

Peran Protein Agregat A-Synuclein dalam Neurodegenerasi: Tinjauan Literatur tentang Penyakit Parkinson dan Kondisi Terkait

Cecilia Caroline. S¹, Jag Karan²

^{1,2} Universitas Prima Indonesia

e-mail: sesiliastore222@gmail.com¹, singhjagkaran10@gmail.com²

Abstrak

Neurodegenerasi adalah proses patologis kompleks yang melibatkan berbagai mekanisme biologis yang menyebabkan kematian progresif sel saraf. Penyakit Parkinson (PD) dan kondisi terkait, seperti Demensia dengan Badan Lewy (DLB) serta Multiple System Atrophy (MSA), dikategorikan sebagai sinukleinopati, yang ditandai dengan akumulasi abnormal protein α -synuclein. Agregasi α -synuclein diyakini berperan dalam patogenesis penyakit ini dengan mengganggu fungsi sinaps, menyebabkan disfungsi mitokondria, serta memicu respons inflamasi yang berkontribusi terhadap degenerasi neuron. Selain itu, α -synuclein memiliki sifat "prion-like" yang memungkinkan penyebarannya antar sel saraf, mempercepat progresi penyakit. Berbagai strategi terapeutik telah dikembangkan untuk menargetkan agregasi dan toksisitas α -synuclein, termasuk penggunaan antibodi monoklonal, inhibitor agregasi protein, serta terapi berbasis gen. Studi ini bertujuan untuk meninjau peran α -synuclein dalam neurodegenerasi, mekanisme molekuler yang mendasarinya, serta potensi terapi masa depan dalam menangani sinukleinopati.

Kata kunci: *α -Synuclein, Neurodegenerasi, Penyakit Parkinson, Agregasi Protein, Sinukleinopati*

Abstract

Neurodegeneration is a complex pathological process involving various biological mechanisms that lead to the progressive death of nerve cells. Parkinson's disease (PD) and related conditions, such as Dementia with Lewy Bodies (DLB) and Multiple System Atrophy (MSA), are categorised as synucleinopathies, which are characterised by abnormal accumulation of α -synuclein protein. Aggregation of α -synuclein is believed to play a role in the pathogenesis of these diseases by disrupting synapse function, causing mitochondrial dysfunction, as well as triggering an inflammatory response that contributes to neuronal degeneration. In addition, α -synuclein has 'prion-like' properties that allow its spread between nerve cells, accelerating disease progression. Various therapeutic strategies have been developed to target α -synuclein aggregation and toxicity, including the use of monoclonal antibodies, protein aggregation inhibitors, as well as gene-based therapies. This study aims to review the role of α -synuclein in neurodegeneration, the underlying molecular mechanisms, as well as potential future therapies in managing synucleinopathies.

Keywords : *α -Synuclein, Neurodegeneration, Parkinson's Disease, Protein Aggregation, Synucleinopathy*

PENDAHULUAN

Neurodegenerasi merupakan fenomena patologis yang kompleks dan melibatkan serangkaian mekanisme biologis yang berkontribusi terhadap kematian progresif sel-sel saraf. Penyakit neurodegeneratif seperti penyakit Parkinson (PD), demensia dengan badan Lewy (DLB), dan multiple system atrophy (MSA) diklasifikasikan sebagai sinukleinopati, yaitu kondisi yang ditandai oleh akumulasi abnormal protein α -synuclein dalam sistem saraf. Dalam dekade terakhir, penelitian intensif telah dilakukan untuk memahami bagaimana agregasi α -synuclein berkontribusi terhadap patogenesis penyakit ini serta bagaimana mekanisme molekuler dan seluler mendasari degenerasi neuron dalam sinukleinopati (Saidah et al., 2024).

Penyakit Parkinson adalah salah satu penyakit neurodegeneratif yang paling umum di dunia, dengan prevalensi yang terus meningkat seiring bertambahnya usia populasi. PD ditandai

oleh gejala motorik seperti tremor istirahat, bradikinesia, rigiditas, serta ketidakseimbangan postural, dan juga disertai oleh gejala non-motorik seperti disfungsi kognitif, gangguan tidur, serta gangguan otonom. Studi neuropatologis menunjukkan bahwa karakteristik utama PD adalah hilangnya neuron dopaminergik di substantia nigra pars compacta serta adanya inklusi intraseluler yang dikenal sebagai badan Lewy, yang sebagian besar terdiri dari agregat α -synuclein. Akumulasi dan penyebaran protein α -synuclein yang salah lipat ini diyakini memainkan peran kunci dalam inisiasi dan progresi penyakit (Qonita et al., 2022).

Protein α -synuclein adalah protein intrinsik dengan struktur yang fleksibel dan berlimpah dalam sistem saraf pusat. Di bawah kondisi fisiologis normal, protein ini memiliki fungsi dalam pengaturan pelepasan neurotransmitter, interaksi dengan membran sinaptik, serta stabilisasi sitoskeleton sel saraf. Namun, dalam kondisi patologis, α -synuclein dapat mengalami perubahan konformasi yang menyebabkan misfolding dan agregasi menjadi oligomer toksik dan fibril amiloid yang lebih besar. Proses agregasi ini didorong oleh berbagai faktor, termasuk mutasi genetik, stres oksidatif, disregulasi kalsium, dan gangguan sistem degradasi protein seluler seperti proteasom ubiquitin dan jalur autofagi-lisosomal (Qonita et al., 2022).

Mekanisme neurotoksisitas dari α -synuclein telah menjadi fokus utama dalam penelitian patologi penyakit Parkinson dan kondisi terkait. Agregat α -synuclein diketahui mengganggu fungsi sinaps dengan menghambat transportasi vesikel sinaptik dan menyebabkan disfungsi mitokondria, yang mengarah pada peningkatan stres oksidatif dan apoptosis neuron. Selain itu, oligomer α -synuclein mampu berinteraksi dengan membran sel dan membentuk pori-pori yang menyebabkan disregulasi homeostasis ionik, yang pada akhirnya memicu kematian neuron. Agregat protein ini juga dapat mengaktifkan respons inflamasi melalui aktivasi mikroglia dan astrosit, yang memperburuk kerusakan jaringan saraf dan berkontribusi pada progresi penyakit (Andi, 2024).

Salah satu aspek yang menarik dari patologi α -synuclein adalah kemampuannya untuk menyebar secara "prion-like" dari satu neuron ke neuron lainnya. Model eksperimental menunjukkan bahwa agregat α -synuclein dapat berpindah antar sel melalui eksosom atau mekanisme endositosis, dan dengan demikian menyebarkan patologi ke berbagai area otak. Fenomena ini mendukung hipotesis bahwa penyakit Parkinson dapat dimulai di area tertentu seperti sistem olfaktorik atau usus sebelum menyebar ke sistem saraf pusat yang lebih luas melalui koneksi neuroanatomis (Andi, 2024).

Pemahaman yang lebih mendalam tentang mekanisme agregasi α -synuclein dan dampaknya terhadap neurodegenerasi telah membuka peluang untuk pengembangan strategi terapeutik baru. Beberapa pendekatan yang sedang dikembangkan meliputi penggunaan antibodi monoklonal yang menargetkan α -synuclein untuk mencegah agregasi dan penyebarannya, inhibitor agregasi protein, serta terapi berbasis gen untuk mengurangi ekspresi SNCA, gen yang mengkode α -synuclein. Selain itu, penguatan jalur degradasi protein seperti aktivasi autofagi-lisosomal menjadi pendekatan potensial dalam upaya mengeliminasi agregat yang telah terbentuk dalam sel neuron (Andi, 2024; Saidah et al., 2024).

Dengan meningkatnya angka penderita penyakit Parkinson dan sinukleinopati lainnya di seluruh dunia, studi tentang peran α -synuclein dalam neurodegenerasi menjadi semakin krusial. Literatur yang tersedia menunjukkan bahwa agregasi α -synuclein bukan hanya konsekuensi dari penyakit, tetapi juga menjadi pemicu utama dalam proses neurodegeneratif. Oleh karena itu, memahami lebih dalam mengenai faktor-faktor yang mendorong agregasi α -synuclein serta mekanisme patogeniknya dapat memberikan wawasan penting untuk mengembangkan terapi yang lebih efektif dalam menangani penyakit ini. Dalam tinjauan literatur ini, akan dibahas berbagai aspek dari peran α -synuclein dalam patogenesis penyakit Parkinson dan kondisi terkait, serta prospek penelitian di masa depan untuk memahami lebih jauh hubungan antara protein ini dengan neurodegenerasi.

METODE

Penelitian ini menggunakan metode penelitian kualitatif literatur review atau kajian pustaka (Darmalaksana, 2020). Teknik pengumpulan data yaitu dari sumber data primer dan sekunder atau berasal dari buku dan artikel yang terkait tentang Peran Protein Agregat α -Synuclein dalam

Neurodegenerasi: Tinjauan Literatur tentang Penyakit Parkinson dan Kondisi Terkait. Data dianalisis dengan konten analisis atau analisis isi.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Struktur dan Fungsi α -Synuclein

α -Synuclein adalah protein yang terlibat dalam berbagai fungsi seluler, terutama dalam sistem saraf. Struktur kompleksnya memungkinkan protein ini untuk menjalankan berbagai peran, mulai dari pembentukan membran sinapsis hingga regulasi transporter neurotransmitter. Namun, kesalahan dalam regulasi atau struktur α -Synuclein dapat menyebabkan penyakit neurodegeneratif yang serius. Berikut adalah uraian mengenai struktur dan fungsinya:

a. Struktur α -Synuclein

Menurut (Ramadhanti, 2024) adapun struktur α -Synuclein:

- 1) Bentuk Molekul: α -Synuclein adalah protein globular yang terdiri dari rantai polipeptida dengan panjang sekitar 140 amino asam.
- 2) Domain: Protein ini memiliki tiga domain utama:
 - a) N-terminal (Domain A): Memiliki sifat hidrofilik dan cenderung berada di permukaan protein.
 - b) Domain B: Bagian ini bersifat hidrofobik dan berada di bagian dalam protein.
 - c) C-terminal (Domain C): Kembali memiliki sifat hidrofilik dan berinteraksi dengan lingkungan eksternal.
- 3) Struktur Tertier: α -Synuclein memiliki struktur tertier yang kompleks, dengan beberapa subdomain yang membantu dalam interaksi protein-protein dan penentuan bentuk akhir protein.
- 4) Oligomerisasi: α -Synuclein dapat membentuk oligomer, yaitu molekul yang terdiri dari beberapa unit protein yang saling berikatan. Oligomerisasi ini penting untuk fungsi biologisnya.

b. Fungsi α -Synuclein

Menurut (Fransiska et al., 2022) adapun fungsi α -Synuclein:

- 1) Pembentukan Membran Sinapsis: α -Synuclein berperan penting dalam pembentukan dan pemeliharaan membran sinapsis, yang merupakan struktur kritis untuk transmisi sinyal antar neuron.
- 2) Regulasi Transporter: Protein ini terlibat dalam regulasi transporter neurotransmitter, seperti dopamin dan norepinefrin, yang mempengaruhi aktivitas neuron.
- 3) Stabilitas Membran: α -Synuclein membantu menjaga stabilitas membran seluler, terutama di area sinapsis, sehingga mencegah permeabilitas yang berlebihan.
- 4) Peran dalam Penyakit Neurodegeneratif: Mutasi atau agregasi abnormal α -Synuclein dikaitkan dengan berbagai penyakit neurodegeneratif, termasuk Parkinson's disease. Dalam kondisi ini, α -Synuclein dapat membentuk inklusi Lewy, yang merupakan tanda patologis khas dari penyakit tersebut.
- 5) Modulasi Sinyal: α -Syn berperan dalam modulasi sinyal intraseluler dan ekstraseluler, termasuk respons terhadap stres dan perubahan lingkungan.

Mekanisme Agregasi dan Toksisitas

Mekanisme agregasi dan toksisitas merupakan fenomena yang sering dikaitkan dengan berbagai kondisi patologis, terutama dalam konteks biologi molekuler dan penyakit neurodegeneratif. Agregasi protein dapat menyebabkan disfungsi seluler yang berkontribusi terhadap berbagai penyakit seperti Alzheimer, Parkinson, Huntington, dan amiloidosis sistemik. Pemahaman mengenai bagaimana agregasi terjadi dan bagaimana toksisitasnya memengaruhi sel sangat penting untuk mengembangkan strategi terapeutik (Irianti & Pramono, 2022).

a. Mekanisme Agregasi

Agregasi protein merujuk pada proses di mana protein yang tidak terlipat dengan benar mengalami interaksi dan membentuk oligomer atau agregat besar yang tidak larut. Proses ini sering dikaitkan dengan penyakit neurodegeneratif dan amiloidosis. Menurut (Veranita, 2024; Atmaja, 2024) tahapan utama dalam mekanisme agregasi protein:

- 1) Misfolding (Kesalahan Pelipatan Protein)
Protein memiliki struktur tersier yang ditentukan oleh urutan asam amino dan interaksi intra-molekul. Namun, faktor lingkungan seperti stres oksidatif, mutasi genetik, dan penuaan dapat menyebabkan kesalahan pelipatan (misfolding). Protein yang salah lipat cenderung memiliki eksposur domain hidrofobik yang membuatnya lebih rentan untuk berinteraksi dengan protein lain.
 - 2) Pembentukan Oligomer dan Protofibril
Protein yang salah lipat akan mengalami nukleasi, yaitu tahap awal dalam pembentukan agregat. Nukleasi ini memfasilitasi pembentukan oligomer, yang kemudian bisa berkembang menjadi protofibril dan akhirnya membentuk fibril yang lebih besar. Oligomer ini sering dianggap sebagai bentuk paling toksik dari agregat protein, karena memiliki sifat yang lebih reaktif dibandingkan fibril yang lebih stabil.
 - 3) Pembentukan Fibril Amiloid
Fibril amiloid adalah bentuk akhir dari agregasi protein yang sering ditemukan dalam plak pada penyakit seperti Alzheimer dan amiloidosis sistemik. Struktur fibril biasanya tersusun dalam bentuk β -sheet yang sangat terorganisir, yang membuatnya sangat stabil dan sulit didegradasi oleh sistem seluler.
 - 4) Interaksi dengan Membran Sel
Beberapa agregat protein memiliki kemampuan untuk berinteraksi dengan membran sel dan mengganggu integritasnya. Ini dapat menyebabkan kebocoran ion, gangguan homeostasis seluler, dan bahkan kematian sel.
- b. Toksisitas Akibat Agregasi Protein
Toksisitas akibat agregasi protein dapat mempengaruhi fungsi seluler dengan berbagai mekanisme. Beberapa di antaranya (Rizki, 2023) adalah:
- 1) Gangguan Fungsi Proteostasis
Sistem proteostasis terdiri dari mekanisme yang mengontrol sintesis, pelipatan, dan degradasi protein dalam sel. Agregasi protein dapat membebani sistem ini, menyebabkan akumulasi protein yang tidak terlipat dengan benar dan akhirnya memicu respons stres seluler.
 - 2) Induksi Stres Oksidatif
Oligomer protein yang terbentuk seringkali memicu produksi spesies oksigen reaktif (ROS), yang dapat merusak komponen seluler seperti lipid, protein, dan DNA. Stres oksidatif ini merupakan salah satu faktor utama dalam progresivitas penyakit neurodegeneratif.
 - 3) Gangguan Transport Intraseluler
Agregasi protein dapat menghambat jalur transport vesikular dalam sel. Sebagai contoh, dalam penyakit Alzheimer, agregat protein tau dapat mengganggu fungsi mikrotubulus yang esensial bagi transport axonal di neuron.
 - 4) Induksi Apoptosis dan Nekrosis
Protein yang teragregasi dapat mengaktifkan jalur apoptosis (kematian sel terprogram) melalui pelepasan sitokrom C dari mitokondria atau aktivasi jalur reseptor kematian. Selain itu, dalam kasus toksisitas yang lebih tinggi, nekrosis juga bisa terjadi, yang menyebabkan peradangan dan kerusakan jaringan lebih luas.
- c. Contoh Penyakit yang Berkaitan dengan Agregasi Protein
Adapun diantaranya (Setianto et al., 2023):
- 1) Penyakit Alzheimer
Pada penyakit Alzheimer, protein β -amiloid dan tau membentuk agregat yang menyebabkan degenerasi neuron. β -amiloid membentuk plak ekstraseluler, sementara tau mengalami hiperfosforilasi dan membentuk neurofibrillary tangles di dalam sel.
 - 2) Penyakit Parkinson
Pada penyakit ini, agregasi α -synuclein membentuk Lewy bodies di dalam neuron dopaminergik, yang menyebabkan kematian sel saraf dan gejala motorik khas Parkinson.

3) Penyakit Huntington

Penyakit Huntington disebabkan oleh ekspansi ulangan CAG dalam gen huntingtin, yang menyebabkan protein huntingtin mengalami misfolding dan membentuk inklusi intraseluler yang beracun.

4) Amiloidosis Sistemik

Pada amiloidosis, berbagai protein plasma mengalami agregasi dan membentuk fibril yang dapat menumpuk di berbagai organ, seperti jantung, ginjal, dan hati, menyebabkan disfungsi organ.

d. Strategi Penanganan dan Terapi

Berbagai pendekatan telah dikembangkan untuk mengatasi agregasi protein dan mengurangi toksisitasnya (Suhartono & Retnoningrum, 2022), di antaranya:

1) Inhibitor Agregasi

Beberapa molekul kecil telah dikembangkan untuk menghambat agregasi protein, seperti senyawa yang menargetkan β -amiloid dalam Alzheimer.

2) Chaperon Molekuler

Protein chaperon membantu dalam pelipatan protein yang benar dan mencegah agregasi. Upaya untuk meningkatkan aktivitas chaperon telah menjadi target terapi yang menjanjikan.

3) Proteolisis Terarah

Strategi degradasi protein yang salah lipat melalui proteasom atau lisosom, seperti sistem PROTACs (Proteolysis-Targeting Chimeras), sedang dikembangkan sebagai terapi potensial.

4) Imunoterapi

Pendekatan imunoterapi menggunakan antibodi untuk menargetkan agregat protein, seperti terapi aducanumab dalam Alzheimer yang menargetkan β -amiloid.

Agregasi protein adalah proses kompleks yang berperan dalam berbagai penyakit neurodegeneratif dan sistemik. Oligomer yang terbentuk sering kali lebih beracun dibandingkan fibril amiloid yang lebih stabil. Toksisitasnya dapat menyebabkan stres oksidatif, gangguan transport intraseluler, serta apoptosis dan nekrosis seluler. Berbagai strategi terapi, termasuk inhibitor agregasi, chaperon molekuler, dan imunoterapi, sedang dikembangkan untuk menanggulangi dampak buruk dari proses ini.

Pemahaman yang lebih dalam tentang mekanisme agregasi dan toksisitas akan membuka jalan bagi terapi yang lebih efektif dalam menangani berbagai penyakit terkait agregasi protein di masa depan.

Hubungan dengan Penyakit Parkinson dan Kondisi Terkait

Penyakit Parkinson (PD) adalah gangguan neurodegeneratif progresif yang terutama mempengaruhi sistem motorik akibat degenerasi neuron dopaminergik di substansia nigra pars compacta. Salah satu karakteristik utama dari Parkinson adalah adanya agregasi protein α -synuclein dalam bentuk *Lewy bodies* dan *Lewy neurites* (Suharti, 2020).

Selain Parkinson, beberapa kondisi lain yang disebut sebagai *synucleinopathies* juga memiliki hubungan dengan agregasi protein, termasuk Demensia dengan *Lewy bodies* (DLB) dan Atrofi Multisistem (MSA). Hubungan antara mekanisme agregasi dan penyakit ini menjadi fokus utama dalam riset neurodegeneratif modern.

a. Mekanisme Agregasi Protein dalam Parkinson

Agregasi protein dalam Parkinson terutama melibatkan α -synuclein, sebuah protein intrinsik yang ditemukan dalam sinaps neuron dan berperan dalam regulasi pelepasan neurotransmitter (Onibala et al., 2021). Berikut adalah tahapan utama dalam mekanisme agregasi α -synuclein:

1) Kesalahan Pelipatan (Misfolding) α -Synuclein

Dalam kondisi normal, α -synuclein adalah protein monomer yang tidak terstruktur secara stabil. Namun, karena mutasi genetik, stres oksidatif, atau faktor lingkungan tertentu, protein ini dapat mengalami kesalahan pelipatan dan mulai membentuk oligomer.

Mutasi seperti **A53T**, **A30P**, dan **E46K** pada gen SNCA meningkatkan kecenderungan α -synuclein untuk beragregasi dan berkontribusi terhadap Parkinson familial.

- 2) Pembentukan Oligomer dan Protofibril
Setelah mengalami misfolding, α -synuclein dapat membentuk oligomer yang bersifat lebih toksik dibandingkan fibril yang lebih stabil. Oligomer ini dapat berinteraksi dengan membran sel dan menyebabkan disfungsi mitokondria serta stres oksidatif. Oligomer kemudian berkembang menjadi protofibril yang lebih besar dan akhirnya membentuk fibril amiloid, yang kemudian berakumulasi menjadi *Lewy bodies* dalam sitoplasma neuron.
 - 3) Akumulasi *Lewy Bodies*
Lewy bodies merupakan agregat protein yang mengandung α -synuclein, ubiquitin, dan komponen proteasom. Akumulasi *Lewy bodies* dalam neuron dopaminergik di substansia nigra menyebabkan gangguan fungsi neuron dan akhirnya kematian sel.
 - 4) Penyebaran Agregasi Secara Prion-Like
Penelitian terbaru menunjukkan bahwa α -synuclein yang telah teragregasi dapat menyebar dari satu neuron ke neuron lain dengan mekanisme mirip prion. Penyebaran ini terjadi melalui eksosom atau proses *tunneling nanotube*, mempercepat progresivitas penyakit Parkinson.
- b. Toksisitas Akibat Agregasi α -Synuclein
Agregasi α -synuclein dalam Parkinson menyebabkan berbagai efek toksik yang merusak fungsi seluler (Andi, 2024):
- 1) Disfungsi Mitokondria dan Stres Oksidatif
Oligomer α -synuclein dapat berinteraksi dengan mitokondria dan menyebabkan produksi spesies oksigen reaktif (ROS). Stres oksidatif ini berkontribusi terhadap degenerasi neuron dengan merusak lipid membran, protein, dan DNA.
 - 2) Gangguan Transport Vesikular
 α -Synuclein normalnya berperan dalam transport vesikel sinaptik. Agregasi protein ini menghambat transport neurotransmitter seperti dopamin, menyebabkan defisit dalam sinyal saraf dan gangguan motorik khas Parkinson.
 - 3) Aktivasi Respons Imun dan Inflamasi
Agregasi α -synuclein dapat mengaktifkan mikroglia dan astrosit, yang melepaskan sitokin proinflamasi seperti TNF- α dan IL-1 β . Inflamasi kronis ini mempercepat neurodegenerasi dan memperburuk gejala Parkinson.
 - 4) Induksi Apoptosis dan Nekrosis
Agregasi protein ini juga memicu pelepasan sitokrom C dari mitokondria dan aktivasi jalur apoptosis, yang mengarah pada kematian neuron dopaminergik (Athiullah et al., 2023).
- c. Penyakit Lain yang Berhubungan dengan Agregasi α -Synuclein
Selain Parkinson, agregasi α -synuclein juga berperan dalam beberapa penyakit neurodegeneratif lainnya (Saidah et al., 2024):
- 1) Demensia dengan *Lewy Bodies* (DLB)
DLB adalah bentuk demensia progresif yang ditandai oleh akumulasi *Lewy bodies* di korteks serebral. Pasien dengan DLB mengalami gejala kognitif yang lebih dominan dibandingkan gejala motorik Parkinson.
 - 2) Atrofi Multisistem (MSA)
MSA adalah penyakit neurodegeneratif langka yang juga dikategorikan sebagai *synucleinopathy*. Berbeda dengan Parkinson, agregasi α -synuclein pada MSA lebih dominan terjadi di oligodendrosit daripada neuron.
- d. Faktor Risiko dan Pemicu Agregasi α -Synuclein
Beberapa faktor yang berkontribusi terhadap agregasi protein dalam Parkinson meliputi:
- 1) Faktor Genetik
 - a) Mutasi pada gen **SNCA** meningkatkan kecenderungan agregasi α -synuclein.
 - b) Mutasi **LRRK2** dan **PARKIN** juga terkait dengan Parkinson familial.
 - 2) Faktor Lingkungan
 - a) Paparan pestisida seperti **rotenone** dan **paraquat** meningkatkan stres oksidatif dan agregasi α -synuclein.
 - b) Trauma kepala yang berulang juga dikaitkan dengan peningkatan risiko Parkinson.

- 3) Disfungsi Proteasom dan Autophagy
 - a) Sistem proteasom dan autofagi bertanggung jawab dalam degradasi protein misfolded. Disfungsi dalam mekanisme ini menyebabkan akumulasi agregat α -synuclein.
- e. Strategi Terapi untuk Mencegah atau Mengurangi Agregasi
Beberapa strategi terapi sedang dikembangkan untuk menargetkan agregasi α -synuclein dan efek toksiknya (Dillasamola, 2025):
 - 1) Inhibitor Agregasi α -Synuclein
Molekul kecil seperti **Anle138b** sedang dikembangkan untuk mencegah pembentukan oligomer α -synuclein.
 - 2) Imunoterapi dan Antibodi Monoklonal
Pendekatan ini menggunakan antibodi yang menargetkan α -synuclein teragregasi untuk mencegah penyebaran prion-like. Contoh terapi yang sedang dikembangkan adalah **Prasinezumab**.
 - 3) Aktivasi Chaperon Molekuler
Chaperon seperti **Hsp70** membantu dalam pelipatan protein yang benar dan mencegah agregasi α -synuclein.
 - 4) Terapi Genetik
Pendekatan menggunakan **RNA interference (RNAi)** bertujuan untuk menurunkan ekspresi α -synuclein secara langsung dalam neuron.
 - 5) Penggunaan Senyawa Neuroprotektif
Beberapa senyawa seperti **coenzyme Q10**, **kurkumin**, dan **resveratrol** menunjukkan potensi dalam mengurangi stres oksidatif dan agregasi protein dalam model eksperimen Parkinson.
Penyakit Parkinson dan kondisi terkait seperti DLB dan MSA memiliki keterkaitan erat dengan mekanisme agregasi protein α -synuclein. Proses misfolding, pembentukan oligomer, dan akumulasi *Lewy bodies* berperan penting dalam degenerasi neuron dopaminergik serta menyebabkan berbagai gejala motorik dan non-motorik.

Strategi terapi yang menargetkan agregasi α -synuclein terus dikembangkan, dengan fokus pada inhibitor agregasi, imunoterapi, dan terapi genetik. Pemahaman yang lebih dalam tentang mekanisme agregasi dalam Parkinson akan membuka peluang bagi pengobatan yang lebih efektif di masa depan.

Pendekatan Genetik

Pendekatan genetik adalah metode yang digunakan untuk mempelajari gen, variasi genetik, dan pewarisan sifat dalam organisme. Pendekatan ini melibatkan analisis DNA, RNA, dan protein untuk memahami bagaimana gen berfungsi dan bagaimana variasi genetik mempengaruhi fenotipe. Berikut adalah uraian lebih lanjut tentang pendekatan genetik (Kusnadi & Arumingtya, 2020; Amalia et al., 2023):

- a. Prinsip Dasar
 - 1) Gen: Satu unit dasar dari pewarisan genetik yang terletak pada kromosom. Gen mengandung informasi genetik dalam bentuk DNA.
 - 2) DNA (Deoxyribonucleic Acid): Molekul yang menyimpan informasi genetik. DNA terdiri dari empat nukleotida yang membentukkan urutan genetik.
 - 3) RNA (Ribonucleic Acid): Molekul yang berperan dalam ekspresi gen dan sintesis protein. Ada beberapa jenis RNA, termasuk mRNA (messenger RNA), tRNA (transfer RNA), dan rRNA (ribosomal RNA).
- b. Teknik-teknik dalam Pendekatan Genetik
 - 1) Pengurutan Genom: Proses menentukan urutan nukleotida dalam genom organisme. Teknik ini sering menggunakan metode seperti sequencing berbasis next-generation.
 - 2) Analisis Polimorfisme Genetik: Mengidentifikasi variasi dalam urutan DNA yang dapat mempengaruhi fungsi gen. Polimorfisme ini bisa berupa Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs), insertions, deletions, dan duplikasi.

- 3) Ekspresi Gen: Mempelajari tingkat di mana gen diekspresikan dalam berbagai kondisi. Teknik seperti PCR (Polymerase Chain Reaction) dan microarray digunakan untuk mengukur ekspresi gen.
 - 4) Fungsi Gen: Menentukan peran spesifik gen dalam organisme. Ini bisa dilakukan melalui analisis silang (knockout studies) atau dengan menggunakan teknologi CRISPR-Cas9 untuk mengedit gen secara tepat.
 - 5) Pengembangan Model Organisme: Menggunakan organisme model, seperti mouse atau fruit fly, untuk mempelajari mekanisme genetik yang mungkin berlaku pada manusia.
- c. Aplikasi Pendekatan Genetik
- 1) Penelitian Medis: Membantu dalam diagnosis dan pengobatan penyakit genetik. Misalnya, analisis genetik dapat digunakan untuk mengidentifikasi gen yang terkait dengan penyakit tertentu.
 - 2) Farmasi dan Bioteknologi: Digunakan untuk mengembangkan obat-obatan baru dan memahami mekanisme aksi obat.
 - 3) Bioteknologi: Memungkinkan manipulasi genetik untuk menghasilkan produk baru, seperti tanaman yang tahan terhadap hama atau hewan yang menghasilkan protein tertentu.
 - 4) Evolusi dan Ekologi: Mempelajari variasi genetik dalam populasi dan bagaimana hal itu mempengaruhi adaptasi dan evolusi.
- d. Contoh Kasus
- 1) Penyakit Genetik: Analisis genetik dapat membantu mengidentifikasi penyebab penyakit genetik seperti sindrom Down, hemofilia, dan cystic fibrosis.
 - 2) Personalisasi Pengobatan: Dengan memahami profil genetik individu, pengobatan dapat disesuaikan untuk memberikan hasil yang lebih baik dan mengurangi efek samping.

SIMPULAN

Peran agregasi protein α -synuclein dalam neurodegenerasi, terutama dalam penyakit Parkinson dan kondisi terkait seperti Demensia dengan Badan Lewy (DLB) serta Multiple System Atrophy (MSA). Akumulasi abnormal α -synuclein berkontribusi terhadap patogenesis penyakit melalui berbagai mekanisme, termasuk disfungsi sinaps, stres oksidatif, inflamasi, serta penyebaran patologi secara "prion-like".

Berbagai pendekatan terapi telah dikembangkan untuk menghambat agregasi dan toksisitas α -synuclein, seperti penggunaan antibodi monoklonal, inhibitor agregasi protein, serta terapi genetik. Pemahaman yang lebih mendalam mengenai mekanisme molekuler dari agregasi α -synuclein sangat penting dalam upaya mengembangkan strategi terapeutik yang lebih efektif dalam menangani sinukleinopati.

Dengan meningkatnya angka kasus penyakit neurodegeneratif, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengidentifikasi faktor-faktor yang memicu agregasi protein ini serta mengoptimalkan terapi yang dapat memperlambat atau mencegah progresi penyakit.

Pendekatan genetik adalah alat yang sangat kuat dalam biologi modern, memungkinkan ilmuwan untuk memahami kompleksitas genetik dan aplikasinya dalam berbagai bidang. Dengan kemajuan teknologi, pendekatan ini terus berkembang dan memberikan wawasan baru tentang bagaimana gen mengendalikan fungsi tubuh dan mempengaruhi kesehatan serta penyakit.

DAFTAR PUSTAKA

- Amalia, F. N., Hidayati, S. N., & bin Sa'id, I. (2023). Pengaruh Rekayasa Genetika Pada Produktivitas Tanaman Jagung (*Zea Mays*) Transgenik. *Jurnal Pertanian Pat Petulai*, 1(1), 37-44.
- Andi, M, N. (2024). *Hubungan Advanced Glicated End Product (Ages) Dengan Myostatin Serum Pada Subjek Diabetes Melitus Tipe 2* (Doctoral dissertation, Universitas Hasanuddin Makassar).
- Athiullah, A. W., Narwanto, M. I., & Rusmatika, N. S. (2023). Paparan Parakuat Terhadap Regulasi Protein Apoptosis Neuron Pada Substantia Nigra Model Parkinson: Tinjauan Sistematis. *Medika Kartika: Jurnal Kedokteran dan Kesehatan*, 6(3), 317-328.

- Atmaja, R. A. (2024). *Pengaruh krim Topikal Ekstrak Delima (Punica Granatum) Terhadap Kadar sod dan Tnf- α pada tikus wistar Model luka Eksisi* (Master's thesis, Universitas Islam Sultan Agung (Indonesia).
- Darmalaksana, W. (2020). Metode penelitian kualitatif studi pustaka dan studi lapangan. Pre-Print Digital Library UIN Sunan Gunung Djati Bandung.
- Dillasamola, D. Eksplorasi Potensi Apigenin Dalam Daun Sungkai Untuk Meningkatkan Fertilitas. Penerbit Adab.
- Fransiska, A. N., Pratama, A. A., Nurayuni, T., Wulanbirru, P., Cordova, D. M., Advaita, C. V., ... & Mulki, M. A. (2022). Target Aksi Obat Terhadap Reseptor Dopamin. *Jurnal Pendidikan dan Konseling (JPDK)*, 4(6), 8706-8716.
- Irianti, T. T., & Pramono, S. (2022). *Penuaan Dan Pencegahannya: Proses Faali Biokimiawi dan Molekuler*. Ugm Press.
- Kusnadi, J., & Arumingtyas, E. L. (2020). *Polymerase chain reaction (PCR): teknik dan fungsi*. Universitas Brawijaya Press.
- Onibala, A. R., Mambo, C. D., & Masengi, A. S. (2021). Peran Vitamin dalam Penanganan Penyakit Parkinson. *Jurnal Biomedik: JBM*, 13(3), 322-333.
- Qonita, W. N., Setyawati, M. B., & Suandika, M. (2022). Gambaran Persepsi Pasien Parkinson Tentang Penyakit Yang Dideritanya Di Poliklinik Saraf Rumah Sakit Mitra Siaga Tegal. *Berkala Ilmiah Mahasiswa Ilmu Keperawatan Indonesia*, 10, 77.
- Ramadhanti, N. (2024). *Analisis epitop protein GB (GLIKOPROTEIN B) virus herpes simpleks 1 (HSV-1) pada reseptor sel B sebagai kandidat vaksin berbasis peptida* (Doctoral dissertation, Universitas Islam Negeri Maulana malik Ibrahim).
- Rizki, U. S. (2023). *Pengaruh kadar gula darah terhadap hipertensi di RSUD Rantauprapat* (Doctoral dissertation, State Islamic University of North Sumatera).
- Saidah S, S. K., Limoa, E., KJ, S., Jaya, M. A., KJ, S., Karsa, N. S., ... & Pratama, M. G. (2024). *Buku Ajar Psikogeriatri*. Nas Media Pustaka.
- Setianto, C. A., Arisetijono, E., Rahmawati, D., Afif, Z., Rakhmatiar, R., Raisa, N., & Purnomo, H. (2023). *Melawan Parkinson: Diagnosis dan Tata Laksana Holistik Penyakit Parkinson*. Universitas Brawijaya Press.
- Suharti, S. (2020). Patofisiologi Penurunan Kognitif pada Penyakit Parkinson. *UMI Medical Journal*, 5(1), 1-11.
- Suhartono, M. T., Ismaya, W. T., & Retnoningrum, D. S. (2022). *Biokimia Asam Nukleat*. PT Kanisius.
- Veranita, A. (2024). *Reumatoid Arthritis: Manajemen dan Asuhan Keperawatan*. Sada Kurnia Pustaka.