

ULASAN PUSTAKA: SEL PUNCA ADIPOSA SEBAGAI ALTERNATIF TERAPI PENYAKIT NEURODEGENERATIF

Lathifah Yasmine Wulandari¹

ABSTRACT

Therapy with adipose stem cells can replenish lost cells and save the area under the degenerative nerve damage process. Stem cell therapy is expected to save potential and reduce the development of clinical manifestations in neurodegenerative diseases. The purpose of this article is to find out the potential and function of adipose stem cell therapy as an alternative therapy for neurodegenerative diseases. The article was made using the literature review method, involving 37 libraries in the form of books and international journals. Adipose stem cells express proteins such as NGF (nerve growth factor), brain-derived neurotrophic factor (BDNF), PGC1a (proliferator-activated receptor-g coactivator 1a), Neuro2A, VEGF and HGF which encourages neurite regeneration, reduces inflammation, triggers the formation of new tissue and neuroprotective. Based on the literature study, concluded that adipose stem cells are good cells for the treatment of neurodegenerative diseases .

Keywords: Adipose stem cell, Neurodegenerative diseases, Cell Therapy

ABSTRAK

Terapi dengan sel punca adiposa dapat mengisi sel yang hilang dan melindungi area di bawah proses kerusakan degeneratif saraf. Terapi sel punca ini diharapkan dapat dipertimbangkan sebagai potensi dan mengurangi manifestasi klinis pada penyakit neurodegeneratif. Tujuan artikel ini untuk mengetahui potensi dan fungsi terapi sel punca adiposa sebagai salah satu terapi alternatif untuk penyakit neurodegeneratif. Artikel dibuat dengan metode *literature review*, melibatkan 37 pustaka yang berupa buku dan jurnal internasional. Sel punca adiposa bersifat totipoten (dapat menjadi berbagai jenis sel) sehingga dapat menggantikan sel saraf yang rusak. Selain itu, sel punca adiposa mengekspresikan protein seperti NGF (*nerve growth factor*), *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF), PGC1a (*proliferator-activated receptor-g coactivator 1a*), Neuro2A, VEGF (*Vascular endothel growth factor*) dan HGF (*hepatocyte growth factor*) yang mendorong regenerasi neurit, mengurangi inflamasi, memicu pembentukan jaringan baru dan bersifat neuroprotektif..

Berdasarkan studi literatur disimpulkan bahwa sel punca adiposa merupakan sel yang baik untuk terapi penyakit neurodegeneratif.

Kata Kunci : Sel punca adiposa, Penyakit Neurodegeneratif, Terapi Sel

Pendahuluan

Sel punca memiliki karakteristik kemampuan untuk regenerasi dan diferensiasi menjadi subtipe sel lain. Hal ini menjadi

salah satu solusi untuk terapi penyakit degeneratif. Terdapat empat jenis sel punca; sel punca embrionik (*embryonic stem cells*), sel punca pluripotent induksi

1. Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

(*induced pluripotent stem cells*), sel punca dewasa (*adult stem cells*) dan sel punca kanker (*cancer stem cells*). Sel punca embrionik memiliki potensi yang sangat baik untuk berdiferensiasi menjadi bentuk sel apapun, namun penggunaannya masih kontroversial karena bersumber dari *inner mass cell* blastosit embrio manusia. Sementara itu, sel punca pluripoten induksi memiliki potensi yang hampir sama baiknya dengan sel punca embrional karena dapat berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel, sehingga sering digunakan untuk terapi penyakit degeneratif (Clarke *et al.*, 2011). Selain sel-sel punca tersebut, terdapat sel punca dewasa (*adult stem cells*) yang cukup sering digunakan dalam terapi karena memiliki sifat totipoten, yaitu dapat berubah menjadi segala bentuk sel yang diinginkan. (Kalra dan Tomar, 2014).

Lain halnya dengan sel punca kanker (*cancer stem cells*) yang penggunaannya harus lebih hati-hati karena ada kemungkinan sel punca kanker dapat berubah menjadi suatu sel tumor ketika berdiferensiasi menjadi suatu sel yang diinginkan. Hal ini menyebabkan penggunaan sel punca kanker tidak bisa seratus persen aman karena sel punca

kanker dapat bermutasi kapan saja. (Vezzon *et al.*, 2008).

Sel punca dewasa dapat diperoleh dari berbagai jenis jaringan organ manusia, seperti jaringan sumsum tulang belakang, darah tepi, pembuluh darah, otot rangka, dan adiposa. Dari semua sumber ini, jaringan adiposa adalah salah satu sumber terbaik untuk menghasilkan sel punca karena jaringan ini dapat diperoleh dari lemak hasil *liposuction* yang pada dasarnya adalah limbah medis. (Chun *et al.*, 2019)

Salah satu penyakit yang cukup penting untuk diteliti terapinya adalah penyakit saraf yang berhubungan dengan degeneratif, misalnya Parkinson, Alzheimer, Huntington, *amyotrophic lateral sclerosis* (ALS), dan stroke. (Chan *et al.*, 2014).

Penyakit neurodegeneratif muncul karena proses kronik kematian sel yang progresif, yang disertai kehilangan fungsinya akibat selubung mielin yang rusak atau gangguan transmisi saraf. Selain itu, penyakit-penyakit saraf yang telah disebutkan memiliki mekanisme kerusakan di mana akan dihasilkannya protein abnormal yang menumpuk dan merusak saraf. (Liu *et al.*, 2013) Terapi dengan sel punca adiposa dapat mengisi sel yang hilang dan

melindungi area di bawah proses kerusakan degeneratif saraf. Terapi sel punca ini diharapkan dapat dipertimbangkan sebagai potensi dan mengurangi gejala yang berkembang pada penyakit neurodegeneratif (Torrent dan Polli, 2008).

PEMBAHASAN

1. Penyakit Parkinson

Gejala motorik penyakit Parkinson disebabkan oleh kematian serabut saraf dopaminergik pada substansia nigra dan juga terhambatnya konduksi saraf (de la Cruz, 2017). Penyebab utama dari penyakit Parkinson adalah mutasi pada gen *a-synuclein* yang menyebabkan agregasi protein dan terjadi pembentukan *lewy bodies*, *lewy neuritis*, dan *cytotoxicity*, yang akan meng-induksi kematian sel saraf (Kalia *et al.*, 2013). Belum ada pengobatan yang efisien untuk menyembuhkan Penyakit Parkinson, kebanyakan terapi mengontrol dan menghambat progresifitas penyakit, seperti operasi dan farmakologis (van der Marck *et al.*, 2009).

Saat ini terapi pengobatan pada penyakit Alzheimer adalah levodopa, agen antikolinergik, inhibitor *cathecol O-metiltransferase* (iCOMT), agonis

dopamine, dan amantadine (Fedorova *et al.*, 2011).

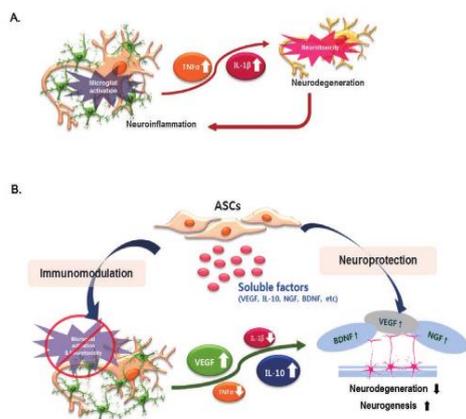
Penelitian oleh Gombash *et al.*, (2012) menyebutkan bahwa sekresi berbagai sitokin dan faktor neurotropik dapat melindungi otak tikus dari 6-hidroksidopamin (6-OHDA) yang dapat menyebabkan degenerasi substansia nigra dan menginduksi neutotoksisitas (Gombash *et al.*, 2012). Oleh karena itu, kultur sel secara *in vitro* digunakan untuk menguji apakah protein yang disekresi oleh sel punca adiposa memiliki kemampuan untuk melindungi sel-sel saraf dari 6-OHDA (Faust *et al.*, 2009).

Hasilnya menunjukkan bahwa sel punca adiposa yang ditanamkan dalam suatu media dapat memperbaiki *Reactive Oxygen Stress (ROS)* yang diinduksi 6-OHDA, serta menghambat neurotoksisitas dalam mesensefalon dan cerebellar, juga mengurangi kematian sel yang diinduksi H₂O₂ (Gu *et al.*, 2013).

Sel punca adiposa juga memiliki kemampuan untuk mendorong regenerasi neurit pada sel feokromositoma 12 (FK12), melalui peningkatan ekspresi protein *bone morphogenetic protein 2* (BMP2) dan *fibroblast growth factor 2* (FGF2) (Moriyama *et al.*, 2012). Penelitian oleh Zhou

et al., (2013) menyebutkan bahwa implantasi sel punca adiposa pada monyet dengan resus hemiparkinson mengeluarkan *methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine* (MPTP) yang memiliki efek neuroprotektif (Zhou *et al.*, 2013).

Melalui penelitian tersebut, diketahui bahwa monyet yang ditransplantasikan sel punca adiposa menunjukkan perubahan perilaku dan gejala perbaikan kondisi pasien secara umum (Moriyama *et al.*, 2012).



Gambar 1. Peran Neuroprotektif Sel Punca Adiposa

2. Penyakit Alzheimer

Penyakit Alzheimer merupakan jenis penyakit demensia yang paling sering terjadi. Penyakit ini disebabkan multifaktor dan heterogen sehingga perjalanan penyakit pun berlangsung kronik (Tanzi, R.E., 2013).

Kejadian Alzheimer diperkirakan dapat mencapai 8 juta pada 2040. Faktor genetik seperti mutasi protein *precursor amyloid* (PPA), *apolipoprotein E* dan dan presenilin (PS) termasuk langka dengan kejadian < 5 % (Pérez-González *et al.*, 2011).

Kompleksnya penyebab penyakit memicu munculnya berbagai hipotesis yang menjelaskan penyebab dari demensia, seperti teori kolinergik, amiloid, mielin, dan stress oksidatif. Terapi yang tersedia untuk demensia meliputi farmakologi, perawatan medis dan psikososial yang batasannya adalah terapi paliatif (Kim *et al.*, 2012).

Penelitian oleh Ma (2013) menggagas tentang potensi sel punca adiposa sebagai terapi penyakit Alzheimer yang dapat memperbaiki gejala defisit neurologis yang terjadi. Penelitian tersebut menjelaskan bahwa administrasi sel punca adiposa memiliki efek potensial untuk memperbaiki kemampuan belajar dan memori pada mencit APP/PS 1 (Ma *et al.*, 2013).

Perbaikan ini disebabkan oleh reduksi agregasi amiloid-β yang merupakan patologi fundamental penyakit dan berperan pada perbaikan fungsi belajar dan memori. Ini merupakan bukti

bahwa administrasi sel punca adiposa dapat aktivasi mikroglia yang pada akhirnya akan menurunkan gejala demensia dan meringankan penurunan fungsi kognitif. Administrasi sel punca adiposa secara IV dapat memperbaiki gejala Alzheimer pada mencit (Kim *et al.*, 2012).

Bukti lain manfaat sel punca adiposa sebagai terapi adalah leptin, yang merupakan hormon turunan adiposa dapat memicu neurogenesis dan memiliki efek neuroprotektif (Pérez-González *et al.*, 2011).

Berdasarkan penjelasan-penjelasan tersebut, transplantasi dan administrasi sel punca adiposa memiliki efek penting untuk mencegah gejala perburukan pada penyakit Alzheimer.

3. Penyakit Huntington

Penyakit ini adalah penyakit keturunan yang kejadiannya sangat jarang. Sama halnya dengan penyakit sebelumnya, penyakit ini merupakan penyakit neuro-degeneratif yang berlangsung kronik, namun disebabkan oleh kelainan genetika (Roos, 2010).

Penyakit ini timbul akibat adanya mutasi autosomal dominan yang menyebabkan ekspansi abnormal dari basa CAG pada gen

huntingtin, sehingga menyebabkan hilangnya neuron medium spinal dan inklusi saraf pada ganglia basal. Mutasi CAG abnormal ini dapat menyebabkan agregasi protein dari pengulangan produksi protein oleh sekuens CAG yang dapat memicu kematian sel. Mekanisme patologi penyakit ini meliputi aktivasi sinyal apoptosis, fungsi glutamin abnormal, gangguan produksi energi dan ekspresi gen mutan huntingtin yang menyebabkan toksisitas seluler (Subramaniam *et al.*, 2009).

Tetapi, sampai saat ini terapi penyakit Huntington ini masih meliputi farmakologis dan suportif yang pada dasarnya tidak menyebabkan kesembuhan atau perbaikan maksimal penyakit ini (Im *et al.*, 2010).

Penelitian efek terapi sel punca adiposa terhadap penyakit Huntington menunjukkan bahwa progresifitas penyakit berkurang signifikan melalui penilaian secara perilaku dan histologi (Im *et al.*, 2013)..

Administrasi sel punca adiposa secara intraperitoneal pada hewan percobaan r6/2 dengan penyakit Huntington dapat memperbaiki perilaku hewan tersebut dan memperbaiki atrofi strial. Melalui metode,

pengurangan protein agregasi pada penyakit Huntington dapat terjadi dengan jalur *cAMP response element-binding protein-peroxisome proliferator-activated receptor-g coactivator 1a* (CREB-PGC1a) (Maucksch *et al.*, 2013). Dari sejumlah penelitian yang telah disebutkan, dapat diketahui bahwa sel punca adiposa secara klinis dapat menjadi sumber sel terapi autolog pada penyakit Huntington.

4. Penyakit *amyotrophic lateral sclerosis* (ALS)

ALS merupakan penyakit degeneratif pada sistem saraf yang melibatkan kematian kedua saraf motorik pada ekstremitas atas dan bawah (Ferraiuolo *et al.*, 2011). Penyakit ini termasuk penyakit yang berkembang cepat pada sebagian besar pasien dan kejadiannya sekitar 6 kasus per 100.000 penduduk di dunia (Talbot *et al.*, 2016).

Manifestasi klinis utama penyakit ALS adalah kelemahan dan atrofi otot yang bertahap namun progresif, juga meliputi kegagalan sistem neuromuskular dan pada akhirnya memicu kemarian. Faktor patologi dari ALS meliputi faktor genetik, reactive oxygen stress (ROS), agregasi protein abnormal dan eksitotoksitas. Selain itu

mekanisme degenerasi saraf motorik berupa transpor aksonal yang terganggu, disfungsi mitokondria dan metabolisme RNA yang terganggu (Ferraiuolo *et al.*, 2011).

Pada suatu penelitian didapatkan bahwa sel punca adiposa dapat berdiferensiasi menjadi sel yang sangat mirip dengan saraf dan menunjukkan perubahan gejala yang membaik dan tingkat keberlangsungan hidup yang meningkat pada mencit mutasi gen G39A superoksida dismutase (SOD1) yang bermanifestasi ALS. Mencit SOD1 ALS ditransplantasikan sel punca adiposa melalui rute IV (Intravena) dan ICV (*Intracerebrovascular*). mengalami gejala perbaikan yang signifikan. Setelah transplantasi sel,, terjadi peningkatan faktor neurotropik seperti *nerve growth factor* (NGF), *brain derived* (NGF), *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF), *insulin-like growth factor* (IGF-1), dan VEGF. Selain itu, sel punca adiposa juga akan meningkatkan GDNF (*glial-derived neurotropic factor*) dan BFGF (*Basic Fibroblast Growth Factor*) yang berperan sebagai neuroprotektif dan memperbaiki gejala (Jones *et al.*, 2012; Jucker dan Walker, 2013). Dari penelitian-penelitian tersebut, sel punca adiposa dapat

menjadi terapi pada hewan percobaan dengan model penyakit

5. Stroke

Stroke merupakan salah satu penyakit neurodegeneratif yang kejadiannya cukup sering. Jenis stroke yang paling sering adalah stroke iskemik. Komplikasi terapi stroke akibat terapi dengan anti-trombolitik membuat banyak peneliti mengembangkan terapi yang minim komplikasi. Pengembangan terapi alternatif dengan sel punca mesenkimal, salah satunya sel punca adiposa memiliki banyak manfaat. Penelitian tentang efek sel punca adiposa yang ditransplantasikan dari luar dapat menurunkan inflamasi otak, ukuran infark, dan neurodegenerasi kronik, sehingga dapat memperbaiki fungsi saraf (Gutierrez-Fernandez *et al.*, 2013). Sel punca adiposa dapat berdiferensiasi menjadi jenis sel yang berperan dalam penyembuhan iskemi saraf. Pada kultur, sel punca adiposa membentuk struktur vaskular dan secara aktif mengeluarkan faktor

ALS.

von-Willebrand, yang merupakan glikoprotein penting untuk hemostasis. Selain itu, sel punca adiposa memproduksi jumlah VEGF dan HGF lebih tinggi daripada sel punca sumsum tulang (Ikegame *et al.*, 2011).

Sel punca adiposa yang ditransplantasikan secara *in vitro* pada organisme dengan model stroke, dapat meningkatkan ekspresi anti-inflamasi dan gen imunomodulator pada saraf, yaitu Neuro2A akan meningkat. (Jeon *et al.*, 2013).

Sementara itu, secara *In vivo*, penelitian oleh Gutiérrez-Fernández (2015) membuktikan bahwa penggunaan sel punca adiposa pada hewan percobaan dengan MCAO (*middle-cerebral artery occlusion*) setelah tiga puluh menit dapat meningkatkan proliferasi sel, neurogenesis, oligodendrogenesis, synaptogenesis dan angiogenesis secara signifikan dibanding kontrol (Gutiérrez-Fernández *et al.*, 2015).

Tabel 1. Fungsi Sel Punca Adiposa

Penyakit	Hewan	Ekspresi Protein	Perbaikan Gejala
ALS	Mencit/Sel Punca Adiposa	NGF BDNF IGF-1 VEGF	Gejala berkurang Penurunan kematian Neuroprotektif Penurunan perburukan
Parkinson	Monyet <i>Methyl-4-phenyl</i> 1,2,3,6,	LMX1A NTN	Perbaikan perilaku Ekspresikan gen dopamine-ergik

<i>Tetrahydro-pyridine (MPTP)</i>			
Alzheimer	Mencit APP/PS1	Belum diketahui	Mengembalikan fungsi memori Aktivasi mikroglia Perbaikan penurunan kognitif
Huntington	Mencit R6/2 penyakit Huntington	PGC1a	Perbaikan atrofi dan penurunan agregasi mutan huntingtin
Stroke	<i>In vitro</i> model	Neuro2A VEGF HGF	Efek neuroprotektif Proliferasi sel, neurogenesis, oligo-dendrogenesis, synaptogenesis dan angiogenesis

6. Terapi sel punca pada penyakit neurodegeneratif

Penggantian sel saraf dari sel punca memiliki efek terapi yang sangat signifikan terhadap gangguan neurodegeneratif. Banyak jenis sel punca dapat berdiferensiasi menjadi berbagai sel progenitor saraf dan ditransplantasikan ke dalam otak hewan percobaan penyakit neurodegeneratif untuk kemudian dilihat potensi terapi yang dimilikinya (Liu *et al.*, 2014). Terapi berbasis sel dapat mengganti sel yang rusak dan memiliki peran melindungi sel saraf dan mempertahankan fungsinya.

Sel punca adiposa merupakan sel punca yang diperoleh dari ekstraksi jaringan adiposa yang kemudian dikultur untuk dijadikan sel punca adiposa. Jaringan lemak putih yang merupakan sumber penyimpanan energy mengandung sel punca adiposa dalam jumlah yang sangat besar dibandingkan jaringan lemak coklat. Sehingga, dalam praktik

klinis, sel punca adiposa lebih sering diisolasi dari jaringan lemak putih pada bagian subkutan. Berbagai metode teknologi telah dikembangkan untuk mengisolasi sel punca adiposa dari jaringan lemak, hal ini merupakan dasar terapi menggunakan sel punca adiposa (Chu *et al.*, 2019).

Sel punca adiposa dapat mengekspresikan marker sel punca mesenkimal seperti CD34, CD73, dan CD105 yang secara konsisten merupakan kriteria penetapan jenis sel punca mesenkimal yang digunakan sebagai terapi oleh *International Society for Cellular Therapy* (ISCT) dan *the International Fat Applied Technology Society* (IFATS) (Bourin P *et al.*, 2013).

Pada suatu penelitian, diperlihatkan bahwa sel punca yang ditransplantasikan dapat menyatukan sel saraf yang baru dengan sinaps untuk mendapatkan pemulihan pada hewan percobaan dengan penyakit neurodegeneratif

(Chivet et al., 2013). Sel punca dewasa, khususnya sel punca adiposa memiliki kemampuan untuk mengurangi reaksi inflamasi dan antioksidan. Telah dibuktikan juga bahwa sel punca yang ditransplantasikan dapat berkembang menjadi sel saraf ataupun sel yang memiliki efek proteksi terhadap saraf seperti glia dan neural (Glascock et al., 2011).

Sel punca adiposa memiliki efek diferensiasi multipoten yang baik, mudah untuk diperoleh serta diisolasi, sumber nya banyak dari berbagai organ tubuh, metode aplikasi yang bervariasi dan memiliki efek anti-inflamasi yang tinggi, imunomodulator, hingga angiogenik dibandingkan sel punca lain (Sabol et al., 2018).

KESIMPULAN

Sel punca adiposa merupakan sel yang baik untuk terapi penyakit neurodegeneratif karena mudah diisolasi dari jaringan lemak tubuh, kemampuan neuroprotektif dan neuroregenerasi yang baik serta fungsi anti-inflamasi dan imunomodulator yang efisien.

DAFTAR PUSTAKA

Bourin, P. et. al. (2013). Stromal cells from the adipose tissue-derived stromal vascular fraction and culture expanded adipose tissue-derived

stromal/stem cells: A joint statement of the International Federation for Adipose Therapeutics and Science (IFATS) and the International Society for Cellular Therapy (ISCT). *Cytotherapy*. 15:641–648.

Chan et. al. (2014). ADSC Therapy in Neurodegenerative Disorders. *Cell Transplantation*. 23:549–557.

Chivet et. al. (2013). Exosomes as a novel way of interneuronal communication. *Biochem. Soc. Trans.* 41(1):241–244.

Chu et. al. (2019). Adipose Tissue Stem Cells for Therapy: An Update on the Progress of Isolation, Culture, Storage, and Clinical Application. *Cell. Biochem.* 98(5):1076–1084.

Chun et. al. (2019). Preparation and Characterization of Human Adipose Tissue-Derived Extracellular Matrix, Growth Factors, and Stem Cells: A Concise Review. *Tissue Eng Regen Med.* 16(4):385–393.

Clarke et al. (2011). *Stem Cell Growth and Differentiation*. Tocris Scientific Review Series; Biological Sciences and Department of Chemistry, Durham University.

De la Cruz, Pérez . (2017). Effectiveness of aquatic therapy for the control of pain and increased functionality in people with-Parkinson's-disease: a random-ized clinical trial. *Eur J Phys Rehabil Med.* 53(6):825–832.

Faust et. al. (2009). Neuroprotective effects of compounds with antioxidant and anti-inflammatory properties in a Drosophila

- model of Parkinson's disease. *BMC Neurosci.* 10:109.
- Fedorova, et. al. (2011). Levodopa medications in the treatment of Parkinson's disease]. *Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. S. S. Korsakova.* 111(5):30–36.
- Ferraiuolo et. al. (2011). Molecular pathways of motor neuron injury in amyotrophic lateral sclerosis. *Nat. Rev. Neurol.* 7(11):616– 630.
- Glascock et. al. (2013). *Delivery of therapeutic agents through intracerebroventricular (ICV) and intravenous (IV) injection in mice.* *J. Vis.* 56:2968.
- Gu et. al. (2013). Adipose stromal cells-conditioned medium blocks 6- hydroxydopamine-induced neurotoxicity and reactive oxygen species. *Neurosci. Lett.* 544:15–19.
- Gutierrez-Fernandez et. al. (2013). Adipose tissue- derived stem cells in stroke treatment: from bench to bedside. *Discov Med.* 16:37–43.
- Gutiérrez-Fernández et. al., (2015). Comparison between xenogeneic and allogeneic adipose mesenchymal stem cells in the treatment of acute cerebral infarct: proof of concept in rats. *Journal of translational medicine.* 13:46.
- Gombash et. al. (2012). Striatal pleiotrophin overexpression provides functional and morphological neuroprotection in the 6-hydroxydopamine model. *Mol. Ther.* 20(3):544–554.
- Ikegame et. al. (2011). Comparison of mesenchymal stem cells from adipose tissue and bone marrow for ischemic stroke therapy. *Cytotherapy.* 13:675–685.
- Im, W et. al. (2013). Extracts of adipose derived stem cells slows progression In the R6/2 Model of Huntington's disease. *PLoS One.* 8(4):e59438.
- Jeon et. al. (2013). Transplantation of Neuro2a Cells into the Developing Postnatal Mouse Eye. *Acta Histochem Cytochem.* 48(6):205-14.
- Jones et. al. (2012). Human adipose stem cell-conditioned medium increases survival of Friedreich's ataxia cells submitted to oxidative stress. *Stem Cells Dev.* 21(15):2817–2826.
- Jucker dan Walker et. al. (2013). Self-propagation of pathogenic protein aggregates in neurodegenerative diseases. *Nature.* 501(7465):45–51.
- Kalia et. al. (2013). Alpha-Synuclein oligomers and clinical implications Parkinson disease. *Ann. Neurol.* 73(2):155–169.
- Kalra dan Tomar. (2014). Stem Cell: Basics, Classification and Applications. *American Journal of Phytomedicine and Clinical Therapeutics.* ISSN 2321 – 2748.
- Kim et. al. (2012). The preventive and therapeutic effects of intravenous human adipose-derived stem cells in Alzheimer's disease mice. *PLoS One.* 7(9):e45757.
- Liu et. al. (2013). Stem cell applications in regenerative medicine for neurological disorders. *Cell Transplantation Journal.* 22(4):631–637.

- Ma et. al. (2013). Intracerebral transplantation of adipose-derived mesenchymal stem cells alternatively activates microglia and ameliorates neuro-pathological deficits in Alzheimer's disease mice. *Cell Transplant*. 22(S1):113–126.
- Maucksch, C et. al. (2013). Stem cell-based therapy for Huntington's disease. *J. Cell. Biochem*. 114(4):754–763.
- Moriyama et. al. (2012). Human adipose tissue-derived multilineage progenitor cells exposed to oxidative stress induce neurite outgrowth in PC12 cells through p38 MAPK signaling. *BMC Cell Biol*. 13:21.
- Pérez-González et. al. (2011). Leptin induces proliferation of neuronal progenitors and neuroprotection in a mouse model of Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis*. 24(Suppl 2):17–25.
- Roos, R. A. (2010). Huntington's disease: A clinical review. *Orphanet J. Rare Dis*. 5(1):40.
- Sabol et. al. (2018). *Therapeutic Potential of Adipose Stem Cells*. Adv. Exp. Med. Biol.
- Subramaniam et. al. (2009). Rhes, a striatal specific protein, mediates mutant-huntingtin cytotoxicity. *Science* 324(5932):1327–1330.
- Talbott et. al. (2016). The epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis. *Handb Clin Neurol* . 138:225-38.
- Tanzi, R. E . (2013). A brief history of Alzheimer's disease gene discovery. *J. Alzheimers Dis*. 33(Suppl 1):S5–S13.
- Torrent dan Polli. (2018). Mesenchymal stem cell transplantation for neurodegenerative diseases. *Cell Transplant.Journal* 17(10–11): 1103–1113.
- van der Marck et. al. (2009). Multidisciplinary care for patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord*. 15(Sup3):S219–S223.
- Zhou et. al. (2013). Recovery of behavioral symptoms in hemiparkinsonian rhesus monkeys through combined gene and stem cell therapy. *Cytotherapy*. 15(4):467–480.