁶³

SIMPULAN

Penuaan merupakan risiko terbesar untuk terjadinya penyakit AD. Kombinasi terapi psikososial, perilaku, dan farmakologis bertujuan hanya untuk memperlambat proses AD dan menjaga kualitas hidup selama mungkin. Sebagian besar intervensi farmakologis ditujukan untuk menghilangkan gejala AD. Terapi sel punca memiliki kemampuan yang menjanjikan sebagaimana dibuktikan oleh data ilmiah yang menunjukkan manfaat terapeutik pada beberapa gangguan neurodegeneratif. Penyelidikan menyeluruh diperlukan pada sumber, jenis, tahapan, dosis, dan rute transplantasi sel induk dalam model AD untuk memvalidasi hasil terapi yang optimal. Selain itu, kerumitan arsitektur otak manusia, mekanisme, dan potensi terapi NSC sangat perlu dieksplorasi lebih lanjut.

DAFTAR PUSTAKA

1. Scheltens NM, Galindo-Garre F, Pijnenburg YA, van der Vlies AE, Smits LL, Koene T, et al. The identification of cognitive subtypes in Alzheimer's disease dementia using latent class analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 87(3): 235–43.
2. Graeber MB, Kosel S, Egensperger R, Banati RB, Muller U, Bise K, et al. Rediscovery of the case described by Alois Alzheimer in 1911: Historical, histological and molecular genetic analysis. *Neurogenetics* 1997; 1(1): 73–80.
3. Petersen RC, Smith GE, Kokmen E. Mild cognitive impairment. Clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999; 46: 303-8.
4. Palmer K, Berger AK, Monastero R, Windblad B, Backman L, Fratilioni L. Predictors of progression from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. *Neurology* 2007; 68: 1596-602.
5. Wolf H, Grundwald M, Ecke GM, Zedlick D, Bettin S, Dannenberg C, et al. The prognosis to mild cognitive impairment in the elderly. *J Neural Transm Supp.* 1998; 54: 31-50
6. Lopez OL, Becker JT, Sweer RA. Non-cognitive symptoms in mild cognitive impairment subjects. *Neurocase* 2005; 11: 65-71.
7. Cumming JL. Behavioral and neuropsychiatric outcomes in Alzheimer' disease. *CNS Spectr* 2005; 10 (Supp. 18): 22-5.
8. Alipour F, Mohammadzadeh E, Khallaghi B. Evaluation of apoptosis in rat hippocampal tissue in an experimental model of alzheimer's disease. *Neurosci J Shefaye Khatam* [Internet]. 2014. Available from: https://www.researchgate.net/publication/312351391_Evaluation_of_Apoptosis_in_Rat_Hippocampal_Tissue_in_an_Experimental_Model_of_Alzheimer's_Disease
9. Kaeser PF, Ghika J, Borrut FX. Visual signs and symptoms in patients with the visual variant of Alzheimer disease. *BMC Ophthalmol.* 2015; 15: 65.
10. Gao S, Hendrie HC, Hall KS, Hui S. The relationships between age, sex, and the incidence of dementia and Alzheimer disease: A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatr.* 1998; 55: 809-15.
11. Prince M, Wimo A, Guerchet M, Prina M, Ali GC, Wu YT, et al. World alzheimer report 2015—The global impact of dementia: An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. London: Alzheimer's Disease International; 2015.
12. Brookmeyer R, Johnson D, Ziegler-Graham K, Arrigh HM. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alz Dementia* 2007; 3: 186-91.



13. Klein BEK, Moss SE, Klein R, Lee KE, Cruickshanks KJ. Associations of visual function with physical outcomes and limitations 5 years later in an older population: the Beaver Dam eye study. *Ophthalmology* 2003; 110: 644–50.
14. Jindal H, Bhatt B, Sk S, Singh Malik J. Alzheimer disease immunotherapeutics: Then and now. *Human vaccines Immunotherapeutics* 2014; 10(9): 2741–3.
15. Tobinick E, Gross H, Weinberger A, Cohen H. TNF-alpha modulation for treatment of alzheimer's disease: A 6-month pilot study. *Medscape Gen Medicine* 2006; 8: 25.
16. Tan ZS, Beiser AS, Vasan RS, Roubenoff R, Dinarello CA, Harris TB, et al. Inflammatory markers and the risk of Alzheimer disease: the Framingham Study. *Neurology* 2008; 70:1222-3.
17. McEwen BS. Effects of adverse experiences for brain structure and function. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 721-31.
18. Mullan M. Familial Alzheimer's disease: Second gene locus located. *BMJ* 1992; 305: 1108-9.
19. Schellenberg GD, Boehnke M, Wijsman EM, Moore DK, Martin GM, Bird TD. Genetic association and linkage analysis of the locus and familial Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1992; 31: 223-7.
20. Poirier J, Davignon J, Bouthillier D, Kogan S, Bertrand P, Gauthier S. Apolipoprotein E polymorphism and Alzheimer's disease. *Lancet* 1993; 342: 697–9
21. Karen S, Tim W, Karoline K, Oliver S, Tim S, Zuzana W. Rate of cognitive decline in Alzheimer's disease stratified by age. *J Alzheimer's Dis.* 2019; 69: 1153-60.
22. Gosche KM, Mortimer JA, Smith CD, Markesbery WR, Snowdon DA. Hippocampal volume as an index of Alzheimer neuropathology: Findings from the Nun Study. *Neurology* 2002; 58: 1476–82.
23. Vemuri P, Wiste HJ, Weigand SD, Shaw LM, Trojanowski JQ, Weiner MW, et al. MRI and CSF biomarkers in normal, MCI, and AD subjects: Diagnostic discrimination and cognitive correlations. *Neurology* 2009; 73: 287–93.
24. Hua X, Leow AD, Parikshak N, Lee S, Chiang MC, Toga AW, et al. Tensor-based morphometry as a neuroimaging biomarker for Alzheimer's disease: An MRI study of 676 AD, MCI, and normal subjects. *Neuroimage* 2008; 43: 458–69.
25. Budson AE, Solomon PR. Alzheimer's disease dementia and mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease. In: *Memory loss, Alzheimer's disease, and dementia (Second Edition)*; 2016.
26. Braak H, Braak E, Bohl J. Staging of Alzheimer-related cortical destruction. *Eur Neurol.* 1993; 33: 403–8.
27. Heinonen O, Soininen H, Sorvari H, Kosunen O, Paljärvi L, Koivisto E. Loss of synaptophysin-like immunoreactivity in the hippocampal formation is an early phenomenon in Alzheimer's disease. *Neuroscience* 1995; 64: 375–84.
28. Koffie RM, Meyer-Luehmann M, Hashimoto T, Adams KW, Mielke ML, Garcia-Alloza M, et al. Oligomeric amyloid beta associates with postsynaptic densities and correlates with excitatory synapse loss near senile plaques. *Proceed Nat Acad Sci.* 2009; 106: 4012-7.
29. López-Hernández GY, Thinschmidt JS, Morain P, Trocme-Thibierge C, Kem WR, Soti F, et al. Positive modulation of alpha7- nAChR responses in rat hippocampal interneurons to full agonists and the alpha-selective partial agents, 40H-GTS-21 and S 24795. *Neuropharmacology* 2009; 56: 821-30.
30. Salminen A, Ojala J, Kauppinen A, Kaarniranta K, Suuronen T. Inflammation in Alzheimer's disease: Amyloid-beta oligomers trigger innate immunity defence via pattern recognition receptors. *Prog Neurobiol.* 2009; 87: 181-94.
31. Selkoe DJ. Alzheimer's disease: A central role for amyloid. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1994; 53: 438–47.
32. Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: Progress and problems on the road to therapeutics. *Science* 2002; 297: 353–6.
33. Abramov E, Dolev I, Fogel H, Ciccotosto GD, Ruff E and Slutsky I. Amyloid β as a positive endogenous regulator of release probability at hippocampal synapses. *Nat Neurosci.* 2009; 12: 1567 – 76.
34. Panza F, Solfrizzi V, Frisardi V, Imbimbo BP, Capurso C, D'Introno A, et al. Beyond the neurotransmitter-focused approach in treating Alzheimer's disease: Drugs targeting beta-amyloid and tau protein. *Aging Clin Exp Res.* 2009; 21: 386-406.
35. Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2010; 362: 329-44.
36. Graeber MB. Changing face of microglia. *Science* 2010; 330: 783-8.
37. Fuhrmann M, Bittner T, Jung CK, Burgold S, Page RM, Mitteregger G, et al. Microglial Cx3cr1 knockout prevents neuron loss in a mouse model of Alzheimer's disease. *Nat Neurosci.* 2010; 13:411-3.
38. Tahara K, Kim HD, Jin JJ, Maxwell JA, Li L, Fukuchi K. Role of toll-like receptor signalling in A β uptake and clearance. *Brain* 2006; 129: 3006-19.
39. Tapiola T, Alafuzoff I, Herukka SK, Parkkinen L, Hartikainen P, Soininen H, et al. Cerebrospinal fluid {beta}-amyloid 42 and tau proteins as biomarkers of Alzheimer-type pathologic changes in the brain. *Arch Neurol.* 2009; 66: 382-9.
40. Zhu XC, Yu Y, Wang HF, Jiang T, Cao L, Wang C, et al. Physiotherapy intervention in Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis.* 2015; 44(1): 163-74.
41. Roberson ED, Mucke L. 100 years and counting: Prospects for defeating Alzheimer's disease. *Science* 2006; 314: 781-4.
42. Kadir A, Andreasen N, Almkvist O, Wall A, Forsberg A, Engler H, et al. Effect of phenserine treatment on brain functional activity and amyloid in Alzheimer's disease. *Ann Neurol.* 2008; 63: 621-31.
43. Hampel H, Broich K. Enrichment of MCI and early Alzheimer's disease treatment trials using neurochemical and imaging candidate biomarkers. *J Nutr Health Aging* 2009; 13: 373-75.
44. Maggini M, Vanacore N, Raschetti R. Cholinesterase inhibitors: Drugs looking for a disease? *PLoS Med.* 2006; 3: 140.
45. Pocernich CB, Butterfield DA. Elevation of glutathione as a therapeutic strategy in Alzheimer disease. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1822(5): 625–30.
46. Alzheimer's association: Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* 2010; 6: 158-94.
47. Persson T, Popescu BO, Cedazo-Minguez A. Oxidative stress in Alzheimer's disease: Why did antioxidant therapy fail? *Oxid Med Cell Longev.* 2014; 2014: 427318
48. Hook V, Toneff T, Bogyo M, Greenbaum D, Medzihradsky KF, Neveu J, et al. Inhibition of cathepsin B reduces β -amyloid production in regulated secretory vesicles of neuronal chromaffin cells: Evidence for cathepsin B as a candidate β -secretase of Alzheimer's disease. *Biol Chem.* 2005; 386: 931–40.
49. Mueller-Stieber S, Zhou Y, Arai H, Roberson ED, Sun B, Chen J, et al. Anti-amyloidogenic and neuroprotective functions of cathepsin B: Implications for Alzheimer's disease. *Neuron* 2006; 51: 703–14.
50. Malvajerd S, Izadi S, Azadi Z, Kurd A, Derakhshankhah M, Zadeh HS, et al. Neuroprotective potential of curcumin-loaded nanostructured lipid carrier in an animal model of Alzheimer's disease: Behavioral and biochemical evidence. *J Alz Disease* 2019; 69: 671-86.



51. Zhang F, Jiang L. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2015; 11: 243-56.
52. Choi SS, Lee SR, Kim SU, Lee HJ. Alzheimer's disease and stem cell therapy. *Exp Neurobiol.* 2014; 23(1): 45-52.
53. 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.
54. 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.
55. Park D, Yang, YH, Bae DK, Lee SH, Yang G, Kyung, et al. Improvement of cognitive function and physical activity of aging mice by human neural stem cells over-expressing choline acetyltransferase. *Neurobiol Aging* 2013;34: 2639-46.
56. Enciu AM, Nicolescu MI, Manole CG, Muresanu DF, Popescu LM, Popescu BO. Neuroregeneration in neurodegenerative disorders. *BMC Neurol.* 2011;11: 75.
57. Yamasaki TR, Blurton-Jones M, Morrisette DA, Kitazawa M, Oddo S, LaFerla FM. Neural stem cells improve memory in an inducible mouse model of neuronal loss. *J Neurosci.* 2007; 27: 11925-33.
58. Tong LM, Fong H, Huang Y. Stem cell therapy for Alzheimer's disease and related disorders: current status and future perspectives. *Experiment Mol Med.* 2015; 47: 151.
59. Yue W, Li Y, Zhang T, Jiang M, Qian Y, Zhang M, et al. ESC-derived basal forebrain cholinergic neurons ameliorate the cognitive symptoms associated with Alzheimer's disease in mouse models. *Stem Cell Rep.* 2015; 5: 776-90.
60. Baraniak PR, McDevit TC. Stem cell paracrine actions and tissue regeneration. *Regen Med.* 2010; 5(1): 121-43.
61. Allan CL, Sexton CE, Welchew D, Ebmeier KP. Imaging and biomarkers for Alzheimer's disease. *AD. Maturitas* 2010; 65: 138-42.
62. Wang H, Nagai A, Sheikh AM, Liang XY, Yano S, Mitaki S. Human mesenchymal stem cell transplantation changes proinflammatory gene expression through a nuclear factor- κ B-dependent pathway in a rat focal cerebral ischemic model. *J Neurosci Res.* 2013; 91(11): 1440-9.
63. Ratajczak MZ, Jadczyk T, Pędziwiatr D, Wojakowski W. New advances in stem cell research: Practical implications for regenerative medicine. *Pol Arch Med Wewn.* 2014; 124(7-8): 417-26.