

Mutasi DNA Mitokondria 11778G>A menyebabkan defisiensi Parsial Nadhtetrazolium Dehidrogenase pada sel Fibroblas pasien Leber's Hereditary Optic Neuropathy

Lubis, Safarina Golfiani Malik, author

Deskripsi Lengkap: <https://lib.ui.ac.id/detail?id=80853&lokasi=lokal>

Abstrak

Ruang Lingkup dan Cara Penelitian : Telah umum diketahui bahwa pada manusia ditemukan penyakit yang berhubungan dengan mutasi DNA mitokondria (DNA mitokondria). Namun mekanisme molekuler yang bertanggung jawab terhadap proses penyakit tersebut belum jelas diketahui. Salah satu contoh yang khas dari penyakit akibat mutasi DNA mitokondria adalah Leber's Hereditary Optic Neuropathy (LHON), yang mempunyai pola pewarisan maternal. Karakteristik khas dari LHON berupa kebutaan mendadak akibat atrofi saraf optik bilateral ditemukan pada sebagian anggota keluarga tertentu penderita LHON. 50-70% keluarga LHON membawa mutasi pada nukleotida 11778G>A, gen yang menyandi subunit ND4 dari kompleks I enzim rantai respirasi mitokondria.

Tujuan penelitian ini adalah: (1) untuk melestarikan galur sel fibroblas dari pasien LHON dengan lesi genetik jelas; (2) menentukan kestabilan genetik dari galur sel tersebut dalam kaitannya dengan mutasi DNA mitokondria 11778G>A; dan (3) menentukan akibat mutasi DNA mitokondria 11778G>A terhadap aktivitas kompleks I enzim rantai respirasi pada galur sel Mi. Untuk pelestarian galur sel fibroblas, digunakan biopsi kulit dari dua anggota keluarga besar penderita LHON keturunan Cina berasal dari Jambi, dengan mutasi DNA mitokondria 11778G>A yang hampir homoplasmik. Untuk mengungkapkan kestabilan sifat genetik galur sel fibroblas di atas, derajat heteroplasmisitas DNA mitokondria termutasi ditemukan dengan teknik PCR-RFLP. Sel fibroblas awal sebelum dipasase ternyata hampir homoplasmik terhadap DNA mitokondria termutasi. Untuk melihat akibat mutasi DNA mitokondria 11778G>A terhadap aktivitas kompleks I pada sel fibroblas pasien LHON dilakukan uji histokimiawi NADH-tetrazolium dehidrogenase (NADH-TD) yang mencerminkan aktivitas kompleks I karena mencakup sebagian besar reaksi kompleks I. Aktivitas tersebut diukur secara mikrofotometrik menggunakan Micro Photometer MSP21 (Carl Zeiss, Jerman).

Hasil dan Kesimpulan : Sifat homoplasmisitas pada DNA mitokondria kedua pasien LHON tersebut terlihat pada beberapa jaringan. Galur sel fibroblas yang homoplasmik berhasil dikembangkan dari biopsi kulit kedua pasien LHON tersebut. Setelah 10 generasi dan setelah dilakukan beberapa biakan paralel, terbukti kedua galur sel tersebut tetap stabil mendekati homoplasmik terhadap DNA mitokondria termutasi. Akibat mutasi DNA mitokondria 11778G>A berupa penurunan bermakna sekitar 30% dari aktivitas NADH-TD pada sel fibroblas pasien LHON dibandingkan kontrol normal.