



Pemodelan Penyakit Pada

Hewan Coba:

Tantangan Dalam Penemuan dan Pengembangan Obat,
serta Penelitian Translasi Sebagai Penguatan
Ketahanan Bidang Kesehatan

Fadlina Chany Saputri
Meidi Utami Puteri
Donna Maretta Ariestianti

Pemodelan Penyakit Pada Hewan Coba:

Tantangan Dalam Penemuan dan Pengembangan Obat,
serta Penelitian Translasi Sebagai Penguatan
Ketahanan Bidang Kesehatan

Buku berjudul "Pemodelan Penyakit Pada Hewan Coba: Tantangan Dalam Penemuan dan Pengembangan Obat, serta Penelitian Translasi Sebagai Penguatan Ketahanan Bidang Kesehatan" berisi penjelasan tentang pemanfaatan hewan model dalam studi penemuan dan pengembangan obat serta penelitian translasi yang sangat diperlukan untuk menjawab tantangan-tantangan masalah kesehatan dalam skala nasional dan juga global.

Catatan sejarah peradaban manusia telah mencerminkan bagaimana penelitian dasar kesehatan, terutama yang melibatkan pemodelan hewan coba, memberikan kontribusi besar dalam menghadapi tantangan kesehatan. Pada skala global, contoh peristiwa yang paling dekat adalah percepatan penemuan dan pengembangan obat dan vaksin COVID-19 yang secara nyata telah membantu masyarakat di seluruh dunia. Namun pada praktiknya, para peneliti terutama bagi para peneliti di Indonesia masih mengalami berbagai tantangan untuk dapat melakukan penelitian dalam penemuan dan pengembangan obat baru yang melibatkan pembentukan hewan model. Salah satunya adalah isu kebijakan, regulasi, dan juga bantuan dana serta ketersediaan sarana dan pra sarana yang dapat mendukung.

Buku ini mencoba untuk secara komprehensif memaparkan pentingnya pembentukan hewan model yang valid sebagai langkah strategis dalam meningkatkan ketahanan di bidang kesehatan yang diharapkan dapat menjadi perhatian khusus bagi para pemangku kebijakan dan kepentingan di setiap negara, khususnya di Indonesia. Dengan membaca buku ini, diharapkan para pembaca juga akan mendapatkan pemahaman dan pandangan baru mengenai signifikansi pemodelan hewan coba dalam penelitian sebagai langkah strategis untuk meningkatkan ketahanan di bidang kesehatan.

**PEMODELAN PENYAKIT PADA
HEWAN COBA:
TANTANGAN DALAM PENEMUAN
DAN PENGEMBANGAN OBAT,
SERTA PENELITIAN TRANSLASI
SEBAGAI PENGUATAN
KETAHANAN BIDANG
KESEHATAN**

**Fadlina Chany Saputri
Meidi Utami Puteri
Donna Maretta Ariestanti**



PENERBIT CV.EUREKA MEDIA AKSARA

**PEMODELAN PENYAKIT PADA HEWAN COBA:
TANTANGAN DALAM PENEMUAN DAN
PENGEMBANGAN OBAT, SERTA PENELITIAN
TRANSLASI SEBAGAI PENGUATAN
KETAHANAN BIDANG KESEHATAN**

Penulis : Fadlina Chany Saputri
Meidi Utami Puteri
Donna Maretta Ariestanti

Desain Sampul : Eri Setiawan

Tata Letak : Leli Agustin

ISBN : 978-623-120-195-9

Diterbitkan oleh : **EUREKA MEDIA AKSARA,
JANUARI 2024
ANGGOTA IKAPI JAWA TENGAH
NO. 225/JTE/2021**

Redaksi:

Jalan Banjaran, Desa Banjaran RT 20 RW 10 Kecamatan
Bojongsari Kabupaten Purbalingga Telp. 0858-5343-1992

Surel : eurekamediaaksara@gmail.com

Cetakan Pertama : 2024

All right reserved

Hak Cipta dilindungi undang-undang

Dilarang memperbanyak atau memindahkan sebagian
atau seluruh isi buku ini dalam bentuk apapun dan
dengan cara apapun, termasuk memfotokopi, merekam,
atau dengan teknik perekaman lainnya tanpa seizin
tertulis dari penerbit.

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kehadirat Allah SWT atas berlimpahnya kasih sayang dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tulisan kecil tentang riset yang dilakukannya. Shalawat dan salam untuk Nabi Muhammad SAW beserta keluarga, sahabat, dan pengikutnya hingga akhir zaman. Penulisan buku ini dilakukan dalam rangka upacara pengukuhan penulis sebagai Guru Besar Tetap dalam bidang ilmu Farmakologi Kardiovaskuler pada Fakultas Farmasi Universitas Indonesia.

“Pemodelan Penyakit Pada Hewan Coba: Tantangan Dalam Penemuan dan Pengembangan Obat, serta Penelitian Translasi Sebagai Penguatan Ketahanan Bidang Kesehatan” berisi penjelasan tentang pemanfaatan hewan model dalam studi penemuan dan pengembangan obat serta penelitian translasi yang sangat diperlukan untuk menjawab tantangan-tantangan masalah kesehatan dalam skala nasional dan juga global.

Tiada manusia yang lepas dari kekurangan dan kealpaan. Penulis menyadari bahwa tanpa bantuan dari berbagai pihak, buku ini tidak akan sampai ke pembaca. Oleh karena itu, penulis berterima kasih dan memohon pada Allah SWT agar berkenan memberikan limpahan kebaikan bagi semua pihak yang telah banyak membantu penulis. Akhir kata, semoga buku ini bermanfaat bagi kita semua.

Depok, 2 Agustus 2023
Fadlina Chany Saputri

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR.....	iii
DAFTAR ISI.....	iv
DAFTAR GAMBAR.....	vi
BAB 1 PENDAHULUAN	1
BAB 2 PENEMUAN DAN PENGEMBANGAN OBAT (<i>DRUG DISCOVERY AND DEVELOPMENT</i>) ...	4
BAB 3 PENELITIAN TRANSLASI (<i>TRANSLATION RESEARCH</i>).....	12
BAB 4 PENTINGNYA PEMODELAN PENYAKIT PADA HEWAN COBA DALAM PENEMUAN DAN PENGEMBANGAN OBAT SERTA PENELITIAN TRANSLASI.....	17
BAB 5 KONDISI PEMODELAN PENYAKIT PADA HEWAN COBA SAAT INI SECARA GLOBAL	23
BAB 6 TANTANGAN PEMBENTUKAN PEMODELAN PENYAKIT PADA HEWAN COBA	27
BAB 7 KONDISI PEMODELAN PENYAKIT PADA HEWAN COBA SAAT INI DI INDONESIA ..	32
BAB 8 PEMBENTUKAN PEMODELAN PENYAKIT PADA HEWAN COBA: PENYAKIT KARDIOVASKULER.....	35
A. Pemodelan Hewan Hipertensi.....	38
B. Pemodelan Kondisi Trombosis pada Hewan	40
C. Pemodelan Kondisi Atherosclerosis- Atherothrombosis pada Hewan	40
D. Pemodelan Hewan Infark Miokard.....	43
E. Pemodelan Hewan Model PCSK9 pada Aktivasi Platelet dan Infark Miokard.....	44

BAB 9 KESIMPULAN	47
DAFTAR PUSTAKA	50
TENTANG PENULIS	59

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Proses Penemuan dan Pengembangan Obat (Singh <i>et al.</i> , 2023).....	7
Gambar 2.2	Estimasi Waktu dan Biaya Proses Penemuan dan Pengembangan (Mohs dan Greig, 2017; Paul <i>et al.</i> , 2010; Cummings <i>et al.</i> , 2014).....	9
Gambar 3.1	Model penelitian translasi menurut <i>Evaluation Committee of the Association for Clinical Research Training</i> (Rubio <i>et al.</i> , 2010; Choudhary & Ibdah, 2013).....	14
Gambar 3.2	Tantangan dalam Penelitian Translasi.....	16
Gambar 4.1	Skema ilustrasi penggunaan hewan model dalam sebuah penelitian	18
Gambar 4.2	Skema ilustrasi penggunaan hewan model xenograft dalam penelitian kanker (diadaptasi dari Melior Discovery, 2023)..	20
Gambar 4.3	Skema ilustrasi penggunaan hewan model transgenik dalam penelitian biomedik (diadaptasi dari National Human Genome Research Institute, 2023).....	22
Gambar 6.1	Tantangan pembentukan pemodelan penyakit menggunakan hewan coba dimana validasi dari pembentukan hewan model penting untuk dilakukan terlepas dari metode yang digunakan.....	28
Gambar 6.2	Klasifikasi berbagai hewan model. Hewan model yang digunakan dalam penelitian dapat dibagi menjadi lima tipe utama. (a) Tipe utama adalah model-model di mana	

hewan diinduksi untuk menunjukkan patologi yang mirip dengan yang mempengaruhi manusia atau hewan lain melalui pemberian obat-obatan atau zat biologis lainnya, penyebab luka, atau pengeksposan pada stres atau kondisi lingkungan lainnya. Kemudian, model-model berdasarkan perubahan spontan (b) termasuk hewan-hewan di mana jalur normal kehidupan mereka memprediksi mereka akan mengembangkan penyakit tertentu. (c) Subjek uji yang dimodifikasi secara genetik adalah hewan-hewan dengan gen atau protein knockin atau knockout. (d) menggunakan individu yang tidak rentan terhadap penyakit tertentu tetapi digunakan untuk mengevaluasi kerentanan terhadap patologi spesifik. Kemudian hewan sehat (e), hewan sehat atau kontrol pembanding. (Diadaptasi dari Domínguez-Oliva *et al.*, 2023).29

- Gambar 8.1 Skema ilustrasi perjalanan penyakit kardiovaskuler serta faktor risiko utama yang mendasari sehingga menjadi dasar pengembangan pemodelan hewan kardiovaskuler.37
- Gambar 8.2 Skema ilustrasi pemodelan penyakit hewan coba hipertensi menggunakan metode operasi klip pada ginjal hewan.....39

Gambar 8.3 Skema ilustrasi pemodelan penyakit hewan coba aterosklerosis dengan diet tinggi lemak dan modifikasi genetik	42
Gambar 9.1 Tantangan Penggunaan Hewan Model di Indonesia	49

BAB

1

PENDAHULUAN

Berbagai penelitian di bidang kedokteran, farmasi, dan biologi yang bertujuan untuk menemukan dan mengembangkan obat baru pada umumnya akan memerlukan pemodelan penyakit pada hewan coba, namun penggunaan model hewan coba ini memberikan tantangan tersendiri bagi para peneliti. Model yang dibentuk harus dapat menggambarkan tujuan dilakukan pengujian menggunakan hewan coba, terutama pengujian untuk membuktikan adanya aktivitas farmakologi pada tahapan pra klinik. Model yang dipilih harus sesuai dengan mekanisme kerja calon obat yang sedang dikaji. Selain itu, pemodelan hewan coba dalam penelitian juga harus dapat merepresentasikan kondisi penyakit yang sebenarnya terjadi pada manusia sedangkan biasanya perjalanan penyakit pada manusia itu sendiri membutuhkan proses hingga bertahun-tahun. Sehingga, dalam penelitian penemuan dan pengembangan obat, pemodelan hewan coba menjadi hal yang penting dan menantang karena perlunya pertimbangan dari berbagai aspek.

BAB 2

PENEMUAN DAN PENGEMBANGAN OBAT (*DRUG DISCOVERY AND DEVELOPMENT*)

Penemuan obat merupakan suatu proses yang bertujuan untuk mengidentifikasi suatu senyawa yang secara terapeutik bermanfaat dalam menyembuhkan dan mengobati penyakit. Proses ini melibatkan identifikasi kandidat, sintesis, karakterisasi, validasi, optimisasi, skrining dan pengujian untuk efikasi terapeutik suatu molekul senyawa. Setelah suatu senyawa menunjukkan signifikansinya dalam penelitian, maka proses pengembangan obat dapat dilanjutkan sebelum memasuki uji klinis. Proses pengembangan obat baru harus melalui beberapa tahapan untuk memastikan obat yang ditemukan merupakan senyawa yang aman, efektif, dan telah memenuhi semua persyaratan peraturan (Deore *et al.*, 2019).

Penemuan obat memiliki sejarah panjang dan sudah ada sejak awal peradaban manusia. Pada zaman kuno, pengobatan sering ditemukan secara kebetulan atau melalui hasil pengamatan alam, seperti melalui pengamatan penggunaan bahan-bahan yang diekstrak dari tumbuh-tumbuhan atau hewan. Penelitian penemuan obat modern dimulai sekitar awal 1900-an

BAB 3

PENELITIAN TRANSLASI (*TRANSLATION RESEARCH*)

Penelitian translasi mengacu pada proses "*bench-to-bedside*" yang memainkan peran penting dalam menjembatani kesenjangan antara ilmu dasar dan penelitian klinis. Tujuan utama dari penelitian translasi adalah untuk memastikan bahwa sebagian besar inovasi berkembang menjadi uji klinis dan juga memiliki probabilitas maksimum untuk berhasil dalam hal keamanan serta bermanfaat bagi masyarakat. Pada proses ini, penting bagi kita untuk mengetahui tentang model *in vivo/in vitro* yang digunakan, kekurangannya, penerapannya pada berbagai penyakit, dan kemampuan menerjemahkan hasil yang didapatkan.

Menurut *National Institutes of Health* (NIH), penelitian translasi terdiri dari dua proses utama. Proses pertama adalah proses dimana pengetahuan yang diperoleh dalam penelitian laboratorium dan studi praklinis selanjutnya diterapkan pada fase pengembangan uji klinis pada manusia. Proses kedua penelitian translasi terkait dengan tujuannya untuk meningkatkan harmonisasi hasil penelitian sehingga bisa menghasilkan praktik terbaik di masyarakat (Choudhary & Ibdah, 2013).

BAB

4

PENTINGNYA PEMODELAN PENYAKIT PADA HEWAN COBA DALAM PENEMUAN DAN PENGEMBANGAN OBAT SERTA PENELITIAN TRANSLASI

Penelitian yang menggunakan hewan model telah memberikan kontribusi yang sangat signifikan dalam penemuan dan pengembangan obat, vaksin, antibiotik, serta pemahaman mendasar tentang proses perjalanan penyakit. Relevansinya, pentingnya dan kontribusinya telah lama terbukti dan tercatat dalam sejarah. Bukti dari pemahaman manusia yang berkembang pesat tentang kesehatan dan penyakit, serta keberhasilan kita dalam mengembangkan terapi baru yang meningkatkan kualitas dan memperpanjang hidup manusia, tidak dapat dipisahkan dari penelitian manusia yang melibatkan hewan coba. Salah satu contohnya adalah penemuan dan pengembangan vaksin polio oleh peneliti Albert Sabin pada sekitar tahun 1930, yang menggunakan hewan model jenis primata, yaitu monyet (Sabin, 1965). Selain itu, insulin yang saat ini digunakan sebagai salah satu agen terapi utama dalam pengobatan penyakit Diabetes Melitus, juga dapat ditemukan berkat pemanfaatan hewan model pada sekitar tahun 1920 (King, 2012). Penelitian yang mendasari pemahaman tentang mekanisme penyakit Diabetes Melitus juga didasarkan pada penelitian pemodelan penyakit pada

BAB 5

KONDISI PEMODELAN PENYAKIT PADA HEWAN COBA SAAT INI SECARA GLOBAL

Pengumpulan data tentang jumlah penggunaan hewan model dalam penelitian secara global merupakan tugas yang cukup kompleks. Namun, setidaknya beberapa data mengenai penggunaan hewan model dari beberapa negara pada tahun 2019-2020 berhasil terkumpul dan dirangkum dalam Tabel 1 (Robinson et al., 2019). Berdasarkan Tabel 1, data menunjukkan bahwa Amerika Serikat memiliki jumlah penggunaan hewan model untuk penelitian yang mencapai angka sekitar 20-24 juta hewan, menjadikannya negara dengan angka penggunaan hewan model tertinggi. Diikuti oleh Cina dengan jumlah sekitar 16 juta hewan model dan Jepang dengan angka sekitar 11 juta hewan model. Selanjutnya, negara-negara yang tergabung dalam Uni Eropa memiliki penggunaan hewan model sekitar 9 juta hewan, Australia dengan angka sekitar 6 juta hewan model, Kanada dengan angka sekitar 5 juta hewan model, dan Korea Selatan mencapai 4 juta hewan model. Selain itu, Inggris mencatat penggunaan hewan model sebanyak 3 juta hewan model. Untuk jenis hewan model itu sendiri tercatat bahwa mencit, tikus, burung dan ikan

BAB 6

TANTANGAN PEMBENTUKAN PEMODELAN PENYAKIT PADA HEWAN COBA

Secara garis besar terdapat tiga teknik dalam pengembangan pemodelan penyakit pada hewan coba, yaitu (Domínguez-Oliva et al, 2023 & Robinson et al., 2019):

1. Induksi penyakit secara farmakologi dimana digunakan bahan kimia / agen farmakologis sebagai agen penginduksi
2. Induksi penyakit dengan tindakan operasi dimana dilakukan intervensi secara invasif pada organ tertentu sehingga model penyakit dapat berkembang
3. Modifikasi secara genetik (*genetically modified animals*) dimana dilakukan *gene editing* pada gen target yang dikehendaki pada sel embrio hewan sehingga hewan model dapat terbentuk secara spontan saat hewan dilahirkan.

Tentunya ketiga model induksi tersebut memiliki kelebihan dan kekurangannya masing-masing yang akan disesuaikan kembali dengan tujuan dari masing-masing penelitian. Namun seiring dengan kemajuan ilmu pengetahuan dan teknologi kedokteran dan kebutuhan akan penemuan-penemuan tingkat lanjut,

BAB 7

KONDISI PEMODELAN PENYAKIT PADA HEWAN COBA SAAT INI DI INDONESIA

Di Indonesia, penggunaan hewan model dalam kegiatan pendidikan dan penelitian di bidang kedokteran dan farmasi pun sudah merupakan hal yang umum. Namun, hingga saat ini, data mengenai total jumlah penggunaan hewan model di Indonesia masih belum diketahui secara pasti. Meskipun begitu, terdapat pola yang dapat diamati dari studi-studi yang menggunakan hewan model di Indonesia jika kita bandingkan dengan di beberapa negara maju. Di Indonesia, mayoritas studi masih menggunakan metode induksi penyakit pada hewan coba dengan cara farmakologi atau operasi menggunakan hewan *wild type*. Sementara itu, secara global, di negara-negara maju, pemodelan penyakit pada hewan coba sudah lebih banyak beralih menggunakan metode modifikasi secara genetik (Domínguez-Oliva et al., 2023; Handajani, F., 2021, & Robinson et al., 2019). Situasi ini merupakan tantangan dan peluang bagi para peneliti di Indonesia untuk tetap bisa melakukan penelitian meskipun dengan keterbatasan dalam hal fasilitas, regulasi, pendanaan, dan sumber daya manusia.

BAB 8

PEMBENTUKAN PEMODELAN PENYAKIT PADA HEWAN COBA: PENYAKIT KARDIOVASKULER

Sebagai informasi, penyakit kardiovaskuler masih menjadi penyebab utama kematian secara global, dengan diperkirakan 17,9 juta orang meninggal pada tahun 2019 dan menyumbang 32% dari angka kematian global, di mana 85% di antaranya disebabkan oleh serangan jantung dan stroke dengan faktor risiko utama adalah aterosklerosis (WHO, 2021). Penggunaan hewan model untuk penyakit kardiovaskuler telah terbukti bermanfaat dan terus dikembangkan untuk meningkatkan pemahaman tentang patofisiologi penyakit ini hingga kepada tingkat mekanisme molekuler terapi baru yang lebih efektif. Namun, sampai saat ini, pengembangan model hewan untuk penyakit kardiovaskular menghadapi tantangan praklinis yang sulit karena keterbatasan model hewan yang sesuai untuk mereplikasi kompleksitas penyakit manusia yang mungkin memerlukan waktu lebih dari 50 tahun untuk menghasilkan peristiwa tersebut secara klinis.

Beberapa faktor telah diidentifikasi sebagai faktor risiko utama penyakit kardiovaskuler diantaranya: hiperlipidemia, obesitas, diabetes mellitus, dan hipertensi (Gambar 8.1) (Hajar, 2017) sehingga

BAB

9

KESIMPULAN

Pembentukan hewan model yang valid sebagai upaya dalam meningkatkan ketahanan dalam bidang kesehatan memegang peranan yang penting dan krusial. Dan, sudah sejatinya hal ini menjadi perhatian penting bagi para pemangku kebijakan dan kepentingan di setiap negara dan di seluruh dunia. Pada skala global, sudah terlihat bagaimana penelitian-penelitian dasar di bidang kesehatan yang melibatkan pemodelan pada hewan coba telah berhasil menjawab berbagai masalah kesehatan, contoh peristiwa yang paling dekat adalah percepatan penemuan dan pengembangan obat dan vaksin COVID-19 yang secara nyata telah membantu masyarakat di seluruh dunia.

Dalam konteks ini, tantangan yang sangat krusial dan strategis bagi para peneliti adalah bagaimana mereka dapat terus mendapatkan dukungan untuk mengembangkan alat dan teknologi yang valid dalam penemuan dan pengembangan obat, serta penelitian translasi yang dapat memberikan manfaat langsung kepada manusia. Selain itu, tidak kalah pentingnya adalah kebutuhan akan perangkat regulasi dan kebijakan yang dapat selalu mendorong berbagai

DAFTAR PUSTAKA

- Arnold N, Koenig W. PCSK9 Inhibitor Wars: How Does Inclisiran Fit in with Current Monoclonal Antibody Inhibitor Therapy? Considerations for Patient Selection. *Curr Cardiol Rep.* 2022 Nov;24(11):1657-1667. doi: 10.1007/s11886-022-01782-6.
- Barale C, Melchionda E, Morotti A, Russo I. PCSK9 Biology and Its Role in Atherothrombosis. *Int J Mol Sci.* 2021 May 30;22(11):5880. doi: 10.3390/ijms22115880. PMID: 34070931; PMCID: PMC8198903.
- Barnhart, K. F., Christianson, D. R., Kolonin, M. G., Hulvat, J. F., Chan, L., Arap, W., & Pasqualini, R. (2012). Response to comment on “a peptidomimetic targeting white fat causes weight loss and improved insulin resistance in obese monkeys”. *Science translational medicine*, 4(131), 131lr2-131lr2.
- Carini, C., Seyhan, A. A., Fidock, M. D., & van Gool, A. J. (2019). Definitions and conceptual framework of biomarkers in precision medicine. In *Handbook of biomarkers and precision medicine* (pp. 2-7). Chapman and Hall/CRC.
- Choudhary, A., & Ibdah, J. A. (2013). Animal models in today's translational medicine world. *Missouri Medicine*, 110(3), 220.

- Cummings, J. L., Morstorf, T., & Zhong, K. (2014). Alzheimer's disease drug-development pipeline: few candidates, frequent failures. *Alzheimer's research & therapy*, 6(4), 1-7.
- D. M. Paton, "PCSK9 inhibitors: monoclonal antibodies for the treatment of hypercholesterolemia.," *Drugs Today (Barc)*., vol. 52, no. 3, pp. 183-192, Mar. 2016.
- Denis, M.; Marcinkiewicz, J.; Zaid, A.; Gauthier, D.; Poirier, S.; Lazure, C.; Seidah, N.G.; Prat, A. Gene inactivation of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 reduces atherosclerosis in mice. *Circulation* **2012**, 125, 894-901, doi:10.1161/circulationaha.111.057406.
- Deore, A. B., Dhumane, J. R., Wagh, R., & Sonawane, R. (2019). The stages of drug discovery and development process. *Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development*, 7(6), 62-67.
- DiMasi, J. A., Grabowski, H. G., & Hansen, R. W. (2016). Innovation in the pharmaceutical industry: new estimates of R&D costs. *Journal of health economics*, 47, 20-33.
- Domínguez-Oliva A, Hernández-Ávalos I, Martínez-Burnes J, Olmos-Hernández A, Verduzco-Mendoza A, Mota-Rojas D. The Importance of Animal Models in Biomedical Research: Current Insights and Applications. *Animals (Basel)*. 2023 Mar 31;13(7):1223. doi: 10.3390/ani13071223. PMID: 37048478; PMCID: PMC10093480.

- Domínguez-Oliva, A., Hernández-Ávalos, I., Martínez-Burnes, J., Olmos-Hernández, A., Verduzco-Mendoza, A., & Mota-Rojas, D. (2023). The Importance of Animal Models in Biomedical Research: Current Insights and Applications. *Animals*, 13(7), 1223.
- Dowden, H., & Munro, J. (2019). Trends in clinical success rates and therapeutic focus. *Nat. Rev. Drug Discov*, 18(7), 495-496.
- Drews, J. (2000). Drug discovery: a historical perspective. *science*, 287(5460), 1960-1964.
- Gallego-Colon, E., Daum, A., & Yosefy, C. (2020). Statins and PCSK9 inhibitors: A new lipid-lowering therapy. *European Journal of Pharmacology*,
- Gashaw, I., Ellinghaus, P., Sommer, A., & Asadullah, K. (2011). What makes a good drug target?. *Drug discovery today*, 16(23-24), 1037-1043.
- Go AS (2013) Heart Disease and Stroke Statistics-2013 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 127: E841-E841.
- Hajar R. Risk Factors for coronary artery disease: Historical perspectives. *Heart Views*. 2017;18(3):109-14.
- Handajani, F. (2021). Metode Pemilihan Dan Pembuatan Hewan Model Beberapa Penyakit Pada Penelitian Eksperimental. (Ed. S. Prabowo). Diterbitkan Oleh: Zifatama Jawara. Cetakan Pertama, Juni 2021.

- Hefti, F. F. (2008). Requirements for a lead compound to become a clinical candidate. *BMC neuroscience*, 9(3), 1-7.
- Hinkson, I. V., Madej, B., & Stahlberg, E. A. (2020). Accelerating therapeutics for opportunities in medicine: a paradigm shift in drug discovery. *Frontiers in pharmacology*, 770.
- Hughes, J. P., Rees, S., Kalindjian, S. B., & Philpott, K. L. (2011). Principles of early drug discovery. *British journal of pharmacology*, 162(6), 1239-1249.
- Kandi, V., & Vadakedath, S. (2023). Clinical Trials and Clinical Research: A Comprehensive Review. *Cureus*, 15(2).
- Kanthaswamy, S., Capitanio, J. P., Dubay, C. J., Ferguson, B., Folks, T., Ha, J. C., ... & Rogers, J. (2009). Resources for genetic management and genomics research on non-human primates at the National Primate Research Centers (NPRCs). *Journal of medical primatology*, 38, 17-23.
- King, A. J. (2012). The use of animal models in diabetes research. *British journal of pharmacology*, 166(3), 877-894.
- Koupenova, M., et al., *Circulating Platelets as Mediators of Immunity, Inflammation, and Thrombosis*. *Circ Res*, 2018. **122**(2): p. 337-351.
- Lerman et al. 2019. Animal Models of Hypertension: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension* 73; e87-e120.

- Lloyd, K. K. (2011). A knockout mouse resource for the biomedical research community. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1245(1), 24-26.
- Loeb, J. M., Hendee, W. R., Smith, S. J., & Schwarz, M. R. (1989). Human vs animal rights: in defense of animal research. *Jama*, 262(19), 2716-2720.
- Mahalmani, V., Sinha, S., Prakash, A., & Medhi, B. (2022). Translational research: Bridging the gap between preclinical and clinical research. *Indian Journal of Pharmacology*, 54(6), 393.
- Melior Discovery. (2023). Xenograft Models. Retrieved from <https://www.meliordiscovery.com/in-vivo-efficacy-models/xenograft-models/>
- Melior Discovery. (n.d.). Xenograft Models. Retrieved from <https://www.meliordiscovery.com/in-vivo-efficacy-models/xenograft-models/>
- Mohs, R. C., & Greig, N. H. (2017). Drug discovery and development: Role of basic biological research. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, 3(4), 651-657.
- N. G. Seidah, "The PCSK9 revolution and the potential of PCSK9-based therapies to reduce LDL-cholesterol.," *Glob. Cardiol. Sci. Pract.*, vol. 2017, no. 1, p. e201702, Mar. 2017.
- National Human Genome Research Institute. (2023). Knockout Mice Fact Sheet. Retrieved from <https://www.genome.gov/about-genomics/fact-sheets/Knockout-Mice-Fact-Sheet/>

- National Institutes of Health. (2009). Part II full text of announcement. Section I. Funding opportunity description. 1. Research objectives. *Institutional Clinical and Translational Science Award (U54)*. RFA-RM-07-007. Available at: <http://grants.nih.gov/grants/guide/rfa-files/RFA-RM-07-007.html>. Accessed November, 13.
- Nugraheni K., Saputri F. C. (2017). The Effect of Secang Extract (*Caesalpinia Sappan* Linn) on the Weight and Histology Appearance of White Male Rats' Hearts Induced by Isoproterenol. *Int. J. App Pharm.* 9, 59–61. 10.22159/ijap.2017.v9s1.35_41
- Nurfaradilla SA, Saputri FC, Harahap Y. Effects of *Hibiscus Sabdariffa* Calyces Aqueous Extract on the Antihypertensive Potency of Captopril in the Two-Kidney-One-Clip Rat Hypertension Model. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2019 Jul 17;2019:9694212. doi: 10.1155/2019/9694212.
- Paul, S. M., Mytelka, D. S., Dunwiddie, C. T., Persinger, C. C., Munos, B. H., Lindborg, S. R., & Schacht, A. L. (2010). How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge. *Nature reviews Drug discovery*, 9(3), 203-214.
- Puteri MU, Azmi NU, Kato M, Saputri FC. PCSK9 Promotes Cardiovascular Diseases: Recent Evidence about Its Association with Platelet Activation-Induced Myocardial Infarction. *Life (Basel)*. 2022 Jan 27;12(2):190. doi: 10.3390/life12020190.

- Puteri MU, Azmi NU, Ridwan S, Iqbal M, Fatimah T, Rini TDP, Kato M, Saputri FC. Recent Update on PCSK9 and Platelet Activation Experimental Research Methods: In Vitro and In Vivo Studies. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2022 Aug 10;9(8):258. doi: 10.3390/jcdd9080258.
- Robinson NB, Krieger K, Khan FM, Huffman W, Chang M, Naik A, Yongle R, Hameed I, Krieger K, Girardi LN, Gaudino M. The current state of animal models in research: A review. *Int J Surg.* 2019 Dec;72:9-13. doi: 10.1016/j.ijssu.2019.10.015. Epub 2019 Oct 15. PMID: 31627013.
- Rubio, D. M., Schoenbaum, E. E., Lee, L. S., Schteingart, D. E., Marantz, P. R., Anderson, K. E., Platt L.D., Baez A., & Esposito, K. (2010). Defining translational research: implications for training. *Academic medicine: journal of the Association of American Medical Colleges*, 85(3), 470.
- Sabin, A. B. (1965). Oral poliovirus vaccine: history of its development and prospects for eradication of poliomyelitis. *Jama*, 194(8), 872-876.
- Sabroe, I., Dockrell, D. H., Vogel, S. N., Renshaw, S. A., Whyte, M. K., & Dower, S. K. (2007). Identifying and hurdling obstacles to translational research. *Nature Reviews Immunology*, 7(1), 77-82.
- Saputri FC, Avatara C. Antithrombotic Effect of Kaempferia galanga L. and Curcuma xanthorrhiza Roxb. on Collagen-epinephrine Induced

Thromboembolism In Mice. Pharmacognosy
Journal. 2018;10(6):1149-1153.

- Saputri FC, Hutahaean I, Mun'im A. *Peperomia pellucida* (L.) Kunth as an angiotensin-converting enzyme inhibitor in two-kidney, one-clip Goldblatt hypertensive rats. Saudi J Biol Sci. 2021 Nov;28(11):6191-6197. doi: 10.1016/j.sjbs.2021.06.075.
- Saputri, F. C., & Nityasa, A. R. (2018). Antithrombotic effect of *Trigonella foenum-graecum* on collagen/epinephrine-induced thromboembolism in mice. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 10(1), 56.
- Shaffer, C. L. (2010). Defining neuropharmacokinetic parameters in CNS drug discovery to determine cross-species pharmacologic exposure-response relationships. In *Annual Reports in Medicinal Chemistry* (Vol. 45, pp. 55-70). Academic Press.
- Singh, N., Vayer, P., Tanwar, S., Poyet, J. L., Tsaïoun, K., & Villoutreix, B. O. (2023). Drug discovery and development: introduction to the general public and patient groups. *Frontiers in Drug Discovery*, 3, 1201419.
- Singh, V. K., & Seed, T. M. (2021). How necessary are animal models for modern drug discovery?. *Expert opinion on drug discovery*, 16(12), 1391-1397.
- Thomas, H. E., Mercer, C. A., Carnevalli, L. S., Park, J., Andersen, J. B., Conner, E. A., ... & Kozma, S. C. (2012). mTOR inhibitors synergize on regression,

reversal of gene expression, and autophagy in hepatocellular carcinoma. *Science translational medicine*, 4(139), 139ra84-139ra84.

Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(18):2231-64.

Villoutreix, B. O. (2021). Post-Pandemic drug discovery and development: facing present and future challenges. *Frontiers in Drug Discovery*, 1, 728469.

Wagner, J., Dahlem, A., Hudson, L. *et al.* A dynamic map for learning, communicating, navigating and improving therapeutic development. *Nat Rev Drug Discov* 17, 150 (2018). <https://doi.org/10.1038/nrd.2017.217>

WHO, 2021).

WHO. (2021). Cardiovascular diseases (CVDs). [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))

World Heart Federation. (2023). Retrieved from <https://world-heart-federation.org/>

Zak, O., & O'Reilly, T. (1991). Animal models in the evaluation of antimicrobial agents. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 35(8), 1527-1531.

TENTANG PENULIS

Prof. Dr. apt. Fadlina Chany Saputri, M.Si

Prof. Dr. apt. Fadlina Chany Saputri, M.Si menyelesaikan pendidikan Sarjana Farmasi dan Profesi Apoteker di Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Indonesia pada tahun 2000 dan 2001. Prof Fadlina menyelesaikan pendidikan Magister pada tahun 2004 di Institut Teknologi Bandung (ITB) dengan gelar Magister Sains (M.Si), dan pendidikan Doktoral pada tahun 2012 di Universitas Kebangsaan Malaysia dengan gelar Doctor of Philosophy (Ph.D).

Beberapa penghargaan telah didapatkan oleh beliau, antara lain:

- Penghargaan Artikel Ilmiah Berkualitas Tinggi Bidang Kesehatan dan Obat, Kemenristek/BRIN, 2020
- Penghargaan Dosen Pembimbing Peraih Pendanaan PKM 5 Bidang, Kemendikbud Belmawa 2020
- Reward Hak Paten dan hak Cipta, FFUI 2020, 2021, 2022, 2023
- Finzelberg Award, Society for Medicinal Plant and Natural Product Research, 2019
- Tanda Kehormatan Satyalancana Karya Satya X Tahun, Presiden RI 2019
- Penghargaan Publikasi Ilmiah Internasional, Dikti 2019
- Penghargaan Publikasi Ilmiah Internasional, Dikti 2018
- Penghargaan Publikasi Ilmiah Internasional Btch 1, LPDP 2016

- DIIB Award Kategori Kekayaan Intelektual-Paten Terdaftar, UI 2016
- Penghargaan Ilmiah bagi Dosen/Peneliti, UI 2013
- Periset UI Produktif, UI 2012

Tidak hanya itu, Prof Fadlina juga banyak menulis Karya Ilmiah pada Jurnal Nasional maupun Internasional dengan 76 dokumen terindeks scopus, serta beberapa karya inovasi dengan 3 hak cipta dan 11 hak Paten yang menunjukkan kegigihan beliau untuk berkontribusi di dunia pendidikan, khususnya bidang farmasi dan kesehatan.

apt. Meidi Utami Puteri, M.Sc., Ph.D.

apt. Meidi Utami Puteri, M.Sc., Ph.D. menyelesaikan pendidikan Sarjana Farmasi dan Profesi Apoteker di Fakultas Farmasi Universitas Indonesia (FF UI) pada tahun 2013 dan 2014. Setelah lulus, beliau melanjutkan pendidikan Magister pada tahun 2014 di University of Tsukuba, Jepang dengan gelar Master of Science (M.Sc.) in Medical Sciences, dan melanjutkan pendidikan Doktoral pada tahun 2016 di Universitas yang sama dengan gelar Doctor of Philosophy (Ph.D.) in Biomedical Sciences. Saat ini beliau bekerja sebagai dosen dan peneliti di Laboratorium Farmakologi dan Toksikologi FF UI. Saat ini beliau familiar dengan penelitian integratif dalam beberapa bidang termasuk biologi kanker molekuler, patologi eksperimental, penemuan dan pengembangan obat, penyakit kardiovaskular, dan bahan alam.

apt. Donna Maretta Ariestanti, M.Sc., Ph.D.

apt. Donna Maretta Ariestanti, M.Sc., Ph.D. menyelesaikan pendidikan Sarjana Farmasi dan Profesi Apoteker di Fakultas Farmasi Universitas Indonesia (FF UI) pada tahun 2007 dan 2008. Setelah lulus, ia melanjutkan pendidikan Magister pada tahun 2009 di Tokyo Institute of Technology, Jepang dengan gelar Master of Science (M.Sc.) dan melanjutkan pendidikan Doktoral pada tahun 2011 di Universitas yang sama dengan gelar Doctor of Philosophy (Ph.D.). Setelah menyelesaikan pendidikan Doktoral, beliau melanjutkan bekerja sebagai *Postdoctoral Fellow* di Universitas yang sama sebelum memutuskan untuk kembali ke Indonesia dan mengabdikan diri di FF UI. Saat ini beliau bekerja sebagai dosen dan peneliti di Laboratorium Fitokimia dan Farmakognosi FF UI. Fokus penelitian beliau adalah seputar penelitian mekanisme molekuler senyawa metabolit bahan alam, penemuan dan pengembangan obat yang berasal dari bahan alam, serta rekayasa genetik tanaman obat.