

Eksplorasi Target Molekuler Baru untuk Terapi Tuberkulosis Berbasis Jalur Biokimia

Sri Octa Handayani¹

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* dan masih menjadi masalah kesehatan global utama, dengan 10,8 juta kasus baru serta 1,25 juta kematian pada tahun 2023. Munculnya galur resisten obat seperti multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) dan extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB) semakin mempersulit keberhasilan terapi konvensional. Oleh karena itu, pengembangan obat berbasis target molekuler yang memanfaatkan jalur biokimia esensial bakteri, namun tidak dimiliki manusia, menjadi strategi yang menjanjikan. Penelitian ini menggunakan metode *literature review* dengan menelaah, menganalisis, dan mensintesis berbagai artikel ilmiah relevan mengenai eksplorasi target molekuler baru untuk terapi TB berbasis jalur biokimia. Sumber literatur diperoleh dari jurnal nasional dan internasional terindeks yang dipublikasikan pada rentang tahun 2020–2026 melalui basis data Google Scholar, PubMed, dan ScienceDirect. Literatur difokuskan pada target molekuler *M. tuberculosis* terkait biosintesis dinding sel, metabolisme energi, dan pendekatan genomik. Hasil telaah menunjukkan empat jalur utama yang potensial, yaitu jalur shikimat sebagai regulator biosintesis senyawa aromatik esensial; biosintesis dinding sel melalui penghambatan DprE1 dan InhA; metabolisme energi melalui target ATP sintase dan sitokrom bc₁ dan aa₃; serta *host-directed therapy* (HDT) yang memodulasi autofagi makrofag. Pendekatan kombinasi antara terapi antibakteri dan imunomodulasi inang berpotensi mengatasi resistensi obat serta mempersingkat durasi pengobatan TB di masa depan.

Kata Kunci: Tuberkulosis; Target Molekuler; Jalur Biokimia; Resistensi Obat; *Mycobacterium tuberculosis*

Exploration of Novel Molecular Targets for Tuberculosis Therapy Based on Biochemical Pathways

Abstract

Tuberculosis (TB) is an infectious disease caused by *Mycobacterium tuberculosis* and remains a major global health problem, with 10.8 million new cases and 1.25 million deaths reported in 2023. The emergence of drug-resistant strains such as multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) and extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB) has further complicated the success of conventional therapy. Therefore, the development of target-based drugs that exploit essential bacterial biochemical pathways absent in humans has become a promising strategy. This study employed a literature review method by examining, analyzing, and synthesizing relevant scientific articles on the exploration of novel molecular targets for TB therapy based on biochemical pathways. Literature sources were obtained from indexed national and international journals published between 2020 and 2026 through databases such as Google Scholar, PubMed, and ScienceDirect. The selected studies focused on molecular targets of *M. tuberculosis* related to cell wall biosynthesis, energy metabolism, and genomic approaches. The review identified four major promising pathways: the shikimate pathway as a regulator of essential aromatic compound biosynthesis; cell wall biosynthesis through inhibition of DprE1 and InhA; energy metabolism through ATP synthase and cytochrome bc₁ and aa₃ complexes; and host-directed therapy (HDT) that modulates macrophage autophagy. A combined approach involving antibacterial therapy and host immunomodulation has the potential to overcome drug resistance and shorten TB treatment duration in the future.

Keyword: Tuberculosis; Molecular Targets; Biochemical Pathways; Drug Resistance; *Mycobacterium tuberculosis*

Korespondensi: Sri Octa Handayani, Alamat Jl. Prof. Dr. Sumantri Brojonegoro No. 1 Bandar Lampung, Hp 081267717001, e-mail: handayanisri@fk.unila.ac.id

Pendahuluan

Mycobacterium tuberculosis (Mtb) merupakan agen etiologi tuberkulosis (TB), penyakit infeksi yang hingga kini menjadi ancaman kesehatan global terbesar.^(1,2) Berdasarkan laporan WHO Global Tuberculosis Report 2024, pada tahun 2023 terdapat sekitar 10,8 juta kasus TB baru di seluruh dunia.⁽¹⁾ Angka kematian akibat TB mencapai 1,25 juta jiwa pada tahun yang sama,

menjadikan TB sebagai penyakit infeksi dengan pembunuh tunggal terbesar secara global.^(1,2) Tantangan utama pengendalian TB semakin diperparah dengan meningkatnya galur yang resistan terhadap berbagai obat.⁽³⁾ Pada tahun 2023, sekitar 400.000 kasus TB resistan rifampisin/multidrug-resistant (MDR/RR-TB) dilaporkan, dengan tingkat resistansi 3,2% pada kasus baru dan hingga 16% pada kasus yang pernah diobati sebelumnya.^(1,2) Rejimen lini pertama TB yang direkomendasikan WHO

terdiri dari isoniazid, rifampisin, etambutol, dan pirazinamid selama enam bulan.^(3,4) Meski efektif untuk kasus sensitif obat, rejimen ini memiliki berbagai keterbatasan, antara lain durasi pengobatan yang panjang, risiko efek samping hepatotoksik, serta potensi berkembangnya resistansi jika kepatuhan pasien tidak terjaga.^(3,4)

Pada TB resistan obat, penggunaan obat lini kedua yang lebih toksik dan mahal menjadi keharusan, namun tingkat keberhasilan pengobatan hanya mencapai sekitar 56-70%.^(1,2) Penemuan obat baru berbasis mekanisme (target-based drug discovery) menggunakan jalur biokimia esensial pada Mtb yang tidak ditemukan pada inang manusia menjadi strategi yang sangat menjanjikan.^(3,4) Pendekatan ini memungkinkan pengembangan senyawa yang selektif terhadap patogen dengan toksisitas minimal pada inang.^(5,6)

Jalur shikimat, biosintesis dinding sel mikobakteri, metabolisme energi oksidatif, serta mekanisme pertahanan inang berbasis autofagi merupakan empat area target yang tengah mendapat perhatian intensif dalam penelitian translasi TB.^(3,4,5) Tinjauan pustaka ini bertujuan mengeksplorasi dan merangkum perkembangan ilmiah terkini mengenai target molekuler baru dalam masing-masing jalur biokimia tersebut, sekaligus mengevaluasi potensi serta tantangan translasi klinisnya dalam pengembangan terapi TB generasi berikutnya.⁽³⁾

Metode

Penelitian ini menggunakan metode literature review dengan menelaah, menganalisis, dan mensintesis berbagai artikel ilmiah yang relevan mengenai eksplorasi target molekuler baru untuk terapi tuberkulosis berbasis jalur biokimia. Sumber literatur diperoleh dari jurnal nasional dan internasional terindeks yang dipublikasikan pada rentang tahun 2020–2026 melalui basis data ilmiah seperti Google Scholar, PubMed, dan ScienceDirect. Literatur yang dipilih difokuskan pada pembahasan target molekuler *Mycobacterium tuberculosis* terkait jalur biosintesis dinding sel, metabolisme energi, serta pendekatan

genomik sebagai dasar pengembangan kandidat obat antituberkulosis baru.

Hasil dan Pembahasan

Jalur Shikimat sebagai Target Terapi TB

Jalur shikimat merupakan rangkaian tujuh reaksi enzimatik yang mengubah fosfoenolpiruvat (PEP) dan D-eritrosa-4-fosfat (E4P) menjadi korimat, prekursor biosintesis asam amino aromatik (fenilalanin, tirosin, triptofan), asam para-aminobenzoat (PABA), dan koenzim esensial lainnya.⁽⁵⁾ Jalur ini bersifat esensial bagi bakteri, fungi, alga, dan parasit, namun tidak ditemukan pada mamalia, menjadikannya target selektif yang ideal untuk pengembangan agen antimikroba.^(5,6) Pada Mtb, tujuh enzim jalur shikimat meliputi; (1) 3-deoksi-D-arabino-heptulosonat-7-fosfat sintase (DAHPS/AroF), (2) 3-dehidrokinat sintase (DHQS/AroB), (3) 3-dehidrokinat dehidratase (DHQase/AroD), (4) shikimat dehidrogenase (SDH/AroE), (5) shikimat kinase (SK/AroK), (6) 5-enolpiruvilshikimat-3-fosfat sintase (EPSPS/AroA), dan (7) korimat sintase (CS/AroC).⁽⁵⁾ Semua enzim ini dikodekan oleh gen-gen esensial pada Mtb dan telah divalidasi sebagai target terapeutik melalui studi genetik dan biokimia.^(5,7) Shikimat kinase (SK), yang dikodekan oleh gen *aroK*, mengkatalisis reaksi fosforilasi asam shikimat menjadi shikimat-3-fosfat dengan ATP sebagai kofaktor.^(5,6) SK merupakan salah satu enzim paling intensif diteliti karena memiliki struktur situs aktif yang jelas untuk desain inhibitor rasional.⁽⁶⁾

Studi terbaru mengidentifikasi beberapa kelas inhibitor SK potensial, termasuk turunan seskuiterpen bisiklik seperti ilimakuinon (IQ) yang menunjukkan aktivitas inhibisi bergantung waktu terhadap shikimat kinase Mtb (MSK).⁽⁷⁾ Selain itu, turunan 3-nitrobenzil dan senyawa pirazol juga menunjukkan aktivitas penghambatan kuat yang memblokir produksi korimat dan turunannya secara ireversibel.^(6,7) DAHPS (enzim pertama jalur shikimat) menarik perhatian karena perannya sebagai regulator alosterik jalur.⁽⁵⁾ Pada Mtb, DAHPS membentuk kompleks oktamerik non-kovalen dengan korimat mutase (MtCM), yang

mengaktivasi MtCM lebih dari dua ratus kali lipat dan memungkinkan regulasi terpadu biosintesis asam amino aromatik.⁽⁵⁾ Senyawa IMB-T130 yang diidentifikasi sebagai inhibitor DHQS (enzim kedua jalur shikimat) menunjukkan IC₅₀ sebesar 0,87 µg/mL dengan mekanisme inhibisi selektif tanpa toksisitas signifikan pada sel mamalia.⁽⁷⁾

Tantangan utama pengembangan inhibitor jalur shikimat meliputi kebutuhan akan permeabilitas membran yang memadai untuk penetrasi ke dalam sel mikobakteri yang memiliki dinding sel tebal dan lipofilik, serta kebutuhan profil farmakokinetik yang mendukung distribusi jaringan paru yang optimal.^(5,6,7)

Target Biosintesis Dinding Sel Mikobakteri: DprE1 dan InhA

Dinding sel *Mycobacterium tuberculosis* merupakan struktur unik yang terdiri dari lapisan-lapisan biomolekul termasuk peptidoglikan, arabinogalaktan, dan asam mikolat yang saling terikat membentuk kompleks mikolil-arabinogalaktan-peptidoglikan (mAGP).^(8,9) Struktur ini memberikan perlindungan luar biasa terhadap antibiotik konvensional dan respons imun inang, sekaligus menjadi target validasi obat TB terpenting, mengingat beberapa obat lini pertama yang sudah ada bekerja melalui penghambatan komponen dinding sel.^(10,11)

DprE1: Target Sentral Biosintesis Arabinan

Decaprenilfosfotri-β-D-ribosa-2'-epimerase (DprE1) adalah flavoenzim yang mengkatalisis tahap penting epimerasi DPR menjadi DPA, prekursor esensial arabinogalaktan dan lipoarabinomanan (LAM), dua komponen kritis dinding sel *Mtb*.⁽⁸⁾ Lokasi DprE1 di ruang periplasmik menjadikannya sangat mudah diakses oleh senyawa ekstraseluler, dan esensialitasnya telah dibuktikan secara genetik melalui knockout bersyarat pada berbagai spesies mikobakteri.^(8,9) Sejak penemuan penghambat DprE1 pertama (benzotiasinon/BTZ) pada tahun 2009, lebih dari 23 kelas senyawa inhibitor dengan berbagai scaffold kimia telah dikembangkan, baik bersifat kovalen maupun non-kovalen.^(8,9)

Evaluasi terhadap lebih dari 1.519 inhibitor DprE1 yang dipublikasikan hingga 2022 menunjukkan bahwa profil farmakokinetik dan sifat fisikokimia menjadi penentu utama keberhasilan pengembangan kandidat klinis.⁽⁸⁾ Mekozinon (PBTZ169) merupakan inhibitor DprE1 paling maju yang telah mencapai uji klinis fase II, dengan aktivitas bakterisidal yang kuat terhadap galur *Mtb* sensitif dan resistan obat.⁽⁹⁾

Studi terbaru juga mengidentifikasi kelas oksadiazol baru sebagai inhibitor DprE1 yang menjanjikan, dengan aktivitas antimikobakteri yang signifikan terhadap galur *Mtb* sensitif dan resistan obat.⁽⁹⁾ Tantangan translasi klinis DprE1 meliputi perlunya validasi spesifisitas pada jaringan *in vivo*, risiko resistansi melalui mutasi situs aktif, serta kebutuhan formulasi yang mengoptimalkan penetrasi paru.^(8,9)

InhA: Target Biosintesis Asam Mikolat

Enoil-asil pembawa protein reduktase (InhA) adalah enzim kunci dalam biosintesis asam mikolat, komponen utama dinding sel *Mtb* yang bertanggung jawab atas sifat impermeabilitas dan resistansi terhadap desinfektan.⁽¹⁰⁾ InhA merupakan target isoniazid (INH), obat TB terpenting, di mana INH bekerja sebagai prodrug yang memerlukan aktivasi oleh KatG sebelum menghambat InhA.^(10,11) Resistansi terhadap isoniazid yang umum terjadi melalui mutasi katG mendorong pengembangan inhibitor InhA langsung yang tidak memerlukan aktivasi enzimatis sehingga dapat mempertahankan aktivitas pada galur MDR-TB.⁽¹⁰⁾

Tinjauan terbaru menunjukkan bahwa turunan hidrida-hidrazon dan tiadiazol menunjukkan aktivitas inhibisi InhA yang signifikan dengan efek antimikobakteri setara atau melebihi isoniazid terhadap galur resistan.⁽¹⁰⁾ Senyawa-senyawa ini juga memperlihatkan profil toksisitas yang dapat diterima dalam uji praklinis, menjadikannya kandidat pengembangan lanjutan yang menjanjikan untuk terapi MDR-TB.⁽¹⁰⁾ Pengembangan inhibitor InhA generasi baru yang menargetkan situs alosterik atau memiliki mekanisme

pengikatan berbeda terus menjadi area penelitian aktif dalam pipeline obat TB.^(10,11)

Metabolisme Energi dan Fosforilasi Oksidatif sebagai Target TB

Paradigma baru yang paling transformatif dalam terapi TB dekade terakhir adalah identifikasi jalur metabolisme energi Mtb sebagai target obat yang sangat valid.⁽¹³⁾ Mtb bergantung pada jalur fosforilasi oksidatif (OXPHOS) yang memerlukan rantai transport elektron fungsional untuk produksi ATP, baik pada kondisi replikasi aktif maupun fase dorman (laten).⁽¹³⁾ Kemampuan untuk membunuh bakteri dorman (yang menjadi penyebab lamanya pengobatan TB) menjadi keunggulan utama strategi penargetan metabolisme energi ini.^(13,14)

ATP Sintase (F_1F_0): Target Bedaquilin

Bedaquilin (BDQ), yang disetujui FDA pada tahun 2012, merupakan inhibitor ATP sintase mikobakteri pertama yang ditemukan dalam lebih dari lima dekade. BDQ berikatan pada subunit c oligomerik ATP sintase F_1F_0 , menghambat produksi ATP secara langsung dan menyebabkan kematian bakteri baik pada fase replikasi maupun dorman. Selektivitasnya terhadap ATP sintase mikobakteri lebih dari 20.000 kali lebih tinggi dibandingkan terhadap ATP sintase mitokondria manusia, yang menjelaskan profil keamanannya pada dosis terapeutik. Studi mekanistik terbaru menggunakan spektroskopi remisi menunjukkan bahwa penghambatan langsung ATP sintase oleh BDQ memperlambat superkompleks respirasi melalui peningkatan gaya gerak proton.⁽¹³⁾

Peningkatan gaya gerak proton ini menyebabkan redistribusi fluks elektron ke sitokrom bd oksidase (CydAB) dalam milidetik, suatu temuan mekanistik penting untuk memahami kerja BDQ pada sel hidup. Studi metabolomik dengan pelacak ^{13}C menunjukkan bahwa BDQ memicu redistribusi metabolisme karbon sentral, menciptakan ketergantungan pada glikolisis untuk produksi ATP yang menimbulkan kerentanan metabolik baru yang dapat dieksploitasi oleh agen kombinasi.⁽¹³⁾

Tinjauan komprehensif mengenai inhibitor F-ATP sintase Mtb menunjukkan bahwa sudapiridin dan squaramida S31f merupakan analog BDQ generasi terkini dengan potensi antimikobakteri yang mempertahankan aktivitas terhadap galur resisten BDQ.⁽¹³⁾ Studi terbaru mengungkap bahwa defisiensi aktivitas katalase pada galur MDR-TB meningkatkan sensitivitas terhadap bedaquilin, membuka potensi biomarker prediktif respons terapi dan strategi kombinasi sinergistik berbasis profil resistansi genetik.⁽¹⁴⁾

Sitokrom $bc_1:aa_3$ dan Target Rantai Transport Elektron Lainnya

Selain ATP sintase, komponen lain rantai transport elektron Mtb juga menjadi target yang sangat menjanjikan.^(3,13) Q203 (telacebec) adalah kandidat obat klinis yang menghambat sitokrom $bc_1:aa_3$ (kompleks terminal oksidase primer Mtb), mengganggu transfer elektron dan mengurangi produksi ATP secara dramatis.⁽³⁾ Kombinasi tiga agen penargetan rantai transport elektron — klofazimin, telacebec, dan BDQ — menunjukkan kemampuan sterilisasi kultur Mtb dalam lima hari, hasil yang sangat superior dibandingkan rejimen konvensional.⁽¹³⁾ Penghambatan sinergistik komponen yang berbeda dalam satu jalur metabolisme energi menjadi strategi kombinasi yang menjanjikan untuk mempersingkat durasi terapi dan mengatasi resistansi.^(3,13)

Tabel 1. Jalur Biokimia Utama dan Target Molekuler Potensial untuk Terapi Tuberkulosis

Jalur Biokimia	Target Enzim/Protein	Senyawa/Obat Contoh	Status
Jalur Shikimat	SK (AroK), DAHPS, DHQS, CS	Ilimakuinon, IMB-T130, turunan pirazol	Praklinis/Lead optimizat ion
Biosintesis Dinding Sel (arabinan)	DprE1 (Rv3790)	Mekozinon (PBTZ169), BTZ043, oksadiazol	Uji klinis fase II
Biosintesis Asam Mikolat	InhA, MmpL3, PKS13	Inhibitor InhA langsung, SQ109,	Praklinis - Fase II (SQ109)

		indolkarboksamid	
Metabolisme Energi (OXPHOS)	ATP sintase, F ₁ F ₀ , sitokrom bc ₁ :aa ₃ , NDH-2	Bedaquilin, Q203/Telacebec, klofazimin	Disetujui (BDQ), Fase III (Q203)
Target Inang (Autofagi/HDT)	LC3, mTOR, AMPK, VDR, NR1D1	Amiodaron, tamoksifen, vitamin D analog	Praklinis - Fase I/II

Terapi Terarah Inang (Host-Directed Therapy) dan Target Autofagi

Strategi terapi terarah inang (HDT) merepresentasikan pergeseran paradigma dalam pendekatan terapi TB, dari fokus eksklusif pada agen antibakteri langsung ke arah modulasi respons imun inang untuk meningkatkan kemampuan eliminasi Mtb.^(17,18) Pendekatan HDT sangat relevan untuk mengatasi galur MDR dan XDR-TB, karena mekanisme kerjanya tidak bergantung pada kerentanan antibiotik bakteri sehingga secara prinsip tidak rentan terhadap resistansi klasik yang dimediasi mutasi gen bakteri.^(17,18) Autofagi merupakan mekanisme katabolik intraseluler yang berperan penting dalam pertahanan antibakteri makrofag terhadap Mtb.⁽¹⁸⁾ Proses xenofagi — autofagi yang spesifik menargetkan patogen intraseluler — terbukti mampu mengeliminasi Mtb yang berhasil lolos dari fusi fagosom-lisosom konvensional.⁽¹⁸⁾ Aktivasi autofagi meningkatkan kolokalisasi fagosom Mtb dengan autofosom yang kemudian berfusi dengan lisosom untuk degradasi bakteri secara intraseluler.^(17,18)

Signaling reseptor vitamin D (VDR) merupakan salah satu jalur yang paling ekstensif diteliti dalam konteks autofagi dan pertahanan inang terhadap Mtb.⁽¹⁷⁾ Aktivasi VDR menginduksi ekspresi katelisin, peptida antimikrobak kationik, yang memicu aktivasi autofagi antibakteri dan eliminasi Mtb intraseluler dalam makrofag manusia.⁽¹⁷⁾ Reseptor nuklir lain seperti NR1D1 (adopted orphan nuclear

receptor) dan PPAR α juga terbukti meningkatkan aktivitas antimikobakteri dan autofagi pada makrofag manusia melalui peningkatan kolokalisasi fagosom Mtb dengan autofosom dan biogenesis lisosomal.⁽¹⁷⁾

Studi praklinis yang diterbitkan pada 2024 mengidentifikasi amiodaron — obat antiaritmia yang umum digunakan — sebagai agen HDT penginduksi autofagi yang efektif.⁽¹⁵⁾ Amiodaron menunjukkan kemampuan membatasi pertumbuhan Mtb, *Mycobacterium avium*, dan *Mycobacterium marinum* pada makrofag manusia dan model zebrafish, dengan mekanisme melalui induksi jalur autofagi dan aktivasi respons imun bawaan.⁽¹⁵⁾ Profil keamanan amiodaron yang sudah diketahui luas dalam kardiologi memudahkan proses repurposing klinisnya sebagai agen HDT-TB.⁽¹⁵⁾ Tamoksifen menunjukkan aktivitas HDT yang menjanjikan melalui mekanisme peningkatan pengemasan lisosomal yang memperbaiki fusi fagosom-lisosom pada makrofag terinfeksi Mtb.⁽¹⁶⁾

Studi pada model zebrafish dan makrofag manusia menunjukkan penurunan beban bakteri yang signifikan setelah pemberian tamoksifen, membuka prospek repurposing obat ini sebagai HDT-TB terutama untuk galur resistan obat.⁽¹⁶⁾ Tinjauan menyeluruh mengenai target dan ligan HDT dalam makrofag menekankan bahwa modulasi polarisasi makrofag, pemrograman ulang metabolisme, promosi autofagi, dan regulasi kematian sel merupakan empat pendekatan utama yang dapat dioptimalkan secara terpadu.⁽¹⁷⁾

Arah Terapi Terpadu: Kombinasi Target Bakteri dan Inang

Lanskap pengobatan TB masa depan mengarah pada strategi kombinasi yang memadukan penghambat jalur biokimia esensial Mtb dengan agen HDT yang memodulasi respons imun inang.^(3,4) Pendekatan ini memiliki beberapa keunggulan konseptual: serangan multitarget mengurangi kemungkinan berkembangnya resistansi, sinergi antara agen antibakteri dan imunomodulator dapat mempersingkat durasi pengobatan, dan efektivitas terhadap Mtb dorman meningkat

melalui kombinasi inhibitor metabolisme energi dengan agen pengaktif eliminasi autofagi inang.^(3,13,17)

Studi bioinformatika dan skrining fenotipik berbasis kecerdasan buatan mulai diintegrasikan ke dalam pipeline penemuan inhibitor jalur shikimat, DprE1, dan InhA untuk mempercepat identifikasi kandidat lead dengan profil farmakologis optimal.^(4,5) Penemuan inhibitor PurF (enzim pertama jalur biosintesis purin de novo Mtb) dengan aktivitas bakterisidal nanomolar in vitro dan efikasi in vivo yang dibuktikan melalui formulasi injeksi kerja-panjang menandai dimensi baru eksplorasi jalur biosintesis nukleotida sebagai target terapi TB.⁽²⁰⁾ Revitalisasi jalur biosintesis pirimidin sebagai sumber target juga semakin berkembang, karena enzim-enzim pada jalur ini di Mtb memiliki karakteristik biokimia dan struktural yang berbeda dari homolog manusia, memberikan peluang selektivitas tinggi.⁽¹⁹⁾

Identifikasi enzim-enzim esensial jalur pirimidin dengan pipeline penemuan obat yang aktif pada tingkat praklinis dan klinis menandai awal era eksplorasi jalur nukleotida sebagai dimensi baru terapi TB.⁽¹⁹⁾ Tantangan utama translasi klinis yang harus diatasi mencakup optimasi sistem penghantaran obat untuk memastikan konsentrasi terapeutik di jaringan granuloma paru, strategi pencegahan dan deteksi dini resistansi terhadap kandidat target baru, definisi populasi pasien yang paling diuntungkan dari masing-masing pendekatan, serta ketersediaan uji klinis terstruktur dengan endpoint yang relevan.^(3,4,13)

Simpulan

Literatur review ini menunjukkan bahwa eksplorasi target molekuler baru berbasis jalur biokimia esensial Mycobacterium tuberculosis merepresentasikan pendekatan ilmiah yang paling menjanjikan untuk mengatasi krisis resistansi obat TB global. Jalur shikimat, dengan keunggulan absensinya pada mamalia, menyediakan beberapa enzim target yang telah divalidasi secara genetik dan biokimia sebagai kandidat drug discovery yang selektif. Biosintesis dinding sel melalui DprE1 dan InhA telah menghasilkan kandidat klinis aktif dengan

mekanisme kerja yang telah tervalidasi secara menyeluruh. Metabolisme energi oksidatif, yang divalidasi melalui persetujuan bedaquinlin, membuka paradigma baru terapi TB termasuk untuk galur resistan dan infeksi laten. Terapi terarah inang berbasis autofagi makrofag melengkapi strategi antibakteri konvensional dengan pendekatan imunomodulasi yang tidak rentan terhadap resistansi klasik. Kemajuan ini memiliki implikasi penting bagi riset translasi dan pengembangan rejimen TB masa depan. Kombinasi cerdas antara inhibitor target esensial Mtb dengan agen HDT berpotensi mempersingkat durasi pengobatan TB secara signifikan, meningkatkan keberhasilan terapi MDR/XDR-TB, dan pada akhirnya berkontribusi pada pencapaian target eliminasi TB global. Pemahaman mendalam tentang biokimia Mtb tidak hanya memperkaya wawasan mikrobiologi patogen, tetapi juga membuka cakrawala pengembangan terapi yang lebih presisi, lebih aman, dan dapat dipersonalisasi sesuai profil resistansi pasien pada dekade mendatang.

Daftar Pustaka

1. World Health Organization. (2024). *Global tuberculosis report 2024*. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240101531>
2. Abubakar, I., et al. (2024). Strengthening the global response to tuberculosis: Insights from the 2024 WHO Global TB Report. *Journal of Infectious Diseases*, 230(5), e1–e12. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiad312>
3. Zhang, Y., Wu, R., Sun, M., et al. (2025). Progress of anti-tuberculosis drug targets and novel therapeutic strategies. *Frontiers in Microbiology*, 16, 1637254. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2025.1637254>
4. Kumari Agnivesh, P. K., Roy, A., Sau, S., Kumar, S., & Kalia, N. P. (2025). Advancements and challenges in tuberculosis drug discovery: A comprehensive overview. *Microbial Pathogenesis*, 198, 107074. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2024.107074>

5. Nunes, J. E. S., Duque, M. A., de Freitas, T. F., et al. (2020). *Mycobacterium tuberculosis* shikimate pathway enzymes as targets for the rational design of anti-tuberculosis drugs. *Molecules*, 25(6), 1259. <https://doi.org/10.3390/molecules25061259>
6. Chandrasekaran, R., Anbazhagan, V., & Kannappan, A. (2023). An overview of mechanism and chemical inhibitors of shikimate kinase. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 41(23), 14582–14598. <https://doi.org/10.1080/07391102.2023.2193985>
7. Mi, J., Li, D., Rao, S., et al. (2022). Advances in key drug target identification and new drug development for tuberculosis. *BioMed Research International*, 2022, 5099312. <https://doi.org/10.1155/2022/5099312>
8. Amado, P. S. M., Woodley, C., Cristiano, M. L. S., & O'Neill, P. M. (2022). Recent advances of DprE1 inhibitors against *Mycobacterium tuberculosis*: Computational analysis of physicochemical and ADMET properties. *ACS Omega*, 7(45), 40659–40681. <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c05307>
9. Yadav, D. B., Vats, R., & Yadav, D. B. (2023). DprE1 inhibitors: Enduring aspirations for future antituberculosis drug discovery. *ChemMedChem*, 18(14), e202300099. <https://doi.org/10.1002/cmdc.202300099>
10. Teneva, Y., Simeonova, R., Valcheva, V., & Angelova, V. T. (2023). Recent advances in anti-tuberculosis drug discovery based on hydrazide-hydrazone and thiadiazole derivatives targeting InhA. *Pharmaceuticals*, 16(4), 484. <https://doi.org/10.3390/ph16040484>
11. Bolla, J. R. (2020). Targeting MmpL3 for anti-tuberculosis drug development. *Biochemical Society Transactions*, 48(4), 1393–1407. <https://doi.org/10.1042/BST20190950>
12. Williams, J. T., & Abramovitch, R. B. (2023). Molecular mechanisms of MmpL3 function and inhibition. *Microbial Drug Resistance*, 29(5), 190–210. <https://doi.org/10.1089/mdr.2021.0424>
13. Harikishore, A., & Grüber, G. (2024). *Mycobacterium tuberculosis* F-ATP synthase inhibitors and targets. *Antibiotics*, 13(12), 1169. <https://doi.org/10.3390/antibiotics13121169>
14. Ofori-Anyinam, B., Hamblin, M., Coldren, M. L., et al. (2024). Catalase activity deficiency sensitizes multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* to the ATP synthase inhibitor bedaquiline. *Nature Communications*, 15, 9832. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-53933-8>
15. Kiliç, G., Boland, R., Heemskerk, M. T., et al. (2024). Host-directed therapy with amiodarone in preclinical models restricts mycobacterial infection and enhances autophagy. *Microbiology Spectrum*, 12(7), e00167-24. <https://doi.org/10.1128/spectrum.00167-24>
16. Boland, R., Heemskerk, M. T., Forn-Cuñí, G., et al. (2022). Repurposing tamoxifen as potential host-directed therapeutic for tuberculosis. *mBio*, 13(6), e03024-22. <https://doi.org/10.1128/mbio.03024-22>
17. Li, J., Wang, Y., He, L., et al. (2025). Host-directed therapeutic targets in macrophages and their ligands against *Mycobacterium tuberculosis*. *Infection and Immunity*, 93(9), e00063-25. <https://doi.org/10.1128/iai.00063-25>
18. Maphasa, R. E., Meyer, M., & Dube, A. (2021). The macrophage response to *Mycobacterium tuberculosis* and opportunities for autophagy inducing nanomedicines for tuberculosis therapy. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 10, 618414. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.618414>
19. Alberti, M., & Miggiano, R. (2026). Targeting opportunities presented by the pyrimidine biosynthesis pathway in *Mycobacterium tuberculosis*: A brief review. *Biochemical Society Transactions*, 54(1), BST20253113. <https://doi.org/10.1042/BST20253113>

20. Targeting de novo purine biosynthesis for tuberculosis treatment [JNJ-6640, PurF inhibitor]. (2025). *Nature*. <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09177-7>
21. Li, M., Nyantakyi, S. A., Go, M. L., & Dick, T. (2020). Resistance against membrane-inserting MmpL3 inhibitor through upregulation of MmpL5 in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 65(1), e01100-20. <https://doi.org/10.1128/AAC.01100-20>
22. Murima, P., McKinney, J. D., & Pethe, K. (2021). Targeting bacterial central metabolism for drug development. *Chemistry & Biology*, 21(11), 1423–1432. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2014.08.020>
23. Review of the global burden of tuberculosis in 2023: Insights from the WHO Global Tuberculosis Report 2024. (2025). *PubMed Central* (PMC). <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12467144/>