

Apoptosis pada Penyakit Neurodegeneratif

Chyntia M. Sahetapi,^{1*} June M. M. Luhulima,² Abraham Simatupang,^{3,4}
Marwito Wiyanto,^{2,4} Jan S. Purba^{1,4}

¹Departemen Neurologi FKUKI, ²Departemen Biomedik Dasar FKUKI,
³Departemen Farmakologi Terapi FKUKI, ⁴Pusat Penelitian Neurosains FKUKI

Abstrak

Apoptosis atau kematian sel yang terencana adalah komponen normal perkembangan dan kesehatan organisme multiselular. Kematian sel merupakan respons dari berbagai rangsangan, yang selama proses apoptosis hal itu berjalan secara terkendali. Faktor genetik dan lingkungan yang bertanggung jawab terhadap penyakit neurodegeneratif, telah terbukti memiliki jalur yang sama dengan apoptosis, melibatkan stres oksidatif, homeostasis kalsium yang terganggu, disfungsi mitokondria, dan aktivasi protease sistein yang disebut kaspases. Kaskade kematian tersebut dapat dicegah oleh sinyal sintas, yang menekan radikal bebas dan menstabilkan homeostasis kalsium dan fungsi mitokondria. Sel di dalam sistem saraf pusat ikut mati pada penyakit neurodegeneratif akut maupun kronis. Hal itu mendasari gejala gangguan neurologis pada manusia, termasuk Alzheimer, Parkinson dan penyakit Huntington, stroke dan *amyotrophic lateral sclerosis*.

Kata kunci: apoptosis, homeostasis, mitokondria, penyakit neurodegeneratif

Apoptosis on Neurodegenerative Disorder

Abstract

Apoptosis or programmed cell death is a normal component of the development and health of multicellular organisms. Cells die in response to a variety of stimuli and during apoptosis they do so in a controlled, regulated fashion. The identification of specific genetic and environmental factors responsible for these diseases has bolstered evidence for a shared pathway of apoptosis, involving oxidative stress, perturbed calcium homeostasis, mitochondrial dysfunction, and activation of cysteine proteases called caspases. These death cascades are counteracted by survival signals, which suppress oxyradicals and stabilize calcium homeostasis and mitochondrial function. By the identification of mechanisms that either promote or prevent neuronal apoptosis come new approaches for preventing and treating neurodegenerative disorders. Cells within the central nervous system die during both acute and chronic neurodegenerative disorders and underlie the symptoms of many human neurological disorders, including Alzheimer's, Parkinson's and Huntington's diseases, stroke, and amyotrophic lateral sclerosis.

Key words: apoptosis, homeostasis, mitochondria, neurodegenerative disorder

*CMS: Penulis koresponden; E-mail : chyntiams@ymail.com

Pendahuluan

Apoptosis atau *programmed cell death* untuk pertama kalinya digambarkan oleh Kerr *et al.*,¹ yang menyimpulkan bahwa apoptosis dapat terjadi secara lokal tanpa mengakibatkan kerusakan pada sel yang berdekatan (sel tetangga). Keadaan tersebut berbeda dengan nekrosis yang merupakan kematian sel sebagai respons patologis yang mengakibatkan peradangan jaringan.² Apoptosis bertujuan mengatur proses pendewasaan organisme yaitu dalam tahap embriogenesis, homeostasis, serta untuk menghilangkan sel yang tidak berguna termasuk sel tua atau rusak, tanpa mengubah struktur anatomi organ.^{3,4}

Kematian neuron akan memunculkan beberapa penyakit pada sistem saraf termasuk penyakit Alzheimer, penyakit Parkinson, penyakit Huntington, *stroke*, dan *amiotrophic lateral sclerosis*. Dalam konteks fisiologis, apoptosis terjadi kalau ada kerusakan pada sel atau sel yang tidak membutuhkan pertumbuhan serta *remodeling*. Dalam hal pertumbuhan dan *remodeling*, sel membutuhkan berupa neurotrofik.^{5,6}

Peran Apoptosis dalam Mengatur Homeostasis

Proses apoptosis diawali di mitokondria sebagai sumber protein seperti sitokrom C dan retikulum endoplasmik (RE) sebagai sumber Kalsium.⁷ Kalsium berperan untuk pengaturan homeostasis serta pertahanan tubuh atau sistem imun. Apoptosis tidak hanya terjadi dalam mempertahankan stabilitas baik dalam jumlah dan besar sel pada jaringan yang berproliferasi seperti kulit, mukosa intestinal, dan sistem imun, akan tetapi juga berperan dalam proses pertumbuhan sistem saraf baik perifer maupun sentral. Peran apoptosis dalam sistem saraf dimulai dari saat genesis sinapsis dan selanjutnya pada masa pertumbuhan

maupun pada proses degenerasi.⁸ Pada penyakit degenerasi seperti penyakit Alzheimer dan penyakit Parkinson, apoptosis merupakan proses yang tidak patologis.⁷ Apoptosis pada penyakit neurodegeneratif seperti penyakit Alzheimer terjadi secara lokal dan selektif hanya pada neuron yang mengakibatkan kehilangan konektivitas antar sinapsis. Diperkirakan kejadian tersebut yang mengawali proses degenerasi.⁹ Apoptosis juga berperan dalam mengatur pertumbuhan serta menginduksi kematian jaringan embrio dan pertumbuhan jaringan spesifik seperti peningkatan sensitivitas kearah pembentukan tumor. Stimulasi apoptosis pada tumor sangat penting diketahui sebagai dasar strategi terapi.⁸

Beberapa Faktor yang Berperan dalam Apoptosis Neuron

Apoptosis dapat dipicu oleh berbagai ragam stimuli termasuk aktivitas jalar *death receptor* (DR) oleh sitokin seperti *tumor necrosis factor* (TNF- α) dan protein Fas, insufisiensi hormon pertumbuhan *growth hormone* (GH), toksin, stres oksidatif, influks kalsium melalui kanal ion di selaput membran, atau keluarnya kalsium dari RE.⁷

Proses apoptosis terjadi melalui dua jalur utama yakni: jalur ekstrinsik atau *death receptor pathway*, dan jalur intrinsik atau jalur mitokondria. Pada jalur ekstrinsik, apoptosis dimulai setelah DR pada membran plasma berikatan dengan protein Fas, suatu *glycosylated cell-surface protein* dengan berat molekul 42-52 kDa atau dengan TNF- α yang diproduksi oleh limfosit T atau makrofag yang mengalami sensitisasi. Reaksi tersebut akan diikuti oleh *apoptotic pathway* yang terdiri atas seperangkat enzim seperti *Fas-associated death domain* (FADD), *tumor necrosis factor receptor* (TNFR)-associated *death domain* (TRADD), kaspase 8 dan 10, sebagai penggerak efektor apoptosis. Sebagian induksi yang berasal dari TNF- α

juga akan menstimulasi mitokondria.^{10,11}

Pada jalur intrinsik yang terjadi intraselular, akan muncul inisiasi apoptosis oleh produksi biokimia yang berasal dari stres intraselular, seperti stres oksidatif, perubahan redoks, ikatan kovalen dan peroksidasi lipid.¹² Pada beberapa penelitian hewan coba ditemukan relevansi sinyal intrinsik terhadap apoptosis pada sel saraf.¹³ Kerusakan DNA baik terjadi herediter maupun karena induksi mengakibatkan peningkatan supresi ekspresi tumor p53 (protein yang berfungsi menekan tumor, dan mengatur bagian-bagian sel untuk mencegah sel berkembang dan membagi terlalu cepat dengan cara yang tidak terkontrol), peningkatan influks kalsium akibat stimulasi berlebihan terhadap reseptor glutamat, kerusakan komponen membran plasma, formasi radikal bebas (stres oksidatif), dan stres metabolik (hipoksia dan hipoglikemia). Keadaan itu menyebabkan kerusakan membran mitokondria yang mengakibatkan keluarnya sitokrom C dan *apoptosis-inducing factor* yang berakhir pada kematian sel.¹⁴ Kalsium akan memberikan sinyal terhadap mitokondria yang menyebabkan perubahan pada mitokondria, dimulai dengan terbukanya membran bagian luar, diikuti pembengkakan matriks, dan hilangnya potensial membran hingga keluarnya berbagai jenis protein mitokondria termasuk sitokrom C sebagai aktivator kaspase. Selanjutnya sitokrom C mengaktifasi kaspase 9 yang menggerakkan efektor apoptosis.¹⁵ Pada proses tersebut terjadi kerusakan membran RE hingga kalsium keluar dari RE yang mengakibatkan penumpukan kalsium di area intraselular. Apoptosis akan menghasilkan *apoptotic bodies* yang terdiri atas fragmen sisa sel, dan akan difagosit oleh sistem retikuloendotelial di sekitarnya.¹¹

Proses apoptosis terdiri atas tiga tahapan dan sangat sulit dibedakan satu dengan yang lainnya, yakni tahap induksi, efektor, dan

degradasi. Tahap induksi tergantung pada *death-inducing signal* untuk mengaktifkan *proapoptotic signal transduction cascade*. Sinyal yang menginduksi apoptosis antara lain *reactive oxygen species* (ROS), *nitrogen intermediate*, Ca^{2+} ,¹⁶ TNF- α , protein famili Bcl-2 (Bax dan Bad).¹⁷ Tahapan efektor atau eksekusi dilaksanakan oleh *cysteinyll aspartate-specific proteinases* (*Caspases*), keluarga protease yang mengandung sistein pada sisi aktifnya. Pada degradasi, komponen sel yang sudah “hancur” akan mengalami autofagi termasuk vakuolisasi, degradasi isi sitoplasma dan kondensasi kromatin.

Peran Kalsium pada Apoptosis

Strategi penanggulangan penyakit pada umumnya bersifat simptomatik, karena etiologi yang bervariasi sehingga target utama sangat sulit untuk ditemukan dan diketahui. Pada penelitian molekular ditemukan bahwa apoptosis, berkontribusi terhadap kehilangan neuron pada penyakit neurodegeneratif.⁷ Apoptosis pada penyakit neurodegeneratif seperti penyakit Alzheimer dapat dipicu oleh keberadaan amiloid yang dianggap sebagai bahan toksik. Bahan toksik itu memicu terbentuknya stres oksidatif intraselular yang berlanjut pada peningkatan Ca^{2+} terutama pada sel yang sangat peka terhadap toksin.¹⁸ Dengan demikian pengetahuan tentang proses apoptosis ini penting untuk mengatur strategi pengobatan melalui interupsi sinyal jaringan yang mengarah pada kerusakan sel, baik sel saraf, sel sistem imun, maupun yang lainnya. Pengendalian proses apoptosis secara mendasar diharapkan dapat mencapai target maksimum dalam hal terapi baik memperlambat proses (misalnya pada penyakit degeneratif) maupun menghentikan proses pertumbuhan seperti terapi tumor. Kalsium berfungsi sebagai pembawa pesan kedua sehingga konsentrasinya di beberapa

komponen sel harus dikontrol secara tepat. Jika konsentrasi Ca^{2+} sitosol meningkat, maka masuknya ion Ca^{2+} ke mitokondria juga meningkat, sementara kecepatan untuk keluar dari sel stabil. Sebaliknya jika konsentrasi Ca^{2+} sitosol menurun, maka pemasukan juga menurun hingga laju pengeluaran melebihi laju pemasukan. Mitokondria seperti halnya dengan RE, juga berfungsi sebagai tempat penyimpanan kalsium.

Peran kalsium begitu penting terutama karena bertanggungjawab dalam pengaturan berbagai proses fisiologis serta terlibat dalam mempertahankan homeostasis pada keadaan patologis penyakit kardiovaskular, sistem imun, dan susunan saraf.⁷ Disebutkan juga bahwa mitokondria berfungsi sebagai dapar terhadap konsentrasi ion kalsium. Hasil penelitian membuktikan bahwa keluarnya kalsium dari RE bersamaan dengan keluarnya sitokrom C dari mitokondria yang merupakan fenomena apoptosis. Boehning *et al.*,¹⁹ mengidentifikasi Kalsium sebagai pembawa pesan yang mengatur mitokondria dan ER untuk berinteraksi atas terjadinya apoptosis melalui aktivitas kaspase dan sitokrom C serta enzim lain seperti nuklease.

Penutup

Apoptosis merupakan kematian sel yang terprogram dan bertujuan mengatur homeostasis kehidupan sel, yaitu mengatur keseimbangan penyesuaian masa pertumbuhan akibat kerusakan ataupun penuaan sel, dan tidak terbatas pada satu jenis penyakit. Peran mitokondria dalam pengaturan sekresi protein sitokrom C, dan peran RE sebagai sumber kalsium menentukan saat terjadinya apoptosis. Kerusakan DNA baik secara hereditas maupun akibat induksi akan menyebabkan influx kalsium yang berdampak pada kerusakan mitokondria serta sekresi sitokrom C sebagai pendorong

apoptosis. Pada keadaan kalsium berlebihan atau kerusakan kompartemen sel, kalsium intraselular menyebabkan sitotoksitas sebagai pemicu apoptosis maupun nekrosis. Hal itu yang terjadi pada penyakit neurodegeneratif, penyakit autoimun, tumor berbasis pada resistensi terhadap apoptosis, infeksi dan beberapa penyakit lainnya.

Daftar Pustaka

1. Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications tissue kinetics. *Br J Cancer*. 1972; 26: 239-57.
2. Mitchell RN, Cotran RS. Cell injury, death and adaptation. In: Kumar V, Cotran RS, Robbins SL (eds.). *Basic Pathology*, Philadelphia : WB Saunders, 1997: h. 4-16.
3. Grodzicky T, Elkon KB. Apoptosis: A case where too much or too little can lead to autoimmunity. *Mt Sinay J Med*. 2002; 69: 208-19.
4. Wyllie AH. Apoptosis. *Br J Cancer*. 1993; 67: 205-8.
5. Barde YA. Trophic factors and neuronal survival. *Neuron*. 1989; 2: 1525-34.
6. Mattson MP, Lindvall O. Neurotrophic factor and cytokine signaling in the aging brain. In: Mattson MP, Geddes JW (eds). *The aging brain*. Greenwich: JAI Press; 1997. 299-345.
7. Mattson MP, Chan SL. Calcium orchestrates apoptosis. *Nat Cell Biol*. 2003; 5: 1041-3.
8. Mattson MP. Apoptosis in neurodegenerative disorders. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2000; 1: 120-9.
9. Cotman CW, Anderson AJ. The brain's microenvironment, early functional loss, and the conversion to Alzheimer's disease. *Ann NY Acad Sci*. 2000; 924: 112.
10. Nagata S. Apoptosis by death factor. *Cell*. 1997; 88: 355-65.
11. Yoon JG, Gores GJ. Death receptor-mediated apoptosis and the liver. *J Hepatol*. 2002; 37: 400-10.
12. Kaplowitz N. Biochemical and cellular metabolisms of toxic liver injury. *Semin Liver Dis*. 2002; 22: 137-44.
13. Yuan J, Yankner BA. Neuronal apoptosis sculpts the developing brain and has a potentially important role in neurodegenerative disease. *Nature*. 2000; 407: 802-9.

14. Kermer P, Liman J, Weishaupt AH, Baer M. Neuronal apoptosis in neurodegenerative disease: from basic research to clinical application. *Neurodegenerative Dis.* 2004; 1: 9-19.
15. Green DR, Reed JC. Mitochondria and apoptosis. *Science.* 1998; 281: 1309-12.
16. Gibson GE, Zang H, Xu H, Park LCH, Jeitner TM. Oxidative stress increase internal calcium stores and reduces a key mitochondrial enzymes. *Biochem Biophys Acta.* 2001; 1588: 177-89.
17. Esposti MD, Hatzinisiou I, McLennan H, Ralph S. Bcl-2 and mitochondrial oxygen radicals: New approaches with reactive oxygen species-sensitive probes. *J Biol Chem.* 1999; 98: 134-43.
18. Haslett C, Savill J. Why is apoptosis important to clinicians?. *Br Med J.* 2001; 322: 1499-500.
19. Boehning D, Patterson RL, Sedaghat L, Glebova NO, Snyder SH. Cytochrom binds inositol (1,4,5) trisphosphate receptors, amplifying calcium-dependent apoptosis. *Nat Cell Biol.* 2003; 5: 1051-61.