

Kajian *Repurposing Drug* sebagai Prioritas Metode Pengembangan Obat

Rosa Adelina^{1*}

¹Prodi Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan UIN Syarif Hidayatullah Jakarta, Jalan Kertamukti No.5 Pisangan, Ciputat, Jakarta.

Corresponding author: *rosa.adelina@uinjkt.ac.id

Received: 20 January 2022; Accepted: 21 February 2022

Abstract: COVID-19 pandemic happened 100 years after the Spanish Flu which caused high mortality in the world. It raised awareness about the importance to have drug development strategy acceleration. One of the drug development methods is drug repurposing. The urge for a deeper review of this method will be discussed in this article. The research method was reviewer literature that describes the terminology, the use of drug repurposing in cancer, COVID-19 and other diseases therapies and also the advantages of using drug repurposing method in drug development. The results showed some similar terms in drug repurposings such as drug repositioning, drug reprofiling, and drug rediscovery that make drug repurposing preferred for an old drug in a new indication. Drug repurposing for anticancer is thiotepa, doxorubicine, gemcitabine, and raloxifene. Drug repurposing for COVID-19 are dexamethasone, methylprednisolone, sarilumab, heparine, enoxasaparine, rivaroxabane, and fondaparinux. The other uses are zidovudine, minoxidil, sildenafil, rituximab, and ketoconazole. The advantages from this method are higher time and cost-efficiency. Hesitance, drug therapy with drug repurposing method should be a priority for drug development nowadays.

Keywords: drug repurposing, drug development, review, application in drug therapy

Abstrak: Pandemi COVID-19 yang terjadi setelah 100 tahun pandemi Flu Spanyol yang memberikan tingkat kematian tinggi di dunia menyadarkan perlunya strategi untuk mendorong terjadinya akselerasi pengembangan obat. Salah satu metode pengembangan obat adalah *drug repurposing*. Perlunya kajian lebih lanjut mengenai metode *drug repurposing* akan dibahas dalam artikel ini. Metode yang digunakan dalam penelitian adalah kajian literatur yang membahas tentang terminologi, penggunaan *drug repurposing* dalam terapi pengobatan seperti antikanker, pengobatan COVID-19 dan pada penyakit lainnya serta keuntungan yang ditawarkan jika menggunakan metode *drug repurposing* dalam pengembangan obat. Hasil yang didapatkan dari kajian tersebut menggambarkan adanya beberapa terminologi kata yang mirip seperti *drug repositioning*, *drug reprofiling*, dan *drug rediscovery* menjadikan kata *drug repurposing* lebih dipilih untuk obat lama yang digunakan untuk indikasi baru. Obat-obat yang termasuk *drug repurposing* sebagai antikanker adalah thiotepa, doksorubisin, gemcitabin, dan raloksifen. Obat-obat yang termasuk *drug repurposing* sebagai obat COVID-19 adalah deksametason, metilprednisolon, sarilumab, heparin, enoksaparin, rivaroksaban, dan fondaparinux. Penggunaan lainnya zidovudin, minoksidil, sildenafil, rituksimab, dan ketokonazol. Keuntungan yang didapatkan adalah efisiensi waktu dan biaya yang tinggi. Dengan demikian, pengobatan dengan metode *drug repurposing* perlu diprioritaskan untuk metode pengembangan obat saat ini.

Kata Kunci: aplikasi dalam terapi obat *drug repurposing*, pengembangan obat

DOI: 10.15408/pbsj.v3i2.24345

1. PENDAHULUAN

Sejak 100 tahun sejak pandemi Flu Spanyol memberikan tingkat kematian tinggi pada manusia dalam waktu yang singkat, akhir Desember 2019 dunia dihentikan oleh pandemi COVID-19 yang belum juga usai hingga tulisan ini diterbitkan. COVID-19 memiliki sindrom pernafasan akut yang parah seperti *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS) dan *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS) yang terjadi pada tahun-tahun sebelumnya

(Zilhadia, 2020). COVID-19 telah menelan korban jiwa sebanyak 5,55 juta penduduk dunia dan diantaranya terdapat 144.000 penduduk Indonesia (Global Change Data Lab, 2022). Di samping COVID-19, masih terdapat penyakit infeksius lainnya seperti ebola, zika, dengue, influenza, dan juga peningkatan *antimicrobial resistance* (AMR) yang mengancam milyaran jiwa manusia di dunia (Bloom and Cadarette, 2019). Selain penyakit infeksius,

masyarakat masih harus menghadapi penyakit

metabolik dan juga penyakit genetik yang dapat mengancam kesehatan bahkan jiwa.

Banyak hal yang perlu dilakukan untuk melawan berbagai penyakit ini, mulai dari sistem kesehatan yang adekuat, peningkatan penelitian di bidang teknologi dan informatika kesehatan, kolaborasi antar pemangku kepentingan, hingga penelitian pengembangan obat untuk mengobati penyakit itu sendiri (Aghila Rani *et al.*, 2021; Adelina, 2021; Bloom and Cadarette, 2019).

Pandemi COVID-19 membuktikan perlunya akselerasi dalam menemukan obat COVID-19 secara cepat dan efektivitas yang tinggi. Dunia pengembangan obat memiliki banyak terobosan dalam persetujuan obat COVID-19, salah satunya dengan metode *drug repurposing*. Dunia tidak lagi dapat menunggu penelitian dan pengembangan obat yang memerlukan waktu belasan atau bahkan puluhan tahun. Terobosan dalam peraturan persetujuan obat juga menjadi salah satu poin penting dari hadirnya obat COVID-19 di dunia (Adelina, 2021). Bahkan tingkat keefektifan menggunakan pendekatan *drug repurposing* dapat mencapai 75% dan tingkat kesuksesan dapat menyamai dengan indikasi obat awal (Neuberger *et al.*, 2019).

Dalam pencapaian efektivitas obat dan percepatan penemuan obat, beberapa teknik komputasi juga disarankan dalam metode ini. Teknik-teknik tersebut dapat diklasifikasikan menjadi tiga teknik yaitu berbasis target protein, berbasis pengetahuan, berbasis tanda khusus atau jalur transduksi sinyal atau jaringan dan berbasis mekanisme yang tertarget (Li *et al.*, 2016; Alkhafaji *et al.*, 2021). Pendekatan *computational-drug repurposing* dikategorikan secara luas menjadi model berbasis jaringan, pendekatan berbasis

struktur kimia senyawa dan pendekatan *machine learning/artificial intelligence*. Pendekatan *drug repurposing* berbasis komputasi memberikan kesempatan pada peneliti untuk memeriksa seluruh kandidat obat dan mengujinya dengan penyakit dalam jumlah yang besar dengan waktu yang singkat (Dotolo *et al.*, 2020). Dengan demikian, penggunaan metode *drug repurposing* akan dapat mengeliminasi waktu pengembangan obat menjadi lebih singkat dan mengurangi *trial error* yang umumnya terjadi pada proses pengembangan obat.

2. TERMINOLOGI *DRUG REPURPOSING*

Tahun 2004 istilah *drug repositioning* mulai diperkenalkan oleh Ashburn dan Thor. Penggunaan kata lainnya yang merujuk pemahaman yang sama antara lain *drug repurposing*, *drug redirecting*, *drug reprofiling*, dan *drug rediscovery*, hingga akhirnya penggunaan kata *drug repurposing* lebih dipilih dari kata-kata lainnya (Langedijk *et al.*, 2015). Secara terminologi pengertian *drug repurposing* adalah strategi pengembangan obat untuk menemukan indikasi baru dari obat yang sudah ada atau kandidat obat yang potensial termasuk pengembangan klinis yang meliputi mekanisme aksi yang relevan pada beberapa penyakit, obat yang gagal pada uji klinik fase II dan fase III namun tidak terdapat masalah pada keamanannya, obat yang telah didiskontinyu karena alasan komersial, dan kandidat obat dari institusi pendidikan (Allarakhia, 2013). Kata kunci yang digunakan untuk terminology *drug repurposing* adalah penggunaan, produk, aksi, dan konsep (Langedijk *et al.*, 2015).

Kata kunci pertama, penggunaan. Penggunaan yang dimaksudkan adalah penggunaan baru secara klinis, indikasi terapeutik yang berarti terapi baru dalam

suatu pengobatan penyakit. Penyakit ini tidak harus penyakit yang baru ditemukan. Kata kunci kedua, produk. Produk yang dimaksudkan adalah kandidat obat, obat yang sudah lama digunakan pada satu indikasi pengobatan, dan obat yang sudah tidak digunakan pada satu indikasi pengobatan yang sama (Langedijk *et al.*, 2015).

Kata kunci ketiga, mekanisme aksi. Mekanisme aksi yang menjadi perhatian pada *drug repurposing* adalah identifikasi penggunaan baru dengan skrining senyawa-senyawa aktif untuk indikasi pengobatan yang baru, penggunaan obat untuk terapi yang baru misalnya pada terapi menggunakan obat *off-label*, atau pengembangan penggunaan baru suatu obat yaitu pengembangan untuk izin edar obat. Kata kunci keempat, konsep. Konsep yang masuk ke dalam konteks *drug repurposing* adalah strategi, proses, ataupun pendekatan pengembangan obat (Langedijk *et al.*, 2015).

3. PENGGUNAAN DRUG REPURPOSING DALAM PENGEMBANGAN OBAT INDIKASI BARU

Penggunaan *drug repurposing* melalui tahapan integrasi dari sistem biologi dan bioinformatika yang menggunakan konsep aktivitas senyawa aktif secara metode *insilico* (Shim and Liu, 2014). *Drug repurposing* berdasarkan aktivitas adalah pendekatan eksperimental dimana kandidat senyawa obat dievaluasi untuk aktivitas antikanker secara langsung. Obat yang memiliki struktur kimia mirip dapat diperkirakan akan memiliki target obat, aktivitas biologis dan indikasi yang sama (Aggarwal *et al.*, 2021). Pada dua penyakit yang terpengaruh oleh jalur metabolik atau transduksi sinyal yang sama, maka obat yang menargetkan jalur transduksi sinyal yang

spesifik akan dapat digunakan pada kedua penyakit tersebut walaupun memiliki perbedaan struktur kimia (Gupta *et al.*, 2013). Obat yang menunjukkan efisiensi yang kuat untuk setiap efek samping pada satu penyakit dapat ditinjau lebih lanjut untuk indikasi baru obat tersebut pada beberapa penyakit lainnya.

Pendekatan *drug repurposing* dengan metode *in silico* tergantung dari asosiasi dan tumpang tindih dari paradigma penyakit, gen dan obat. Penggunaan *big data* tentang penyakit dan obat, ekspresi gen ataupun interaksi yang terjadi secara molekuler seperti interaksi protein-gen atau interaksi protein-protein dapat memberikan gambaran adanya hubungan yang terjadi antara *pathway* berbagai penyakit sehingga dapat menjadi target obat dalam mengembangkan suatu senyawa obat. Penelitian pemetaan genetik pada masyarakat seperti *Genome-Wide Association Studies* (GWAS) dapat digunakan untuk memberikan gambaran adanya asosiasi gen penyakit dengan obat secara. Pendekatan pengembangan obat seperti *modelling*, eksperimental, statistik, *machine learning*, dapat digunakan dalam konsep yang dinamakan *network pharmacology* (Zou *et al.*, 2015). Berbagai sumber *big data* kesehatan dari penelitian eksperimental sebelumnya ataupun *modelling* dan *machine learning* dapat digunakan untuk melakukan penelitian lanjutan yang bersifat validasi eksperimental untuk berbagai kemungkinan *drug repurposing* pada berbagai penyakit. Sumber data publik lainnya yang digunakan untuk *network-based drug repositioning* ada dalam Tabel 1.

Tabel 1. *Database dan penggunaannya dalam drug repositioning* (Aggarwal *et al.*, 2021)

<i>Database</i>	<i>Penggunaan</i>
<i>gene set enrichment analysis</i> (GSEA)	Jaringan hubungan similaritas obat
DrugBank, <i>online mendelian inheritance in men</i> (OMIM), dan GEO	Prediksi jaringan hubungan obat-penyakit
KEGG, STRING, BioGrid, HAPPI dan <i>Reactome</i>	Interaksi jalur transduksi sinyal atau interaksi protein dengan protein
STITCH (<i>database obat dengan gen atau protein</i>), TTD (<i>therapeutic target database</i>), dan SFINX	Interaksi obat dengan obat
SIDER	Efek samping obat
cMap (<i>connectivity Map</i>)	Pemetaan profil ekspresi gen yang mirip untuk fenotipe obat pada pasien di berbagai penyakit
<i>Library Integrated Network based Cellular Signatures</i> (LINCS)	Tanda ekspresi yang memiliki penggunaan terapeutik yang sama
<i>Drug Repurposing from Control System Theory</i> (DeCoST)	Platform terkini yang lengkap tentang <i>drug repositioning</i>

3.1 Penggunaan *Drug Repurposing* untuk Pengobatan Kanker Payudara

Obat-obat yang saat ini sudah disetujui untuk digunakan sebagai terapi kanker berdasarkan metode *drug repositioning* diantaranya adalah thiotepa, anastrozole, gemcitabine, docetaxel, paclitaxel, toremifene, goserelin, dan everolimus (Aggarwal *et al.*, 2021). Seluruh obat ini memiliki struktur kimia yang beragam namun memiliki efek antikanker dengan mekanisme aksi senyawa yang berbeda dengan target protein atau reseptor yang berbeda. Penggunaan *drug repositioning* pada beberapa mekanisme antikanker seperti agen pengalkilasi, antrasiklin, antimetabolit dan pengganti hormon dijelaskan berikut ini.

a. Agen Pengalkilasi

Agen pengalkilasi memiliki mekanisme kerja menyerang DNA dengan mengalkilasi basa Guanin sehingga membuat DNA tidak dapat berikatan dan menjadi satu untai DNA utuh. Tujuannya adalah penghambatan replikasi DNA dan pertumbuhan sel kanker. Contoh *drug repurposing* dengan mekanisme ini adalah obat thiotepa yang sebelumnya digunakan sebagai immunosupresan pada transplantasi hati (Kim *et al.*, 2016). Saat ini thiotepa digunakan dengan kombinasi dengan vinblastin, adriamisin dan halotestin pada pasien kanker payudara yang sudah masuk ke fase metastasis (Aggarwal *et al.*, 2021).

b. Antrasiklin

Antrasiklin adalah antibiotik yang bekerja menginterkalasi pasang basa DNA yang berdekatan sehingga membentuk kompleks kuarternar antrasiklin, DNA, dan enzim topoisomerase II (Binaschi *et al.*, 2001; Aggarwal *et al.*, 2021). Kompleks ini akan mengganggu sintesis RNA dan DNA pada sel kanker yang bereplikasi tinggi. Contoh obat yang termasuk antrasiklin adalah dokсорubisin yang sebelumnya digunakan sebagai antibiotik (Aggarwal *et al.*, 2021).

c. Antimetabolit

Antimetabolit adalah obat kemoterapi yang mengganggu jalur metabolisme pada sel kanker dengan beraksi sebagai analog struktur pada metabolit seluler yang penting seperti urasil. Contoh obat yang digunakan adalah gemcitabine yang merupakan prodrug. Gemcitabine merupakan analog sistidin yang dapat menghasilkan kesalahan yang tidak dapat diperbaiki sehingga memicu terjadinya kematian sel kanker (Alvarellos *et al.*, 2014).

Sebelumnya, gemcitabine digunakan sebagai obat antivirus untuk melawan *enterovirus* CVB3, *human rhinovirus* HRVs, virus HIV, virus hepatitis C (HCV), virus polio, virus influenza, bahkan MERS-CoV (Lee *et al.*, 2017).

d. Terapi Hormon atau Terapi Endokrin

Terapi hormon biasanya diberikan 5-10 tahun dengan menargetkan langsung pada produksi hormon estrogen atau progesteron. Terapi ini dinamakan *Selective Estrogen Receptor Modules* (SERM) yang berfungsi sebagai antiestrogen dengan berikatan dengan reseptor hormon sebagai antagonis. Contoh obatnya adalah raloxifene yang sebelumnya digunakan untuk terapi osteoporosis pada wanita post-menopause. Efek samping yang didapatkan pada indikasi sebelumnya adalah penurunan risiko kanker payudara sehingga raloxifene diajukan untuk penggunaan terapi kanker payudara (Provinciali *et al.*, 2017).

3.2 Penggunaan Drug Repurposing untuk COVID-19 di Indonesia

Pada sebagian besar penyakit infeksius, vaksinasi merupakan metode pencegahan yang aman dan memberikan perlindungan jangka panjang namun pada kasus pandemi COVID-19, penggunaan vaksin khusus COVID-19 ditemukan berbulan-bulan setelah pandemi terjadi. Oleh karenanya terapi pengobatan yang efektif dan selektif untuk COVID-19 diperlukan untuk menekan angka kematian dan tingkat keparahan dari penyakit ini (Ciliberto *et al.*, 2020).

Pada bulan November 2021, Badan Pengawasan Obat dan Makanan (BPOM) mengeluarkan informatorium obat COVID-19 edisi 3 yang mencantumkan *drug repurposing* sebagai kelompok B yang disebutkan adalah obat yang terdaftar di Indonesia atau negara

lain dengan indikasi utama namun digunakan di Indonesia sebagai obat uji COVID-19 (*off label*) (Badan POM, 2021). Nama obat-obat tersebut dijelaskan dalam Tabel 2.

Tabel 2. Penggunaan *drug repurposing* untuk uji obat COVID-19 di Indonesia

Nama Obat	Indikasi Awal
Deksametason	Antiinflamasi steroid
Metilprednisolon	Antialergi
Sarilumab	Antagonis IL-6, obat <i>rheumatoid arthritis</i>
Heparin	antikoagulan
Enoksaparin	Antitrombotik dan antikoagulan
Rivaroksaban	Obat kardiovaskular
Fondaparinuks	Pencegahan VTE, pengobatan DVT, obat kardiovaskular

3.3 Penggunaan Drug Repurposing Lainnya yang Telah Disetujui

Penggunaan *drug repurposing* sebagai metode pengembangan obat pilihan telah menelurkan obat-obat yang sudah disetujui FDA dan sukses di pasaran, contohnya pada obat-obat berikut ini (Pushpakom *et al.*, 2018).

a. Zidovudin

Indikasi awal pengobatan menggunakan zidovudin adalah sebagai antikanker dan berdasarkan *skrining* uji *in vitro* dari beberapa senyawa, zidovudin digunakan untuk pengobatan HIV/AIDS.

b. Minoksidil

Indikasi awal pengobatan menggunakan minoksidil adalah sebagai antihipertensi dan berdasarkan analisis uji klinis secara retrospektif minoksidil dapat digunakan sebagai terapi kerontokan rambut.

c. Sildenafil

Indikasi awal pengobatan menggunakan sildenafil adalah sebagai antihipertensi dan berdasarkan analisis uji klinis secara retrospektif sildenafil dapat digunakan sebagai terapi disfungsi ereksi.

d. Rituksimab

Indikasi awal pengobatan menggunakan rituksimab adalah sebagai antikanker dan berdasarkan analisis uji klinis secara retrospektif rituksimab dapat digunakan sebagai terapi *rheumatoid arthritis*.

e. Ketokonazol

Indikasi awal pengobatan menggunakan ketokonazol adalah sebagai infeksi jamur dan berdasarkan analisis uji farmakologis secara retrospektif ketokonazol dapat digunakan sebagai terapi sindrom *cushing*.

4. KEUNTUNGAN DRUG REPOSITIONING SEBAGAI METODE PENGEMBANGAN OBAT

Kecepatan peningkatan kasus-kasus baru pada berbagai penyakit membutuhkan obat-obat yang memiliki efektivitas terapi yang tinggi dalam waktu yang cepat. Hal ini disebabkan penyakit memerlukan data-data yang lebih spesifik pada tingkat gen dan protein untuk menemukan strategi pengembangan obat yang baru, target obat dan obat yang tepat. Namun hal ini membutuhkan waktu yang panjang dan teknik yang mutakhir dalam bidang farmasi yang akan berimplikasi pada biaya penelitian pengembangan obat dan investasi finansial dalam pabrik farmasi (Zheng *et al.*, 2018). Beberapa terapi yang menjanjikan membutuhkan biaya dan tidak semua pasien dapat menjangkau biaya terapi ini. Salah satu cara yang cerdas adalah dengan menggunakan obat lama dengan indikasi baru baik

yang sudah ada maupun baru disetujui oleh FDA. Keuntungan dari pendekatan ini adalah informasi yang sudah lengkap mengenai target molekul, efek pengobatan lainnya yang bukan merupakan indikasi utama, mekanisme aksi obat, informasi keamanan dan efek samping lainnya (Rahayu *et al.*, 2020).

Metode *drug repositioning* menjadi konsep yang menarik bagi industri farmasi karena memberikan efisiensi dari berbagai sisi. Estimasi waktu yang dibutuhkan lebih singkat yaitu sekitar 3-5 tahun dan efisiensi uang sampai 300 juta dolar. Efisiensi waktu dan biaya ini juga meningkatkan kemungkinan berhasilnya obat dan efek samping yang sudah diketahui dan tidak berisiko tinggi (Aggarwal *et al.*, 2021; Adelina, 2021). Risiko untuk manusia yang lebih rendah dapat dilihat dari data keamanan yang sudah lengkap pada uji klinis fase I dan II pada indikasi awal.

Hal ini tidak hanya memberikan efisiensi waktu untuk dilakukannya penemuan obat, desain obat, uji klinik dan persetujuan obat namun juga mengurangi biaya keseluruhan dari proses pengembangan obat. Hal ini juga mengurangi biaya yang digunakan untuk pengembangan preklinis dan uji klinis fase I. Bagaimanapun obat lama yang sudah memasuki masa *off-patent* dapat digunakan sebagai biaya awal pada *drug repurposing* penggunaan antikanker payudara.

Implementasi *network pharmacology* adalah memeriksa tanaman obat yang potensial seperti formulasi obat dan TCM yang juga menjadi perhatian peneliti saat ini. *Network pharmacology* merupakan pendekatan obat dengan multitarget yang sinergistik dibandingkan pendekatan pengembangan obat yang selama ini satu senyawa obat untuk satu target protein.

5. KESIMPULAN

Drug repurposing memiliki potensi yang besar dalam pengembangan obat baik untuk COVID-19 maupun penyakit lainnya dan dapat digunakan untuk metode pengembangan obat dengan peningkatan kompetensi pengembangan obat dan kapasitas fasilitas pengembangan obat.

6. DAFTAR PUSTAKA

Adelina, R. (2021) 'Akselerasi Pengembangan Obat Dunia dan Indonesia Akibat Pandemi COVID-19' in Subchi, I. et al Pandemi di Berbagai Perspektif. Rajagrafindo Persada, pp. 89-112.

Aggarwal, S., Verma, S. S., and Gupta, S. C. (2021) 'Drug repurposing for breast cancer therapy: Old weapon for new battle' in seminars in cancer biology (Vol. 68, pp. 8-20). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.09.012>

Aghila Rani, K. G., et al. (2021) 'Drug development post COVID-19 pandemic: toward a better system to meet current and future global health challenges', *Expert Opinion on Drug Discovery*, 16(4), 365-371. <https://doi.org/10.1080/17460441.2021.1854221>

Al-Khafaji, K., Al-Duhaidahawi, D., and Taskin Tok, T. (2021) 'Using integrated computational approaches to identify safe and rapid treatment for SARS-CoV-2', *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 39(9), 3387-3395. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1764392>

Allarakhia, M. (2013) 'Open-source approaches for the repurposing of existing or failed candidate drugs: learning from and applying the lessons across diseases', *Drug Design, Development and Therapy*, 7, 753. <https://dx.doi.org/10.2147%2FDDDT.S46289>

Alvarellos, M. L., et al. (2014) 'PharmGKB summary: gemcitabine pathway', *Pharmacogenetics and genomics*, 24(11), 564. <https://dx.doi.org/10.1097%2FFPC.0000000000000086>

Badan Pengawasan Obat dan Makanan Republik Indonesia (2021) *Informatorium Obat COVID-19 di Indonesia Edisi 3*. Indonesia: internet. Available at: <https://jdih.pom.go.id/view/slide/1309/HK.02.02.1.2.10.21.414%20TAHUN%202021/2021>

Binaschi, M., et al. (2001) 'Anthracyclines: selected new developments', *Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents*, 1(2), 113-130. <https://doi.org/10.2174/1568011013354723>

Bloom, D. E., and Cadarette, D. (2019) 'Infectious disease threats in the twenty-first century: strengthening the global response', *Frontiers in immunology*, 10, 549. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00549>

Dotolo, S., et al. (2021) 'A review on drug repurposing applicable to COVID-19', *Briefings in Bioinformatics*, 22(2), 726-741. <https://doi.org/10.1093/bib/bbaa288>

Global Change Data Lab (2022) *Indonesia: Coronavirus Pandemic Country Profile*. Available at: <https://ourworldindata.org/coronavirus/country/indonesia#how-many-tests-are-performed-each-day>

Gupta, S. C., Sung, B., Prasad, S., Webb, L. J., & Aggarwal, B. B. (2013). *Cancer drug discovery by repurposing: teaching new tricks to old dogs*. *Trends in pharmacological sciences*, 34(9), 508-517.

Kim, K. W., et al. (2016) *Cancer Drug Discovery*. Berlin/Heidelberg, Germany: Springer.

Langedijk, J., et al. (2015) 'Drug repositioning and repurposing: terminology and definitions in literature', *Drug discovery today*, 20(8), 1027-1034. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2015.05.001>

Lee, K., et al. (2017) 'Gemcitabine, a broad-spectrum antiviral drug, suppresses enterovirus infections through innate immunity induced by the inhibition of pyrimidine biosynthesis and nucleotide depletion', *Oncotarget*, 8(70), 115315. <https://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.23258>

Li, J., et al. (2016) 'A survey of current trends in computational drug repositioning' *Briefings in Bioinformatics*, 17(1), 2-12. <https://doi.org/10.1093/bib/bbv020>

Neuberger, A., Oraopoulos, N., and Drakeman, D. L. (2019) 'Renovation as innovation: is repurposing the future of drug discovery research?', *Drug discovery today*, 24(1), 1-3. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2018.06.012>

Provinciali, N., et al. (2016) 'Raloxifene hydrochloride for breast cancer risk reduction in postmenopausal women', *Expert review of clinical pharmacology*, 9(10), 1263-1272. <https://doi.org/10.1080/17512433.2016.1231575>

Rahayu, S., Adelina, R., dan Wicaksono, A. J. (2020). *Kebijakan dan Inovasi Saat Pandemi Covid-19 di Indonesia*. Yogyakarta: Pena Persada.

Shim, J. S., and Liu, J. O. (2014) 'Recent advances in drug repositioning for the discovery of new anticancer drugs', *International journal of biological sciences*, 10(7), 654. <https://dx.doi.org/10.7150%2Fijbs.9224>

Zheng, Z. Y., et al. (2018) 'Induction of N-Ras degradation by flunarizine-mediated autophagy', *Scientific reports*, 8(1), 1-7. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-35237-2>

Zilhada (2020) 'Kejadian Luar Biasa COVID-19, Sebuah Tinjauan Literatur Secara Singkat', *Pharmaceutical and Biomedical Sciences Journal*, 2 (1), 19-26.

Zou, D., Ma, L., Yu, J., and Zhang, Z. (2015) 'Biological databases for human research', *Genomics, proteomics and bioinformatics*, 13(1), 55-63. <https://doi.org/10.1016/j.gpb.2015.01.006>