

## KAJIAN MUTASI GEN PADA DNA MITOKONDRIA (mtDNA) SEBAGAI PREDISPOSISI DIABETES MELITUS

Dewi Yuliana

Fakultas Farmasi Univesitas Muslim Indonesia  
Email : yulia\_mksr@yahoo.com

### ABSTRACT

*Diabetes mellitus (DM) is a metabolic disorder characterized by elevated levels of blood glucose are associated with abnormalities in the metabolism of carbohydrates, fats, and proteins. Diabetes mellitus type 2 (DM type 2) is one of chronic diseases that occur with increasing number of patients. The involvement of genetic and environment factors, it make genetic studies of this disease becomes very important. One form of type 2 diabetes is Maternal Inherited Diabetes and Deafness (MIDD) is caused by a mutation of mitochondrial DNA(mtDNA).*

**Keywords** : Mutasi, DNA mitokondria (mtDNA), diabetes mellitus

### PENDAHULUAN

*National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK)* menyatakan sebanyak 5,7 juta orang Amerika atau sekitar 6% dari populasi menderita *diabetes mellitus (DM)*. Berdasarkan data Organisasi Kesehatan Dunia (WHO), tercatat lebih kurang 1,1 juta jiwa meninggal akibat DM dan sekitar 80 % terjadi di negara berkembang dan tanpa tindakan lebih lanjut, maka dalam kurun 10 tahun ke depan diperkirakan jumlah kasus kematian akibat DM akan meningkat lebih dari 50%. Di Asia, diperkirakan mempunyai

populasi diabetes terbesar di dunia, yaitu 82 juta orang dan jumlah ini akan meningkat menjadi 366 juta orang setelah 25 tahun. Indonesia kini menempati urutan ke-4 terbesar dalam jumlah penderita DM di dunia (*World Health Organization, 2006*).

Secara epidemiologi, diperkirakan bahwa pada tahun 2030 prevalensi DM di Indonesia mencapai 21,3 juta orang (*Diabetes Care, 2004*). Sedangkan hasil Riset kesehatan Dasar (Riskesdas) pada tahun 2007, diperoleh bahwa proporsi penyebab kematian akibat DM pada kelompok usia 45-54 tahun di daerah perkotaan

menduduki ranking kedua yaitu 14,7% dan di daerah pedesaan, DM menduduki ranking keenam yaitu 5,8% (Departemen Kesehatan RI, 2009).

Diabetes melitus (DM) adalah suatu gangguan metabolik yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa dalam darah yang berhubungan dengan abnormalitas metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein yang disebabkan oleh kelainan sekresi insulin, sensitifitas insulin atau keduanya (Dipiro *et al.*, 2008).

DM berdasarkan etiologinya dikelompokkan menjadi dua kelompok besar yaitu DM tipe 1 dan DM tipe 2. DM tipe 1 disebabkan oleh defisiensi insulin absolut, terjadi pada 5% - 10% kasus DM dan banyak didiagnosis pada anak-anak dan orang dewasa dibawah umur 30 tahun. Karakteristik DM tipe 1 adalah defisiensi insulin yang disebabkan kerusakan sel  $\beta$  pankreas. Sedangkan DM tipe 2 disebabkan oleh resistensi insulin dan defisiensi insulin relatif, terjadi pada 90% - 95% kasus DM (Cook *et al.*, 2008). Salah satu faktor resiko yang menyebabkan DM tipe 2 adalah obesitas. Peningkatan prevalensi 61% penderita DM tipe 2 di Amerika Serikat bersamaan dengan peningkatan obesitas sebanyak 74 %, akan tetapi

ada faktor penting juga mempengaruhi adalah genetik dan lingkungan (Cook *et al.*, 2008).

Faktor genetik sangat berperan dalam timbulnya penyakit diabetes mellitus tipe 2 selain karena faktor lingkungan. Gen-gen pada DNA mitokondria manusia (mtDNA) menjadi salah satu kemungkinan penyebab diabetes mellitus tipe 2 karena fosforilasi oksidatif yang terjadi di mitokondria memainkan peranan yang penting dalam sekresi insulin oleh sel  $\beta$  pankreas saat terjadinya respon glukosa dan nutrien yang lainnya dalam tubuh (Kadowaki *et al.*, 1994). Mutasi gen pada mtDNA ini menyebabkan suatu bentuk diabetes tipe 2 yang dikenal dengan MIDD (*Maternal Inherited Diabetes and Deafness*). Bentuk diabetes ini dikarakterisasi oleh diagnosis pada usia di atas usia 25 tahun, terjadi gangguan pada sekresi insulin dan sering diikuti oleh melemahnya indera pendengaran (Malecki *et al.*, 2001; Gerbitz *et al.*, 1996; Pranoto., 2005).

Mitokondria merupakan organel sel yang memiliki DNA sendiri dan berfungsi sebagai penghasil ATP yang digunakan sebagai sumber energi sel. ATP dibentuk oleh system rantai respirasi mitokondria melalui

mekanisme fosforilasi oksidatif (OXPHOS). Genom mitokondria berbentuk sirkuler berukuran 16.569 pb yang menyandi 37 polipeptida yang berperan pada sistem rantai respirasi. Kemampuan sel  $\beta$  pankreas mengeluarkan insulin sebagai akibat peningkatan kadar glukosa darah sangat tergantung pada adanya ATP, sehingga adanya gangguan mekanisme OXPHOS akibat mutasi mtDNA akan memungkinkan kegagalan sekresi insulin maupun respon target organ terhadap sekresi insulin dan menyebabkan terjadinya diabetes mellitus (Pranoto., 2005).

Mutasi pada mtDNA akan memungkinkan terjadinya berbagai macam penyakit. Salah satu keunikan penyakit mitokondria adalah suatu mutasi dapat menyebabkan berbagai macam manifestasi klinik, sedangkan disisi lain berbagai macam mutasi mtDNA dapat memberikan gejala klinik yang sama. Mutasi yang umum ditemukan terdapat pada gen yang menyandi tRNA leucine (tRNA<sup>leu1</sup>) yang merupakan etiologik *hotspot* mutasi mtDNA. Paling tidak ada 11 macam penyakit yang terkait dengan mutasi tersebut antara lain *Mitochondrial encephalomyopathy Lactic Acidosis Stroke like episodes*

(MELAS), *Myoclonus epilepsy with ragged red fibers*(MERFF), *mitochondrial myopathy* (MM), *diabetes mellitus deafness syndrome* (DMDF), *mitochondrial myopathy and cardiomyopathy* (MMC) dan berbagai spectrum diabetes melitus sampai sindroma ensefalopati berat yang letal (Gerbitz et al., 1996; Pranoto., 2005)

#### **A. Patomekanisme Diabetes Melitus**

Patomekanisme resistensi insulin meliputi 2 hal utama yaitu (1) defek resistensi insulin yang terjadi pada individu pembawa bakat genetik yang dapat menyebabkan DM, dan (2) defek sekresi insulin yang terjadi pada sindroma DM akibat faktor yang didapat (misal ;glukolipotoksisitas) ataupun akibat dari bakat genetik yang diturunkan (defonzo et al., 1997). Patomekanisme yang diajukan DeFronzo tersebut juga didapatkan pada diabetes mellitus yang terkait dengan cacat molekul mtDNA berupa mutasi noktah. DM dengan mutasi noktah mtDNA terjadi penurunan sekresi insulin akibat gangguan proses OXPHOS, tetapi mungkin pula melalui proses insulin resisten. Proses ambilan glukosa di perifer juga

memerlukan energi ATP dari proses OXPHOS yang berlangsung ditingkat reseptor perifer. Penelitian ekperimental dari endosome membuktikan bahwa ATP mempunyai efek terhadap ambilan insulin dan aktivitas Insulin Reseptor Kinase (IRK), dengan peningkatan konsentrasi kadar ATP (0,1; 1;3; 5 dan 10Mm), terjadi penurunan secara progresif dari kadar insulin (Contreres et al., 1998). Ambilan insulin ditingkat perifer akan terganggu jika proses pembentukan ATP di tingkat reseptor menurun akibat kelainan mitokondria yang disebabkan oleh mutasi noktah. Penelitian eksperimental di atas diperkuat dengan beberapa laporan yang menunjukkan kaitan antara mutasi mtDNA dengan DM melalui proses terjadinya resistensi insulin ditingkat reseptor (Pranoto., 2005).

Penderita MIDD (*maternally inherited diabetes and deafness*) yang terkait dengan mutasi A3243G dilaporkan menunjukkan manifestasi laboratorik resistensi insulin yang terjadi mendahului onset diabetes melitus (Gebhart et al., 1996; Pranoto., 2005). Kasus resistensi insulin yang terkait

dengan mutasi mtDNA telah dapat dideteksi dengan metode *euglycemic clamp-hyperinsulinemic clamp* pada seorang penderita DM (velho et al., 1996). Laporan lainnya, diabetes melitus dengan A3243G tidak menunjukkan adanya resistensi insulin ( Bruno et al., 1999; Brandle et al., 2001; Becket et al., 2002) sedangkan variasi T16189C pada usia lanjut ditemukan terkait resistensi insulin (Poulton et al., 1998).

Diabetes mellitus tipe 2 merupakan penyakit poligenik. Berbagai gen pada DNA inti telah dilaporkan berperan serta pada mekanisme terjadinya Diabetes mellitus tipe 2 demikian pula DNA mitokondria (mtDNA). Mutasi mtDNA A3243G berperan sebagai mutasi kausal pada Diabetes mellitus tipe 2 yang diturunkan secara materal terutama yang disertai ketulian dan dikenal sebagai *Maternally inherited diabetes & deafness* (MIDD). Mutasi kausal ini telah dilaporkan oleh berbagai peneliti pada banyak populasi.. Sejauh ini telah dilaporkan oleh berbagai peneliti pada banyak populasi. Sejauh ini telah dilaporkan lebih dari 70

mutasi titik lainnya atau delesi mtDNA yang terkait dengan Diabetes melitus meskipun sebagian besar bersifat sebagai *Single Nucleotide polymorphism* (SNP) (Pranoto., 2005).

## **B. Diabetes Melitus yang terkait dengan Mutasi mtDNA**

Mitokondria merupakan sumber ATP untuk sel  $\beta$  pankreas. ATP dihasilkan pada setiap mitokondria pada berbagai sel eukariotik melalui suatu mekanisme fosforilasi oksidatif (OXPHOS), yaitu suatu rentetan reaksi enzimatik yang melibatkan 5 kompleks enzim yang terletak pada membrane bagian dalam mitokondria. Rentetan reaksi enzimatik ini terbagi dalam bentuk rantai transport elektron (kompleks I sampai IV) dan proses pembentukan ATP melalui kompleks V. sebagai hasil akhir dari proses OXPHOS terjadi peningkatan kadar ATP yang selanjutnya akan menyebabkan penurunan ATP-dependent  $K^+$  channel. Selanjutnya akan terjadi suatu depolarisasi dari membran potensial yang diikuti dengan pembukaan dari  $Ca^{++}$  channel. Peningkatan kadar kalsium

intraseluler menjadi pencetus proses pengeluaran hormon insulin. (Gerbizt, et al., 1996). Cacat molekul akibat mutasi mtDNA yang menyandi komponen kompleks enzim yang terkait OXPHOS akan memungkinkan gangguan produksi ATP yang berakibat gangguan produksi insulin dan menyebabkan terjadinya DM. MtDNA adalah suatu gen ekstra inti beruntai ganda berbentuk sirkuler dan diturunkan secara maternal. DNA sirkuler ini berukuran 16,569 pb dan menyandi 13 buah polipeptida rantai respirasi. 2RNA ribosom 12S dan 16S dan 22 tRNAs. Gen mitokondria ini bersifat rentan terhadap mutasi karena tidak dilindungi oleh histon, dan tidak memiliki mekanisme reparasi DNA. Proses OXPHOS menghasilkan kadar radikal bebas yang memudahkan terjadinya kerusakan pada mtRNA (Marzuki et.al., 1995; Wallace, 1992; Pranoto., 2005) Mutasi pada mtDNA akan memungkinkan terjadinya berbagai macam penyakit. Salah satu keunikan penyakit mitokondria adalah suatu mutasi dapat menyebabkan

berbagai macam manifestasi klinik, sedangkan disisi lain berbagai macam mutasi mtDNA dapat memberikan gejala klinik yang sama. Mutasi yang umum ditemukan terdapat pada gen yang menyandi tRNA leucine (tRNA<sup>leu1</sup>) yang merupakan etiologik *hotspot* mutasi mtDNA. Paling tidak ada 11 macam penyakit yang terkait dengan mutasi tersebut antara lain *Mitochondrial*

*encephalomyopathy Lactic Acidosis Stroke like episodes (MELAS), Myoclonus epilepsy with ragged red fibers(MERFF), mitochondrial myopathy (MM), diabetes mellitus deafness syndrome (DMDF), mitochondrial myopathy and cardiomyopathy (MMC) dan berbagai spectrum diabetes melitus sampai sindroma ensefalopati berat yang letal (Gerbitz et al., 1996; Pranoto., 2005)*

Mutasi mtDNA A3243G yang terletak pada gen yang menyandi tRNA<sup>leu1</sup> menyebabkan perubahan asam amino merupakan mutasi kausal terjadinya *Mitochondrial Diabetes Mellitus (MDM)*: suatu defek genetik yang bersifat monogenik.

Prevalensi mutasi ini di kelompok DM berkisar antara 0,4 % sampai 2% dan dapat ditemukan di berbagai populasi dunia termasuk juga Asia Timur dan Taiwan. Frekuensi mutasi A3243G ini akan meningkat pada kelompok DM dengan manifestasi klinik khusus, seperti tuli sensoris, dan adanya penurunan maternal (Hirai et al., 1996; Ohkubo et al., 2001; Nakagawa et al., 1995; Odawara et al., 1996; Pranoto., 2005).

Berbagai mutasi yang memberikan ekspresi klinik DM telah dapat diidentifikasi A3243G merupakan mutasi kausal pada DM, dimana 3243 tersebut terletak pada gen yang menyandi tRNA<sup>leu</sup>. Mutasi yang umum ditemukan terdapat pada tRNA<sup>leu</sup> yang merupakan etiologik *hotspot* mutasi mtDNA, yang paling tidak ada 11 macam penyakit antara lain MELAS, MERFF, miopati mitokondria, DMDF (*diabetes mellitus deafness syndrome*), kardiomiopati miopati mitokondria dan berbagai macam spectrum dari pre DM sampai *severe lethal syndromic encephalomyopathy*. Manifestasi MDM dapat berupa DMT1 ataupun DMT2 (Reardon et

al., 1992; Kadowaki et al., 1994; Monouvrier et al., 1995; Oka 1994; Pranoto., 2005)

Diabetes melitus mellitus tipe 2 ini telah dilakukan di berbagai populasi di Jepang, Korea, China, Prancis, Australia, Inggris, Belanda dan Polandia dan terdapat beberapa mutasi gen yang telah dilaporkan, diantaranya yang paling banyak ditemukan adalah mutasi titik A3243G pada gen tRNA<sup>Leu</sup> (Malecki *et al.*, 2001; Ohkubo *et al.*, 2001 ; Lee *et al.*, 1997; Froguel & Hager, 1995; Ng *et al.*, 2001; t'Hart *et al.*, 1994; and Saker *et al.*, 1997). Mutasi ini terjadi pada sisi pengikatan DNA mitokondria untuk protein promotor terminasi transkripsi pada batas antara RNA ribosom 16S dan gen tRNA<sup>Leu</sup>. Mutasi ini tidak hanya mempengaruhi sintesis dari tRNA<sup>Leu</sup> tetapi juga mengganggu mekanisme pengikatan faktor terminasi transkripsi, yang dapat menyebabkan terganggunya sintesis dari protein-protein mitokondria (Kadowaki *et al.*, 1994). Dan masih banyak lagi diperkirakan sejumlah di atas 70

mutasi noktah. Mutasi G3316A dan T3394C telah ditemukan dalam frekuensi yang cukup tinggi pada populasi, sehingga digolongkan sebagai SNP (Pranoto., 2005)

Dengan adanya bukti bahwa DM merupakan penyakit poligenik, maka penelitian genetik bisa bertitik tolak dari defek mtDNA. Penelitian gen poligenik bisa menjurus pada kombinasi antara gen kandidat dari DNA inti dan/atau gen mtDNA. Wawasan penelitian poligenik dengan basis gen mtDNA sebagai titik tolak penemuan gen poligenik yang mendasari DM merupakan lahan penelitian yang belum terbuka dan mempunyai potensi untuk mengungkap lebih lanjut patomekanisme DM yang kompleks dan yang sebagian besar masih belum diketahui (Pranoto, 2003).

## **KESIMPULAN**

Sebagai kesimpulan, mutasi DNA mitokondria merupakan mutasi patogen yang menyebabkan cacat parah di OXPHOS dan dengan demikian kausal untuk mutasi diabetes melitus. Adanya *Single Nucleotide*

*polymorphism* (SNP) yang mungkin mengubah kemampuan jaringan untuk OXPHOS sedemikian rupa memberikan kontribusi bagi Diabetes mellitus tipe 2 poligenik sebagai faktor predisposisi..

#### DAFTAR PUSTAKA

Bruno C, Kirby DM, Koga Y, Garavaglia B, Duran G, Santorelli FM, Shield LK, Xia W, Shanske S, Goldstein JD, Iwanaga R, Akita Y, Carrara F, Davis A, Zeviani M, Thorburn DR, DiMauro S, 1999. The mitochondrial DNA C3303T mutation can cause cardiomyopathy and/or skeletal myopathy. *J Pediatr* 135:197-202

Clayton Da, 1987. Nuclear gene product that function in mitochondrial DNA replication. *Phil Trans R. Soc Lond*, B317:473-482

Cook, C.L., Johnson, J.T., Wade, W.E., 2008. Diabetes Mellitus. In : M.A. Chisholm-Burns, B.G. Wells, T.L. Scheinghammer, P.M. Malone, J.M. Kolesar, J.C. Rotschafer, J.T. Dipiro (Eds.). *Pharmacotherapy Principle & Practice*. USA : McGraw-Hill Co

DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E, 1997. Pathogenesis of NIDDM. In : *Internasional Texbook of Diabetes Mellitus*. Editors : Albert KGMM, Zimmet P, DeFronzo, Keen H. Volume I. 2th edition. John Wiley & Sons. Chichester, 1997, p.635

Departemen Kesehatan RI, 2005. *Prevalensi Diabettes*, <http://www.depkes.go.id/index.php?option=news&task=viewawa>

[rticle&sid=942&Itemid=2-19-k](#). 7 Oktober 2010.

Dipiro *et al.*, 2008. *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach*, 7<sup>th</sup> Ed, McGraw-Hill Companies, Inc, USA

Gerbitz KD, Gempel K, Brdiczka D. 1996. Mitochondrial and Diabetes Genetic, biochemical and clinical Implications of the cellular energy unit. *Diabetes* 45: 13-126

Harris. 2000. Definition and Classification of Diabetes mellitus. In: *Diabetes mellitus Afundamental and clinical text*. Editor: LeRoith D, Taylor SI, Olefsky JM. Lippincott. 2th edition. Williams & Wilkins. Philadelphia, 2000, p360

Hirai M, Suzuki S, Onoda M, Hinokio Y, Ai L, Hirai A, Ohtomo M, Komatsu K, Kasuga S, Satoh Y, Akai H and Toyota T, 1996. Mitochondrial DNA 3394 mutation in the NADH dehydrogenase subunit I associated with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Biochem Biophys Res Commun* 219:951- 955

Lee, H.C., Song, Y.D., Li, H., Park, J.O., Suh, H.C., Lee, E., Lim, S., Kim, K., Huh, K. 1997. Mitochondrial gene transfer ribonucleic acid (tRNA)<sup>Leu(UUR)</sup> 3243 and tRNA<sup>Lys</sup> 8344 mutations and diabetes mellitus in Korea. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 82 (2): 372-374.

Kadowaki, T., Kadowaki, H., Mori, Y., Tobe, K., Sakuta, R., Suzuki, Y., Tanabe, Y., Sakura, H., Awata, T., Goto, Y., Hayakawa, T., Matsuoka, K., Kawamori, R.,



- Kamada, T., Horai, S., Nonaka, I., Hagura, R., Akanuma, Y., Yazaki, Y. 1994. A subtype of diabetes mellitus associated with a mutation of mitochondrial DNA. *NEJM*. 330: 962-968.
- Manouvrier S, Rotig A, hannebique G, gheerbrandt JD, Royer-legrin G, Munnich A. parent M. grunfeld JP, largilliere C. Lombers A. Bonnefont JP, 1995. Point mutation of mitochondrial tRNA(Leu) gene (A3243G) in maternally inherited hypertrophic cardiomyopathy, diabetes mellitus, renal failure and sensorinerural deafness. *J. Med Genet* 32: 654-656
- Malecki, M., Klupa, T., Wanic, K., Frey, J., Cyganek, K., Sieradzki, J. 2001. Search for mitochondrial A3243G tRNA<sup>Leu</sup> mutation in Polish patients with type 2 diabetes mellitus. *Med Sci Monit*. 7(2): 246-250.
- Ng, M.C., Lee, S.C., Ko, G.T.C., Li, J.K.Y., So, W.Y., Hashim, Y., Barnett, A.H., Mackay, I.R., Critchley, J.A.J.H., Cockram, C.S., Chan, J.C.N. 2001. Familial early-onset type 2 diabetes in China patients. *Diabetes Care*. 24: 663-671.
- Ohkubo K, Yamano A, Nagashima M, Mori Y, Anzai K, Akehi Y, Nomiyama R, Asano T, Urae A, Ono J, 2001. Mitochondrial gene mutations in the tRNA(Leu(UUR)) region and diabetes: prevalence and clinical phenotypes in Japan. *Clin Chem* 2001 Sep;47(9):1641-8
- Pranoto, A., 2003. Disertasi: Mutasi DNA mitokondria pada Diabetes Mellitus. Program pascasarjana Universitas Airlangga. Surabaya
- Pnanoto, A., Tjokroprawiro, A., 2003. Mutasi DNA Mitokondria dan Diabetes mellitus. Pusat Diabetes & Nutrisi FK Unair - RSU Dr. Soetorno, Surabaya
- Pranoto, A. 2005. The Association of Mitochondrial DNA mutation G3316A and T3394C with Diabetes mellitus. *Folia Medica Indonesia*. Vol.41 No1