

Potensi Sel Perivascular Perisit Sebagai Stem Cell di Otak

Anggraeni Janar Wulan^{1,2}, Legiran^{3,4}, Nanang Wiyono⁵

1. Mahasiswa PS S3 Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya
2. Staff pengajar Bagian Anatomi, Histologi, PA Fakultas Kedokteran Universitas Lampung
3. Staff pengajar S3 Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya
4. Staff pengajar Bagian Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya
5. Staff pengajar Bagian Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret

Abstrak

Sel perisit (PCs) merupakan sel utama penyusun unit neurovascular (NVU) pada otak yang tertanam didalam membran basalis kapiler sekaligus mengelilingi lapisan endotel pada sisi dalamnya. Sel perisit ditemukan di kapiler, akhiran arteriole, dan permulaan venulae baik pada otak maupun kapiler organ lain. Secara umum, sel perisit memiliki 3 karakteristik yaitu sebagai sel punca atau stem cell, sel kontraktil, dan sel parakrin. Sel perisit memiliki beberapa marker yang menunjukkan fungsinya sebagai *mesenchymal stem cells* (MSc) yaitu CD44, CD73, CD90, dan CD105. Pada otak, PCs tidak hanya mampu berdiferensiasi menjadi beberapa jenis sel yang secara embriologi berasal dari mesoderm namun mampu berdiferensiasi menjadi jaringan dari ectoderm seperti neuron. Kemampuan diferensiasi PCs dipengaruhi oleh marker dan faktor eksternal yang bekerja. Salah satu faktor tersebut adalah kondisi iskemia maupun hipoksia, baik lingkungan yang berada pada invivo maupun invitro. Jumlah PCs yang akan mengalami diferensiasi dipengaruhi oleh berat ringannya iskemia. Kondisi iskemia memacu diferensiasi PCs menjadi sel neuron, sel glia (mikroglia, astrosit, oligodendroglia) dan juga sel pada NVU atau pada *blood brain barrier* (BBB). Diferensiasi secara in vitro akan didominasi oleh hasil berupa glial cell. Infiltrasi PCs yang dihasilkan dalam kondisi revaskularisasi paska stroke mencapai puncaknya pada hari ke-7 paska stroke dan berakhir pada hari ke-14. Kemampuan sel perisit untuk berdiferensiasi menjadi berbagai macam tipe sel disebabkan karena kemampuannya untuk menghasilkan faktor neurotropik seperti *glial cell line-derived neurotrophic factor* (GDNF), *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF), *nerve growth factor* (NGF) dan juga *neurotrophin-3* (NT-3). Jadi PCs berperan penting dalam proses perbaikan system saraf melalui stimulasi proses neurogenesis dan vaskulogenesis pada kasus iskemia seperti stroke dan *transient ischemic brain injury*

Kata Kunci: hipoksia, iskemia, neurovascular unit, sel perisit, stem cell

Potential Perivascular Pericyte Cells As Stem Cells In The Brain

Abstract

Pericyte cells (PCs) are the main cells that make up the neurovascular unit (NVU) in the brain which are embedded in the visualization basement membrane and surround the endothelial layer on the inside. Pericyte cells are found in the vitreous, endings of arterioles, and beginnings of venules in both the brain and other organs. In general, pericyte cells have 3 characteristics, namely stem cells, contractile cells, and paracrine cells. Pericyte cells have several markers that indicate their function as mesenchymal stem cells (MSc), namely CD44, CD73, CD90, and CD105. In the brain, PC is not only able to differentiate into several types of cells that embryologically originate from the mesoderm but is also able to differentiate into tissue from the ectoderm such as neurons. Differences in PC capabilities are influenced by markers and external factors at work. One of these factors is ischemic or hypoxic conditions, both in vivo and in vitro. The number of PCs that will undergo differentiation is influenced by the severity of ischemia. Ischemic conditions stimulate PC differentiation into neuron cells, glial cells (microglia, astrocytes, oligodendroglia) and also cells in the NVU or blood brain barrier (BBB). Differentiation in vitro will be dominated by the results in the form of glial cells. PCs infiltration resulting from post-stroke revascularization reached its peak on day 7 after stroke and ended on day 14. The ability of pericyte cells to differentiate into various cell types is due to their ability to produce neurotrophic factors such as glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF), brain-derived neurotrophic factor (BDNF), Nerve Growth Factor (NGF) and also neurotrophin-3 (NT-3). So PC plays an important role in the process of repairing the nervous system through stimulating the processes of neurogenesis and vasculogenesis in cases of ischemia such as stroke and transient ischemic brain injury.

Keywords: hypoxia, ischemia, neurovascular unit, pericyte cells, stem cells

Korespondensi: dr Anggraeni Janar Wulan, M.Sc, Alamat Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, hp 08122517435, email ajwulan@gmail.com

Pendahuluan

Stem cell atau biasa disebut sebagai sel punca merupakan sel tidak spesifik (*unspecialized cells*) yang berperan sebagai sel induk. Sel punca memiliki karakteristik yang utama, yaitu mampu memperbanyak diri dan berdiferensiasi menjadi tipe sel yang spesifik di dalam jaringan. Kemampuan ini menyebabkan sel punca dapat digunakan untuk mengganti sel yang mengalami kerusakan.¹

Berdasarkan sumber isolasi dan fungsinya, sel punca dibedakan menjadi 4 jenis sel, yaitu sel punca dari embrio (*embryonic stem cell/ ESCs*), sel punca fetus (*fetal stem cell*), sel punca dewasa (*adult stem cell*), dan sel punca pluripoten yang diinduksi (*induced pluripotent stem cells/iPSc*). Jumlah jenis sel yang dihasilkan dari sel punca menjadi dasar pembedaan sel tersebut menjadi sel punca pluripotent, multipotent, oligopotent dan unipotent. Jenis sel punca ESCs dan iPSc bersifat pluripotent, namun ESCs berasal dari inner cell mass pra-implantasi embrio sedangkan iPSCs berasal dari lapisan epiblast embrio.¹

Sel Perisit berhasil diidentifikasi pertama kali tahun 1871 oleh seorang ahli bernama Eberth. Tahun 1873, ilmuwan Benjamin Rouget dari Perancis menunjukkan bahwa sel perisit banyak ditemukan mengelilingi sisi luar pembuluh darah kecil atau kapiler. Sel ini ditemukan pada struktur kapiler yang lurus maupun yang bercabang. Oleh karena itu sel perisit lebih dikenal dengan istilah sel Rouget.^{2,3} (10,11). Ilmuwan lain bernama Zimmermann (1923) mengidentifikasi sel Rouget ini sebagai sel perisit karena keberadaannya yang terletak pada sisi berdekatan dengan sel endotel pembuluh darah.³

Publikasi mengenai sel perisit dengan berbagai kajiannya kembali meningkat pada 15 tahun terakhir. Publikasi yang dilakukan, hampir seperempatnya atau sekitar 25% adalah publikasi sel perisit yang ditemukan pada struktur otak.² Di dalam pembuluh darah jaringan saraf seperti otak, sel perisit memiliki kepadatan yang sangat tinggi. Hal ini disebabkan karena di dalam otak, sel perisit bersama dengan lapisan endotel dan sel

astrosit akan membentuk sawar darah-otak atau *blood brain barrier* (BBB)

Sel perisit merupakan salah satu jenis *mesenchymal stem cell* (MSC). Sel punca mesenkimal merupakan sel punca multipotensi yang dapat berdiferensiasi menjadi beberapa jenis sel yang secara embriologi berasal dari mesoderm atau mesenkim.^{4,5} Oleh karena kemiripan sifat tersebut, sel perisit mampu berdiferensiasi menjadi osteoblast, kondrosit, miosit, kardiomiosit, sel tendo, dan juga sel adiposa.⁵ Disamping mampu berdiferensiasi menjadi sel yang berasal dari lapisan mesoderm, sel perisit mampu berdiferensiasi menjadi sel yang berasal dari ectoderm seperti neuron. Kemampuan sel perisit sebagai sel punca erat kaitannya dengan kemampuannya untuk memperbaiki pembuluh darah dan meningkatkan proses angiogenesis.⁶

Oleh karena ini, peneliti tertarik untuk membuat sebuah tulisan mengenai potensi sel perisit sebagai sel punca atau stem sel pada otak.

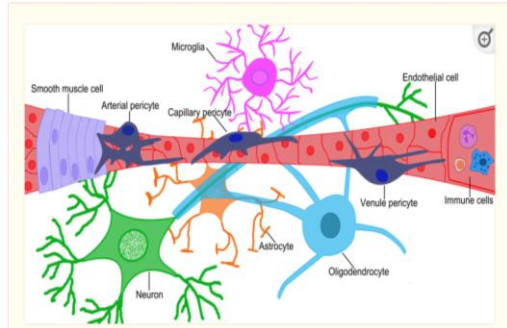
Isi

Letak Sel perisit dalam Unit Neurovaskular

Sel perisit merupakan sel utama penyusun unit neurovascular atau NVU. Unit neurovaskular merupakan sebuah kompleks struktur fungsional yang menghubungkan struktur mikrovaskular dengan parenkim otak, dimana sel perisit berfungsi sebagai sensor kimiawi. Unit neurovascular memungkinkan terjadinya transport nutrisi, gas, bahkan bahan-bahan toksik dari peredaran darah menuju kedalam parenkim otak. Unit neurovascular dibedakan menjadi unit neuro dan vascular. Unit vaskularnya tersusun atas sel perisit, sel endotel, dan membran basalis. Sel perisit sendiri tertanam didalam membran basalis kapiler sekaligus mengelilingi lapisan endotel yang berada pada sisi dalamnya. Keberadaan sel perisit memungkinkan adanya komunikasi antara unit vascular dengan unit neuron. Sedangkan unit neuron tersusun atas neuron dan neuroglia seperti astrosit.⁶

Sel perisit memiliki gambaran morfologi yang unik dan khas, ditandai dengan badan sel yang berprotusio.^{6,7} Selain ditemukan pada kapiler, sel ini juga ditemukan pada akhiran

arteriole dan juga bagian permulaan venulae yang berhubungan dengan kapiler. Keberadaan sel ini jarang ditemukan pada kapiler pembuluh limfatik.⁸



Gambar 1. Unit NVU atau Neurovaskular⁹

Marker Sel Perisit

Keberadaan sel perisit dapat diidentifikasi dari berbagai marker yang menandainya sebagai salah satu sel otot polos pada dinding pembuluh darah. Marker penanda yang pertama kali berhasil diidentifikasi adalah *platelet-derived growth factor receptor* β (PDGFR β) dan NG2 (*Chondroitin Sulfate Proteoglycan*).⁴ Dalam perkembangannya, sel perisit dapat ditandai dengan adanya marker lain antara lain : Desmin (Des), Nestin (Nes), 4), CD13 (alanyl membrane aminopeptidase), CD146, α SMA (*alpha-smooth muscle actin*) dan Neuroglial antigen 2 (NG2). Marker lain seperti FOXF2, Vitronectin (VTN), FOXC1, *Interferon-induced transmembrane protein 1* (Ifitm), Anpep dapat digunakan untuk membedakan perisit yang berada kapiler otak maupun bagian tubuh lain.^{4,10} Sel perisit memiliki beberapa marker yang menunjukkan fungsinya sebagai *mesenchymal stem cells* seperti CD44, CD73, CD90, dan CD105.¹⁰

Namun belum ditemukan satu markerpun yang spesifik untuk identifikasi sel perisit . Sehingga untuk mengidentifikasi sel perisit harus mengandalkan identifikasi morfologi dan kombinasi dari 2 atau lebih marker dari sel perisit.^{8,11}

Peran Sel Perisit di dalam Otak

Sel perisit memiliki berbagai fungsi fisiologis yang penting untuk menjaga

keberlangsungan hidup jaringan otak. Fungsi tersebut dipengaruhi oleh posisi atau letak sel perisit pada kapiler. Secara umum, sel perisit memiliki 3 karakteristik yaitu sebagai sel punca atau stem cell, sel kontraktil, dan sel parakrin.⁸ Beberapa fungsi sel perisit yang penting yang didasari oleh karakteristik nya antara lain menstabilkan *blood brain barrier*, membantu meregulasi beberapa fungsi fisiologis seperti aliran darah otak (ADO) atau *cerebral blood flow* (CBF), remodelling dan stabilisasi struktur vascular pada proses angiogenesis, permeabilitas *blood brain barrier*, dan berperan dalam proses imunologis.^{6,7}

Kemampuan sel perisit untuk meregulasi ADO atau CBF yang memadai disebabkan karena adanya protein kontraktil pada sel tersebut. Kemampuan ini juga didukung oleh posisi sel perisit yang sebagian besar berada pada percabangan kapiler. Posisi ini sangat tepat untuk membantu pengaturan aliran darah dalam vascular. Sel perisit memiliki protein kontraktil seperti *alpha-smooth muscle actin* (α -SMA), tropomiosin, dan miosin. Kandungan α -SMA yang paling tinggi ditemukan pada sel perisit yang menempati akhiran arteriol. Adanya protein ini memungkinkan sel perisit untuk mengalami kontraksi ataupun relaksasi. Kontraksi relaksasi dari sel perisit akan menghasilkan perubahan diameter kapiler hingga mencapai 20%. Perubahan kecil diameter vascular akan menghasilkan perubahan besar dalam kecepatan aliran darah. Perubahan diameter sebesar 4- μ m akan meningkatkan kecepatan aliran darah hingga 2x lebih besar. Keberadaan sel perisit di dalam NVU akan membantu mekanisme *coupling* unit tersebut untuk menjamin CBF yang memadai terhadap perubahan metabolisme di dalam otak.^{6,7}

Sel perisit juga membantu perkembangan sel-sel penyusun vascular khususnya pada *blood brain barrier*. Sel perisit akan bermigrasi menuju dinding kapiler dan membantu menstabilkan dindingnya. Mekanisme ini diregulasi oleh beberapa factor pertumbuhan seperti angiopoietin 1, *transforming growth factor beta* (TGF- β) dan *platelet-derived growth factor*- BB (PDGF-BB). Sel perisit akan meregulasi siklus sel pada

endotel dan membantu pembentukan membran basalis pada kapiler. Selain pada kapiler, sel perisit akan memproduksi faktor angiogenesis seperti *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dan *neurogenic locus notch homolog protein* (NOTCH) 3 yang akan menstimulasi proses angiogenesis pada sistem saraf pusat.⁶

Kemampuan sel perisit dalam menjaga permeabilitas *blood brain barrier* disebabkan karena sel ini mampu melepaskan faktor signaling yang akan menentukan ukuran maupun jumlah dari *tight junctions* pada sel endotel serta mengarahkan polarisasi *endfeet* sel astrosit. Sel perisit juga mampu meregulasi pergerakan senyawa atau molekul dari aliran darah pada system vascular dengan parenkim otak.⁶

Proses inflamasi pada system saraf juga melibatkan keberadaan sel perisit. Sel perisit mengekspresikan beberapa marker sebagai penanda makrofag seperti reseptor komplemen CR3, CD4, MHC kelas I dan II, serta ED-2. Sel perisit mampu berperan sebagai makrofag yang akan mempresentasikan antigen. Sel perisit mampu melakukan aktifitas pinositosis dan fagositosis.^{6,12} Paparan kepada sitokin pro inflamasi seperti interleukin-1 beta (IL-1b) dan Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF-a) akan memacu pelepasan molekul inflamasi dan matrix metalloprotease 9 (MMP9). Hal ini akan diikuti dengan rusaknya permeabilitas BBB.⁶

Peran Sel Perisit sebagai Stem Sel

Sel perisit berasal dari dua jenis sel pada masa embrio, yaitu sel mesoderm dan neural crest. Sel perisit yang berasal dari mesoderm akan banyak menempati struktur mikrovaskular pada batang otak, medulla spinalis dan mid brain sedangkan yang berasal dari *neural crest* (NC) akan banyak menempati otak bagian depan atau forebrain.^{4,8}

Differensiasi sel perisit dipengaruhi oleh marker yang dimilikinya dan juga faktor eksternal yang bekerja. Kondisi eksternal tersebut antara lain hipoksia dan iskemia. Pada otak, sel perisit mampu berdifferensiasi menjadi sel neuron dan sel penyusun struktur

vascular.¹³ Sel perisit dari kapiler otak dengan marker Nestin (+) NG2(+) dan aSMA(+) mampu berdifferensiasi menjadi sel neuron dan sel glia dibawah regulasi *basic fibroblast growth factor* (bFGF).⁸ Differensiasi sel perisit menjadi sel otot polos terjadi dengan bantuan factor Notch 3 and *transforming growth factor* (TGF) – β receptor.

Kondisi iskemia dan hipoksia pada manusia dan hewan akan memacu kapasitas sel perisit sebagai sel punca atau *Inducted Punca Sel* (IPCs). Sel ini dalam keadaan iskemia seperti pada stroke atau kondisi lain akan terpacu untuk berdifferensiasi menjadi sel neuron, sel glia, dan juga sel pada UNV atau pada BBB. Jadi sel perisit terlibat dalam proses neurogenesis dan vaskulogenesis.^{13,14} Sel Perisit mampu berdifferensiasi menjadi beberapa jenis sel glia seperti mikroglia, astrosit, dan juga oligodendroglia.⁹ Kemampuan sel perisit berdifferensiasi menjadi mikroglia akan membantu meregulasi fungsi imunitas dan respon inflamasi paska stroke.¹⁴ Selain pada stroke, kemampuan sel perisit ini didapatkan juga pada kasus *transient ischemic brain injury*.⁹ Differensiasi sel perisit yang diambil dari jaringan iskemia dapat dilakukan secara in vitro maupun invivo. Namun, differensiasi secara in vitro akan didominasi oleh hasil berupa glial cell.^{15,16}

Jumlah sel perisit yang akan berdifferensiasi dipengaruhi oleh berat ringannya iskemia yang terjadi. Pada kondisi iskemia yang letal menyebabkan aktivasi sejumlah besar sel perisit untuk berdifferensiasi. Namun kondisi iskemia yang non letal tetap akan memacu sel perisit untuk berdifferensiasi.¹⁷ Kondisi hipoksia juga merupakan kondisi yang tepat bagi sel lain seperti sel adiposa dan bone marrow progenitor cells untuk mengalami differensiasi.⁹

Kemampuan sel perisit untuk berdifferensiasi menjadi berbagai macam tipe sel disebabkan karena kemampuannya untuk menghasilkan faktor neurotropik seperti *glial cell line-derived neurotrophic factor* (GDNF), *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF), *nerve growth factor* (NGF) dan juga *neurotrophin-3* (NT-3). Faktor neurotropik

tersebut akan meningkat karena adanya stimulasi dari endothelial-derived PDGF- β . Peningkatan produksi faktor neurotropik dalam kondisi iskemik akan mengaktifkan sel astrosit. Kemampuan ini akan meningkatkan kemampuan differensiasi sel perisit untuk menghasilkan sel neuron baru. Sehingga perlindungan sel saraf pada daerah iskemik akan meningkat.⁹

Selain mampu tumbuh karena proses proliferasi, sel perisit dapat juga diperoleh dari jaringan perifer. Keadaan pasca iskemia pada hewan model stroke, terjadi proses revaskularisasi yang diperantarai oleh fusi sel perisit dan juga *Bone marrow-derived cells* (BMDCs). Sel yang dihasilkan menyerupai dengan karakteristik sel perisit dan menunjukkan adanya marker NG2. Infiltrasi sel-sel ini mencapai puncaknya pada hari ke-7 pasca stroke dan berakhir pada hari ke-14.¹⁸

Pada penelitian dibuktikan bahwa sel perisit maupun *sel parenchymal non-vessel-associated PC-like cells* (PLCs) yang ditumbuhkan secara invitro mampu memacu pertumbuhan sel progenitor dari oligodendroglia pada kasus demielinasi. Walaupun hasil ini tidak menunjukkan differensiasi sel perisit menjadi sel lain, namun menunjukkan bahwa sel perisit mampu menstimulasi sel jenis lainnya. Selain kemampuan menstimulasi pertumbuhan sel lain, sel perisit juga mampu menghasilkan produk-produk sel seperti *glial cell line-derived neurotrophic factor* (GDNF) yang dapat mempengaruhi blood brain barrier (BBB) function and membantu perbaikan regenerasi saraf pusat maupun perifer.^{8,9,19}

Selain karena kemampuannya di atas, sel perisit mampu berperan dalam proses perbaikan kerusakan di otak karena lokasinya yang berada diantara struktur vascular dan jaringan. Letak strategis ini memungkinkan untuk terjadinya komunikasi antar sel atau parakrin sehingga memungkinkan respon yang cepat apabila terjadi kerusakan.¹⁰

Melihat kemampuan sel perisit untuk berdifferensiasi diatas maka sel ini dapat menjadi kandidat pada pengobatan pada perbaikan jaringan saraf dan regenerasi saraf.⁸ Peran ini terutama pada penyakit-penyakit

yang menimbulkan keadaan hipoksia maupun iskemia maupun penyakit degenerative.

Ringkasan

Sel perisit merupakan sel utama penyusun NVU sebagai bagian dari *blood brain barrier*. Marker penanda yang pertama kali berhasil diidentifikasi adalah PDGFR β dan NG2. Sel perisit memiliki beberapa marker yang menunjukkan fungsinya sebagai *mesenchymal stem cells* seperti CD44, CD73, CD90, dan CD105. Sel perisit memiliki berbagai fungsi fisiologis yang penting untuk menjaga keberlangsungan hidup jaringan otak. Secara umum, sel perisit memiliki 3 karakteristik yaitu sebagai sel punca atau stem cell, sel kontraktile, dan sel parakrin. Karakteristik ini mendukung peran fungsi sel perisit dalam menstabilkan *blood brain barrier*, meregulasi aliran darah otak (ADO) atau *cerebral blood flow* (CBF), remodelling dan stabilisasi struktur vascular pada proses angiogenesis, permeabilitas *blood brain barrier*, dan berperan dalam proses imunologis.

Kondisi eksternal seperti hipoksia dan iskemia mampu memacu differensiasi PCs menjadi sel neuron, sel glia (mikroglia, astrosit, oligodendroglia) dan sel penyusun UNV atau pada BBB. Jadi sel perisit terlibat dalam proses neurogenesis dan vaskulogenesis. Differensiasi sel perisit dari jaringan iskemia dapat dilakukan secara in vitro dan in vivo. Differensiasi in vitro akan didominasi hasil berupa glial cell. Derajat iskemia akan mempengaruhi jumlah PCs yang berdifferensiasi.

Simpulan

Sel perisit merupakan salah satu jenis MSC yang mampu berdifferensiasi menjadi neuron, sel glia, maupun sel penyusun struktur vascular. Kemampuan ini akan mendukung proses perbaikan sel saraf melalui proses neurogenesis dan angiogenesis.

Daftar Pustaka

1. Zakrzewski W., Dobrzyński M., Szymonowicz M., Rybak Z. Stem cells : past, present, and future. *Stem Cell Res Ther.* 2019.10(1): 68.

2. Attwll D., Mishra A., Hall C.N., M O'Farrell F., Dalkara T. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2016. 36(2): 451–5.
3. Armulik A., Genove' G., Betsholtz C. *Developmental Cell*. Review pericytes: developmental, Physiological, and Pathological Perspectives, problems, and Promises. *Developmental Cell Review*. 2011.193-215.
4. Baek S-H., Maiorino E., Kim H., Glass K., Raby B.A., Yuan K. Single Cell Transcriptomic Analysis Reveals Organ Specific Pericyte Markers and Identities. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022.9:876591: 1-13.
5. Mills S.J., Cowin A.J., Kaur P., Pericytes. Mesenchymal stem Cells and The Wound Healing Process. *Cells*. 2013.2: 621-634.
6. Brown L.S. †, Foster C.G. †, Courtney J.M., King., N.E., Howells D.W., Sutherland B.A., Pericytes and Neurovascular Function in the Healthy and Diseased Brain. *Front. Cell. Neurosci*. 2019.13(282): 1-9
7. Dessalles C.A., Babataheri A., Barakat A.I., Pericyte mechanics and mechanobiology. *Journal of Cell Science*. 2021.134 : 1-11.
8. Fu J, Liang H., Yuan P., Wei Z., Zhong P. Brain pericyte biology : from physiopathological mechanisms to potential therapeutic application in ischemic stroke. *Front.Cell.Neurosci*. 2023.17:1-15.
9. Wei Cai^{1,2}, Huan Liu¹, Jingyan Zhao¹, Lily Y. Chen¹, Jun Chen¹, Zhengqi Lu², and Xiaoming Hu¹. Pericytes in Brain injury and Repair after Ischemic Stroke. *Transl Stroke Res*. 2017 ; 8(2): 107–121.
10. Courtney JM, Sutherland BA. Harnessing the stem cell properties of pericytes to repair the brain. *Neural Regen Res*. 2020.15(6):1021-1022.
11. Faal T., Phan D.T.T., Davtyan H., Scarfone V.M., Varady E., , Blurton-Jones M., et al., Induction of Mesoderm and Neural Crest-Derived Pericytes from Human Pluripotent Stem Cells to Study Blood-Brain Barrier Interactions.. *Stem Cell Reports j*. 2019. 12(j): 451–60
12. Bergers G., Song S., The role of pericytes in blood-vessel formation and maintenance. *Neuro-Oncology*. 2005.7: 452–64.
13. Nakagomi T, Kubo S, Nakano-Doi A, Sakuma R, Lu S, Narita A ve ark. Brain vascular pericytes following ischemia have multipotential stem cell activity to differentiate into neural and vascular lineage cells. *Stem Cells*. 2015;33(6):1962–1974 .
14. GÜRLER G., soylu K.O., Yemisci M., Importance of Pericytes in the Pathophysiology of Cerebral Ischemia. *Arch Neuropsychiatry* 2022; 59: (Supplement 1): S29–S35
15. Seyedaghamiri F., Geranmayeh M.H., Ghadiri T., Kalan A.E. M Hosseini L., A new insight into the role of pericytes in ischemic stroke. *Acta Neurol Melg*. 2023.
16. Nakagomi T, Nakano-Doi A, Kawamura M, Matsuyama T. Do Vascular Pericytes Contribute to Neurovasculogenesis in the Central Nervous System as Multipotent Vascular Stem Cells? *Stem Cells Dev*. 2015.24(15):1730–1739.
17. Nakata M., Nakagomi T., Maeda M., Nakano-Doi A, Momota Y, Matsuyama T., Induction off perivaskular neural stem cells and possible contribution to neurogenesis following transient brain ischemia/reperfusion injury. *Transl Stroke Res*. 2017.8(2): 131-143
18. Piquer-Gil M., Verdugo J.M.G., Zipancic I., Sanchez M.J., Dolado., M.A. Cell fusion contributes to pericyte formation after stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2009. 29(3): 480-5.
19. La Fuente A.G., Lange S., Silva M.E., Aigner L., Franklin R.J.M. Rivera F.J., Pericytes Stimulate Oligodendrocyte Progenitor Cell Differentiation during CNS Remyelination. *Cell Reports*. 2017.20: 1755–64.