



Homepage Journal: <https://jurnal.unismuhpalu.ac.id/index.php/JKS>

Penemuan Senyawa Modulator Target Protein Tau Sebagai Pendekatan Terapeutik Penyakit Alzheimer: Studi Literatur

Discovery Of Tau Protein-Targeting Modulator Compounds As A Therapeutic Approach For Alzheimer's Disease: A Literature Review

Saeful Amin¹, Dea Wulandari^{2*}, Dheana Ratu Hazlisa³

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Bakti Tunas Husada, saefulamin@universitas-bth.ac.id

^{2*}Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Bakti Tunas Husada, deawulandari0305@gmail.com

³Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Bakti Tunas Husada, dheanaratu05@gmail.com

*Corresponding Author: deawulandari0305@gmail.com

Artikel Review

Article History:

Received: 10 Sep, 2025

Revised: 25 Oct, 2025

Accepted: 05 Nov, 2025

Kata Kunci:

Imunoterapi;

Inhibitor Agregasi;

Tauopati

Keywords:

Immunotherapy;

Aggregation Inhibitors;

Tauopathy

DOI: [10.56338/jks.v8i11.8881](https://doi.org/10.56338/jks.v8i11.8881)

ABSTRAK

Penyakit Alzheimer (AD) merupakan tantangan kesehatan global dengan opsi terapeutik yang sangat terbatas. Patologi protein Tau, yang bermanifestasi sebagai agregat neurotoksik intraseluler, menunjukkan korelasi yang kuat dengan tingkat penurunan kognitif pada pasien, menjadikannya target utama untuk intervensi farmakologis. Tinjauan literatur ini bertujuan untuk menganalisis secara sistematis penemuan dan pengembangan senyawa modulator protein Tau dalam rentang waktu publikasi 2020-2025, dengan mengkaji mekanisme aksi molekuler, status uji praklinis dan klinis, serta prospek di masa depan. Metode yang digunakan adalah studi literatur dari basis data ilmiah utama seperti PubMed dan ScienceDirect. Hasil analisis mengidentifikasi empat strategi utama yang sedang dikembangkan: (1) inhibisi proses agregasi Tau; (2) modulasi modifikasi pasca-translasi (PTM) untuk mencegah hiperfosforilasi; (3) stabilisasi mikrotubulus untuk mengkompensasi hilangnya fungsi fisiologis Tau; dan (4) peningkatan klirens Tau patologis melalui imunoterapi dan pendekatan lainnya. Hasil uji klinis hingga saat ini menunjukkan hasil yang bervariasi, di mana beberapa kegagalan memberikan pelajaran penting mengenai pemilihan target, waktu intervensi, dan desain uji. Meskipun tantangan signifikan tetap ada, terutama terkait penetrasi sawar darah otak, pipeline terapi berbasis Tau terus berkembang. Kemajuan pesat dalam teknologi biomarker (misalnya, PET-Tau dan p-Tau plasma) dan pergeseran strategis menuju terapi kombinasi menandakan era baru yang menjanjikan dalam pengembangan obat untuk AD.

ABSTRACT

Alzheimer's Disease (AD) represents a global health challenge with very limited therapeutic options. Tau protein pathology, manifesting as intracellular neurotoxic aggregates, shows a strong correlation with the degree of cognitive decline in patients, making it a prime target for pharmacological intervention. This literature review aims to systematically analyze the discovery and development of Tau protein modulator compounds within the 2020-2025 publication timeframe, examining molecular mechanisms of action, preclinical and clinical trial status, and future prospects. The method used is a literature study from major scientific databases such as PubMed and ScienceDirect. The analysis identified four main strategies under development: (1) inhibition of the Tau aggregation process; (2)

modulation of post-translational modifications (PTMs) to prevent hyperphosphorylation; (3) microtubule stabilization to compensate for the loss of physiological Tau function; and (4) enhancement of pathological Tau clearance through immunotherapy and other approaches. Clinical trial results to date have been varied, with some failures providing crucial lessons regarding target selection, intervention timing, and trial design. Although significant challenges remain, particularly concerning blood-brain barrier penetration, the Tau-based therapy pipeline continues to evolve. Rapid advancements in biomarker technology (e.g., Tau-PET and plasma p-Tau) and a strategic shift towards combination therapies signal a promising new era in drug development for AD.

PENDAHULUAN

Penyakit Alzheimer (AD) merupakan krisis kesehatan global yang terus meningkat seiring dengan penuaan populasi dunia. Data epidemiologi menunjukkan bahwa prevalensi global AD dan demensia terkait pada individu berusia 65 tahun ke atas telah meningkat sebesar 160% antara tahun 1991 dan 2021, dari 18,7 juta menjadi 49 juta kasus (Xiaopeng et al., 2025). Proyeksi menunjukkan bahwa jumlah ini dapat mencapai 139 juta pada tahun 2050, memberikan tekanan sosioekonomi yang luar biasa pada sistem kesehatan global (Alzheimer's Disease International (ADI), 2025). Selama beberapa dekade, pilihan pengobatan untuk AD sangat terbatas pada terapi simptomatik, seperti inhibitor asetilkolinesterase dan antagonis reseptor NMDA, yang hanya memberikan manfaat sederhana tanpa mengubah progresi penyakit yang mendasarinya (Kruk-Słomka et al., 2025).

Era baru dalam terapi AD dimulai dengan persetujuan antibodi monoklonal anti-amiloid, seperti lecanemab dan donanemab. Terapi ini merupakan yang pertama menunjukkan kemampuan untuk membersihkan plak amiloid-beta ($A\beta$) dari otak dan secara statistik memperlambat laju penurunan kognitif (Beshir et al., 2024). Meskipun menjadi sebuah tonggak sejarah, manfaat klinisnya tergolong moderat dan diimbangi oleh tantangan signifikan, terutama risiko efek samping serius yang dikenal sebagai *amyloid-related imaging abnormalities* (ARIA), yang bermanifestasi sebagai edema atau perdarahan otak (Alkhalifa et al., 2025). Keterbatasan ini, ditambah dengan kegagalan berulang dari banyak uji klinis yang menargetkan $A\beta$ selama dua dekade terakhir, telah mendorong pergeseran paradigma dalam penelitian AD (Aggidis et al., 2024; Amin, Dewi Maharani, et al., 2025; Amin, Nurassyifa, et al., 2025; Annisa & Amin, 2025).

Pergeseran ini mengarah pada revitalisasi hipotesis Tau, yang menempatkan protein Tau sebagai pendorong patologi yang lebih sentral. Landasan utama dari hipotesis ini adalah korelasi yang jauh lebih kuat antara beban dan distribusi anatomi patologi Tau dengan tingkat keparahan penurunan kognitif dan atrofi otak pada pasien AD, dibandingkan dengan patologi $A\beta$. Dengan kata lain, sementara plak $A\beta$ dapat hadir bertahun-tahun sebelum gejala muncul, akumulasi dan penyebaran Tau patologis di seluruh korteks serebral secara langsung melacak kerusakan fungsional dan neurodegenerasi yang dialami pasien (Congdon et al., 2023; Gordon et al., 2016).

Validasi hipotesis Tau secara *in vivo* telah dipercepat secara dramatis oleh kemajuan dalam teknologi pencitraan *Positron Emission Tomography* (PET). Pengembangan pelacak Tau-PET memungkinkan para peneliti untuk memvisualisasikan dan mengukur penyebaran agregat Tau di otak individu yang masih hidup, mengkonfirmasi pola penyebaran hierarkis yang pertama kali dijelaskan dalam studi post-mortem oleh Braak dan Braak (C. Macedo et al., 2024; Therriault et al., 2022). Studi-studi ini secara konsisten menunjukkan bahwa progresi melalui tahapan Braak berbasis PET secara langsung berkorelasi dengan memburuknya gejala klinis, dari gangguan memori ringan pada tahap awal hingga defisit fungsional yang parah pada tahap lanjut. Bukti kuat yang menempatkan patologi Tau sebagai pendorong proksimal dari gejala klinis ini menjadikannya target yang sangat menarik untuk intervensi terapeutik (St-Onge et al., 2024). Oleh karena itu, tujuan dari studi literatur ini adalah untuk menganalisis dan mensintesis secara komprehensif literatur ilmiah yang diterbitkan antara tahun 2020

hingga 2025 mengenai strategi terapeutik yang menargetkan protein Tau untuk pengobatan penyakit Alzheimer.

METODE

Penelitian ini menggunakan metode studi literatur (*literature review*) untuk menganalisis dan mengintegrasikan hasil-hasil penelitian primer dan artikel tinjauan yang relevan secara sistematis. Proses pencarian literatur dilakukan pada basis data ilmiah elektronik utama, termasuk PubMed, ScienceDirect, dan arsip praklinis. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian meliputi "Penyakit Alzheimer", "Protein Tau", "Tauopati", "Inhibitor Agregasi Tau", "Imunoterapi Tau", dan "Stabilisator Mikrotubulus", baik secara tunggal maupun dalam kombinasi. Seleksi artikel difokuskan pada publikasi antara tahun 2020 hingga 2025 untuk memastikan data yang dianalisis merupakan yang terkini. Kriteria inklusi dan eksklusi yang spesifik diterapkan untuk menyaring literatur yang paling relevan (Tabel 1).

Tabel 1 Kriteria Inklusi dan Eksklusi Artikel

Kriteria Inklusi	Kriteria Eksklusi
Artikel dipublikasikan antara tahun 2020-2025.	Publikasi sebelum tahun 2020.
Jenis artikel adalah penelitian orisinal, tinjauan pustaka, atau laporan uji klinis.	Artikel berupa opini, editorial, atau laporan kasus.
Topik utama membahas strategi terapeutik yang menargetkan protein Tau pada AD.	Topik tidak relevan (misalnya, hanya membahas patologi amiloid-beta).
Studi bersifat empiris (in vitro, in vivo) atau analisis uji klinis.	Studi non-empiris tanpa data primer yang relevan.
Artikel tersedia dalam format teks lengkap (<i>full text</i>).	Artikel hanya tersedia dalam bentuk abstrak.

HASIL

Pencarian awal jurnal menggunakan kata kunci "Penyakit Alzheimer", "Protein Tau", "Tauopati", "Inhibitor Agregasi Tau", "Imunoterapi Tau", dan "Stabilisator Mikrotubulus", baik secara tunggal maupun dalam kombinasi menghasilkan total 978 artikel, dengan rincian 125 artikel dari PubMed, 717 dari Science Direct, dan 136 dari Google Scholar. Setelah eliminasi duplikat dan skrining awal berdasarkan relevansi judul dan abstrak, sebanyak 45 artikel teridentifikasi untuk ditelaah lebih lanjut. Dari jumlah tersebut, dilakukan penelaahan teks lengkap (*full-text review*) untuk menilai kesesuaian dengan topik dan kriteria inklusi-eksklusi yang telah ditetapkan (Tabel 1). Hasilnya, 10 artikel dinilai sangat relevan dan memenuhi seluruh kriteria untuk disertakan dalam analisis akhir.



Gambar 1 Prisma Flowchart pencarian literatur

Berdasarkan penelusuran literatur yang sistematis, teridentifikasi berbagai strategi terapeutik yang menargetkan protein Tau, yang saat ini berada dalam berbagai tahap pengembangan praklinis dan klinis. Temuan utama menunjukkan bahwa pendekatan ini dapat diklasifikasikan ke dalam empat kategori besar: (1) inhibisi agregasi Tau, (2) modulasi modifikasi pasca-translasi (PTM), (3) stabilisasi mikrotubulus, dan (4) peningkatan klirens Tau. Sejumlah senyawa telah mencapai tahap uji klinis pada manusia, dengan hasil yang bervariasi. Ringkasan dari uji klinis terpilih yang paling representatif dari periode 2020-2025 disajikan pada Tabel 1.

Tabel 2 Ringkasan Uji Klinis Terpilih Senyawa Modulator Tau (2020-2025)

Nama Senyawa	Mekanisme Aksi	Target Spesifik	Fase Uji Klinis (Tertinggi)	Populasi	Hasil Utama / Status (per 2025)	Referensi Kunci
Tideglusib	Inhibitor Kinase	GSK-3 β	Fase IIb	AD Ringan-Sedang	Gagal menunjukkan manfaat klinis signifikan; pengembangan dihentikan untuk AD.	(Peng et al., 2023)
LMTM (TRx0237)	Inhibitor Agregasi	Agregasi Tau	Fase III	AD Ringan-Sedang	Gagal mencapai titik akhir primer; analisis post-hoc menunjukkan potensi manfaat.	(Peng et al., 2023)
TPI-287	Stabilisator Mikrotubulus	Tubulin	Fase I	AD, PSP, CBS	Tolerabilitas lebih rendah pada AD	(Tsai et al., 2020)

					(reaksi anafilaktoid) dibandingkan 4RT.	
AADvac1	Imunoterapi Aktif (Vaksin)	Peptida Tau (aa 294-305)	Fase II	AD Ringan	Aman dan imunogenik; menunjukkan beberapa sinyal pada biomarker dan perlambatan kognitif pada subkelompok yang lebih muda.	(Yoon, Kim, Sengupta, Park, Ko, & Kang, 2025)
Semorinemab	Imunoterapi Pasif (mAb)	N-terminus Tau	Fase II	AD Ringan-Sedang	Gagal pada titik akhir fungsional primer, tetapi secara tak terduga menunjukkan perlambatan signifikan pada penurunan kognitif (ADAS-Cog11).	(Ayalon et al., 2021; Cai et al., 2024; Teng et al., 2022)
Gosuranemab	Imunoterapi Pasif (mAb)	N-terminus Tau	Fase II	AD Awal	Gagal menunjukkan manfaat klinis; pengembangan dihentikan.	(Cai et al., 2024)
BIIB080	Oligonukleotida Antisense	mRNA <i>MAPT</i>	Fase I/II	AD Awal	Menunjukkan pengurangan Tau di CSF yang bergantung pada dosis; data jangka panjang ditunggu.	(Boxer & Sperling, 2023)
E2814	Imunoterapi Pasif (mAb)	<i>Microtubule Binding Region</i> (MTBR)	Fase I/II (DIAN-TU)	AD Dominan diwariskan	Uji coba sedang berlangsung; mewakili pergeseran strategis dari target N-terminus.	(Ezzo & Etienne-Manneville, 2025)

DISKUSI

Tinjauan literatur ini menegaskan kembali peran sentral protein Tau dalam patofisiologi AD, yang didukung oleh korelasi kuat antara beban patologi Tau dengan tingkat keparahan penurunan kognitif (Alkhalifa et al., 2025). Dalam kondisi fisiologis, Tau berfungsi sebagai penstabil mikrotubulus, yang krusial untuk transpor aksonal dan kesehatan neuron (Tsai et al., 2020). Patologi dimulai ketika Tau mengalami modifikasi pasca-translasi (PTM) abnormal, terutama hiperfosforilasi, yang menyebabkan pelepasan dari mikrotubulus (*loss-of-function*) dan agregasi menjadi oligomer toksik (*gain-of-toxic-function*) (Soliman et al., 2021). Oligomer inilah yang dianggap sebagai spesies paling neurotoksik, yang mampu menyebar antar neuron dengan mekanisme mirip prion (Liu et al., 2022). Kerangka kerja patologis ganda ini yaitu hilangnya fungsi normal dan perolehan fungsi toksik, memberikan landasan logis untuk pengembangan berbagai strategi terapeutik yang akan dibahas secara mendalam.

Setiap pendekatan terapeutik menargetkan simpul yang berbeda dalam kaskade patologi Tau, dengan tingkat keberhasilan dan tantangan yang unik, antara lain:

1. Inhibisi Agregasi Tau, pendekatan ini secara langsung menargetkan proses *gain-of-toxic-function*

- dengan mencegah perakitan monomer Tau menjadi oligomer dan filamen yang beracun. Kandidat yang paling banyak dipelajari, hidrometiltionin (LMTM/TRx0237), turunan dari metilen biru, dirancang untuk memblokir interaksi antar molekul Tau. Namun, uji klinis fase III gagal mencapai titik akhir primernya (Yoon, Kim, Sengupta, Park, Ko, Kang, et al., 2025). Kegagalan ini menyoroti tantangan besar dalam menerjemahkan data *in vitro* yang menjanjikan menjadi kemanjuran klinis. Beberapa faktor yang mungkin berkontribusi termasuk heterogenitas pasien, kesulitan dalam memastikan target engagement yang memadai di otak, dan kemungkinan bahwa pada tahap simptomatik, proses agregasi sudah terlalu lanjut untuk dapat diintervensi secara efektif hanya dengan memblokir polimerisasi lebih lanjut. Pelajaran dari kegagalan ini telah mendorong pengembangan pendekatan yang lebih spesifik. Strategi drug repurposing mengidentifikasi lansoprazole, sebuah inhibitor pompa proton, sebagai senyawa yang mampu menghambat agregasi Tau yang diinduksi oleh "benih" patologi dari otak pasien AD dalam studi praklinis (St-Onge et al., 2024). Pendekatan lain yang lebih rasional melibatkan desain peptida yang menargetkan "hotspot" agregasi spesifik pada protein Tau, seperti sekuens VQIVYK. Penelitian praklinis terbaru sedang mengembangkan peptida D-amino retro-inverso, seperti RI-AG03, yang dirancang untuk menargetkan kedua hotspot agregasi utama secara simultan, menawarkan potensi sebagai terapi untuk spektrum tauopati yang lebih luas. Pendekatan-pendekatan baru ini menunjukkan pergeseran dari inhibitor non-spesifik ke molekul yang dirancang secara presisi untuk menargetkan konformasi atau sekuens Tau yang paling relevan secara patologi (Congdon et al., 2023).
2. Modulasi PTM, strategi ini bertujuan untuk menormalkan keadaan PTM Tau, terutama hiperfosforilasi, untuk mencegah inisiasi kaskade patologi. Menargetkan kinase yang bertanggung jawab, seperti glycogen synthase kinase-3 β (GSK-3 β), adalah pendekatan yang logis. Namun, uji klinis dengan inhibitor GSK-3 β seperti Tideglusib dan lithium gagal menunjukkan manfaat klinis yang signifikan pada pasien AD. Kegagalan ini kemungkinan besar disebabkan oleh kompleksitas dan redundansi dalam jalur pensinyalan kinase; hiperfosforilasi Tau tidak dimediasi oleh satu kinase tunggal, melainkan oleh jaringan kinase yang saling berinteraksi. Dengan demikian, penghambatan satu kinase saja mungkin tidak cukup untuk menghentikan proses patologi secara keseluruhan dan dapat dengan mudah dikompensasi oleh kinase lain (Alrouji et al., 2025). Kegagalan ini mengarahkan penelitian ke strategi yang lebih bernuansa. Alih-alih menghambat kinase, pendekatan baru berfokus pada sisi lain dari keseimbangan fosforilasi. Aktivator fosfatase, seperti sodium selenate, bertujuan untuk meningkatkan laju de-fosforilasi Tau dan saat ini sedang dalam uji coba untuk tauopati primer. Pendekatan lain yang menjanjikan adalah peningkatan O-GlcNAcylation, sebuah modifikasi protektif yang terjadi pada beberapa residu yang sama dengan tempat fosforilasi. Dengan menghambat enzim O-GlcNAcase (OGA), senyawa ini dapat secara kompetitif menghambat fosforilasi patologi. Beberapa inhibitor OGA telah menunjukkan hasil positif dalam model hewan dan uji coba fase I awal, menunjukkan bahwa memodulasi keseimbangan PTM secara halus mungkin lebih efektif daripada inhibisi kinase secara langsung (Peng et al., 2023).
 3. Stabilisasi Mikrotubulus, pendekatan ini bertujuan untuk mengatasi konsekuensi dari loss-of-function Tau dengan menstabilkan mikrotubulus secara artifisial, sehingga diharapkan dapat memulihkan transpor aksonal. Epopthilone D, agen penstabil mikrotubulus yang dapat menembus otak, menunjukkan kemanjuran yang signifikan dalam model tikus transgenik Tahu (Ezzo & Etienne-Manneville, 2025). Namun, translasinya ke klinik menghadapi tantangan. Uji klinis fase I untuk TPI-287 (abeotaxane) mengungkapkan masalah tolerabilitas yang tidak terduga: pasien AD menunjukkan reaksi anafilaktoid parah pada dosis yang lebih rendah dibandingkan pasien dengan tauopati 4R (PSP/CBS) (Alkhalifa et al., 2025). Perbedaan ini menggarisbawahi bahwa respons biologis terhadap suatu obat dapat sangat bervariasi bahkan di antara penyakit yang melibatkan protein target yang sama, mungkin karena perbedaan dalam status inflamasi sistemik atau permeabilitas sawar darah otak. Tantangan utama untuk kelas obat ini adalah mencapai jendela

terapeutik yang sempit, di mana paparan otak cukup untuk efek stabilisasi tanpa menyebabkan toksisitas sistemik yang signifikan, mengingat banyak dari agen ini awalnya dikembangkan sebagai obat kemoterapi (Ezzo & Etienne-Manneville, 2025).

4. Peningkatan Klirens Tau, ini adalah area pengembangan yang paling aktif dan dinamis. Imunoterapi aktif (vaksin), seperti AADvac1, telah terbukti aman dan mampu menghasilkan respons imun pada pasien (Aranda-Abreu et al., 2025). Meskipun bukti kemanjuran klinisnya masih awal, beberapa sinyal positif pada biomarker dan perlambatan kognitif pada subkelompok pasien membenarkan penelitian lebih lanjut (Aggidis et al., 2024). Imunoterapi pasif (antibodi monoklonal) telah memberikan pelajaran yang paling signifikan. Generasi pertama antibodi, termasuk gosuranemab, tilavonemab, dan semorinemab, sebagian besar menargetkan domain N-terminus dari protein Tau. Uji coba fase II untuk antibodi ini pada AD tahap awal sebagian besar gagal menunjukkan kemanjuran klinis. Namun, uji coba semorinemab pada populasi AD ringan hingga sedang (studi Lauriet) menunjukkan hasil yang menarik dan paradoks: meskipun gagal pada titik akhir fungsional primer, ia secara tak terduga menunjukkan perlambatan yang signifikan pada penurunan kognitif (diukur dengan ADAS-Cog11). Hasil yang berbeda ini menyoroti dua kemungkinan penting: (1) stadium penyakit sangat menentukan efikasi, menargetkan Tau mungkin lebih relevan pada tahap yang lebih lanjut ketika patologi Tau lebih dominan; dan (2) domain N-terminus mungkin bukan epitop yang paling relevan secara patologis untuk dinetralkan. Kegagalan umum dari antibodi N-terminus telah memicu pergeseran strategis ke generasi berikutnya, yang menargetkan epitop yang dianggap lebih relevan, seperti microtubule binding region (MTBR) (misalnya, E2814) atau bentuk p-Tau spesifik (Alkhalifa et al., 2025). Pendekatan lain yang lebih radikal termasuk oligonukleotida antisense (ASO) seperti BIIB080, yang bertujuan untuk mengurangi produksi protein Tau secara keseluruhan dengan menargetkan mRNA-nya. Uji coba fase I/II telah berhasil menunjukkan penurunan konsentrasi Tau di cairan serebrospinal (CSF) secara bergantung dosis (Hardy, 2025). Selain itu, teknologi baru seperti AUTAC (Autophagy-Targeting Chimera) sedang dikembangkan. Senyawa seperti TauAutac-3 dirancang untuk secara spesifik "menandai" Tau untuk dihancurkan melalui jalur autofagi-lisosom dan telah menunjukkan kemanjuran dalam model seluler dan hewan (Congdon et al., 2023).

Kemajuan dalam terapi Tau tidak dapat dipisahkan dari kemajuan simultan dalam teknologi biomarker. Pengembangan pelacak Tau-PET seperti 18F-flortaucipir telah merevolusi bidang ini, memungkinkan visualisasi dan kuantifikasi beban patologi Tau di otak pasien yang masih hidup untuk pertama kalinya. Ini memungkinkan pemilihan pasien yang tepat untuk uji klinis (memastikan mereka memiliki target yang dituju), stratifikasi berdasarkan tingkat keparahan patologi, dan berfungsi sebagai biomarker farmakodinamik yang kuat untuk mengukur apakah suatu obat berhasil mengurangi akumulasi Tau (Teng et al., 2022). Secara paralel, munculnya tes darah yang sangat sensitif untuk bentuk Tau terfosforilasi spesifik, seperti p-Tau217 dan p-Tau181, merupakan terobosan besar. Biomarker ini tidak hanya berkorelasi kuat dengan patologi amiloid dan Tau di otak tetapi juga dapat mendeteksi perubahan pada tahap paling awal penyakit (Yoon, Kim, Sengupta, Park, Ko, Kang, et al., 2025). Mereka menawarkan metode yang lebih murah, tidak terlalu invasif, dan dapat diakses secara luas untuk skrining pasien, diagnosis, dan pemantauan respons terhadap pengobatan, yang secara dramatis meningkatkan efisiensi dan jangkauan uji klinis (Kruk-Słomka et al., 2025).

Mengingat interaksi biologis yang kompleks antara patologi A β dan Tau, di mana A β dapat mempercepat patologi Tau, konsensus yang berkembang adalah bahwa terapi tunggal mungkin tidak cukup untuk menghentikan penyakit secara efektif. Masa depan kemungkinan besar terletak pada terapi kombinasi, yang secara simultan menargetkan A β (misalnya, dengan lecanemab) dan Tau. Uji coba platform inovatif, seperti Alzheimer's Tau Platform (ATP), dirancang khusus untuk menguji pendekatan kombinasi ini secara efisien (Beshir et al., 2024). Pendekatan ini mencerminkan strategi yang berhasil dalam pengobatan kanker dan HIV, di mana menargetkan beberapa jalur patologis secara bersamaan memberikan hasil yang lebih unggul. Selain itu, penelitian juga meluas ke target hilir yang dipengaruhi

oleh patologi Tau, seperti neuroinflamasi, disfungsi mitokondria, dan stres oksidatif. Mengatasi konsekuensi hilir dari agregasi Tau dapat memberikan manfaat simptomatik dan neuroprotektif tambahan, bahkan jika patologi Tau itu sendiri tidak sepenuhnya dihilangkan. Pendekatan multi-target yang holistik ini, yang dipandu oleh profil biomarker individu, mewakili masa depan pengobatan presisi untuk Penyakit Alzheimer.

KESIMPULAN

Berdasarkan tinjauan literatur periode 2020-2025, protein Tau telah divalidasi secara kuat sebagai target terapeutik yang krusial untuk Penyakit Alzheimer, didukung oleh korelasi erat antara patologi Tau dan penurunan kognitif. Meskipun beberapa uji klinis menghadapi kemunduran, pipeline pengembangan terapi anti-Tau tetap kuat, beragam, dan terus berkembang. Pelajaran penting dari kegagalan sebelumnya, terutama mengenai pemilihan epitop target dan stadium penyakit, secara aktif menginformasikan desain kandidat obat generasi baru. Kemajuan pesat dan integrasi biomarker inovatif mendorong bidang ini ke arah strategi pengobatan presisi. Prospek untuk pengembangan terapi pengubah penyakit yang efektif yang menargetkan Tau kini lebih menjanjikan daripada sebelumnya.

REKOMENDASI

Untuk mentranslasikan potensi terapi berbasis Tau ke dalam aplikasi klinis yang efektif, beberapa langkah direkomendasikan. Pertama, penelitian di masa depan harus fokus pada uji klinis dengan desain yang lebih presisi, memanfaatkan biomarker Tau-PET dan plasma untuk stratifikasi pasien dan pemantauan respons. Kedua, pengembangan terapi kombinasi yang menargetkan Tau dan A β secara simultan harus diprioritaskan. Ketiga, diperlukan studi lebih lanjut untuk mengatasi tantangan farmakologis, terutama dalam meningkatkan penetrasi obat melintasi sawar darah otak. Terakhir, standarisasi ekstrak dan validasi klinis yang lebih ekstensif sangat penting sebelum aplikasi yang lebih luas.

KETERBATASAN

Sebagai sebuah studi literatur, penelitian ini memiliki keterbatasan inheren. Validitas kesimpulan sangat bergantung pada kualitas dan metodologi penelitian primer yang ditinjau. Adanya heterogenitas dalam desain studi, populasi pasien, dan titik akhir yang digunakan dalam berbagai uji klinis membuat perbandingan langsung menjadi sulit. Selain itu, terdapat potensi bias publikasi, di mana studi dengan hasil positif lebih mungkin dipublikasikan daripada studi dengan hasil negatif atau netral, yang dapat memberikan pandangan yang terlalu optimis. Terakhir, sebagian besar bukti yang tersedia masih berasal dari studi praklinis atau uji klinis fase awal, sehingga kesenjangan antara data ini dan efikasi klinis yang terbukti pada manusia tetap menjadi tantangan signifikan.

DAFTAR PUSTAKA

- Aggidis, A., Devitt, G., Zhang, Y., Chatterjee, S., Townsend, D., Fullwood, N. J., Ortega, E. R., Tarutani, A., Hasegawa, M., Cooper, A., Williamson, P., Mendoza-Oliva, A., Diamond, M. I., Mudher, A., & Allsop, D. (2024). A novel peptide-based tau aggregation inhibitor as a potential therapeutic for Alzheimer's disease and other tauopathies. *Alzheimer's & Dementia : The Journal of the Alzheimer's Association*, 20(11), 7788–7804. <https://doi.org/10.1002/alz.14246>
- Alkhalifa, A. E., Al Mokhlif, A., Ali, H., Al-Ghraiybah, N. F., & Syropoulou, V. (2025). Anti-Amyloid Monoclonal Antibodies for Alzheimer's Disease: Evidence, ARIA Risk, and Precision Patient Selection. *Journal of Personalized Medicine*, 15(9), 1–26. <https://doi.org/10.3390/jpm15090437>
- Alrouji, M., Alshammari, M. S., Tasqeeruddin, S., & Shamsi, A. (2025). Interplay Between Aging and Tau Pathology in Alzheimer's Disease: Mechanisms and Translational Perspectives. *Antioxidants*, 14(7), 1–27. <https://doi.org/10.3390/antiox14070774>

- Alzheimer's Disease International (ADI). (2025). World Alzheimer Report 2025 overview. *Alzheimer's Disease International*.
- Amin, S., Dewi Maharani, K., Program,), Farmasi, S., Bakti, U., & Husada, T. (2025). Eksplorasi Senyawa Bioaktif Tumbuhan Lokal Sebagai Antioksidan Neuroprotektif Untuk Terapi Alzheimer. *Indonesian Journal of Science*, 1(6), 1369–1375.
- Amin, S., Nurassyifa, R. P. R., Awalia, N. N., & Kusumadewi, F. B. (2025). Literatur Review: Peran Kimia Medisinal dalam Penanganan Alzheimer dan Penyakit Neurodegeneratif. *Indonesian Research Journal on Education*, 5, 1079–1085.
- Annisa, H. T., & Amin, S. (2025). Literature Review : Potensi Senyawa Alkaloid Dalam Inhibisi Enzim Asetilkolinerasa Melalui Pendekatan In Silico Untuk Terapi Alzheimer 2025 Madani : Jurnal Ilmiah Multidisiplin. *Jurnal Ilmiah Multidisiplin*, 3(8), 35–41.
- Aranda-Abreu, G. E., Rojas-Durán, F., Hernández-Aguilar, M. E., Herrera-Covarrubias, D., García-Hernández, L. I., Toledo-Cárdenas, M. R., & Chi-Castañeda, D. (2025). The Role of Tau in Neuronal Function and Neurodegeneration. *Neurology International*, 17(5), 1–18. <https://doi.org/10.3390/neurolint17050075>
- Ayalon, G., Lee, S.-H., Adolfsson, O., Foo-Atkins, C., Atwal, J. K., Blendstrup, M., Booler, H., Bravo, J., Brendza, R., Brunstein, F., Chan, R., Chandra, P., Couch, J. A., Datwani, A., Demeule, B., DiCara, D., Erickson, R., Ernst, J. A., Foreman, O., ... Kerchner, G. A. (2021). Antibody semorinemab reduces tau pathology in a transgenic mouse model and engages tau in patients with Alzheimer's disease. *Science Translational Medicine*, 13(593). <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abb2639>
- Beshir, S. A., Hussain, N., Menon, V. B., Al Haddad, A. H. I., Al Zeer, R. A. K., & Elnour, A. A. (2024). Advancements and Challenges in Anti-amyloid Therapy for Alzheimer's Disease: A Comprehensive Review. *International Journal of Alzheimer's Disease*, 2024, 2052142. <https://doi.org/10.1155/2024/2052142>
- Boxer, A. L., & Sperling, R. (2023). Accelerating Alzheimer's therapeutic development: The past and future of clinical trials. *Cell*, 186(22), 4757–4772. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.09.023>
- C. Macedo, A., Durço, D. F. P. A., Tissot, C., Therriault, J., Oliveira Vilela de Faria, A., Aumont, E., Servaes, S., Rahmouni, N., Fernández Arias, J., Wang, Y.-T., Lussier, F., Bieger, A., Zimmer, E., Pascoal, T., Gauthier, S., & Rosa, P. (2024). Clinical Correlates of the PET-based Braak Staging Framework in Alzheimer's Disease. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, 11. <https://doi.org/10.14283/jpad.2024.15>
- Cai, W., Zhang, H., Wu, Y., Yao, Y., & Zhang, J. (2024). Comparative the efficacy and safety of Gosuranemab, Semorinemab, Tilavonemab, and Zagotenemab in patients with Alzheimer's disease: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 16(January). <https://doi.org/10.3389/fnagi.2024.1465871>
- Congdon, E. E., Ji, C., Tetlow, A. M., Jiang, Y., & Sigurdsson, E. M. (2023). Tau-targeting therapies for Alzheimer disease: current status and future directions. *Nature Reviews. Neurology*, 19(12), 715–736. <https://doi.org/10.1038/s41582-023-00883-2>
- Ezzo, M., & Etienne-Manneville, S. (2025). Microtubule-Targeting Agents: Advances in Tubulin Binding and Small Molecule Therapy for Gliomas and Neurodegenerative Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(15). <https://doi.org/10.3390/ijms26157652>
- Gordon, B. A., Cairns, N. J., Benzinger, T. L. S., Brier, M. R., Gordon, B., Friedrichsen, K., McCarthy, J., Stern, A., Christensen, J., Owen, C., Aldea, P., Su, Y., Hassenstab, J., Cairns, N. J., Holtzman, D. M., Fagan, A. M., & Morris, J. C. (2016). Tau and A imaging , CSF measures , and cognition in Alzheimers disease Tau and A b imaging , CSF measures , and cognition in Alzheimer ' s disease. *Science Translational Medicine*, 8(338), 1–10.
- Hardy, J. (2025). Alzheimer's Disease: Treatment Challenges for the Future. *Journal of Neurochemistry*, 169(8), 1–4. <https://doi.org/10.1111/jnc.70176>
- Kruk-Słomka, M., Kucel, D., Małysz, M., Machnikowska, A., & Orzelska-Górka, J. (2025). *New Approaches to the Treatment of Alzheimer's Disease*. 18, 1117.

- Liu, X., Ye, M., & Ma, L. (2022). The emerging role of autophagy and mitophagy in tauopathies: From pathogenesis to translational implications in Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 14(October), 1–20. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.1022821>
- Peng, Y., Jin, H., Xue, Y. H., Chen, Q., Yao, S. Y., Du, M. Q., & Liu, S. (2023). Current and future therapeutic strategies for Alzheimer's disease: an overview of drug development bottlenecks. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 15(August), 1–16. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1206572>
- Soliman, A., Bakota, L., & Brandt, R. (2021). Microtubule-modulating Agents in the Fight Against Neurodegeneration: Will it ever Work? *Current Neuropharmacology*, 20(4), 782–798. <https://doi.org/10.2174/1570159x19666211201101020>
- St-Onge, F., Chapleau, M., Breitner, J. C. S., Villeneuve, S., & Binette, A. P. (2024). Tau accumulation and its spatial progression across the Alzheimer's disease spectrum. *Brain Communications*, 6(1), 1–16. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcae031>
- Teng, E., Manser, P. T., Pickthorn, K., Brunstein, F., Blendstrup, M., Sanabria Bohorquez, S., Wildsmith, K. R., Toth, B., Dolton, M., Ramakrishnan, V., Bobbala, A., Sikkes, S. A. M., Ward, M., Fuji, R. N., & Kerchner, G. A. (2022). Safety and Efficacy of Semorinemab in Individuals With Prodromal to Mild Alzheimer Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurology*, 79(8), 758–767. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2022.1375>
- Therriault, J., Pascoal, T. A., Lussier, F. Z., Tissot, C., Chamoun, M., Bezgin, G., Servaes, S., Benedet, A. L., Ashton, N. J., Karikari, T. K., Lantero-Rodriguez, J., Kunach, P., Wang, Y. T., Fernandez-Arias, J., Massarweh, G., Vitali, P., Soucy, J. P., Saha-Chaudhuri, P., Blennow, K., ... Rosa-Neto, P. (2022). Biomarker modeling of Alzheimer's disease using PET-based Braak staging. *Nature Aging*, 2(6), 526–535. <https://doi.org/10.1038/s43587-022-00204-0>
- Tsai, R. M., Miller, Z., Koestler, M., Rojas, J. C., Ljubenkova, P. A., Rosen, H. J., Rabinovici, G. D., Fagan, A. M., Cobigo, Y., Brown, J. A., Jung, J. I., Hare, E., Geldmacher, D. S., Natelson-Love, M., McKinley, E. C., Luong, P. N., Chu, E. L., Powers, R., Mumford, P., ... Boxer, A. L. (2020). Reactions to Multiple Ascending Doses of the Microtubule Stabilizer TPI-287 in Patients With Alzheimer Disease, Progressive Supranuclear Palsy, and Corticobasal Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurology*, 77(2), 215–224. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.3812>
- Xiaopeng, Z., Jing, Y., Xia, L., Xingsheng, W., Juan, D., Yan, L., & Baoshan, L. (2025). Global Burden of Alzheimer's disease and other dementias in adults aged 65 years and older, 1991–2021: population-based study. *Frontiers in Public Health*, 13. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2025.1585711>
- Yoon, B. H., Kim, J., Sengupta, S., Park, C.-J., Ko, M., Kang, J. H., Ko, Y. T., Kim, Y., Lim, S. M., Bae, Y., Choi, M., Jang, Y., Kwon, H. J., Son, H. J., Kim, H. J., Sim, T., Chang, K.-A., & Lee, M.-S. (2025). Targeted autophagic clearance of Tau protects against Alzheimer's disease through amelioration of Tau-mediated lysosomal stress. *Theranostics*, 15(17), 9240–9260. <https://doi.org/10.7150/thno.118409>
- Yoon, B. H., Kim, J., Sengupta, S., Park, C., Ko, M., & Kang, J. H. (2025). *Theranostics Targeted autophagic clearance of Tau protects against Alzheimer's disease through amelioration of Tau-mediated lysosomal stress*. 15(17). <https://doi.org/10.7150/thno.118409>