

## TINJAUAN PUSTAKA: *AUTOPHAGY* DAN SARKOPENIA

Yuni Susanti Pratiwi<sup>1</sup>, Ronny Lesmana<sup>1</sup>, Setiawan<sup>1</sup>, Ambrosius Purba<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Divisi Fisiologi Departemen Ilmu Kedokteran Dasar Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran

Submitted: July 2019

Accepted: August 2019

Published: September 2019

### ABSTRAK

Sarkopenia adalah penurunan massa dan fungsi otot rangka yang disebabkan oleh penuaan. Sarkopenia dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas pada lansia. Penyebab dan patofisiologi sarkopenia bersifat kompleks dan belum diketahui secara pasti hingga saat ini. *Autophagy* diketahui mempunyai peran penting untuk proses eliminasi dan daur ulang protein dan organel yang rusak sehingga sementara pada penuaan proses akumulasi berlebihan organel dan protein yang rusak sebagai konsekuensi metabolisme merupakan salah satu penyebab terjadinya penyakit karena penuaan. Kondisi *autophagy* basal yang baik mempunyai efek protektif terhadap pemeliharaan massa otot dan stimulasi sel satelit untuk proses regenerasi otot. Sementara di sisi lain, inhibisi *autophagy* menyebabkan penurunan massa otot dan berhubungan dengan atrofi serat otot pada proses penuaan. Inhibisi *autophagy* diperlukan di awal fase regenerasi *myogenesis* otot sarkopenia, namun kemudian diduga melalui peran FoXO, *autophagy* diaktivasi untuk mengeliminasi sel yang rusak dan biogenesis mitokondria. Keseimbangan dinamis dari *autophagy* merupakan salah satu faktor kunci peran *autophagy* yang berperan positif pada pencegahan sarkopenia dan bahkan proses *myogenesis* sebagai tatalaksana sarkopenia.

Kata kunci : *autophagy*, sarkopenia, penuaan

### ABSTRACT

*Sarcopenia is a decrease in skeletal muscle mass and function caused by aging. Sarcopenia can increase morbidity and mortality among elderly. The causes and pathophysiology of sarcopenia are complex and not yet certainly known until now. Autophagy is known to have an important role for the process of elimination and recycling of damaged proteins and organelles so that autophagy may have an important role in aging. Appropriate basal autophagy conditions have a protective effect on maintaining muscle mass and stimulating satellite cells for the process of muscle regeneration. While on the other hand, inhibition of autophagy causes a decrease in muscle mass and is associated with muscle fiber atrophy in the aging process. Autophagy inhibition is crucial in the initial process of myogenesis and regeneration, however maybe via FoxO autophagy can be activated and give positive impact toward misfolded proteins elimination and mitochondria biogenesis. The dynamic balance of autophagy is one of the key factors in the role of autophagy which plays a positive role in the prevention of sarcopenia and even the process of myogenesis as a management of sarcopenia.*

**Keywords:** *autophagy, sarcopenia, aging*

---

Korespondensi : [yuni.susanti.pratiwi@unpad.ac.id](mailto:yuni.susanti.pratiwi@unpad.ac.id)

## Pendahuluan

Salah satu tantangan pelayanan kesehatan terpenting di Indonesia saat ini adalah mengatasi permasalahan kesehatan yang disebabkan oleh transisi demografi. Transisi demografi yang terjadi di Indonesia bahkan di seluruh dunia menyebabkan ledakan jumlah penduduk lanjut usia (lansia). Berdasarkan hasil proyeksi Sensus Penduduk 2010, persentase lansia Indonesia pada tahun 2035 akan mencapai 15%, sekitar dua kali lipat jika dibandingkan dengan kondisi di tahun 2017. Meningkatnya jumlah penduduk lansia merupakan salah satu indikator keberhasilan pelayanan kesehatan di Indonesia yaitu semakin panjangnya usia harapan hidup. Di sisi lain, meningkatnya jumlah penduduk lansia membawa konsekuensi tersendiri untuk pembangunan dan sisi sosio-ekonomi nasional. Indonesia memerlukan kondisi lansia yang sehat, tangguh dan produktif untuk menjamin keberhasilan Indonesia untuk terus memiliki tingkat kesejahteraan yang memadai.<sup>1</sup>

Salah satu masalah kesehatan yang sering ditemui pada lansia adalah kelemahan anggota gerak. Kelemahan anggota gerak ini disebabkan penurunan massa dan kekuatan otot rangka secara progresif yang disebabkan oleh penuaan

yang disebut dengan sarkopenia. Prevalensi sarkopenia di Asia sejumlah 8-22% pada perempuan dan 6-23% pada laki-laki, sedangkan prevalensi sarkopenia di Rumah Sakit Hasan Sadikin sebesar 22,3 % dan termasuk prevalensi sarkopenia terbanyak di Asia.<sup>2,3</sup> Sarkopenia merupakan permasalahan yang dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas terutama disebabkan imobilitas dan peningkatan risiko jatuh. Tatalaksana sarkopenia saat ini adalah olahraga *resistance training*, pemberian suplemen protein dan vitamin D.<sup>4</sup> Regimen terapi ini diketahui telah memberikan hasil yang cukup baik pada regenerasi *myogenesis* otot yang mengalami sarkopenia.<sup>5</sup> Olahraga *resistance training* dapat meningkatkan massa otot lansia melalui aktivasi jalur AMPK-SIRT1-PGC-1 $\alpha$  dan stimulasi sintesis protein melalui jalur PI3K-Akt-mTOR. Aktivasi jalur AMPK-Sirt-PGC-1 $\alpha$  menstimulasi biogenesis mitokondria, penambahan serat otot dan regenerasi otot.<sup>6</sup>

Perbaikan fenotip otot rangka pada proses penuaan memerlukan regulasi sintesis protein. Salah satu faktor yang mempengaruhi regulasi sintesis protein pada proses penuaan adalah keseimbangan proses *autophagy*. *Autophagy* menstimulasi degradasi

protein dan menghambat sintesis protein. *Autophagy* diketahui mempunyai fungsi untuk mengeliminasi organel yang rusak pada otot rangka dengan penuaan, namun disisi lain *autophagy* yang berlebihan dapat menstimulasi apoptosis dapat menyebabkan penurunan massa otot. Perubahan proses metabolisme dan *macroautophagy* merupakan gangguan yang banyak terdapat pada otot rangka dan otot jantung lansia. Salah satu marker *autophagy* yang banyak diteliti berkaitan dengan pengaruh penuaan pada *autophagy* di otot rangka adalah LC3BI, LC3BII dan p62.<sup>7,8</sup> Peran *autophagy* dalam penuaan otot rangka dan tatalaksana sarkopenia masih merupakan perdebatan hingga saat ini. Tujuan tinjauan pustaka ini adalah untuk menelaah beberapa penelitian terdahulu dengan lingkup peran proses *autophagy* pada sarkopenia.

## Metode

Tinjauan pustaka ini memilah artikel penelitian dengan lingkup internasional dengan indeks *Scopus*, *Pubmed* dan *Google Scholar*. Identifikasi kata kunci yang dilakukan pada pemilahan artikel adalah "*sarcopenia*", "*aging*", "*myogenesis*", dan "*autophagy*". Kata kunci ini digunakan secara terpisah atau dalam

kombinasi sehingga tercapai hubungan logis di antara konsep. Pemilahan artikel dibatasi dalam 15 tahun terakhir, bersifat penelitian *in vitro*, *in vivo* dengan model hewan dan manusia.

## Pembahasan

### *Proses Autophagy dan Penuaan Pada Otot Rangka*

Penuaan merupakan suatu proses penurunan pada fungsi jaringan dan organ yang bersifat progresif sehingga mengurangi kemungkinan untuk mempertahankan hidup. Proses penuaan menyebabkan akumulasi kerusakan oksidatif pada protein, DNA, membran lipid, dan organel sel. Akumulasi kerusakan yang terjadi di ekstraselular, intraselular dan membran protein merupakan suatu mekanisme dasar penurunan fungsi pada proses penuaan dan menjadi salah satu biomarker penuaan. Stres oksidatif menyebabkan akumulasi kerusakan di inti sel yang teroksidasi dan DNA mitokondria disertai kerusakan mitokondria. Akumulasi kerusakan akibat stres oksidatif akan terus bertambah sesuai dengan berjalannya waktu proses penuaan.<sup>9,10</sup>

Gangguan pada fungsi mitokondria, stres oksidatif, inflamasi dan *nutrient-sensing pathway*

menyebabkan penurunan massa dan kekuatan otot yang sejalan dengan penambahan usia. Manusia mencapai puncak massa otot rangka optimal pada usia 20-30 tahun dan akan terus menurun sebanyak 50% pada usia dekade kesembilan.<sup>11,12</sup> Penurunan massa dan kekuatan otot secara signifikan yang diakibatkan oleh penuaan disebut dengan sarkopenia.<sup>11,13</sup> Penurunan massa otot ini juga akan terjadi bersamaan dengan peningkatan massa lemak dan lingkaran perut. Penurunan kekuatan otot diketahui berhubungan langsung dengan penurunan massa otot.<sup>14</sup> Penelitian mengenai pengaruh penuaan pada massa otot menunjukkan bahwa penurunan kekuatan otot terjadi pada usia 40-60 tahun.<sup>5,15</sup> Patofisiologi penurunan kekuatan dan massa otot pada proses penuaan merupakan proses yang kompleks yang sampai saat ini belum dapat menjelaskan mekanisme perubahan dari tingkat biomolekuler sampai tingkat seluler.

Mekanisme patofisiologi sarkopenia meliputi penurunan kapasitas sintesis protein (anabolik resistensi). Penuaan dikaitkan dengan penurunan kadar testosteron, IGF-1 dan insulin sehingga berakibat pada penurunan sintesis protein melalui penurunan aktivitas jalur IGF-1/Akt/mTOR.

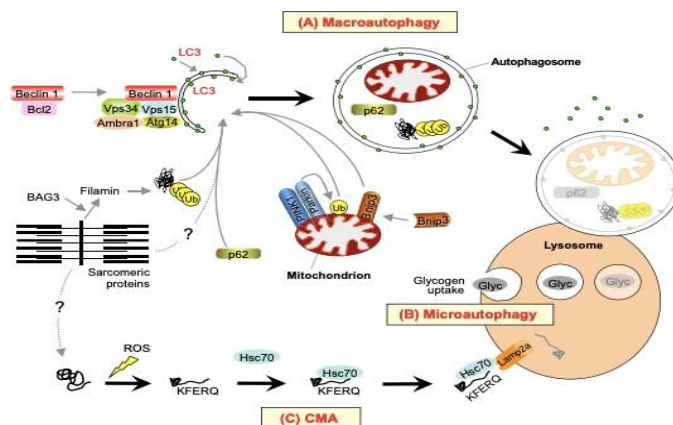
Tingkat sintesis protein yang menurun pada proses penuaan ini juga disertai dengan penurunan kapasitas perbaikan (*repair mechanism*) otot rangka.<sup>16</sup> Proses *autophagy* dan apoptosis juga terganggu pada sarkopenia yang mengakibatkan ketidakseimbangan antara proses sintesis dan degradasi protein. Penurunan massa otot yang berjalan progresif lama kelamaan akan sampai pada kondisi atrofi, dan proses apoptosis akan terjadi apabila ukuran serat otot sudah mencapai nilai kritis minimum. Proses apoptosis disertai juga dengan denervasi dan hilangnya neuron. Denervasi dan hilangnya neuron menyebabkan penurunan kapasitas kekuatan otot dan penurunan metabolisme otot.<sup>4,17</sup>

*Autophagy* adalah proses “*self-eating*” dan merupakan proses seluler vital yang terjadi ketika organel intraseluler mengalami degradasi dalam lisosom.<sup>18</sup> Terdapat tiga mekanisme utama dalam *autophagy* yaitu *microautophagy*, *chaperone-mediated autophagy* dan *macroautophagy*. Substrat *autophagy* dikapsulasi oleh autofagosom lalu menjalani proses konjugasi dan ubiquitinasi oleh bentuk aktif dari *microtubule-associated protein 1A/1B-light chain 3 II* (LC3B-I dan LC3B-II) serta p62.<sup>19</sup> LC3 menjalani proses degradasi selama proses

*autophagy* sehingga penurunan kadar LC3 dan akumulasi p62 menunjukkan inhibisi *autophagy*.<sup>20</sup>

Terdapat dua fungsi utama *autophagy* di otot rangka, yaitu aktivasi ketika sistem proteasomal gagal mendegradasi agregat protein dan peran spesifik pada degradasi mitokondria.<sup>8</sup> Proses *autophagy* menjadi sangat penting ketika terjadi akumulasi mitokondria yang rusak dan disfungsi. Di sisi lain mitokondria memiliki peran penting regulasi apoptosis otot rangka dan kehilangan miosit karena proses penuaan.<sup>19</sup> Kerusakan oksidatif terhadap komponen seluler mitokondria menyebabkan gangguan proses respirasi sel, produksi energi dan gangguan biogenesis mitokondria yang diduga secara potensial memulai proses apoptosis pada mitokondria.<sup>6,19</sup> Aktivasi *autophagy* diketahui berperan pada

penurunan massa otot melalui beberapa jalur signaling yaitu *fosfatidilinositol-3 kinase* (PI3K), myostatin, proteasome dan *autophagy-lysosome*. Perbedaan jalur mekanisme biomolekuler ini mungkin saling berkaitan dan memodulasi satu sama lain yang menghasilkan penurunan massa dan jumlah serat otot pada proses penuaan.<sup>21</sup> *Autophagy* dapat berpengaruh pada peningkatan sintesis protein atau peningkatan lisis protein pada otot rangka. Proses *autophagy* yang berlebihan atau terlalu sedikit keduanya dapat menyebabkan penurunan massa otot. Kekurangan *autophagy* basal menimbulkan agregasi *misfolded* protein sementara *autophagy* yang berlebihan menimbulkan stres seluler dan menginduksi degradasi protein yang menyebabkan penurunan massa otot.<sup>16,22</sup>



**Gambar 1.** Peran *macroautophagy*, *microautophagy* dan *chaperone-mediated autophagy* (CMA). Dikutip dari Bonaldo<sup>21</sup>

Proses *macroautophagy* distimulasi oleh aktivasi *regulatory complex* yang mengandung Vps34, Beclin 1, Vps15, Ambra1 dan Atg14) yang menginduksi rekrut LC3 ke membran isolasi autophagosome.<sup>23</sup> Mitofagi merupakan proses spesifik *autophagy* yang hanya terjadi pada mitokondria. Proses mitofagi memerlukan komplek PINK1-parkin dan faktor Bnip3. Protein yang terlibat pada degradasi lisosom kemudian mengalami labelisasi oleh *polyubiquitin chains* dan dihantarkan ke *autophagosome* oleh protein p62. Proses *microautophagy* merupakan proses dimana sebagian dari sitoplasma seakan ditelan ke dalam lisosom.<sup>24</sup> *Glycogen (Glyc)* adalah substansi yang diketahui mengalami proses penguraian secara khusus oleh *microautophagy* pada otot rangka. Sementara pada proses CMA, protein yang mengalami kerusakan setelah terpapar oleh *reactive oxygen species (ROS)* menghasilkan sekuens asam amino spesifik yang disebut dengan motif KFERQ yang kemudian akan dikenali oleh Hsc70 *chaperone* yang kemudian. Setelah proses pengenalan oleh Hsc70 *chaperone*, protein rusak ini kemudian diantarkan ke lisosom melalui interaksi dengan reseptor Lamp2.<sup>25</sup> Mekanisme molekuler *autophagy* pada otot rangka

manusia masih belum dapat diketahui secara pasti seperti pada gambar 1.<sup>26</sup>

Pada proses penuaan terjadi penurunan IGF-1 dan resistensi IGF-1 yang berhubungan dengan proses degenerasi massa otot rangka.<sup>27</sup> Penelitian terdahulu melaporkan bahwa insulin dapat menghambat *macroautophagy*. Stimulasi reseptor insulin umumnya melibatkan proses autofosforilasi dan aktivasi dari *insulin receptor kinase (IRK)* dan PI3K. Jalur ini kemudian mengaktifasi *serine/threonine kinase (Akt1)*. Akt1 merupakan inhibitor dari *autophagy*, SIRT1 dan beberapa faktor transkripsi FoxO.<sup>28,29</sup> AMPK diduga merupakan regulator *autophagy* dan mitofagi selama penuaan. Aktivasi AMPK menurun selama proses penuaan di otot rangka. Pada keadaan normal AMPK memiliki fungsi mempertahankan kapasitas mitofagi.<sup>30,31</sup>

*Autophagy* yang tidak efisien memberikan kontribusi pada akumulasi komponen sel yang rusak seperti *undegradable lysosome-bound lipofuscin*, agregat protein dan kerusakan mitokondria. *Autophagy* merupakan proses kritis dalam memelihara fungsi otot rangka dan jantung. Gangguan pada proses *autophagy* di otot rangka dan jantung menyebabkan sarkopenia dan

kardiomiopati.<sup>32</sup> Peran *autophagy* pada proses sarkopenia sampai saat ini masih belum jelas dikarenakan beberapa penelitian terdahulu belum mendapatkan hasil yang sependapat.<sup>33</sup> Penelitian mengenai pengaruh penuaan pada *autophagy* otot rangka dengan indikator LC3B-II belum menunjukkan hasil yang konsisten. Beberapa penelitian melaporkan peningkatan LC3B-II pada otot soleus dan tibialis anterior pada otot rangka dengan penuaan.<sup>34,35</sup> Sementara penelitian lain melaporkan tidak ada perbedaan atau bahkan penurunan.<sup>20,36</sup>

#### *Autophagy dan Proses Pemeliharaan Otot Rangka yang Mengalami Penuaan*

Atrofi serat otot rangka pada proses penuaan atau proses patologis lain umumnya disebabkan dari penurunan sintesis protein dan peningkatan degenerasi protein, dimana keseimbangan ini ditentukan oleh aktivitas proteolisis oleh system *ubiquitin-proteasome* dan *autophagy*.<sup>21,37</sup> Proses induksi *autophagy* pada otot mencit usia muda menyebabkan atrofi serat otot, kehilangan massa otot yang bersifat proporsional dengan penurunan kekuatan otot. Berdasarkan temuan ini, maka peningkatan degradasi protein melalui proses *autophagy* berkontribusi

pada sarkopenia. Hipotesis ini belakangan masih belum dapat ditegaskan secara jelas karena data berikutnya menunjukkan bahwa penurunan kekuatan otot selama sarkopenia tidak bersifat proporsional dengan massa otot namun tiga kali lebih besar.<sup>38</sup> Hal ini menyebabkan munculnya hipotesis baru bahwa penurunan kekuatan otot berlangsung spesifik pada sarkopenia dan kemungkinan tidak berhubungan dengan penurunan massa otot. Karakteristik khas ini yang membedakan sarkopenia dengan patologi atrofi otot lainnya.<sup>39</sup> Fakta lain mengenai *autophagy* berhubungan dengan karakteristik khas penuaan yaitu terjadinya akumulasi protein yang rusak (*misfolded*) dan juga organel yang rusak. Pada kondisi seperti ini, *autophagy* sangat diperlukan. *Autophagy* mempunyai kemampuan melakukan proses daur ulang dari *misfolded* protein dan organel yang rusak dan menghasilkan protein yang kemudian dapat digunakan tubuh untuk melakukan regenerasi.<sup>40,41</sup> Berdasarkan uraian tersebut di atas dapat disimpulkan bahwa proses *autophagy* mempunyai peran positif dalam pemeliharaan massa dan fungsi otot rangka.

*Autophagy* diregulasi melalui lebih dari jalur mekanisme. Salah satu faktor

transkripsi *forkhead box O* (FoxO) diketahui meningkatkan proses degradasi pada otot rangka melalui peningkatan ekspresi gen *autophagy*.<sup>29,42</sup> Namun peran FoxO dan proses *autophagy* pada model hewan berusia tua belum pernah dilakukan. Penelitian yang sudah dilakukan baru terbatas pada lalat buah (*Drosophila melanogaster*) berusia 2-3 bulan. Pada model *Drosophila* ditemukan bahwa model dengan ekspresi berlebih FoxO mempunyai kadar *autophagy* basal yang tidak menurun dengan proses penuaan. FoxO meningkatkan ekspresi gen penanda autofagosom dan lisosom yang umumnya menurun ketika proses penuaan.<sup>37,39</sup> Berdasarkan uraian sebelumnya, diketahui bahwa *autophagy* mempunyai fungsi protektif pada sarkopenia. Penelitian menggunakan model hewan tikus dan penelitian pada manusia menunjukkan bahwa *autophagy* mulai mengalami penurunan kapasitas dan berhubungan dengan proses sarkopenia. Diketahui terjadi akumulasi lipofusin pada model hewan dan manusia dengan proses penuaan. Lipofusin adalah indikator terjadinya disfungsi lisosom.<sup>43</sup> Data ini didukung dengan temuan pada studi menggunakan mencit berusia 24 bulan, yang menunjukkan bahwa inhibisi *autophagy*

menyebabkan atrofi serat otot dan penurunan massa otot.<sup>16,44</sup>

Fungsi protektif dari *autophagy* pada fungsi dan massa otot rangka yang mengalami penuaan merupakan hipotesis yang paling banyak didukung oleh temuan-temuan dari hasil penelitian sebelumnya. Selain indikator FoxO, lipofusin dan akumulasi p62 seperti pada uraian di atas, hasil temuan yang sama ditemukan dengan menggunakan gen *autophagy* seperti Atg5 dan Atg7.<sup>32,45</sup> Pada model otot rangka yang mengalami defek *autophagy* dengan menggunakan model hewan mencit *knocked-out* Atg5 dan Atg7, karakteristik yang muncul meliputi inklusi protein *p62-poly-ubiquitin*, mitokondria abnormal dan kerusakan pada sarkomer. Karakteristik ini kemudian diduga berkaitan erat dengan penurunan kekuatan otot pada hewan model.<sup>32</sup> Hal ini ditunjang dengan temuan berikutnya bahwa inhibisi *autophagy* menyebabkan eksaserbasi kerusakan *neuromuscular junction* pada otot dengan penuaan dan memicu penurunan massa otot sebagai hasil dari denervasi.<sup>32,46</sup> Lebih lanjut lagi, inhibisi *autophagy* yang disertai dengan aktivasi mTORC secara terus menerus menimbulkan karakteristik miopati dengan akumulasi agregat protein p62 dan mitokondria yang disfungsi.<sup>47</sup>



Temuan lain juga menunjukkan bahwa hilangnya induksi *autophagy* dari AMPK menyebabkan kelemahan massa otot yang prematur dan gangguan mitokondria dan karakteristik ini merupakan gambaran khas dari sarkopenia.<sup>48,49</sup> Berdasarkan uraian di atas, beberapa temuan dari penelitian sebelumnya menunjukkan penurunan kapasitas *autophagy* untuk mendaur ulang protein dan organel yang rusak berhubungan erat dengan penurunan massa serat dan fungsi otot rangka yang disebabkan oleh penuaan. Hal ini juga didasarkan pada kondisi stimulasi proses apoptosis yang terinduksi ketika kapasitas *autophagy* semakin berkurang dan akumulasi protein rusak terjadi. Kedua faktor ini pada akhirnya menyebabkan atrofi otot pada sarkopenia.

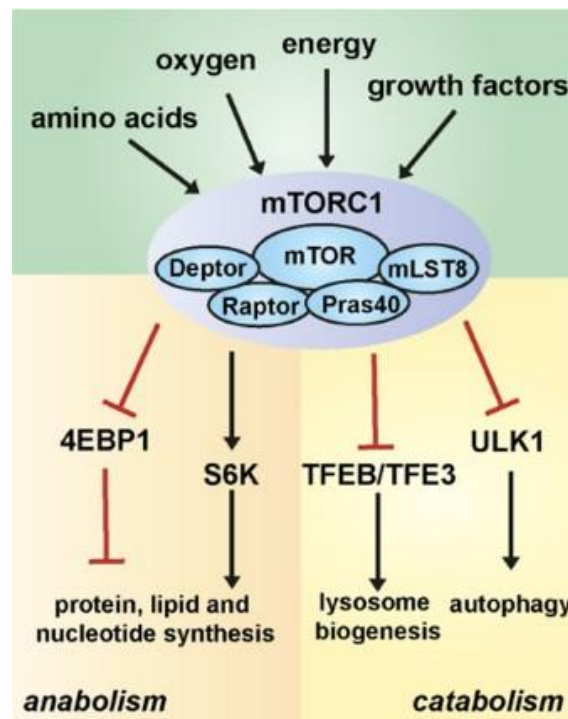
Potensi peran positif *autophagy* pada proses pemeliharaan otot rangka adalah pada proses degradasi lemak (*lipophagy*) pada otot rangka yang dapat menyebabkan perbaikan fungsi metabolik otot rangka.<sup>50</sup> Hal ini menjadi sangat penting pada otot rangka yang menyebabkan penuaan, dikarenakan penumpukan jaringan lemak juga terjadi pada sarkopenia.<sup>51</sup> *Autophagy* juga ternyata memiliki peran dalam mempertahankan kapasitas sel satelit,

dimana sel satelit sangat diperlukan untuk proses *myogenesis* atau pertumbuhan sel massa otot rangka.<sup>52,53</sup> Hal ini ditunjang juga dengan peningkatan marker *autophagy* pada pre-lansia yang menjalani olahraga resistensi jangka panjang.<sup>54</sup>

*Autophagy* mengalami penyempurnaan selama diferensiasi jaringan dan organ *remodelling* untuk memenuhi perubahan dinamis dalam proses metabolisme. Sementara ini berdasarkan uraian sebelumnya tampak bahwa keterlibatan *autophagy* dalam homeostasis jaringan otot rangka telah dipelajari secara intensif, namun sejauh ini belum ada penelitian yang membahas regulasi *autophagy* dalam kaitannya dengan keadaan metabolisme selama diferensiasi miogenik. Penelitian yang dilakukan untuk menganalisis profil metabolisme dan regulasi *autophagy* yang terjadi pada proses diferensiasi dilakukan dengan menginsersi sel satelit otot rangka tikus ke dalam *myotube*.<sup>28</sup> Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa *autophagy* bersifat dinamis selama proses *myogenesis*. Aktivasi *autophagy* diketahui menyertai proses transisi dari *myoblast* ke *myotube*. *Autophagy* sangat diperlukan pada proses fusi myosit, dan hal ini dibuktikan pada penelitian dengan menggunakan inhibisi *autophagy flux*.

Kondisi ini ternyata tidak berjalan seterusnya dimana inhibisi *autophagy* diketahui mempunyai peran pada proses diferensiasi *myotube*.<sup>55</sup> Hipotesis ini kemudian ditunjang bahwa pada proses anabolik yaitu sintesis protein

diperlukan juga untuk proses *myogenesis*. mTOR merupakan regulator sintesis protein yang diketahui secara umum berperan penting pada sintesis protein dan bersifat inhibisi terhadap *autophagy*.



**Gambar 2.** Jalur mTOR yang berkaitan dengan *autophagy*. Dikutip dari Rabanal-Ruiz<sup>56</sup>

Aktivasi mTORC1 oleh faktor-faktor jalur pertumbuhan, AMPK, kadar oksigen dan kadar nutrisi seperti asam amino menyebabkan rantai proses sintesis protein yang mempengaruhi kondisi metabolik sel secara keseluruhan. Diketahui bahwa mTORC1 menghambat *autophagy* selama proses pertumbuhan sel dengan stimulasi jalur biosintesis dari protein, lemak dan nukleotida.<sup>56</sup> Inhibisi mTORC1 pada

otot di satu sisi menunjukkan peningkatan degradasi protein secara berlebihan yang pada akhirnya menyebabkan atrofi otot.<sup>28,57</sup>

### Simpulan dan Saran

Penelitian in vitro dan in vivo yang berfokus pada *autophagy* dan sarkopenia berkembang pesat pada satu dekade terakhir untuk mengetahui peran dan jalur biomolekuler dari *autophagy* dalam

hal pemeliharaan kesehatan, khususnya otot yang mengalami penuaan. Gangguan *autophagy*, meliputi proses *autophagy* yang berlebihan atau juga inhibisi *autophagy*, menyebabkan akumulasi protein dan organel yang rusak yang pada akhirnya menimbulkan gangguan kesehatan secara umum. Keseimbangan dinamis dan keterkaitan *autophagy* dengan faktor lain yang berhubungan dengan proses penuaan seperti stres oksidatif, apoptosis berlebihan dan penurunan fungsi metabolisme merupakan aspek yang perlu diteliti ke depan untuk dapat memahami sepenuhnya peran *autophagy* pada sarkopenia secara utuh. Inhibisi *autophagy* diperlukan pada awal masa myogenesis pada regenerasi otot sarkopenia yaitu ketika proliferasi dan diferensiasi myoblast. Namun pada tahap yang lebih lanjut yaitu pada fusi miosit ke *myotube* dan pemeliharaan masa otot, peran *autophagy* sangat diperlukan untuk biogenesis mitokondria dan daur ulang protein untuk pemeliharaan kesehatan otot rangka. Studi menggunakan inhibisi dan pemanfaatan metode analisis *autophagy flux* diharapkan dapat memberikan gambaran lebih jelas mengenai keseimbangan dinamis untuk homeostasis *autophagy* pada proses

penuaan. Begitu pula dengan studi mengenai pengaruh tatalaksana standar sarkopenia seperti suplemen protein, olahraga resisten dan suplemen vitamin D pada proses *autophagy* perlu dilakukan. Hal ini dikarenakan *autophagy* dapat dijadikan salah satu potensi strategi pencegahan dan tatalaksana sarkopenia.

### Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada Nova Sylviana dan Lazuardhi Dwipa untuk proses penulisan artikel ini.

### Daftar Pustaka

1. BPS. Lanjut usia 2017. Statistik Penduduk Lanjut Usia 2017. Jakarta Indonesia; 2017.
2. Sumantri S, Setiati S, Purnamasari D, Dewiasty E. Relationship between Metformin and Frailty Syndrome in Elderly People with Type 2 Diabetes. 2013;18:183–8.
3. Ali S, Garcia JM. Sarcopenia, cachexia and aging: Diagnosis, mechanisms and therapeutic options - A mini-review. Gerontology. 2014;60(4):294–305.
4. Morley J. Sarcopenia in the elderly patient. Eur J Phys Rehabil Med. 2013;49(1):131–43.
5. Grounds MD. Therapies for sarcopenia and regeneration of old skeletal muscles Support for Excellent In Vivo Capacity of Myogenic Precursor Cells from Old Muscles. BioArchitecture. 2014;4(3):81-87

6. Viña J, Gomez-Cabrera MC, Borrás C, Froio T, Sanchis-Gomar F, Martínez-Bello VE, et al. Mitochondrial biogenesis in exercise and in ageing. *Adv Drug Deliv Rev.* 2009 Nov 30;61(14):1369–74.
7. Sartori R, Milan G, Patron M, Mammucari C, Blaauw B, Abraham R, et al. Smad2 and 3 transcription factors control muscle mass in adulthood. *Am J Physiol Physiol.* 2009 Jun 1;296(6):C1248–57.
8. Lapierre LR, Kumsta C, Sandri M, Ballabio A. Autophagy Transcriptional and Epigenetic Regulation of Autophagy in Aging. 2015;(April):37–41.
9. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell.* 2013;153(6):1194–1217
10. Barberi L, Scicchitano BM, De Rossi M, Bigot A, Duguez S, Wielgosik A, et al. Age-dependent alteration in muscle regeneration: the critical role of tissue niche. *Biogerontology.* 2013 Jun;14(3):273–92.
11. White TA, Lebrasseur K. Myostatin and Sarcopenia : Opportunities and Challenges – A Mini-Review. 2014;55905:289–93.
12. Miljkovic N, Lim J-Y, Miljkovic I, Frontera WR. Aging of Skeletal Muscle Fibers. *Ann Rehabil Med.* 2015;39(2):155.
13. Merlini L, Bonaldo P, Marzetti E. Editorial to “pathophysiological mechanisms of sarcopenia in aging and in muscular dystrophy: A translational approach.” *Front Aging Neurosci.* 2015;7(JUL):1–6.
14. Jackson MJ. Age-related loss of skeletal muscle mass and function: The role of dysregulation of redox homeostasis. *IUBMB Life.* 2009;61(3).
15. Keller K, Engelhardt M. Strength and muscle mass loss with aging process. *Age and strength loss. Muscles Ligaments Tendons J.* 2013;3(4):346–50.
16. Sakuma K, Aoi W, Yamaguchi A. Current understanding of sarcopenia: possible candidates modulating muscle mass. *Pflugers Arch Eur J Physiol.* 2014;467(2):213–29.
17. Eriksen CS, Garde E, Reislev NL, Wimmelmann CL, Bieler T, Ziegler AK, et al. Physical activity as intervention for age-related loss of muscle mass and function: protocol for a randomised controlled trial (the LISA study). *BMJ Open.* 2016;6(12):e012951.
18. Kim YC, Guan KL. MTOR: A pharmacologic target for autophagy regulation. *J Clin Invest.* 2015;125(1):25–32.
19. Marzetti E, Calvani R, Cesari M, Buford TW, Lorenzi M, Behnke BJ, et al. Mitochondrial dysfunction and sarcopenia of aging: From signaling pathways to clinical trials. *Int J Biochem Cell Biol.* 2013 Oct;45(10):2288–301.
20. Wohlgemuth SE, Seo AY, Marzetti E, Lees HA, Leeuwenburgh C. Skeletal muscle autophagy and apoptosis during aging: Effects of calorie restriction and life-long exercise. *Exp Gerontol.* 2010 Feb;45(2):138–48.
21. Bonaldo P, Sandri M. Cellular and molecular mechanisms of muscle atrophy. *Dis Model Mech.* 2013;6(1):25–39.
22. Wohlgemuth SE, Seo AY, Marzetti E, Lees HA, Leeuwenburgh C. Skeletal muscle autophagy and apoptosis during aging: Effects of calorie restriction and life-long exercise. *Exp Gerontol.* 2010;45(2):138–48.
23. Cuervo AM, Bergamini E, Brunk UT, Dröge W, French M, Terman

- A. Autophagy and aging: the importance of maintaining “clean” cells. *Autophagy*. 2005;1(3):131–40.
24. Leduc-Gaudet J-P, Picard M, Pelletier FS-J, Sgarioto N, Auger M-J, Vallée J, et al. Mitochondrial morphology is altered in atrophied skeletal muscle of aged mice. *Oncotarget*. 2015;6(20):17923–37.
25. Li L, Tan J, Miao Y, Lei P, Zhang Q. ROS and Autophagy: Interactions and Molecular Regulatory Mechanisms. *Cell Mol Neurobiol*. 2015 Jul;35(5):615–21.
26. Rubinsztein DC, Mariño G, Kroemer G. Autophagy and aging. *Cell*. 2011;146(5):682–95.
27. Manini TM, Clark BC. Dynapenia and aging: An update. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci*. 2012;67 A(1):28–40.
28. Fortini P, Iorio E, Dogliotti E, Isidoro C. Coordinated metabolic changes and modulation of autophagy during myogenesis. *Front Physiol*. 2016;7(JUN):1–4.
29. Mammucari C, Schiaffino S, Sandri M. Downstream of Akt: FoxO3 and mTOR in the regulation of autophagy in skeletal muscle. *Autophagy*. 2008;4(4):524–6.
30. Fritzen AM, Frosig C, Jeppesen J, Jensen TE, Lundsgaard A-M, Serup AK, et al. Role of AMPK in regulation of LC3 lipidation as a marker of autophagy in skeletal muscle. *Cell Signal*. 2016 Jun;28(6):663–74.
31. Nguyen PH, Le TVT, Kang HW, Chae J, Kim SK, Kwon K i. I, et al. AMP-activated protein kinase (AMPK) activators from *Myristica fragrans* (nutmeg) and their anti-obesity effect. *Bioorganic Med Chem Lett*. 2010;20(14):4128–31.
32. Masiero E, Agatea L, Mammucari C, Blaauw B, Loro E, Komatsu M, et al. Autophagy is required to maintain muscle mass. *Cell Metab*. 2009 Dec;10(6):507–15.
33. Fan J, Kou X, Jia S, Yang X, Yang Y, Chen N. Autophagy as a Potential Target for Sarcopenia. *J Cell Physiol*. 2016;231(7):1450–9.
34. Wang L, Waltenberger B, Pferschy-Wenzig EM, Blunder M, Liu X, Malainer C, et al. Natural product agonists of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR $\gamma$ ): A review. *Biochem Pharmacol*. 2014;92(1):73–89.
35. Boyle AJ, Shih H, Hwang J, Ye J, Lee B, Zhang Y, et al. Cardiomyopathy of aging in the mammalian heart is characterized by myocardial hypertrophy, fibrosis and a predisposition towards cardiomyocyte apoptosis and autophagy. *Exp Gerontol*. 2011 Jul;46(7):549–59.
36. Zhou J, Chong SY, Lim A, Singh BK, Sinha RA, Salmon AB, et al. Changes in macroautophagy, chaperone-mediated autophagy, and mitochondrial metabolism in murine skeletal and cardiac muscle during aging. *Aging (Albany NY)*. 2017 Feb;9(2):583–99.
37. Piccirillo R, Demontis F, Perrimon N, Goldberg AL. Mechanisms of muscle growth and atrophy in mammals and *Drosophila*. *Dev Dyn*. 2014;243(2):201–15.
38. Goodpaster BH, Study for the HABC, Park SW, Study for the HABC, Harris TB, Study for the HABC, et al. The Loss of Skeletal Muscle Strength, Mass, and Quality in Older Adults: The Health, Aging and Body Composition Study. *Journals Gerontol Ser A*. 2006 Oct 1;61(10):1059–64.
39. Demontis F, Piccirillo R, Goldberg AL, Perrimon N. Mechanisms of skeletal muscle aging: insights from *Drosophila* and mammalian models. *Dis Model Mech*. 2013;6(6):1339–

- 52.
40. Mizushima N, Komatsu M. Autophagy: Renovation of Cells and Tissues. *Cell*. 2011 Nov 11;147(4):728–41.
  41. Okamoto K. Organellophagy: Eliminating cellular building blocks via selective autophagy. *J Cell Biol*. 2014;205(4):435–45.
  42. Schiaffino S, Dyar KA, Ciciliot S, Blaauw B, Sandri M. Mechanisms regulating skeletal muscle growth and atrophy. *FEBS J*. 2013 Sep;280(17):4294–314.
  43. O'Leary MF, Vainshtein A, Iqbal S, Ostojic O, Hood DA. Adaptive plasticity of autophagic proteins to denervation in aging skeletal muscle. *Am J Physiol Physiol*. 2013;304(5):C422–30.
  44. Sakuma K, Kinoshita M, Ito Y, Aizawa M, Aoi W, Yamaguchi A. p62/SQSTM1 but not LC3 is accumulated in sarcopenic muscle of mice. Vol. 7, *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2016. p. 204–12.
  45. Raben N, Hill V, Shea L, Takikita S, Baum R, Mizushima N, et al. Suppression of autophagy in skeletal muscle uncovers the accumulation of ubiquitinated proteins and their potential role in muscle damage in Pompe disease. *Hum Mol Genet*. 2008 Dec;17(24):3897–908.
  46. Carnio S, LoVerso F, Baraibar MA, Longa E, Khan MM, Maffei M, et al. Autophagy Impairment in Muscle Induces Neuromuscular Junction Degeneration and Precocious Aging. *Cell Rep*. 2014 Sep 11;8(5):1509–21.
  47. Castets P, Lin S, Rion N, Di Fulvio S, Romanino K, Guridi M, et al. Sustained Activation of mTORC1 in Skeletal Muscle Inhibits Constitutive and Starvation-Induced Autophagy and Causes a Severe, Late-Onset Myopathy. *Cell Metab*. 2013;17(5):731–44.
  48. Bujak AL, Crane JD, Lally JS, Ford RJ, Kang SJ, Rebalka IA, et al. AMPK Activation of Muscle Autophagy Prevents Fasting-Induced Hypoglycemia and Myopathy during Aging. *Cell Metab*. 2015;21(6):883–90.
  49. Ibebunjo C, Chick JM, Kendall T, Eash JK, Li C, Zhang Y, et al. Genomic and Proteomic Profiling Reveals Reduced Mitochondrial Function and Disruption of the Neuromuscular Junction Driving Rat Sarcopenia. *Mol Cell Biol*. 2013 Jan 15;33(2):194 LP – 212.
  50. Katewa SD, Demontis F, Kolipinski M, Hubbard A, Gill MS, Perrimon N, et al. Intramyocellular Fatty-Acid Metabolism Plays a Critical Role in Mediating Responses to Dietary Restriction in *Drosophila melanogaster*. *Cell Metab*. 2012;16(1):97–103.
  51. Rivas DA, McDonald DJ, Rice NP, Haran PH, Dolnikowski GG, Fielding RA. Diminished anabolic signaling response to insulin induced by intramuscular lipid accumulation is associated with inflammation in aging but not obesity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2016 Apr;310(7):R561-9.
  52. García-Prat L, Martínez-Vicente M, Perdiguero E, Ortet L, Rodríguez-Ubreva J, Rebollo E, et al. Autophagy maintains stemness by preventing senescence. *Nature*. 2016 Jan 6;529:37.
  53. Tang AH, Rando TA. Induction of autophagy supports the bioenergetic demands of quiescent muscle stem cell activation. *EMBO J*. 2014 Dec 1;33(23):2782–97.
  54. White Z, Terrill J, White RB, McMahon C, Sheard P, Grounds MD, et al. Voluntary resistance

- wheel exercise from mid-life prevents sarcopenia and increases markers of mitochondrial function and autophagy in muscles of old male and female C57BL/6J mice. *Skelet Muscle*. 2016;6(1):45.
55. Fortini P, Ferretti C, Iorio E, Cagnin M, Garribba L, Pietraforte D, et al. The fine tuning of metabolism, autophagy and differentiation during in vitro myogenesis. *Cell Death Dis*. 2016;7(3):1–12.
56. Rabanal-Ruiz Y, Otten EG, Korolchuk VI. mTORC1 as the main gateway to autophagy. *Essays Biochem*. 2017;61(6):565–84.
57. Sandri M. Autophagy in skeletal muscle. *FEBS Lett*. 2010 Apr;584(7):1411–6.