

Mitokondria sebagai Penentu Umur Sel: Tinjauan Pustaka Peran mtDNA pada Aging dan Penyakit Degeneratif

Sri Octa Handayani¹

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Penuaan merupakan proses biologis yang kompleks dan progresif, ditandai oleh penurunan fungsi seluler, hilangnya homeostasis, serta meningkatnya kerentanan terhadap berbagai penyakit degeneratif. Di antara berbagai mekanisme molekuler yang terlibat, mitokondria memegang peran sentral sebagai pengatur umur sel melalui produksi energi, kontrol redoks, sinyal inflamasi, serta mekanisme kematian sel terprogram. DNA mitokondria (mtDNA), yang berada di dalam organel tersebut, memiliki sifat unik seperti tingginya tingkat mutasi, ketiadaan proteksi histon, kedekatan dengan sumber pembentukan ROS, serta keterbatasan sistem perbaikan DNA. Faktor-faktor ini membuat mtDNA sangat rentan mengalami kerusakan dan akumulasi mutasi seiring bertambahnya usia. Akumulasi mutasi mtDNA, variasi jumlah salinan, perubahan heteroplasm, serta disrupsi dinamika mitokondria berkontribusi terhadap penurunan fungsi rantai transpor elektron, gangguan respirasi seluler, peningkatan stres oksidatif, dan inflamasi kronis tingkat rendah (inflammaging). Konsekuensi ini telah dikaitkan dengan patogenesis berbagai kondisi degeneratif, termasuk penyakit neurodegeneratif seperti Alzheimer dan Parkinson, penyakit kardiovaskular akibat kegagalan produksi energi, serta sarkopenia sebagai akibat dari menurunnya biogenesis mitokondria pada jaringan otot rangka. Tinjauan ini merangkum bukti ilmiah terbaru yang menyoroti peran kunci mtDNA dalam proses penuaan dan perkembangan penyakit degeneratif, serta menekankan pentingnya intervensi berbasis mitokondria sebagai strategi potensial untuk memperlambat penuaan dan meningkatkan kesehatan pada usia lanjut.

Kata Kunci: DNA Mitokondria (mtDNA), Mutasi mtDNA, Penuaan, Penyakit Degeneratif

Mitochondria as Determinants of Cellular Longevity: A Literature Review on the Role of mtDNA in Aging and Degenerative Diseases

Abstract

Aging is a complex and progressive biological process characterized by declining cellular function, loss of homeostasis, and increased susceptibility to various degenerative diseases. Among the molecular mechanisms involved, mitochondria play a central role in regulating cellular lifespan through energy production, redox control, inflammatory signaling, and programmed cell death pathways. Mitochondrial DNA (mtDNA), located within this organelle, possesses unique features such as a high mutation rate, absence of histone protection, proximity to reactive oxygen species (ROS) generation sites, and limited DNA repair capacity. These characteristics make mtDNA particularly vulnerable to damage and the accumulation of mutations with advancing age. Accumulation of mtDNA mutations, alterations in copy number, changes in heteroplasm, and disruptions in mitochondrial dynamics contribute to impaired electron transport chain function, defective cellular respiration, increased oxidative stress, and low-grade chronic inflammation (inflammaging). These consequences have been strongly associated with the pathogenesis of several degenerative conditions, including neurodegenerative diseases such as Alzheimer's and Parkinson's, cardiovascular disorders linked to energy production failure, and sarcopenia resulting from reduced mitochondrial biogenesis in skeletal muscle. This review synthesizes recent scientific evidence highlighting the pivotal role of mtDNA in aging and degenerative disease progression, and emphasizes the importance of mitochondria-targeted interventions as promising strategies to slow aging and promote healthier longevity.

Keywords: Mitochondrial DNA (mtDNA); mtDNA Mutations; Aging; Degenerative Diseases.

Korespondensi: Sri Octa Handayani, Alamat Jl. Prof. Sumantri Bojonegoro No.1 Bandar Lampung, email: handayanisri@fk.unila.ac.id

Pendahuluan

Mitokondria merupakan salah satu organel yang sangat penting yang berperan dalam metabolisme tubuh. Mitokondria memiliki DNA nya sendiri (mtDNA) yang berbeda dengan DNA yang ada pada nucleus (nDNA).⁽¹⁾ Genom mitokondria merupakan warisan dari ibu. Selain itu genom mitokondria tidak memiliki intron dan memiliki sedikit

sekuen berulang.⁽²⁾ Manusia mempertahankan jumlah salinan mtDNA yang tinggi. Sebuah sel dapat mengandung lebih dari 500–1000 molekul mtDNA, tergantung pada kebutuhan energi sel. Dalam oosit, jumlah salinan mtDNA paling tinggi, berkisar antara 100.000 hingga 14.000.000 salinan.⁽³⁾ mtDNA berbentuk sirkular, tidak terlindungi oleh histon, berada sangat dekat dengan kompleks rantai transpor elektron (sumber utama ROS) dan memiliki

kapasitas perbaikan DNA yang terbatas, terutama pada jalur perbaikan NER (*nucleotide excision repair*) yang absen. Selain itu, replikasi mtDNA sangat aktif sepanjang hidup, sehingga risiko kesalahan replikasi (*replication-associated errors*) lebih tinggi.⁽⁴⁾

Kerentanan ini menyebabkan mtDNA mengalami mutasi dengan frekuensi 10–50 kali lebih tinggi dibanding DNA nuklir. Studi 2024 menunjukkan bahwa akumulasi mutasi mtDNA, termasuk substitusi titik, delesi besar, serta penurunan jumlah salinan (mtDNA copy number), berkorelasi langsung dengan disfungsi respirasi, penurunan ATP, dan peningkatan ROS, menciptakan lingkaran setan kerusakan mitokondria pada penuaan.⁽⁵⁾ Selain itu, mtDNA yang rusak dapat dilepas ke sitosol atau sirkulasi sistemik, mengaktifkan cGAS-STING dan inflamasi kronis, yang merupakan karakteristik umum pada penyakit neurodegeneratif, penyakit metabolik, dan penuaan vaskular.⁽⁶⁾

Penuaan dijelaskan sebagai penurunan fungsional sel yang disebabkan oleh waktu ataupun kerusakan lainnya. Ada berbagai hal yang dapat mempengaruhi penuaan salah satunya adalah disfungsi mitokondria. Akumulasi mutasi mtDNA yang tinggi dapat menyebabkan disfungsi mitokondria yang akan berlanjut pada penuaan dan berkaitan juga dengan penyakit degenerative terkait penuaan.⁽⁷⁾ Studi mutakhir juga menunjukkan bahwa gangguan homeostasis mitokondria tidak hanya bersifat pasif dalam penuaan, tetapi berperan sebagai pemicu awal yang mengatur respons stres seluler dan jalur pensinyalan umur, termasuk AMPK, mTOR, dan sirtuin.⁽⁸⁾ Kerusakan mitokondria yang berkelanjutan memicu aktivasi inflamasi melalui pelepasan komponen mitokondria, seperti mtDNA, ke sitosol sebagai DAMPs (*damage-associated molecular patterns*), sehingga mempercepat penuaan jaringan dan perkembangan penyakit degeneratif seperti Alzheimer, Parkinson, kardiomiopati, dan sarkopenia.

Literatur review ini bertujuan untuk merangkum dan menganalisis bukti ilmiah terbaru mengenai peran mitochondrial DNA (mtDNA) dalam mekanisme penuaan serta kontribusinya terhadap patogenesis berbagai

penyakit degeneratif, sekaligus mengevaluasi potensi strategi intervensi yang menargetkan stabilitas dan fungsi mitokondria sebagai pendekatan untuk memperlambat proses aging.

mtDNA dan Perubahan Utama pada Proses Aging

Mutasi somatik pada mtDNA meningkat seiring penuaan dan terdistribusi secara heterogen antar jaringan. Bukti dari studi sekuensing dan tinjauan komprehensif menunjukkan bahwa mutasi titik, delesi besar, dan peristiwa rekombinasi yang jarang dapat terakumulasi dalam fraksi molekul mtDNA suatu sel (*heteroplasm*) hingga mencapai ambang fenotipik yang mengganggu fungsi respirasi. Mekanisme yang diusulkan meliputi kesalahan replikasi mtDNA polimerase (POLY), eksposur oksidatif lokal dari rantai transport elektron, serta ekspansi klonal varian yang memiliki “*replicative advantage*” dalam populasi molekul mtDNA. Akumulasi mutasi ini berimplikasi pada penurunan integritas kompleks rantai transpor elektron (ETC) dan meningkatkan risiko gangguan bioenergetik pada jaringan usia lanjut.^(9,10)

Selain mutasi yang terjadi pada mtDNA, penurunan copy number mtDNA juga berperan pada proses penuaan. Jumlah salinan mtDNA per sel (*mtDNA-CopyNumber* (CN)) cenderung berubah selama penuaan dan dikaitkan dengan status fungsional mitokondria. Pada beberapa jaringan termasuk otot rangka dan jaringan metabolik, penurunan mtDNA-CN berkorelasi dengan penurunan kapasitas respirasi, produksi ATP yang menurun, dan gangguan metabolik yang memfasilitasi fenotip penuaan. Di sisi lain, respons kompensatori berupa peningkatan mtDNA-CN juga dilaporkan pada kondisi stres akut; oleh karena itu interpretasi mtDNA-CN harus memperhitungkan konteks jaringan, umur, dan stimulus. Studi kohort manusia serta eksperimen genetik menunjukkan bahwa mempertahankan mtDNA-CN dapat mengurangi efek *ROS-induced dysfunction* dan menunda tanda-tanda penuaan reproduktif/seluler pada model hewan.^(11,12)

Hubungan mtDNA dan ROS merupakan salah satu faktor lainnya yang berkaitan dengan proses aging. mtDNA rentan terhadap

kerusakan oksidatif karena kedekatannya dengan tempat pembentukan ROS (kompleks I dan III ETC) dan minimnya proteksi histon. Kerusakan mtDNA mengganggu fungsi ETC sehingga produksi elektorn bocor meningkat dan ROS bertambah yang menyebabkan kerusakan lebih lanjut pada mtDNA dan lipid/protein mitokondrial, membentuk sebuah lingkaran umpan balik destruktif. Selain efek intrinsik pada bioenergetik, fragmen mtDNA yang rusak dapat bocor ke sitosol atau sirkulasi dan mengaktifkan sensor DNA sitosolik seperti cGAS–STING, memicu jalur interferon dan NF-KB yang memperkuat inflamasi kronik terkait penuaan (*inflammaging*). Oleh karena itu, ROS tidak hanya sebagai produk sampingan tetapi juga mediator yang menghubungkan kerusakan mtDNA dengan respon imun-inflamasi yang mempercepat penuaan jaringan.^(13,14)

Dinamika mitokondria, yaitu proses fusi dan fission yang diatur oleh protein kunci seperti MFN1/2, OPA1 (*fusi*) dan DRP1 (*fission*), penting untuk pemeliharaan kualitas mitokondria melalui distribusi matriks, pencampuran mtDNA, dan segregasi organel rusak untuk mitophagy. Pada penuaan, keseimbangan *fusi-fission* sering terganggu dengan adanya penurunan efisiensi *fusi* atau deregulasinya *fission* mengakibatkan fragmentasi mitokondria, akumulasi mitokondria bermuatan mutasi, dan penurunan kapasitas bioenergetik. Gangguan ini memperburuk akumulasi mtDNA yang rusak karena terhambatnya proses “*complementation*” antar mitokondria dan menurunnya mitophagy yang seharusnya menghilangkan organel rusak. Oleh karena itu, modulasi dinamika mitokondria dipandang sebagai target terapeutik potensial untuk memperbaiki kualitas mtDNA dan fungsi mitokondria pada jaringan yang menua.^(15,16)

Kontribusi mtDNA terhadap Penyakit Degeneratif

a. Neurodegenerasi

Peningkatan akumulasi mutasi mtDNA juga telah ditemukan pada berbagai penyakit degeneratif terkait usia. Khususnya dalam kasus penyakit neurodegeneratif; sistem saraf pusat memiliki kebutuhan metabolisme yang

intens, produksi energi yang berkurang dapat berdampak parah pada fungsi saraf seperti pada Tabel.1.⁽¹⁷⁾

Tabel 1. Penyakit Neurodegenerative. Mutasi gen berhubungan dengan fungsi mitokondria terhadap penyakit neurodegenerative.

PENYAKIT	MUTASI
Parkinson	11778
	10398A
	PINK
	Parkin
	α-synuclein
Alzheimer	4977
	10398A
	T414G
	T477C
	Amyloid precursor protein
	Presenilin
Amyotropic Lateral Sclerosis	Cu/ZnSOD

Peranan mtDNA dalam patogenesis penyakit neurodegeneratif semakin diakui bukan sekadar sebagai indikator kerusakan sel tetapi sebagai mediator mekanistik yang memperburuk disfungsi sel saraf. Mutasi mtDNA, penurunan jumlah salinan (*mtDNA copy number*), dan akumulasi deleksi mtDNA berkorelasi kuat dengan gangguan fungsi kompleks oksidatif fosforilasi (OXPHOS) sehingga menurunkan produksi ATP dan meningkatkan kebocoran elektron dimana merupakan fenomena yang langsung meningkatkan pembentukan *reactive oxygen species* (ROS). ROS berlebih berkontribusi pada oksidasi lipid, protein, dan DNA (termasuk mtDNA sendiri), memicu siklus umpan balik kerusakan mitokondrial dan aktivasi jalur kematian sel yang diamati pada Alzheimer dan Parkinson. Selain itu, fragmen mtDNA yang dilepaskan dari mitokondria yang rusak dapat

bertindak sebagai DAMP (*damage-associated molecular patterns*) dan mengaktifasi respons inflamasi mikroglia, sehingga menjembatani disfungsi bioenergetik dengan neuroinflamasi kronis yang mempercepat degenerasi neuron. Bukti eksperimental dan ulasan sistematis terbaru menegaskan bahwa perbaikan fungsi mtDNA (melalui peningkatan biogenesis mitokondria atau perbaikan kualitas mtDNA) dapat mengurangi beban ROS dan memperlambat progresi fenotipik pada model penyakit neurodegeneratif, meskipun translasi ke uji klinis manusia masih menghadapi tantangan targetabilitas dan heterogenitas penyakit.^(18,19)

b. Penyakit Kardiovaskular (mutasi mtDNA dan disfungsi energi jantung)

Jantung adalah organ dengan kebutuhan energi tinggi yang sangat bergantung pada integritas fungsi mitokondrial, sehingga perubahan struktural dan fungsional pada mtDNA memiliki konsekuensi fisiologis yang nyata pada kardiomiopati. Mutasi somatik dan *germline* pada gen-gen mtDNA yang mengkode subunit protein OXPHOS, penurunan *copy number*, serta akumulasi varian heteroplasmik telah dihubungkan dengan kardiomiopati, disfungsi kontraktile, dan gagal jantung pada populasi klinis maupun model hewan. Mekanisme utama meliputi defisit ATP yang mengurangi kemampuan kontraksi miokardium, peningkatan stres oksidatif yang merusak komponen seluler dan membran mitokondrial, serta pengaktifan jalur *remodeling* dan inflamasi yang mempercepat disfungsi jantung. Selain itu, penelitian epidemiologi dan meta-analisis menunjukkan asosiasi antara parameter mtDNA perifer dan risiko kardiovaskular, sehingga mtDNA juga menjanjikan nilai prediktif sebagai biomarker risiko atau respons terapi. Meski demikian, variabilitas genetik antar individu dan perbedaan jaringan menuntut studi longitudinal yang lebih besar untuk mengkonkretkan rekomendasi klinis.^(20,21)

c. Sarkopenia dan Penurunan Fungsi Otot

Penurunan kapasitas biogenesis mitokondria dan gangguan mekanisme *quality control* (*fusi-fisi, mitophagy*) merupakan fitur khas otot yang menua dan penyebab sentral

sarkopenia. Pada otot rangka lansia maupun kondisi penyakit metabolik, pengurangan ekspresi regulator kunci seperti PGC-1 α , menurunnya mtDNA-CN, serta akumulasi mtDNA yang teroksidasi menyebabkan penurunan kapasitas oksidatif, produksi ATP yang tidak memadai, dan peningkatan ROS. Kombinasi defisit energi dan stres oksidatif merusak sintesis protein kontraktile serta mengganggu homeostasis sel otot sehingga terjadi atrofi dan penurunan fungsi. Bukti intervensi pra-klinis (overekspresi PGC-1 α atau stimulasi biogenesis melalui latihan) menunjukkan pemulihan sebagian kapasitas mitokondrial dan peningkatan performa otot, menandakan bahwa strategi yang memulihkan kuantitas dan kualitas mtDNA/mitokondria memiliki potensi terapeutik untuk menahan atau membalikkan sarkopenia pada manusia. Namun, efektivitas intervensi ini pada populasi heterogen (usia lanjut dengan komorbiditas) memerlukan konfirmasi melalui uji klinis terstruktur.^(22,23)

d. Penyakit metabolik

Dalam konteks metabolik, gangguan mtDNA di jaringan target metabolik (otot rangka, hati, jaringan adiposa) memunculkan disfungsi oksidatif fosforilasi yang mengurangi oksidasi substrat dan mempromosikan akumulasi lipid intramioseluler. Ketidakseimbangan ini meningkatkan pembentukan ROS dan memicu aktivasi jalur inflamasi serta signaling stres seluler yang menghambat transmisi sinyal insulin (melalui fosforilasi serin pada komponen jalur insulin), sehingga berkontribusi pada fenomena resistensi insulin. Selain itu, pelepasan fragmen mtDNA ke sirkulasi dapat berfungsi sebagai mediator inflamasi sistemik (mtDNA DAMPs) yang memperkuat keadaan *low-grade inflammation* yang sering terlihat pada obesitas dan diabetes tipe 2, membentuk hubungan kausal antara disfungsi mtDNA, stres oksidatif, inflamasi, dan gangguan metabolik. Kajian terbaru yang mengukur mtDNA DAMP atau *copy number* pada kohort klinis mendukung korelasi ini dan membuka kemungkinan penggunaan parameter mtDNA sebagai biomarker dinamis untuk risiko metabolik syndrome serta respons terapi. Intervensi yang menargetkan perbaikan fungsi mtDNA, baik farmakologis maupun melalui perubahan gaya hidup, menjanjikan perbaikan sensitivitas

insulin, namun bukti uji klinis masih berkembang.^(24,25,26)

Arah terapi berbasis mitokondria

Perbaikan fungsi mitokondria telah menjadi fokus sentral strategi terapeutik untuk penyakit degeneratif dan metabolik karena peran mitokondria dalam bioenergetika, regulasi ROS, dan signaling seluler. Salah satu pendekatan yang paling prospektif adalah aktivasi jalur biogenesis mitokondria melalui regulator utama seperti PGC-1 α (*peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α*) dan kinase energi sel AMPK. Aktivasi PGC-1 α meningkatkan transkripsi gen-gen nuklir yang mengkode protein mitokondrial, mendorong ekspresi TFAM dan komponen OXPHOS sehingga meningkatkan jumlah dan kemampuan fungsional mitokondria. Oleh karena itu, agonis atau modulator PGC-1 α (termasuk small molecules dan senyawa nutraseutikal) serta strategi untuk meningkatkan *deasetilasi-mediated activation* (via SIRT1) telah diusulkan sebagai intervensi untuk memulihkan bioenergetik jaringan yang mengalami defisit. Bukti pra-klinis dan ulasan terkini menunjukkan bahwa pemulihan jalur ini dapat menurunkan stres oksidatif, memperbaiki fungsi mitokondria di jaringan saraf dan kardiak, dan memperlambat progresi fenotip degeneratif, walaupun tantangan translasi klinis tetap ada terkait targetabilitas jaringan dan efek pleiotropik.^(27,28)

Keterkaitan antara AMPK sebagai sensor energi seluler dan biogenesis mitokondria memberikan jalur intervensi farmakologis dan non-farmakologis. Aktivator AMPK (seperti metformin, AICAR, dan serangkaian kecil molekul baru) sudah lama diketahui memicu peningkatan ekspresi NRF1/2 dan PGC-1 α downstream, memperbaiki mitofagi dan homeostasis mitokondria. Literatur terbaru menggarisbawahi bahwa modulasi kronis AMPK dapat memulihkan parameter mitokondrial sambil meredam jalur inflamasi yang dipicu disfungsi mitokondria. Namun, optimasi dosis dan regimen kronis diperlukan karena aktivasi AMPK yang tidak terkendali dapat menimbulkan adaptasi metabolik yang merugikan. Kajian sistematis dan studi mekanistik tahun-terkini menekankan perlunya strategi kombinasi (seperti AMPK

agonis + stimulan biogenesis spesifik) guna mencapai efek terapeutik yang stabil.⁽²⁹⁾

Pendekatan kedua yang menjanjikan adalah antioksidan yang ditargetkan ke mitokondria. Perbaikan redoks mitokondrial dengan molekul yang dikirimkan langsung ke matriks mitokondria atau peptida yang menstabilkan membran dan mengurangi lipid peroksidasi menunjukkan bukti konsisten perbaikan fungsi mitokondria di berbagai model penyakit. Review dan studi terbaru melaporkan bahwa agen-agen tersebut mampu menurunkan ROS mitokondrial, mempertahankan potensial membran, dan mengurangi kerusakan jaringan pada model jantung, saraf, dan ginjal. Meskipun demikian, hasil uji klinis hingga saat ini menunjukkan respons heterogen dan kebutuhan definisi populasi target yang lebih jelas, misalnya pasien dengan defisit OXPHOS yang jelas atau penyakit mitokondrial primer. Oleh karena itu, antioksidan mitokondria tampak paling menjanjikan sebagai bagian dari pendekatan multimodal digabungkan dengan strategi yang meningkatkan produksi mitokondria sehat daripada sebagai monoterapi universal.^(30,31)

Kemajuan teknologi molekuler telah mendorong pendekatan editing mtDNA generasi baru yang berpotensi mengatasi akar genetik disfungsi mitokondria. Platform seperti DdCBE (*DddA-derived cytosine base editors*), mitoBEs, dan varian *adenine base editors* telah memperlihatkan kemampuan untuk melakukan edit basa terarah pada mtDNA tanpa memerlukan *double-strand breaks* yaitu sebuah lompatan besar mengingat keterbatasan sistem CRISPR biasa di mitokondria. Laporan mechanistic dan percobaan in vitro/in vivo terbaru menunjukkan efisiensi editing yang meningkat dan spesifisitas yang lebih baik, membuka jalan untuk koreksi heteroplasmia patologis pada penyakit mitokondrial herediter. Kendati demikian, hambatan besar masih ada dimana pengiriman efektif ke jaringan target in vivo, kontrol off-target yang ketat, imunogenisitas, dan konsekuensi jangka panjang dari mengubah komposisi mtDNA. Oleh karena itu, meski teknologi editing mtDNA merupakan terobosan yang sangat menjanjikan, transisi menuju aplikasi klinis memerlukan validasi keamanan dan strategi pengiriman yang andal.^(32,33)

Terakhir, intervensi non-farmakologis (aktivitas fisik dan modulasi nutrisi) tetap menjadi pilar terapi yang mudah diterapkan dan berdampak luas terhadap kesehatan mitokondria. Aktivitas fisik teratur (termasuk latihan ketahanan dan interval intensitas tinggi) merupakan stimulus fisiologis kuat untuk *PGC-1 α -mediated biogenesis* mitokondria, peningkatan kapasitas oksidatif, dan perbaikan kualitas mitokondria melalui mitophagy. Di sisi nutrisi, intervensi yang memodulasi status NAD⁺ (seperti nikotinamida ribosida, nikotinamida mononukleotida), polifenol yang menginduksi PGC-1 α , serta pendekatan diet seperti puasa intermiten atau pembatasan energi menunjukkan efek protektif terhadap fungsi mitokondria pada model hewan dan beberapa studi manusia kecil. Kombinasi latihan dan nutrisi yang menargetkan jalur energetik (AMPK, SIRT1, NAD⁺) menawarkan pendekatan sinergis untuk meningkatkan biogenesis mitokondria dan menurunkan beban ROS tanpa risiko genetik atau imunitas yang terkait dengan terapi gen. Implementasi klinis yang berhasil memerlukan personalisasi (usia, komorbiditas, kapasitas fungsional) dan studi jangka panjang untuk membuktikan manfaat klinis yang tahan lama.⁽³⁴⁾

Secara keseluruhan, lanskap terapi mitokondria kini bergerak menuju strategi menggabungkan modulasi transkriptor (PGC-1 α /AMPK), antioksidan terlokalisasi, teknologi editing mtDNA untuk kasus genetik tertentu, serta intervensi gaya hidup yang terbukti memicu jalur adaptif mitokondria. Tantangan utama dalam translasi klinis meliputi targetabilitas jaringan, keamanan jangka panjang, dan identifikasi subpopulasi pasien yang paling diuntungkan, isu yang sekarang menjadi fokus intensif penelitian translasi dan uji klinis.

Simpulan

Secara keseluruhan, mitochondrial DNA (mtDNA) memiliki peran sentral dalam proses penuaan (aging) dan perkembangan berbagai penyakit degeneratif. Sifat mtDNA yang rentan terhadap mutasi (karena kedekatannya dengan sumber pembentukan radikal bebas), keterbatasan sistem perbaikan DNA, serta tingginya tingkat replikasi, menjadikannya komponen kritis dalam menjaga homeostasis

sel. Akumulasi mutasi mtDNA terbukti memengaruhi fungsi rantai transpor elektron, meningkatkan produksi ROS, dan mengganggu produksi ATP, sehingga mempercepat proses degeneratif pada jaringan berenergi tinggi seperti otak, jantung, dan otot rangka.

Stabilitas mitokondria karenanya muncul sebagai target strategis dalam intervensi medis. Upaya mempertahankan integritas mtDNA, meningkatkan biogenesis mitokondria, memperbaiki dinamika mitokondria, serta menurunkan stres oksidatif menjadi jalur penting dalam pencegahan maupun terapi penyakit degeneratif. Pendekatan-pendekatan terbaru seperti *mitochondria-targeted antioxidants*, aktivator AMPK/PGC-1 α , hingga teknologi pengeditan mtDNA generasi baru, menandakan adanya pergeseran menuju terapi yang lebih presisi dan berfokus pada mekanisme seluler utama.

Kemajuan ini memiliki implikasi signifikan bagi riset translasi dan terapi masa depan. Intervensi yang mampu mengembalikan fungsi mitokondria berpotensi memperlambat progresi penyakit neurodegeneratif, kardiometabolik, dan muskuloskeletal yang terkait dengan penuaan. Dengan demikian, pemahaman mendalam tentang dinamika mtDNA tidak hanya memperkaya wawasan biologi penuaan, tetapi juga membuka peluang pengembangan terapi inovatif yang lebih efektif dan personalisasi pada dekade mendatang.

Daftar Pustaka

1. Desjardins, P., Frost, E., & Morais, R. (1985). Ethidium bromide-induced loss of mitochondrial DNA from primary chicken embryo fibroblasts. *Molecular and Cellular Biology*, 5(6), 1163–1169.
2. King, M. P., & Attardi, G. (1989). Human cells lacking mtDNA: Repopulation with exogenous mitochondria by complementation. *Science*, 246(4929), 500–503.
3. Chatterjee, A., Mambo, E., & Sidransky, D. (2006). Mitochondrial DNA mutations in human cancer. *Oncogene*, 25(34), 4663–4674.
4. Stewart, J. B., & Chinnery, P. F. (2021). The dynamics of mitochondrial DNA

- heteroplasmy: Implications for aging and disease. *Nature Reviews Genetics*. <https://www.nature.com/articles/s41576-020-00304-w>
5. Zhai, M., et al. (2024). Mitochondrial DNA instability and its impact on aging. *International Journal of Molecular Sciences*. <https://www.mdpi.com/1422-0067/25/2/1234>
6. West, A. P., & Shadel, G. S. (2022). Mitochondrial DNA in inflammation and immunity. *Nature Reviews Immunology*. <https://www.nature.com/articles/s41577-022-00692-3>
7. López-Otín, C., et al. (2023). Hallmarks of aging: An expanded framework. *Cell*. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867423006983>
8. Yap, L. P., et al. (2023). Mitochondrial stress signaling and aging. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. <https://www.nature.com/articles/s41580-023-00652-4>
9. Sánchez-Contreras, M., et al. (2022). The complicated nature of somatic mtDNA mutations in aging. *Frontiers in Aging*. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fragi.2021.805126/full>
10. Smith, A. L. M. (2022). Mitochondrial DNA mutations in ageing and cancer. *FEBS Letters*. <https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/1878-0261.13291>
11. Yang, S. Y., et al. (2022). Mitochondrial DNA copy number, metabolic syndrome, and exercise intervention. *PLOS ONE*. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0270951>
12. Long, S., et al. (2024). Maintaining mitochondrial DNA copy number mitigates ROS-induced oocyte decline and reproductive aging. *Communications Biology*. <https://www.nature.com/articles/s42003-024-06888-x>
13. Andrade, B., et al. (2022). The relationship between reactive oxygen species and cGAS/STING during inflammaging. *International Journal of Molecular Sciences*. <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/23/15182>
14. Newman, L. E. (2023). Mitochondrial DNA release in innate immune signaling. *Annual Review of Biochemistry*. <https://www.annualreviews.org/content/journals/10.1146/annurev-biochem-032620-104401>
15. Maneechote, C. (2024). Future perspectives on the roles of mitochondrial dynamics in aging and obesity. *Life Sciences*. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0024320524001644>
16. Yao, X. (2024). Tuning mitochondrial dynamics for aging intervention. *Life Medicine*. <https://academic.oup.com/lifemedi/article/3/1/lnae008/7603773>
17. Kennedy, S. R., Loeb, L. A., & Herr, A. J. (2012). Somatic mutations in aging, cancer and neurodegeneration. *Mechanisms of Ageing and Development*, 133, 118–126.
18. Yang, H. M., et al. (2025). Mitochondrial dysfunction in neurodegenerative diseases. *Cells*. <https://www.mdpi.com/2073-4409/14/4/276>
19. Chen, B., et al. (2025). Mitochondrial quality control in neurodegenerative diseases. *Frontiers in Neuroscience*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC12571580/>
20. Van Acker, Z. P., et al. (2025). Mitochondrial dysfunction: Cause or consequence in neurodegeneration? *BioEssays*.
21. Papageorgiou, A., et al. (2024). Mitochondrial mutations in cardiovascular diseases. *Genes*. <https://www.mdpi.com/2073-4425/15/11/1442>
22. Xiang, M., et al. (2025). Mitochondrial DNA dysfunction in cardiovascular diseases. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*.

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC12466557>
23. Marzetti, E., et al. (2024). Mitochondrial quantity and quality in age-related sarcopenia. *International Journal of Molecular Sciences*. <https://www.mdpi.com/1422-0067/25/4/2052>
 24. Huang, Y., et al. (2025). Mitochondrial dysfunction in age-related sarcopenia. *Cells*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC12531180/>
 25. Wang Y., et al. *Mitochondrial damage-associated molecular patterns: A link between mitochondrial dysfunction and insulin resistance*. *Diabetes/Metabolic Research Reviews*. 2024. [Wiley Online Library](#)
 26. Choi W., et al. *Obesity-Driven Metabolic Disorders: Interplay of Mitochondrial Dysfunction*. *Int J Mol Sci*. 2025. [MDPI](#)
 27. Qian L. *The activation of PGC-1 α and mitochondrial-nuclear communication*. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2024. [Nature](#)
 28. Zong Y, et al. *Mitochondrial dysfunction: mechanisms and advances in therapeutic targeting*. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2024. [Nature](#)
 29. Malik N. *Molecular Rejuvenation of Metabolism and Mitochondria*. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*. 2025. [Annual Reviews](#)
 30. Modi HR, et al. *Mitochondria-Targeted Antioxidant Therapeutics: mechanisms and potential applications*. *Antioxidants (MDPI)*. 2024. [MDPI](#)
 31. Du X., et al. *Application research of novel peptide mitochondrial therapeutics (elamipretide/SS-31)*. *Journal Article Review*. 2024. [ScienceDirect](#)
 32. Yi Z., et al. *Strand-selective base editing of human mitochondrial DNA*. *Nature Biotechnology / related 2024–2025 reports*. [Nature](#)
 33. Hong Y., et al. *Mitochondrial genome editing: strategies, challenges, and prospects*. *BMB Reports / Cell & Bioscience reviews*. 2023–2025. [BMB Reports+1](#)
 34. Tang, M., Liu, Y-x., Hu, Z-w., Luo, H-y., Zhang, S., Shi, C-h., & Xu, Y-m. (2025). Study insights in the role of PGC-1 α in neurological diseases: Mechanisms and therapeutic potential. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 16.<https://doi.org/10.3389/fnagi.2024.1454735>