

Peran α -synuclein sebagai target terapi parkinsonisme pasca cedera kepala

The role of α -synuclein as therapeutic target in parkinsonism post traumatic brain injury

Prasetyo Tri Kuncoro*, Indarwati Setyaningsih**, Moh. Was'an**

*Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Soedirman, Purwokerto

**Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran-Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

ABSTRACT

Keywords:
Parkinsonism,
head injury,
 α -synuclein,
therapy

Parkinsonism or secondary Parkinson's is one of the disabilities of motor disorders caused by head injury. Laboratory and animal experimental studies in head injuries showed decreased neurons in the substantia nigra, dopamine metabolic changes, and α -synuclein pathological changes. Rapid loss of nigrostriatal dopaminergic neurons and widespread accumulation of α -synuclein are the pathological hallmark of Parkinson's Disease. The current hypothesis is that head injuries, especially severe head injury when combined with Parkinson gene mutations, have a strong association with Parkinson's events.

The interaction between excessive expression of α -synuclein with inflammation of the neurons induced by head injury mediates the degeneration of neurons through the nigrostriatal dopaminergic pathway. In addition, activation of microglia cells in striatum showed the effect of synthetic α -synuclein with neuronal inflammation in nigrostriatal dopaminergic pathway. α -Synuclein plays an important role in the pathophysiology of Parkinsonism after head injury. Therefore, identification of therapy with target α -synuclein is essential for reducing morbidity and improving patient's quality of life. There are 3 strategies to reduce the toxicity of α -synuclein: reduce aggregation, decrease synthesis, and increase α -synuclein clearance. Caspase-1 inhibition can prevent α -synuclein aggregation. In addition, it can also be achieved by immunotherapy approach. α -Synuclein clearance can be increased by upregulating the activity of ubiquitin / proteasome system.

ABSTRAK

Kata kunci :
Parkinsonism,
cedera kepala,
 α -synuclein,
terapi

Parkinsonisme atau Parkinson sekunder merupakan salah satu disabilitas gangguan motorik yang disebabkan karena cedera kepala. Berdasarkan penelitian laboratorium dan hewan coba, pada cedera kepala terjadi penurunan jumlah neuron di substansia nigra, perubahan metabolisme dopamine, dan perubahan patologi α -synuclein. Pada penyakit Parkinson akan terjadi kehilangan yang cepat pada neuron dopaminergik nigrostriatal dan akumulasi luas dari α -synuclein. Hipotesis yang saat ini muncul adalah cedera kepala terutama cedera kepala berat ketika dikombinasikan dengan mutasi gen Parkinson, memiliki hubungan yang kuat dengan kejadian Parkinson.

Interaksi antara ekspresi berlebihan dari α -synuclein dengan inflamasi neuron yang diinduksi oleh cedera kepala memediasi degenerasi neuron melalui jalur dopaminergik nigrostriatal. Selain itu, juga terjadi aktivasi sel mikroglia pada striatum yang menunjukkan efek sinergi α -synuclein dengan inflamasi neuron pada jalur dopaminergik nigrostriatal. α -Synuclein memainkan peran penting pada patofisiologi Parkinsonism pascacedera kepala. Oleh karena itu, identifikasi terapi dengan target α -synuclein sangat penting untuk mengurangi morbiditas dan meningkatkan kualitas hidup pasien. Terdapat 3 strategi untuk melawan toksisitas yang dihasilkan oleh α -synuclein yaitu dengan menurunkan agregasi, menurunkan sintesis, dan meningkatkan clearance α -synuclein. Inhibisi caspase-1 dapat mencegah agregasi α -synuclein. Selain itu dapat pula dilakukan dengan pendekatan imunoterapi. Peningkatan bersihan α -synuclein dapat dilakukan dengan meningkatkan aktivitas ubiquitin/proteasome system.

Correspondence:

Prasetyo Tri Kuncoro, email : peter_prast@yahoo.com

PENDAHULUAN

Parkinson adalah penyakit neurodegeneratif yang bersifat kronis progresif dan merupakan penyakit terbanyak kedua setelah demensia Alzheimer.¹ Parkinson dapat dibedakan menjadi Parkinson primer yang tidak diketahui penyebabnya (disebut penyakit Parkinson atau *Parkinson's disease*) dan Parkinson sekunder yang disebabkan oleh mekanisme lain, salah satunya cedera kepala. Parkinsonisme pasca cedera kepala dikaitkan dengan adanya kemungkinan mekanisme mekanik yang terjadi pada otak ketika proses cedera kepala terjadi. Berdasarkan penelitian laboratorium dan hewan coba, pada cedera kepala terjadi penurunan jumlah neuron di substansia nigra, perubahan metabolisme dopamin, dan perubahan patologi α -synuclein.²

Hipotesis yang saat ini muncul adalah cedera kepala terutama cedera kepala berat ketika dikombinasikan dengan mutasi gen Parkinson, memiliki hubungan yang kuat dengan kejadian Parkinson.³ Interaksi antara ekspresi berlebihan dari α -synuclein dengan inflamasi neuron yang diinduksi oleh cedera kepala memediasi degenerasi neuron melalui jalur dopaminergik nigrostriatal. Selain itu juga terjadi aktivasi sel mikroglia pada striatum yang menunjukkan efek sinergi α -synuclein dengan inflamasi neuron pada jalur dopaminergik nigrostriatal.⁴

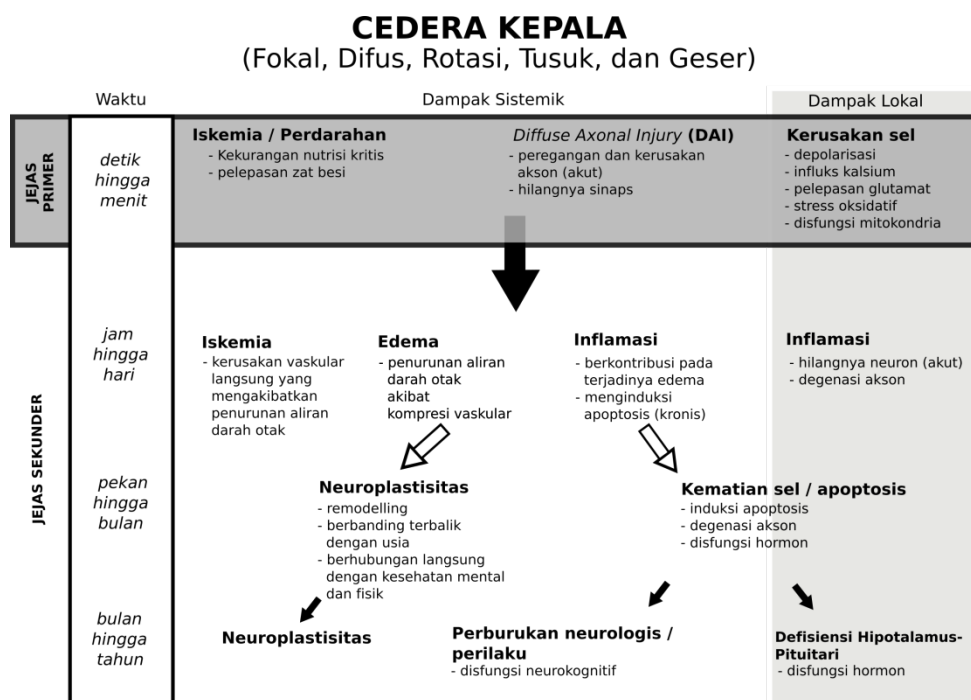
Terapi Parkinson sangat penting karena kualitas hidup pasien akan mengalami penurunan secara cepat jika terapi tidak diberikan segera setelah terdiagnosis. Patofisiologi dan perubahan patologi yang kompleks pada cedera kepala serta hubungan yang belum jelas antara cedera kepala dengan parkinsonisme

menyebabkan terapi parkinsonisme pasca cedera kepala menjadi tantangan tersendiri. α -Synuclein memainkan peran penting pada patofisiologi parkinsonisme pasca cedera kepala. Oleh karena itu, identifikasi terapi dengan target α -synuclein sangat penting untuk mengurangi morbiditas dan meningkatkan kualitas hidup pasien.⁵

α -Synuclein

α -Synuclein adalah mikroprotein pada terminal presinaps neuron sistem saraf pusat dan komponen utama badan inklusi *Lewy bodies* dan merupakan salah satu penanda parkinsonisme.⁶ α -Synuclein berperan dalam homeostasis dopamin pada membran presinaptik terminal. Dopamin disintesis di sitoplasma melalui aksi *tyrosine hydroxylase* (TH) dan *amino acid decarboxylase* (AADC). α -Synuclein berperan dalam regulasi enzim ini. Setelah disintesis, dopamin dikeluarkan ke dalam vesikel melalui *vesicular monoamine transporter 2* (VMAT2). Beberapa bukti menyatakan α -synuclein terlibat dalam regulasi fungsi vesikel sinaps dan pelepasan dopamin pada celah sinaps. Sinyal dopaminergik pada sinaps dihentikan oleh *reuptake* dopamin melalui *dopamine transporter* (DAT), dengan bantuan ion Na^+ dan Cl^- . Penelitian pada sistem struktur sel menunjukkan bahwa α -synuclein penting dalam jalur DAT di permukaan sel.⁷

Akumulasi abnormal α -synuclein akibat ketidakseimbangan produksi dan degradasinya dianggap dapat menyebabkan kondisi neurotoksik pada sel neuron dopaminergik dan keadaan ini berperan dalam patogenesis parkinsonisme.⁸



Gambar 1. Proses patologi cedera kepala¹⁰

Parkinsonisme pasca cedera kepala

Cedera kepala berhubungan dengan cedera nekrosis primer selama fase akut serta cedera sekunder pada fase kronis (gambar 1). Hal ini berhubungan dengan apoptosis, stress oksidatif, neuroinflamasi, kelainan agregasi protein, edema, dan kematian sel neuron progresif.⁹

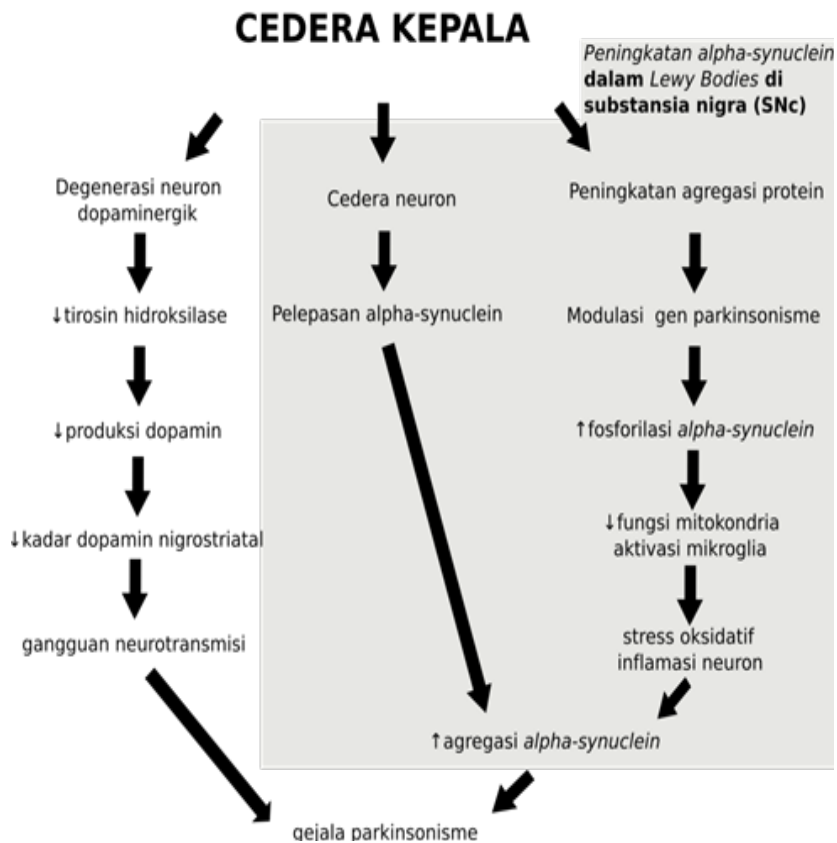
Cedera primer akut, yang disebabkan oleh kontusio membuat kerusakan struktural secara difus dan diikuti oleh respons sekunder meliputi eksitotoksisitas, iskemia, stres oksidatif, serta perubahan struktural dan kimia. Konsekuensi kronis cedera kepala sangat berhubungan dengan perkembangan neuro-inflamasi kronis, sensori motor, dan gangguan kognitif beberapa tahun setelah kejadian.¹⁰

Parkinsonisme sebenarnya jarang ditemukan pada kasus trauma kepala tunggal kecuali memang trauma tersebut menyebabkan adanya jejas penetrasi pada substansi nigra pada batang otak. Awitan munculnya gangguan diperkirakan dalam hitungan minggu dengan gejala dominan berupa rigiditas dan bradikinesia. Sementara itu, pada kasus trauma berulang, dalam hal ini dicontohkan pada kasus atlet tinju (sindrom *punch-drunk*), gangguan diperkirakan muncul karena proses akumulasi trauma pada kepala atau terkait dengan proses trauma akselerasi akibat pukulan berulang pada kepala.

Penelitian klinis menunjukkan bahwa riwayat cedera kepala yang sering terjadi pada atlet tinju meningkatkan risiko untuk terjadi parkinsonisme. Gejala parkinsonisme akan muncul beberapa tahun setelah cedera primer.¹¹

Dua mekanisme utama yang dipercaya berperan pada parkinsonisme pasca cedera kepala yaitu degenerasi progresif neuron dopaminergik dan ekspresi berlebihan serta masuknya α -synuclein dalam *Lewy bodies* di substansi nigra (SNc). Degenerasi neuron dopaminergik akan menimbulkan terjadinya penurunan bermakna dari ekspresi *tyrosin hydroxylase* (TH), keterbatasan produksi dopamin, dan menyebabkan terjadinya penurunan kadar dopamin nigrostriatal sehingga menyebabkan gangguan neurotransmisi yang akhirnya memberikan gambaran gejala parkinsonisme.¹² Kadar α -synuclein akan meningkat lima kali lipat pada cairan serebrospinal (CSS) segera setelah cedera kepala dan diikuti peningkatan sepuluh kali lipat dalam empat sampai enam hari berikutnya.¹³

Peningkatan awal α -synuclein pada CSS disebabkan karena pelepasan α -synuclein dari neuron yang cedera, perubahan transpor dan pelepasan sinaps dari sel glia yang teraktivasi, serta akumulasi dalam akson yang edema.¹⁴ Peningkatan α -synuclein disebabkan karena kerusakan mitokondria sehingga terjadi kerusakan pengaturan kalsium sitosolik, produksi radikal bebas,



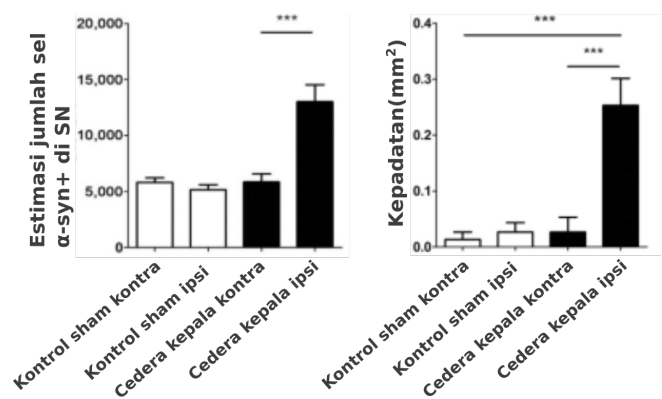
Gambar 2. Mekanisme parkinsonisme pasca cedera kepala

dan aktivasi calpain sehingga akan terjadi akumulasi α -synuclein sitotoksik. Pada cedera kepala terbukti perubahan fungsi mitokondria yang mirip dengan agregasi α -synuclein dan gejala parkinsonisme. Lebih lanjut, α -synuclein yang teroksidasi dipertimbangkan sebagai tipe yang paling agresif dan ditemukan di sitoplasma neuron pada pasien dengan cedera kepala. Proses neurodegeneratif juga harus dipertimbangkan pada proses patofisiologi karena kadar α -synuclein juga meningkat sementara pada hewan coba yang lebih tua dibandingkan dengan yang lebih muda pada cedera kepala.¹⁵

Cedera kepala dapat memodulasi gen yang mengkode pembentukan α -synuclein dengan mengaktifkan peningkatan agregasi protein. Mutasi gen α -synuclein mengakibatkan elevasi kadar α -synuclein dalam jangka panjang. Hal ini dapat meningkatkan risiko terjadinya parkinsonisme ketika terjadi peningkatan kadar α -synuclein sementara yang diinduksi cedera kepala. Mutasi pada gen *leucine-rich repeat kinase 2* (LRRK2) menyebabkan peningkatan fosforilasi α -synuclein yang dapat meningkatkan formasi filamen dan oligomer α -synuclein. Gen *Parkinson disease protein 7* (PARK7) atau *protein deglycase DJ-1* (DJ-1) berperan dalam menghambat formasi dan agregasi protein α -synuclein. Mutasi gen-gen di atas dapat mempromosikan fosforilasi α -synuclein dengan mempercepat formasi protofibril α -synuclein.

Neuron yang mengalami kerusakan setelah cedera kepala akan melepaskan α -synuclein yang secara langsung dapat merusak fungsi mitokondria dan mengaktifasi mikroglia yang akan menyebabkan inflamasi pada neuron dan stres oksidatif. Hal ini akan meningkatkan agregasi α -synuclein. Efek sinergi agregasi α -synuclein, inflamasi neuron yang persisten, dan stres oksidatif yang disebabkan cedera kepala akan menginduksi kerusakan mitokondria lebih lanjut. Mutasi gen α -synuclein bersama-sama dengan cedera kepala diyakini berhubungan dengan kejadian parkinsonisme.¹⁶

Hasil penelitian ekperimental menunjukkan bahwa proses cedera kepala kronik terkait dengan hilangnya sel dopaminergik diperantarai oleh ekspresi berlebihan dari protein α -synuclein (gambar 3). Secara imunohistokimia penelitian pada tikus ini menunjukkan adanya penurunan sel TH positif yang disertai dengan peningkatan kadar total protein α -synuclein pada SNc hewan uji (ditemukan dengan awitan 60 hari pasca trauma kepala). Selain itu, ditemukan pula peningkatan reaksi inflamasi yang dibuktikan dengan terjadinya proses infiltrasi sel antigen aktif *major histocompatibility complex class II* (MHCII) tidak hanya pada substansia nigra *pars compacta*, tetapi juga meluas hingga *cerebral pedunculus* (CP).⁴



Gambar 3. Estimasi jumlah dan densitas α -synuclein pada cedera kepala⁴

Keterangan: α -syn = α -synuclein, SN: substantia nigra

Cedera kepala dapat menginisiasi dan memperburuk degenerasi neuron dopaminergik yang telah terpapar ekspresi berlebihan α -synuclein.⁴ Lebih lanjut, cedera kepala dapat memicu gejala parkinsonisme melalui beberapa mekanisme kematian sel yang berhubungan dengan *direct α -synuclein-mediated toxicity*. Mekanisme ini meliputi kerusakan sawar darah otak diikuti dengan *peningkatan immune-inflammatory cells*, *sitokin pro-inflamasi*, dan aktivasi glial. Inflamasi sistemik dan stres oksidatif yang diinduksi oleh cedera kepala dan parkinsonisme, bersama dengan mutasi gen yang berhubungan dengan parkinsonisme, dapat mempercepat proses patologi pada parkinsonisme.^{16,17}

Proses akumulasi α -synuclein menimbulkan kondisi stress oksidatif. Hal ini akan membahayakan integritas neuron sehingga mempercepat degenerasi neuron. Sumber peningkatan stress oksidatif ini melibatkan disfungsi mitokondria, peningkatan metabolisme dopamin yang menghasilkan hidrogen peroksida dan *reactive oxygen species* (ROS) lain dalam jumlah besar, peningkatan besi reaktif, serta gangguan jalur pertahanan antioksidan.¹⁸

Peran α -Synuclein pada terapi parkinsonisme pasca cedera kepala

Pemeriksaan klinis adakalanya tidak mampu menegakkan diagnosis parkinsonisme secara tepat, terutama pada fase-fase awal penyakit ketika gejala klinisnya masih belum terlalu jelas. Oleh karena itu, telah banyak ahli yang memikirkan perlunya pemeriksaan terhadap penanda yang dapat dipakai untuk mendeteksi penyakit ini yang memungkinkan untuk membantu menegakkan diagnosis sedini mungkin.¹⁹ Dalam menegakkan diagnosis parkinsonisme, pemeriksaan klinis masih merupakan pilihan utama yang dipakai oleh para klinisi.²⁰ Pemeriksaan penunjang dapat membantu menyingkirkan diagnosis banding. *Magnetic*

resonance imaging (MRI) dapat digunakan untuk mengidentifikasi lesi struktural yang dapat menyebabkan atau berkontribusi pada parkinsonisme serta dapat dipertimbangkan dalam membedakan antara *Parkinson's Disease* dengan jenis parkinsonisme lain. *Single-photon emission computed tomography* (SPECT) dapat digunakan untuk membedakan antara parkinsonisme degeneratif dan nondegeneratif.²¹

Terapi parkinsonisme yang saat ini digunakan adalah pemberian levodopa yang efektif pada fase awal penyakit. Pada fase lanjut, levodopa menjadi kurang efektif dan menyebabkan efek samping seperti munculnya diskinesia. Hal ini disebabkan karena pada saat awal penyakit, kadar levodopa plasma masih berada dalam rentang terapeutik, tetapi di bawah ambang diskinesia. Seiring dengan progresivitas penyakit, fluktuasi kadar levodopa plasma menjadi tidak teratur sehingga sesekali waktu kadar levodopa plasma melewati ambang diskinesia.²² Pendekatan terapi yang lain seperti *deep brain stimulation* (DBS) digunakan pada pasien fase lanjut, tetapi terapi ini hanya diberikan sebagai terapi untuk mengurangi gejala.⁶

Munculnya antibodi reaktif α -synuclein pada serum pasien parkinsonisme mengindikasikan bahwa α -synuclein memainkan peran penting pada patogenesis parkinsonisme. α -Synuclein merupakan penanda khusus pada parkinsonisme dan berpotensi dapat diaplikasikan pada diagnosis dan terapi parkinsonisme.²³

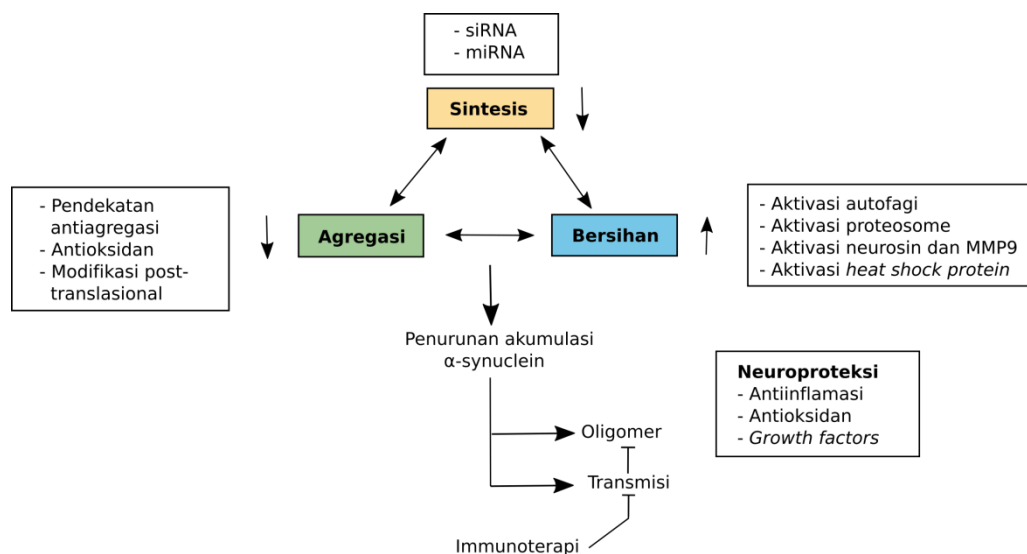
Pada penelitian hewan coba dengan cedera kepala didapatkan informasi mengenai bagaimana mekanisme mekanik dan seluler kerusakan sel pada sistem saraf pusat. Penemuan ini memberikan kesempatan dalam terapi dan patofisiologi yang lebih baik. Sayangnya, banyak penelitian mengenai neuroprotektan pada cedera kepala belum berhasil secara klinis. Beberapa alasannya

adalah mekanisme cedera kepala yang begitu kompleks, toksisitas dan efek samping obat, serta evaluasi preklinis yang belum sempurna.²⁴

Strategi terapi sering mengalami kesulitan untuk dievaluasi karena kompleksnya mekanisme cedera kepala dan bervariasinya presentasi populasi pasien dengan cedera kepala. Farmakoterapi dengan target α -synuclein pada parkinsonisme pasca cedera kepala secara teori memiliki banyak manfaat. Namun demikian, masih belum jelas aspek patologi cedera kepala mana yang menjadi target terapi α -synuclein dan kapan waktu yang tepat untuk diberikan terapi dengan hasil yang terbaik.²⁵

Terdapat 3 cara untuk melawan toksistas yang dihasilkan oleh α -synuclein yaitu dengan menurunkan agregasi α -synuclein, menurunkan sintesis, dan meningkatkan *clearance* (gambar 3). Keadaan protein yang seimbang mempunyai peran penting dalam homeostasis sistem saraf.²⁶

Agregasi α -synuclein saat ini dipertimbangkan sebagai patologi mayor pada proses parkinsonisme dan terdapat beberapa titik yang dapat menjadi sasaran pencegahan toksisitas α -synuclein. Telah dilakukan beberapa penelitian neuroprotektor, baik dengan imunoterapi pasif (antibodi untuk melawan protein) maupun aktif (vaksinasi dengan protein rantai panjang atau peptida pendek) pada tikus dengan Parkinson. Meskipun begitu, beberapa pertanyaan masih belum terjawab. Pertama, sebagian besar penelitian menggunakan tikus transgenik. Mayoritas α -synuclein pada tikus terdapat di membran sel darah merah, sedangkan pada manusia, ekspresi α -synuclein terbatas pada jaringan otak. Sangat penting untuk menginvestigasi bagaimana antibodi bereaksi dengan α -synuclein dan dapat mencapai jaringan otak pada kadar



Gambar 3. Strategi melawan toksistas α -synuclein.²⁵

yang cukup. Kedua, α -synuclein merupakan protein sitosolik yang terdapat di dalam neuron. Bagaimana antibodi dapat dikenali sebagai protein intraseluler dan mempromosikan degradasi intraseluler masih belum diketahui, tetapi strategi ini kemungkinan dapat menghentikan propagasi α -synuclein.²⁷

Penelitian laboratorium berhasil mengidentifikasi molekul kecil yang merupakan obat berisi komponen fenilsulfonamid yang memiliki kemampuan berikatan dengan α -synuclein monomerik. Hasilnya, molekul ini dapat menyelamatkan vesikel yang dirusak oleh α -synuclein yang menyebabkan hilangnya neuron dopaminergik. Penemuan ini menggambarkan bahwa perubahan properti α -synuclein dapat berpotensi sebagai target terapi untuk mengobati Parkinson.²⁸

Pemulihan dapat ditingkatkan dengan mengurangi penurunan kehilangan neuron. Obat-obatan yang menghambat apoptosis, menghalangi *glutamate-induced excitotoxicity*, atau mengurangi stres oksidatif dapat mengurangi penurunan kehilangan neuron. Sayangnya, observasi terhadap efek neuroprotektan pada cedera kepala di laboratorium tidak selalu menunjukkan hasil yang baik dalam uji klinik. Kegagalan ini menimbulkan pertanyaan mengenai apa yang terjadi pada cedera kepala merupakan hal yang krusial.³⁰

Banyak mediator yang berpartisipasi pada neurotoksisitas yang menginduksi α -synuclein. Sebagai contoh, *protease caspase-1* yang bersifat inflamatif yang dimediasi oleh domain C terminal berperan pada mekanisme agregasi α -synuclein. Menariknya, penghambat *caspase-1* dapat memberikan efek neuroprotektif pada parkinsonisme dengan mengurangi pembelahan α -synuclein sehingga menghambat agregasi. Pencegahan agregasi dapat juga dicapai dengan pasif maupun aktif dengan pendekatan imunoterapi, seperti dengan terapi gen atau imunoterapi protein aktif. Saat ini terdapat pada hewan coba transgenik dengan parkinsonisme yang sudah mencapai fase investigasi klinis.³⁰

Terdapat dua sistem degenerasi mayor yaitu autofagi dan *ubiquitin/proteasome system* (UPS). *Ubiquitin/proteasome system* bertanggung-jawab terhadap degradasi protein. Studi pada sistem ini, mengindikasikan penurunan regulasi UPS dapat berkontribusi pada patogenesis parkinsonisme. Pada penyakit neurodegeneratif, proses penuaan merupakan faktor risiko yang signifikan pada perkembangan penyakit dan berhubungan dengan berkurangnya UPS secara progresif dan akumulasi protein yang teroksidasi. Fakta ini membuktikan bahwa target terapi dengan meningkatkan *clearance* α -synuclein efisien sebagai terapi parkinsonisme.³¹

Saat ini sedang diteliti pada percobaan fase I obat berupa ligand α -synuclein ELN484228, suatu modulator α -synuclein dengan aktivitas biologis di tingkat selular yang dapat berikatan dengan protein α -synuclein untuk mengurangi toksisitasnya. Penelitian ini sangat penting dalam perkembangan terapi yang dapat menghambat dan menghentikan progresivitas parkinsonisme. Obat ini berisi komponen yang akan mencegah ikatan α -synuclein dan memblokir akumulasinya. Selain itu, antibodi antagonis α -synuclein juga sedang dikembangkan.²⁸ Masih banyak pertanyaan mengenai penggunaan antibodi. Pertanyaan paling fundamental adalah bagaimana antibodi dapat mencapai jaringan otak pada kadar yang cukup dan bagaimana antibodi dapat diterima oleh protein intrasel target.³²

RINGKASAN

α -Synuclein adalah komponen mayor *Lewy bodies* yang merupakan penanda khusus pada parkinsonisme. Protein ini berperan dalam biosintesis dopamin, plastisitas sinaps, pengangkutan dopamin ke dalam vesikel, dan memainkan peran dalam menjaga deposit cadangan produk dopamin di dalam vesikel. Interaksi antara ekspresi berlebihan dari α -synuclein dengan inflamasi neuron yang diinduksi oleh cedera kepala dapat memediasi degenerasi neuron melalui jalur dopaminergik nigrostriatal.

Pemeriksaan klinis adakalanya tidak mampu menegakkan diagnosis parkinsonisme terutama pada fase awal penyakit, padahal terapi parkinsonisme sangat penting karena kualitas hidup pasien akan mengalami penurunan secara cepat jika terapi tidak diberikan segera setelah terdiagnosis. Oleh karena itu, perlu pemeriksaan terhadap penanda untuk mendeteksi penyakit ini dan membantu menegakkan diagnosis sedini mungkin. Penanda yang banyak dikaitkan dengan penyakit parkinsonisme adalah α -synuclein. Terdapat 3 cara untuk melawan toksisitas yang dihasilkan oleh α -synuclein yaitu dengan menurunkan agregasi, menurunkan sintesis, dan meningkatkan *clearance* α -synuclein. Penelitian lebih lanjut harus dilakukan. Hal yang paling fundamental adalah bagaimana antibodi dapat mencapai jaringan otak dengan kadar yang cukup dan bagaimana antibodi dapat diterima oleh protein intrasel target.

DAFTAR PUSTAKA

1. Fang F, Chen H, Feldman AL, Kamel F, Ye W, Wirdefeldt K. Head injury and Parkinson's disease: a population-based study. *Movement Disorder*. 2012;27(13):1632–1635.
2. Mullin S, Schapira AH. Pathogenic mechanisms of neurodegeneration in Parkinson disease. *Neurologic Clinics*. 2015;33(1):1-17.

3. Hutson CB, Lazo CR, Mortazavi F, Giza CC, Hovda D, Chesselet MF. Traumatic brain injury in adult rats causes progressive nigrostriatal dopaminergic cell loss and enhanced vulnerability to the pesticide paraquat. *Journal of Neurotrauma*. 2011;28(9):1783-1801.
4. Acosta SA, Tajiri N, de la Pena I, Bastawrous M, Sanberg PR, Kaneko Y, *et al*. Alpha-synuclein as a pathological link between chronic traumatic brain injury and Parkinson's disease. *Journal of Cellular Physiology*. 2015;230(5):1024-1032.
5. Lee PC, Bordelon Y, Bronstein J, Ritz B. Traumatic brain injury, paraquat exposure, and their relationship to Parkinson disease. *Neurology*. 2012; 79(20):2061-2066.
6. Dehay B, Bourdenx M, Gorry P, Przedborski S, Vila M, Hunot S, *et al*. Targeting α -synuclein for treatment of Parkinson's disease: mechanistic and therapeutic considerations. *The Lancet Neurology*. 2015;14(8):855-866.
7. Nemani VM, Lu W, Berge V, Nakamura K, Onoa B, Lee MK, *et al*. Increased expression of α -synuclein reduces neurotransmitter release by inhibiting synaptic vesicle re-clustering after endocytosis. *Neuron*. 2010;65(1):66-79.
8. Goedert M, Spillantini MG, Del Tredici K, Braak H. 100 years of Lewy pathology. *Nature Reviews Neurology*. 2013;9(1):13-24.
9. Smith C. The long-term consequences of microglial activation following acute traumatic brain injury. *Neuropathology and Applied Neurobiology*. 2013;39(1):35-44.
10. Chauhan NB. Chronic neurodegenerative consequences of traumatic brain injury. *Restorative Neurology and Neuroscience*. 2014;32(2):337-365.
11. Oh JJ. *Movement disorders in brain injury*. Los Angeles: The Neurology Center of Southern California; 2013.
12. Wan OW, Chung KK. The role of alpha-synuclein oligomerization and aggregation in cellular and animal models of Parkinson's disease. *PLoS One*. 2012;7(6):e38545.
13. Su E, Bell MJ, Wisniewski SR, Adelson PD, Janesko-Feldman KL, Salonia R, *et al*. Alpha-synuclein levels are elevated in cerebrospinal fluid following traumatic brain injury in infants and children: the effect of therapeutic hypothermia. *Developmental Neuroscience*. 2010;32(5-6):385-395.
14. Uryu K, Chen XH, Martinez D, Browne KD, Johnson VE, Graham DI, *et al*. Multiple proteins implicated in neurodegenerative diseases accumulate in axons after brain trauma in humans. *Experimental Neurology*. 2007;208(2):185-192.
15. Goldman SM, Tanner CM, Oakes D, Bhudhikanok GS, Gupta A, Langston JW. Head injury and Parkinson's disease risk in twins. *Annals of Neurology*. 2006;60(1):65-72.
16. Shahaduzzaman M, Acosta S, Bickford PC, Borlongan CV. α -Synuclein is a pathological link and therapeutic target for Parkinson's disease and traumatic brain injury. *Medical Hypotheses*. 2013;81(4):675-680.
17. Israelsson C, Bengtsson H, Kylberg A. Distinct cellular patterns of upregulated chemokine expression supporting a prominent inflammatory role in traumatic brain injury. *Journal of Neurotrauma*. 2008;25(8):959-974.
18. Prins M, Greco T, Alexander D, Giza CC. The pathophysiology of traumatic brain injury at a glance. *Disease Models and Mechanisms*. 2013;6(6):1307-1315.
19. Lolekha P, Phanthumchinda K, Bhidayasiri R. Prevalence and risk factors of Parkinson's disease in retired Thai traditional boxers. *Movement Disorders*. 2010;25(12):1895-1901.
20. Lokkegaard A, Werdelin LM, Friberg L. Clinical impact of diagnostic SPECT investigations with a dopamine re-uptake ligand. *European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging*. 2002;29(12):1623-1629.
21. Pagano G, Niccolini F, Politis M. Imaging in Parkinson's disease. *Clinical Medicine*. 2016;16(4):371-375.
22. Thanvi BR, Lo TC. Long term motor complications of levodopa: clinical features, mechanisms, and management strategies. *Postgraduate Medical Journal*. 2004;80(946):452-458.
23. Ulusoy A, Di Monte DA. α -Synuclein elevation in human neurodegenerative diseases: Experimental, pathogenetic, and therapeutic implications. *Molecular Neurobiology*. 2013;47(2):484-494.
24. Timaru-Kast R, Luh C, Gotthardt P, Huang C, Schafer MK, Engelhard K. Influence of age on brain edema formation, secondary brain damage and inflammatory response after brain trauma in mice. *PLoS One*. 2012;7(8):e43829.
25. Blesa J, Phani S, Jackson-Lewis V, Przedborski S. Classic and new animal models of Parkinson's disease. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. 2012;2012:1-10.
26. Rivero R, Madero P, Fernandez B, Hilfiker S. Targeting the autophagy/ lysosomal degradation pathway in Parkinson's disease. *Current Neuropharmacology*. 2016;14(3):238-249.
27. Tran HT, Chung CH, Iba M, Zhang B, Trojanowski JQ, Luk KC, *et al*. α -Synuclein immunotherapy blocks uptake and templated propagation of misfolded α -synuclein and neurodegeneration. *Cell Reports*. 2014;7(6):2054-2065.
28. Toth G, Gardai SJ, Zago W, Bertoncini CW, Cremades N, Roy SL, *et al*. Targeting the intrinsically disordered structural ensemble of α -synuclein by small molecules as a potential therapeutic strategy for Parkinson's disease. *PLoS ONE*. 2014;9(2):e87133.
29. Bezard E, Yue Z, Kirik D, Spillantini MG. Animal models of Parkinson's disease: limits and relevance to neuroprotection studies. *Movement Disorders*. 2013;28(1):61-70.
30. Games D, Valera E, Spencer B, Rockenstein E, Mante M, Adame A, *et al*. Reducing C-terminal truncated alpha-synuclein by immunotherapy attenuates neurodegeneration and propagation in Parkinson's disease-like models. *Journal of Neuroscience*. 2014;34(28): 9441-9454.
31. Ebrahimi-Fakhari D, Cantuti-Castelvetri I, Fan Z, Rockenstein E, Masliah E, Hyman BT, *et al*. Distinct roles in vivo for the ubiquitin-proteasome system and the autophagy-lysosomal pathway in the degradation of α -synuclein. *The Journal of Neuroscience*. 2011; 31(41):14508-14520.
32. Reish HEA, Standaert DG. Role of α -synuclein in inducing innate and adaptive immunity in Parkinson disease. *Journal of Parkinson's Disease*. 2015; 5(1):1-19.