

Disfungsi Mitokondria pada Penyakit Parkinson

Dian Ayu Hamama Pitra¹

¹Department of Neurology, Faculty of Medicine, Baiturrahmah University, Padang, Indonesia.

E-mail: dianayuhama@gmail.com

Abstrak

Penyakit Parkinson/*Parkinson Disease* (PD) adalah penyakit gangguan gerak sistem saraf pusat (SSP) yang paling sering ditemukan dan penyakit neurodegeneratif kedua paling sering ditemukan. Penyakit Parkinson ditandai oleh hilangnya secara progresif neuron dopaminergik (DAergic) pada substantia nigra pars compacta (SNpc) di otak tengah, akumulasi alpha-synuclein (α -SYN) dalam *Lewy body* dan neurit serta terjadinya neuroinflamasi berlebihan. Selain teori tersebut juga ada beberapa teori yang telah diusulkan untuk patogenesis PD dimana disfungsi mitokondria memainkan peran penting baik PD tipe familial ataupun sporadik.

Katakunci — *Penyakit Parkinson, Disfungsi Mitokondria*

Abstract

Parkinson's disease (PD) is the most common movement disorder of the central nervous system (CNS) and the second most common neurodegenerative disease. Parkinson's disease is characterized by progressive loss of dopaminergic (DAergic) neurons in the substantia nigra pars compacta (SNpc) in the midbrain, accumulation of alpha-synuclein (α -SYN) in Lewy bodies and neurites, and excessive neuroinflammation. In addition to these theories, several theories have been proposed for the pathogenesis of PD in which mitochondrial dysfunction plays an important role in both familial and sporadic types of PD.

Keywords— *Parkinson disease, mitochondrial dysfunction*

I. PENDAHULUAN

Mitochondria merupakan salah satu organel sel di sitosol yang berperan penting pada neuron. Mitochondria disebut juga “powerhouse” karena berfungsi menghasilkan energi dalam bentuk ATP, menciptakan homeostasis dan sinyal Ca^{2+} , yang sangat diperlukan dalam proses transmisi sinapsis, plastisitas dan ketahanan sel. Dinamika fungsi mitochondria tersebut, sangat tergantung pada keseimbangan proses fusi dan fisi yang melibatkan faktor-faktor lingkungan dan pengontrolan genetik dari gen inti dan mitochondria. Dasar molekular yang melandasi penurunan dinamika mitochondria masih sedikit dimengerti, namun hasil studi yang dilakukan akhir-akhir ini mengindikasikan bahwa disregulasi mitochondria memainkan peranan penting dalam patogenesis beberapa penyakit neurodegenerasi seperti penyakit Parkinson.

Penyakit Parkinson/*Parkinson Disease* (PD) adalah penyakit gangguan gerak sistem saraf pusat (SSP) yang paling sering ditemukan dan penyakit neurodegeneratif kedua paling sering ditemukan. Penyakit Parkinson ditandai oleh hilangnya secara progresif neuron dopaminergik (DAergic) pada substantia nigra pars compacta (SNpc) di otak tengah, akumulasi alpha-synuclein (α -SYN) dalam *Lewy body* dan neurit serta terjadinya neuroinflamasi berlebihan. Proses neurodegeneratif biasanya dimulai beberapa dekade sebelum munculnya gejala klinis. Oleh karena itu, diagnosis dapat dicapai hanya ketika sebagian besar neuron Dopaminergik telah mengalami kematian sehingga satu-satunya terapi yang tersedia hanya bersifat paliatif. (Lin *et al.*, 2009)

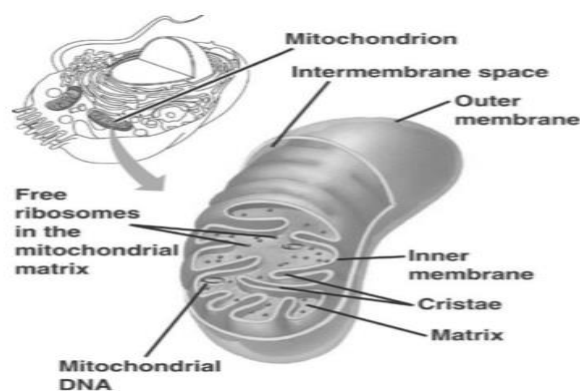
Beberapa teori telah diusulkan untuk patogenesis PD dimana disfungsi mitochondria memainkan peran penting baik PD tipe familial ataupun sporadik. Disfungsi mitochondria yang disebabkan oleh defek bioenergi, mutasi pada DNA mitochondria, mutasi gen DNA inti yang terkait dengan

mitochondria, dan perubahan dinamika mitochondria fusi atau fisi, perubahan ukuran dan morfologi, perubahan dalam transportasi, perubahan gerakan mitochondria, gangguan transkripsi, dan adanya protein bermutasi yang terkait dengan mitochondria terlibat dalam PD. Tulisan ini akan berfokus pada mekanisme yang dapat menyebabkan disfungsi mitochondria pada PD.

II. TINJAUAN PUSTAKA

A. STRUKTUR DAN FUNGSI MITOKONDRIA PADA NEURON

Mitochondria merupakan organel bebas di sitosol sel eukariot. Struktur organel ini berupa kantung yang dibungkus oleh dua membran yaitu membran luar dan membran dalam, selain itu memiliki dua kompartemen yaitu matriks mitochondria (yang diselimuti langsung oleh membran dalam) dan ruang antar membran. Membran luar mengandung sejumlah protein transpor (yang disebut porin) dan enzim-enzim yang terlibat dalam biosintesis lipid dan metabolisme mitochondria. Porin ini membentuk saluran berukuran relatif besar pada lapisan bilayer membran luar yang memungkinkan lolosnya ion atau molekul kecil berukuran 5 kDa atau kurang. Ion atau molekul tersebut bebas memasuki ruang antar membran namun sebagian besar tidak dapat melewati membran dalam yang bersifat impermeabel (Lodish *et al.*, 2000; Artika, 2003).



Gambar 1. Struktur Mitochondria

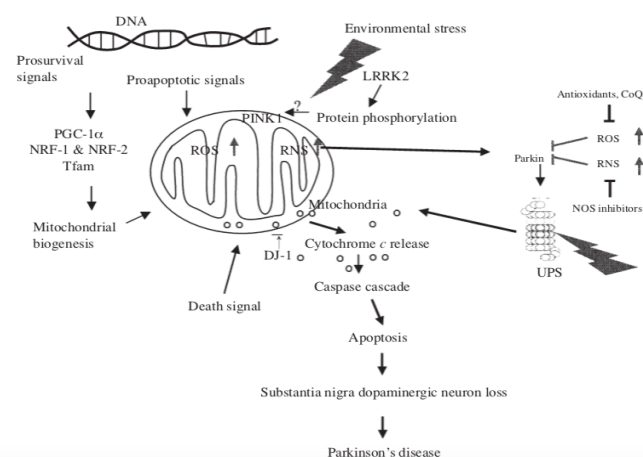
Membran dalam memiliki struktur melekuk, melipat ke bagian matriks mitokondria, yang dikenal sebagai krista. Struktur melekuk ini sangat membantu dalam meningkatkan luas permukaan membran dalam sehingga meningkatkan kemampuannya menghasilkan ATP. Struktur yang melekuk ini juga membantu mempercepat komponen matriks mencapai membran dalam. Membran dalam dan matriks mitokondria terkait erat dengan aktivitas utama mitokondria yaitu terlibat dalam pembentukan energi, oksidasi asam lemak dan siklus Krebs. Matriks mitokondria mengandung protein (sekitar 67% dari seluruh protein mitokondria), enzim, DNA mitokondria dan ribosom.

Mitokondria disebut juga “powerhouse” sel (Franco-Iborra et al. 2016). Fungsi utama mitokondria adalah menghasilkan energi dalam bentuk adenosine 50 triphosphate (ATP). Strukturnya sangat dinamis dan kompleks. Mitokondria terlibat dalam metabolisme lipid dan asam amino. Mitokondria juga menyimpan produk intermediat oksidasi piruvat dan siklus Krebs. Mitokondria juga mengatur homeostasis kalsium, dan berperan dalam membersihkan radikal bebas dan mengendalikan kematian sel terprogram (PCD).

Matriks mitokondria membawa 10-100 atau lebih salinan DNA mitokondria sirkular. Mitokondria diyakini sebagai organel kaku di masa lalu, tetapi studi saat ini menunjukkan bahwa mitokondria mengalami perubahan morfologi konstan dengan proses kontinu fusi dan fisi yang terus menerus sehingga mitokondria mempunyai morfologi yang berbeda. Keseimbangan antara fusi dan fisi menentukan sebagian besar fungsi mitokondria, mengontrol fungsi bioenergi, pergantian mitokondria, dan juga melindungi DNA mitokondria (Franco-Iborra et al. 2016).

Mitokondria tidak hanya menghasilkan energi dalam bentuk ATP, tetapi juga

menciptakan omeostatis dan sinyal Ca^{2+} , yang sangat diperlukan dalam proses transmisi sinapsis, plastisitas dan ketahanan sel (Lu, 2009). Nielsen dan Brinton (2004) mengatakan bahwa viabilitas dan proteksi neuron terhadap penyakit neurodegeneratif tergantung dari kemampuan dinamis mitokondria neuron dalam mereduksi *stress* oksidatif, metabolisme energi dan homeostatis ion Ca^{2+} . Dinamika fungsi mitokondria tersebut sangat ditentukan oleh keseimbangan proses fusi dan fisi yang melibatkan faktor-faktor lingkungan dan pengontrolan genetik dari gen inti dan mitokondria (Frank, 2006; Lu, 2009) karena proses yang terjadi pada dendrit, akson dan segmen sinapsis neuron membutuhkan energi ATP dengan jumlah yang beragam (Kann dan Kovacs, 2007).



Gambar 2. Mekanisme yang terlibat dalam menyebabkan degenerasi neuron dopaminergik

B. BIOPATOGENESIS PENYAKIT PARKINSON TERKAIT DISFUNGSI MITOKONDRIA

Manifestasi kunci yang terkait dengan diagnosis klinis penyakit Parkinson (PD) adalah defisit motorik akibat neurodegenerasi nigral dopaminergik fokal. Namun, manifestasi ini muncul terlambat dalam perjalanan penyakit, dengan semakin banyak bukti yang menunjukkan proses patologis terjadi satu dekade atau lebih sebelumnya. Teori yang berlaku menyatakan bahwa perkembangan PD sebagian besar

dimediasi oleh agregasi protein patologis sebagai penyebab atau akibat disfungsi pada beberapa jalur seluler yang saling terkait.

Penyakit Parkinson sekarang diterima secara luas sebagai penyakit multifaktorial kompleks yang dapat memiliki beragam pengaruh genetik, biologis dan lingkungan. Meskipun pasien PD sporadik, yang tidak memiliki riwayat keluarga yang jelas dan dasar genetik yang pasti, menyumbang >90% dari kasus penyakit dibandingkan bentuk familial dari PD. Dengan mayoritas lokus PD genetik yang berhubungan langsung dengan mitokondria, disfungsi mitokondria telah diimplikasikan sebagai komponen penyakit integral. (Park, Davis and Sue, 2018).

Beberapa kelainan biokimia telah dijelaskan pada otak pasien dengan PD, termasuk stres oksidatif dan disfungsi mitokondria. Identifikasi mutasi gen spesifik terbaru sebagai penyebab PD telah memperkuat relevansi stres oksidatif dan disfungsi mitokondria pada PD tipe familial maupun sporadik. Protein yang dilaporkan terkait dengan PD familial adalah PD-PTEN yang diinduksi putative kinase 1 (PINK1), DJ-1, α -synuclein, *leucine-rich-repeat kinase 2* (LRRK2), dan Parkin adalah protein mitokondria atau berhubungan dengan mitokondria, dan semuanya terlibat dalam jalur yang menimbulkan stres oksidatif atau kerusakan akibat radikal bebas. Mitokondria terus-menerus terpapar spesies oksigen reaktif dan mengakumulasi kerusakan oksidatif lebih cepat daripada sel lainnya. Oleh karena itu, penyakit Parkinson dikaitkan dengan disfungsi mitokondria (Bose and Beal, 2016 ; Lin *et al.*, 2009)

Disfungsi mitokondria pada PD dikaitkan dengan beberapa jalur patologis termasuk pembentukan radikal bebas, defisiensi enzim respirasi mitokondria kompleks dan perubahan permeabilitas mitokondria sehingga dapat menyebabkan kematian neuron secara nekrosis maupun apoptosis.

Dinamika mitokondria pada patogenesis penyakit Parkinson dikaitkan dengan beberapa kondisi antara lain : (1) penurunan aktivitas kompleks I hampir 30-40%, yang berdampak pada defisitnya ATP, (2) peningkatan kerusakan mtDNA oleh oksidatif akibat mutasi PINK1, Parkin/PARK1 dan DJ-1, protein tersebut berperan melindungi mitokondria dari kerusakan oksidatif, (3) mutasi LRRK2 yang peranannya dalam patogenesis belum jelas diketahui, namun diduga terkait dengan degenerasi neuron dopaminergik (Li dan Beal, 2005).

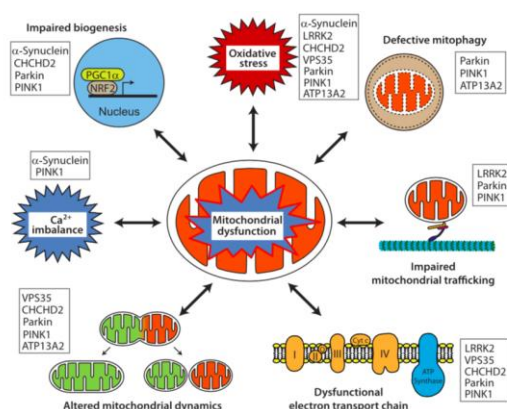
Penurunan aktivitas kompleks protein I disebabkan oleh kegagalan pembentukan sub unit protein (Mattson *et al.*, 2008). Penurunan aktivitas kompleks I dapat menurunkan kapasitas respirasi mitokondria dan kemampuan antioksidan (Palacino *et al.*, 2004). Penurunan aktivitas kompleks I disebabkan oleh akumulasi oksidatif dan toksin. Studi epidemiologi membuktikan toksin rotenone dan 1-metil-4-phenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin (MPTP) menghambat aktivitas kompleks I dan menyebabkan degenerasi neuron dopaminergik (Mattson *et al.*, 2008).

Mutasi α synuclein (gen PARK1) dan defisitnya Parkin menyebabkan disfungsi, kerusakan mtDNA dan degenerasi neuron (Martin, 2006 dan Stichel *et al.* 2007). Fungsi DJ-1 dalam menurunkan stress oksidatif dengan cara penghambatan aktivitas peroksidase (Andres-Mateos *et al.*, 2007).

PINK1, merupakan suatu serin/threonin kinase yang mengatur biogenesis mitokondria. Ekspresi yang berlebih dari PINK1 meningkatkan proses fisi mitokondria dan deplesi ekspresi PINK1 meningkatkan fusi (Yang *et al.*, 2008). PINK1 melindungi mitokondria dari stress oksidatif melalui fosforilasi protein TRAP1 (Pridgeon *et al.*, 2007).

C. DISFUNSI MITOKONDRIA PADA PD TIPE FAMILIAL

Sampai saat ini, sejumlah gen telah diidentifikasi sebagai penyebab monogenik dari PD familial dimana banyaknya mutasi patogen pada gen ini yang secara langsung terkait dengan disfungsi mitokondria (mis. Mutasi autosomal dominan SNCA dan LRRK2 dan autosomal resesif mutasi Parkin, PINK1 dan ATP13A2) [6]. Baru-baru ini, peran baru dalam regulasi biologi mitokondria telah ditentukan untuk gen-gen ini, dan gen PD baru yang terkait dengan fungsi mitokondria seperti VPS35 dan CHCHD2, telah diidentifikasi, yang selanjutnya menegaskan peran penting dari disfungsi mitokondria ke etiologi PD (Gambar 3)



Gambar 3. Jalur disfungsi mitokondria yang terlibat pada PD familial

D. DISFUNSI MITOKONDRIA PADA PD TIPE SPORADIK

PD sporadis terjadi sebagai kejadian yang tampaknya acak karena basis genetik atau lingkungan yang tidak ditentukan dengan tidak adanya riwayat keluarga yang jelas. Sudah dipastikan bahwa PD adalah gangguan multifaktorial yang disebabkan oleh gangguan fungsi seluler yang berdampak pada jalur yang saling terkait dan menciptakan siklus umpan balik yang kompleks yang mengarah ke neurodegenerasi. Secara luas, jalur seluler yang terkena termasuk proteostasis, stres

oksidatif dan beberapa jalur yang berkaitan dengan fungsi mitokondria seperti halnya di gambar 1 yang semuanya terbukti dalam PD sporadis. Beberapa mekanisme yang terlibat pada PD sporadis adalah peran genetik, Alfa sinuklein, Akumulasi besi dan stres oksidatif, dan mekanisme kontrol kualitas dari mitokondria.

III. KESIMPULAN

Penyakit Parkinson adalah penyakit multifaktorial yang disebabkan oleh kombinasi faktor genetik dan lingkungan dimana keseimbangan dapat bervariasi dari individu ke individu. Di antara faktor-faktor ini, disfungsi mitokondria memainkan peran integral dalam patogenesis PD, dengan akumulasi bukti yang mendukung sentralitas dalam PD sporadis dan familial. Selain itu, penemuan gen terkait mitokondria baru sebagai penyebab PD terus memperluas pemahaman kita tentang mekanisme molekuler yang mendasari disfungsi mitokondria dan dampak konsekuensial pada neurodegenerasi. Kemajuan pesat dalam pengetahuan tersebut telah menciptakan peluang yang belum pernah terjadi sebelumnya untuk pengembangan terapi PD yang efektif dengan menargetkan disfungsi mitokondria. Meskipun beberapa kandidat obat telah gagal dalam uji klinis baru-baru ini, kohort belum dikelompokkan berdasarkan faktor-faktor risiko ini berpotensi menawarkan penjelasan karena kurangnya keberhasilan mereka. Hasil praklinis obat lain yang menargetkan molekul yang baru diidentifikasi cukup menjanjikan, meninggalkan harapan untuk terapi PD yang efektif di masa depan. Masih banyak pekerjaan untuk mendefinisikan mekanisme yang mendasari disfungsi mitokondria dan pengaruh patogeniknya dalam perkembangan PD sporadis dan familial.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Andres-Mateos E, Perier C, Zhang L, Blanchard-Fillion B, Greco TM, Thomas B, Ko HS, Sasaki M, et al. 2007. DJ-1 gene deletion reveals that DJ-1 is an typical peroxiredoxin like peroxidase. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 104:14807-14812.
- [2] Bose, A. and Beal, M. F. (2016) 'Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease', *Journal of Neurochemistry*, 139, pp. 216–231. doi: 10.1111/jnc.13731.
- [3] Frank S. 2006. Dysregulation of mitochondrial fusion and fission: an emerging concept in neurodegeneration. *Acta Neuropathol* 111:93- 100.
- [4] Kann O and Kovacs. 2007. Mitochondria and neuronal activity. *Am J Physiol Cell Physiol*. 292:641-657.
- [5] Li C dan Beal MF. 2005. Leucine-rich repeat kinase 2: a new player with a familiar theme for Parkinson's disease pathogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2(46):16535-16536.
- [6] Lin, T.-K. *et al.* (2009) 'Mitochondrial dysfunction and biogenesis in the pathogenesis of Parkinson's disease.', *Chang Gung Med J*, 32(6), pp. 589–599. doi: 3206/320601 [pii].
- [7] Lu, B. 2009. Mitochondrial dynamics and neurodegeneration. *Current Neurology and Neuroscience Report*. 9:212-219.
- [8] Mattson MP, Gleichmann M, Cheng A. 2008. Mitochondria in neuroplasticity and neurological disorders. *Neuron*. 60(5):748-766.
- [9] Palacino JJ, Sagi D, Goldberg MS, Krauss S, Motz C, Wacker M, Klose J, Shen J. 2004. Mitochondrial dysfunction and oxidative damage in parkin- deficient mice. *J. Biol Chem* 279:18614-18622.
- [10] Park, J. S., Davis, R. L. and Sue, C. M. (2018) 'Mitochondrial Dysfunction in Parkinson's Disease: New Mechanistic Insights and Therapeutic Perspectives', *Current Neurology and Neuroscience Reports*. Current Neurology and Neuroscience Reports, 18(5). doi: 10.1007/s11910-018-0829-3.
- [11] Pridgeon JW, Olzmann JA, Chin LS, Li I. 2007. PINK1 protects against oxidative stress by phosphorylating mitochondrial chaperone TRAP1. *PLoS Biol* 2(7): s172
- [12] Shahrani, M., Heales, S., Hargreaves, I., *et al.* (2017) 'Oxidative Stress: Mechanistic Insights into Inherited Mitochondrial Disorders and Parkinson's Disease', *Journal of Clinical Medicine*, 6(11), p. 100. doi: 10.3390/jcm6110100.
- [13] Yang Y, Ouyang Y, Yang L, Beal MF, Mc Quibban A, Vogel H, Lu B. 2008. P in k 1 r e g u l a t e s mitochondrial dynamics through interaction with the fission/fusion machinery. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 105:7070-7075.