

PERBANDINGAN METODE TEKNOLOGI HIBRIDOMA DAN KROMATOGRAFI BERBASIS PROTEIN A DENGAN KOLOM NANOFIBER DALAM MEMPRODUKSI ANTIBODI MONOKLONAL UNTUK PASIEN COVID-19

Alvin Irawan^{1*}, Carmine Sebastian Halley², Richanda Surya Dharmalau², Nikolaus Tobian²,
Rivaldo Saputra²

¹Program Studi Profesi Apoteker Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran

Jl. Raya Bandung Sumedang km 21 Jatinangor 45363

²Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya

Jl. Pluit Raya No. 2 Jakarta Utara 14440

alvin.24006@student.unpad.ac.id

Diserahkan 11/06/2025, diterima 08/11/2025

ABSTRAK

Pandemi COVID-19 yang dimulai pada akhir 2019 telah memengaruhi berbagai aspek kehidupan secara global, termasuk kesehatan, ekonomi, dan sosial. Dalam upaya mengatasi pandemi ini, antibodi monoklonal menjadi salah satu solusi terapi yang terus dikembangkan karena kemampuannya yang spesifik dalam mengenali dan melawan antigen virus. *Review* ini bertujuan untuk mengevaluasi dua metode produksi antibodi monoklonal, yaitu teknologi hibridoma dan kromatografi protein A dengan maksud mengoptimalkan produksi dan penggunaan antibodi monoklonal. Artikel yang relevan diambil dari database *PubMed*, *ScienceDirect* dan *Scopus* menggunakan kata kunci seperti “COVID-19”, “hibridoma”, “antibodi monoklonal”, dan “kromatografi protein A”. Hasil yang didapatkan menunjukkan bahwa teknologi hibridoma memungkinkan produksi antibodi monoklonal dengan spesifisitas tinggi melalui penggabungan sel limfosit B dan sel mieloma. Teknik ini memiliki keunggulan seperti kemampuan produksi tanpa batas, efektivitas biaya, serta penyimpanan jangka panjang melalui kriopreservasi. Metode ini membutuhkan waktu produksi yang lama dan persyaratan sterilitas yang tinggi. Secara keseluruhan, kromatografi protein A lebih efisien dan berpotensi menjadi metode standar produksi antibodi monoklonal berskala besar. Meskipun begitu, penelitian lanjutan diperlukan untuk mengatasi keterbatasan dalam membandingkan kedua metode secara langsung, terutama pada skala produksi massal.

Kata kunci: Antibodi Monoklonal, COVID-19, Immunoglobulin G, Kolom Nanofiber, Kromatografi Protein A, Teknologi Hibridoma

ABSTRACT

The COVID-19 pandemic, which began in late 2019, has affected various aspects of life globally, including health, economy, and society. In efforts to overcome this pandemic, monoclonal antibodies have emerged as a therapeutic solution under continuous development due to their specific ability to recognize and combat viral antigens. This review aims to evaluate two methods of monoclonal antibody production, namely hybridoma technology and Protein A chromatography, with the goal of optimizing the production and application of monoclonal antibodies. Relevant articles were retrieved from PubMed, ScienceDirect, and Scopus databases using keywords such as “COVID-19,” “hybridoma,” “monoclonal antibodies,” and “Protein A chromatography.” The results show that hybridoma technology enables the production of highly specific monoclonal antibodies by combining B lymphocytes and myeloma cells. This technique offers advantages such as unlimited production capacity, cost-effectiveness, and long-term storage through cryopreservation. This method requires a long production time and strict sterility requirements. Overall, protein A chromatography is more efficient and has the potential to become the standard method for large-scale monoclonal antibody production. However, further research is needed to overcome the limitations of directly comparing the two methods, especially at a mass production scale

Keywords: COVID-19, Immunoglobulin G, Hybridoma Technology, Monoclonal Antibody, Nanofiber Column, Protein A Chromatography.

PENDAHULUAN

Pandemi Coronavirus Disease 2019 atau COVID-19 yang dimulai pada Desember 2019 telah memberikan dampak besar secara global. Penyebaran virus yang cepat mendorong banyak negara menerapkan kebijakan pembatasan sosial (*social distancing*) dan lockdown untuk mengendalikan transmisi virus di komunitas (Murphy et al., 2021). Langkah ini terbukti efektif dalam menurunkan jumlah kasus COVID-19, tetapi memberikan dampak negatif di berbagai bidang. Secara psikologis, minimnya interaksi tatap muka dan kewajiban tinggal di dalam ruangan untuk waktu yang lama menimbulkan tekanan emosional. Selain itu, kebijakan ini juga memengaruhi stabilitas ekonomi dunia (Cascella et al., 2023). Pada tahun 2021, kebijakan pembatasan sosial mulai dihentikan, dan berbagai pendekatan baru telah dikembangkan untuk melawan virus SARS-CoV-2.

Teknologi hibridoma ditemukan oleh Kohler dan Milstein pada tahun 1975 sebagai metode untuk memproduksi antibodi monoklonal. Teknik ini menggabungkan sel B penghasil antibodi dengan sel kanker mieloma untuk membentuk sel hibrida immortal (hibridoma), yang mampu memproduksi antibodi secara terus-menerus. Hibridoma dapat dikriopreservasi dalam jangka panjang dan menghasilkan antibodi monoklonal yang sangat spesifik terhadap antigen tertentu (Mitra & Tomar, 2021).

Pemurnian antibodi monoklonal awalnya menggunakan resin Protein A berbasis bead dalam kolom packing-bed, namun metode ini memiliki keterbatasan seperti laju proses yang lambat, kapasitas dinamis rendah pada aliran tinggi, dan biaya resin yang mahal. Untuk mengatasinya, dikembangkan media berbasis membran atau nanofiber yang diimobilisasi dengan Protein A. Struktur nanofiber yang

berpori terbuka memungkinkan aliran konvektif, meningkatkan throughput, mempercepat proses, dan cocok untuk sistem sekali pakai. Meski awalnya kapasitas pengikatannya lebih rendah stabilitas ligan menjadi tantangan, inovasi dalam teknik imobilisasi dan desain nanofiber terus dikembangkan sehingga teknologi ini berpotensi melampaui resin konvensional dalam efisiensi dan transmisi antibodi monoklonal (Brämer et al., 2019).

Salah satu pendekatan untuk melawan COVID-19 adalah penggunaan antibodi monoklonal, yang terus dikembangkan sebagai metode pengobatan dengan potensi besar di masa depan. Namun, terapi ini menghadapi empat tantangan utama, yaitu proses produksi yang kompleks, biaya yang tinggi, profil farmakokinetika yang belum optimal, dan isu terkait keamanan (Cascella et al., 2023). Oleh karena itu, diperlukan alternatif metode produksi antibodi monoklonal yang mampu mengatasi kendala tersebut secara efektif. Berdasarkan keempat tantangan tersebut, penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mengevaluasi dua metode produksi antibodi monoklonal, yaitu teknologi hibridoma dan kromatografi protein A dengan maksud mengoptimalkan produksi dan penggunaan antibodi monoklonal.

METODE

Pencarian artikel untuk penelitian ini dilakukan menggunakan *database PubMed, Scopus, dan ScienceDirect* untuk mengidentifikasi artikel yang relevan mengenai metode produksi antibodi monoklonal. Kata kunci yang digunakan meliputi “COVID-19,” “hibridoma,” “antibodi monoklonal,” dan “kromatografi protein A”. Pemilihan ketiga database yang disebutkan di atas didasarkan pada cakupan literatur biomedisnya yang luas, sehingga memastikan akses ke

penelitian berkualitas tinggi dan terpublikasi secara *peer-review*.

Kriteria inklusi dari artikel yang diikutsertakan adalah membahas mengenai teknik hibridoma atau kromatografi protein A dalam produksi antibodi monoklonal, sementara kriteria eksklusi yang digunakan adalah artikel dipublikasikan mulai dari tahun 2010. Dari pencarian menggunakan kata kunci di atas berhasil didapatkan 97 artikel dari *PubMed*, 30 artikel dari *ScienceDirect*, dan 14 artikel dari *Scopus*. Selanjutnya, setelah menghapus duplikat dan mengeliminasi artikel yang tidak sesuai dengan topik berhasil diperoleh 7 artikel utama untuk dibahas dalam tinjauan literatur ini.

HASIL & PEMBAHASAN

COVID-19, juga dikenal sebagai Novel coronavirus, 2019-nCoV, atau SARS-CoV-2, adalah virus yang pertama kali muncul pada akhir tahun 2019 Kasus awal COVID-19 ditemukan di Wuhan, Tiongkok, dan diduga berasal dari hewan-hewan yang diperdagangkan di pasar lokal (Hao et al., 2022). Berdasarkan penelitian sebelumnya, virus ini diyakini menyebar dari hewan seperti kelelawar, trenggiling, dan reptil (Pagani et al., 2023). Sejak kemunculannya, COVID-19 telah menginfeksi sekitar 775 juta orang di seluruh dunia antara tahun 2020 hingga 2024 (WHO, 2023).

COVID-19 memiliki berbagai gejala yang biasanya muncul 2 hingga 14 hari setelah paparan virus, termasuk demam, batuk, kesulitan bernapas, pusing, nyeri otot, sakit kepala, kehilangan kemampuan mencium dan mengecap, radang tenggorokan, hidung tersumbat, pilek, mual, muntah, serta diare. Pada kasus yang parah, COVID-19 dapat menyebabkan pneumonia, kerusakan organ, hingga kematian. Hingga saat ini, tercatat lebih dari 775 juta kasus COVID-19

dengan sekitar 7 juta diantaranya berakhir pada kematian (WHO, 2023).

Penyebaran COVID-19 yang sangat cepat membuat langkah pencegahan menjadi penting. Upaya pencegahan dapat dilakukan dengan vaksinasi, mencuci tangan secara rutin, memakai masker di tempat umum, dan menghindari menyentuh wajah dengan tangan yang tidak bersih (Cascella et al., 2023). Meskipun begitu, jika upaya pencegahan telah dilakukan dan seseorang tetap terinfeksi, salah satu metode pengobatan yang sedang dikembangkan adalah penggunaan antibodi monoklonal (Jahanshahlu & Rezaei, 2020). Antibodi monoklonal telah muncul sebagai teknik terapi dengan potensi besar dalam penanganan COVID-19, terutama pada pasien yang berisiko mengalami perkembangan penyakit menjadi berat.

Antibodi monoklonal direkayasa untuk menargetkan virus SARS-CoV-2, menurunkan infektivitasnya, serta menghentikan progresi penyakit. Antibodi monoklonal didesain untuk pengobatan COVID-19 terutama pada protein spike SARS-CoV-2 yang bertanggungjawab dalam fasilitasi masuknya virus ke dalam sel host. Dengan cara berikatan dengan protein spike, antibodi monoklonal dapat mencegah ikatan virus sekaligus kemampuannya untuk menginfeksi manusia. Saat ini antibodi monoklonal telah diindikasikan bagi pengobatan pasien dewasa penderita COVID-19 derajat sedang hingga berat dan pasien anak dengan risiko tinggi progresi COVID-19 menjadi berat. Pemberian antibodi monoklonal idealnya dalam 10 hari setelah muncul gejala untuk memaksimalkan efikasi terapi (Cascella et al., 2023; Jahanshahlu & Rezaei, 2020).

Studi sebelumnya telah melaporkan bahwa antibodi monoklonal memiliki kemampuan dalam menurunkan viral load, menurunkan risiko

perawatan di rumah sakit, dan meningkatkan prognosis pada pasien risiko tinggi. Walaupun demikian, efektivitasnya bisa saja dipengaruhi oleh munculnya varian SARS-CoV-2 baru, yang memiliki kemungkinan perbedaan struktur protein spike sehingga menurunkan afinitas ikatannya dengan antibodi monoklonal. Evaluasi dan pengawasan secara berkelanjutan dibutuhkan untuk memastikan efikasi dari terapi antibodi monoklonal. (Cascella et al., 2023) Saat ini, terdapat dua teknik utama dalam produksi antibodi monoklonal, yaitu teknologi hibridoma dan metode kromatografi berbasis protein A dengan kolom nanofiber (Liu et al., 2010; Mitra and Tomar, 2021).

Antibodi monoklonal pertama kali ditemukan oleh Georges Köhler dan César Milstein pada tahun 1975 melalui teknologi hibridoma, yaitu dengan menggabungkan sel B dengan sel mieloma untuk membentuk sel hibrid yang mampu memproduksi antibodi dengan spesifisitas tinggi. Di samping itu, generasi pertama dari antibodi monoklonal dibuat dari hewan pengerat, sehingga memiliki efek imunogenik terhadap manusia. Pada tahun 1984, terjadi perkembangan pesat dalam teknologi produksi antibodi monoklonal di mana ditemukan teknologi DNA rekombinan yang berujung kepada produksi antibodi chimeric. Selama tahun-tahun berikutnya, seiring dengan perkembangan dunia kesehatan, antibodi monoklonal digunakan dalam terapi berbagai penyakit lainnya seperti kanker, penyakit imun, penyakit metabolik, pembuatan vaksin, dan purifikasi hormon (Alejandra et al., 2023)

Teknik hibridoma merupakan metode standar dalam produksi antibodi monoklonal. Teknik ini terdiri dari dua langkah, langkah pertama yaitu imunisasi hewan host dan langkah kedua yaitu fusi antara limfosit B dengan sel

myeloma untuk membentuk hibrida yang memiliki karakteristik dari kedua sel induk. Sel hibridoma yang telah terbentuk kemudian menjalani tahap rekloning dan dilusi untuk mendapatkan kultur sel monoklonal yang stabil dan mensekresikan antibodi monoklonal yang diinginkan. Supernatan dari sel tersebut kemudian diperiksa spesifisitas antigennya menggunakan teknik *enzyme-linked immunosorbent assays* (ELISA). Sel yang sesuai kebutuhan lalu dikultivasi secara massal untuk mendapatkan kultur sel dalam jumlah banyak. Purifikasi dari antibodi selanjutnya dilakukan dengan teknik kromatografi (Holzlöhner and Hanack 2017).

Prinsip dari teknik hibridoma dengan sel manusia untuk produksi antibodi monoklonal adalah metode ini memungkinkan preservasi dari urutan dan pasangan DNA antibodi yang alamiah dari sel B untuk mengekspresikan antibodi monoklonal manusia. Oleh karena itu, dengan metode ini tidak dibutuhkan lagi modifikasi genetik pada urutan DNA. Akan tetapi, walaupun teknik ini memiliki sejumlah kelebihan, efisiensi dari proses isolasi hibridoma yang rendah akibat kendala efisiensi fusi merupakan masalah yang sulit dipecahkan. Saat ini masalah fusi pada hibridoma ditanggulangi dengan metode sitofusi elektrik. Sitofusi elektrik merupakan penerapan teknik fusi membran dengan elektroporasi, yang dapat meningkatkan efisiensi fusi sel. Prinsip dari teknik fusi membran ini adalah konsep elektroporasi. Pemberian medan elektrik intensitas tinggi pada sel menyebabkan permeabilisasi membran yang bersifat transien. Penggunaan sitofusi elektrik meningkatkan efisiensi isolasi hibridoma dengan memperbesar peluang fusi sel berhasil. Metode lainnya seperti sentrifugasi yang diikuti elektroporasi dapat digunakan untuk mencapai fusi sel. Pada prinsipnya, gaya listrik yang cukup harus diberikan pada setiap sel untuk

melampaui muatan negatif di permukaan sel. Kondisi ini meningkatkan peluang terjadinya fusi membran, sehingga efisiensi proses isolasi hibridoma dapat meningkat secara signifikan. (Smith and Crowe Jr., 2015).

Adapun metode-metode dalam teknologi hibridoma seperti :

1). Sitofusi elektrik sebagai metode untuk mengatasi rendahnya efisiensi proses isolasi hibridoma akibat kendala fusi. Prinsip di balik teknik fusi membran ini adalah elektroporasi, di mana pemberian medan listrik berintensitas tinggi pada sel menyebabkan permeabilitas membran sel menjadi transien, sehingga memungkinkan fusi terjadi.

2). Metode lain yang dapat digunakan adalah sentrifugasi yang diikuti elektroporasi, yang juga dapat digunakan untuk fusi sel. Secara prinsip, metode ini memberikan gaya yang cukup pada setiap sel untuk mengatasi muatan negatif di permukaan sel, yang pada akhirnya memicu fusi (Mitra & Tomar, 2021)

Meskipun teknik hibridoma efektif dalam menghasilkan antibodi monoklonal, proses pemurnian antibodi tetap memerlukan metode tambahan. Salah satu metode yang paling banyak digunakan adalah kromatografi. Kromatografi adalah salah satu metode pemisahan yang melibatkan fase gerak dan fase diam. Berdasarkan fase geraknya, kromatografi dapat diklasifikasikan menjadi kromatografi cair-cair, padat-cair, gas-cair, gas-padat, dan supercritical fluid. Prinsip dasar kromatografi terletak pada interaksi antara fase gerak dan fase diam, di mana analit bergerak melalui fase diam dan terpisah berdasarkan sifat fisikokimia kedua fase tersebut (de-la-Peña et al, 2019).

Kromatografi protein A adalah metode yang sering digunakan dalam bioproses untuk produksi antibodi monoklonal. Metode ini menangkap

imunoglobulin G, khususnya subkelas 1, 2, dan 4, dengan elusi menggunakan buffer pH rendah seperti natrium sitrat. Keunggulan metode ini meliputi sensitivitas yang tinggi, deteksi kontaminasi yang cepat, kesederhanaan, dan efisiensi biaya. Namun, perubahan pH yang mendadak atau kondisi pH rendah dapat menyebabkan agregasi antibodi, sehingga memengaruhi kemurnian produk. Tahap kromatografi menyebabkan meningkatnya laju agregasi, sementara aspek lainnya dari proses agregasi tidak dipengaruhi oleh kromatografi. Mekanisme yang mungkin mendukung hal ini adalah perubahan konformasi serta perubahan lapisan hidrasi yang menyelubungi protein, yang dibutuhkan adsorpsi dan desorpsi protein, sehingga mempengaruhi struktur dari IgG. Lapisan hidrasi, yaitu lapisan molekul air yang menyelubungi permukaan protein, berperan penting dalam menjaga stabilitas konformasi antibodi selama proses adsorpsi dan desorpsi pada kromatografi protein A. Gangguan pada lapisan ini dapat memengaruhi struktur antibodi dan meningkatkan risiko terjadinya agregasi. Paparan mendadak terhadap lingkungan yang asam bisa meningkatkan kemungkinan perubahan susunan protein sehingga senyawa kehilangan sebagian hingga seluruh struktur alamiahnya sebelum akhirnya beragregasi (Mazzer et al., 2015).

Sejumlah upaya telah dilakukan untuk meningkatkan stabilitas resin protein A, di antaranya mencegah deamidasi dengan mengganti asparagin dengan threonine. Teknik lainnya seperti polietilenglikol (PEG) juga digunakan untuk meningkatkan stabilitas protein A. Resin protein A yang sudah melalui teknik PEG mengalami peningkatan afinitas dengan antibodi dan penurunan kontaminan. Selain menggunakan kromatografi kolom, sebenarnya teknik lainnya untuk melakukan purifikasi antibodi dengan protein A dapat menggunakan monolith,

membran, dan mikrosfer (de-la-Peña et al, 2019).

Secara umum, teknik hibridoma menghasilkan antibodi monoklonal melalui fusi limfosit B dengan sel myeloma untuk menghasilkan kultur sel yang mensekresikan antibodi tertentu. Sementara itu, teknik kromatografi protein A adalah metode untuk mempurifikasi dan mengisolasi antibodi monoklonal yang diinginkan dari supernatan sel kultur dengan cara membentuk ikatan dengan bagian Fc (*light chain*) dari antibodi melalui ligan protein A (de-la-Peña et al, 2019). Hibridoma merupakan proses upstream yang menghasilkan antibodi, sementara kromatografi protein A adalah proses downstream yang mempurifikasi antibodi seperti pada penelitian Mazzer et al. (2015) menunjukkan bahwa perubahan lapisan hidrasi ini berkontribusi pada peningkatan agregasi antibodi. Jika dibandingkan, teknologi hibridoma menghasilkan antibodi monoklonal yang spesifik terhadap antigen tertentu, tergantung pada kombinasi limfosit B dan sel target, misalnya untuk COVID-19 (Moraes et al., 2021). Di sisi lain, kromatografi protein A menghasilkan antibodi monoklonal dengan selektivitas tinggi, memanfaatkan interaksi kovalen reversibel antara protein dan ligan pada matriks kromatografi. Selain itu, metode kromatografi protein A menawarkan produk yang bebas protease, sehingga lebih murni, stabil, dan efisien karena prosesnya yang sederhana, sehingga menghemat waktu produksi (Liu et al., 2010; Mazzer et al., 2015; Mitra and Tomar 2021).

Kromatografi protein A masih merupakan baku emas dari purifikasi antibodi monoklonal. Upaya untuk meningkatkan performa dan menurunkan biaya dari teknik kromatografi protein A, seperti pengembangan material monolith dan membran untuk meningkatkan efisiensi dari proses tersebut terus dilakukan. Ligan protein

A tidak dapat berikatan dengan semua tipe IgG, sehingga ligan yang berbeda seperti protein L atau kombinasi protein A dengan ligan lainnya sedang dalam tahap pengembangan untuk proses separasi antibodi monoklonal. Alternatif ligan lainnya seperti peptida atau nanobodi dapat menjadi pilihan tapi masih perlu disempurnakan (de-la-Peña et al, 2019).

Saat ini, sebagian besar antibodi monoklonal yang diizinkan untuk menjadi bagian dari terapi adalah versi chimeric dari antibodi hewan pengerat yang diproduksi dengan teknik hibridoma. Seiring berkembangnya teknologi produksi antibodi monoklonal, teknik hibridoma masih merupakan metode yang paling disukai karena sifatnya yang mempertahankan informasi pasangan antibodi yang hilang pada metode lainnya. Pasangan antibodi yang tidak alamiah kadang memicu terjadinya respons imunogenik. Hal ini merupakan alasan utama mengapa teknik hibridoma masih menjadi baku emas (Sakaguchi et al., 2023).

Teknik kromatografi protein A masih menjadi salah satu teknik purifikasi antibodi yang paling umum digunakan. Meskipun protein A dapat membersihkan sebagian besar pengotor seperti protein sel host, metode ini masih belum sempurna sehingga masih perlu dilakukan intervensi tambahan. Salah satu langkah tambahan dalam proses purifikasi antibodi adalah memanipulasi pH dari buffer pencuci yang digunakan saat kromatografi. Studi yang telah dilakukan menunjukkan bahwa penggunaan buffer pencuci dengan pH tinggi lebih efektif dalam membersihkan campuran pengotor pada beragam antibodi. Zat tambahan seperti arginine, urea, dan asam caprylic juga dapat mendukung terwujudnya pembersihan campuran pengotor dengan lebih baik. Saat dikombinasikan dengan teknik pemisahan lainnya seperti presipitasi

asam pada tahap panen kultur sel, kromatografi protein A dengan buffer pencuci yang telah dioptimalisasi mampu mencapai pembersihan protein sel host dan DNA secara sempurna hanya dengan membutuhkan satu kolom. Dibandingkan dengan teknik kromatografi protein A yang hanya menggunakan buffer pencuci fosfat, teknik kromatografi protein A dengan buffer pencuci yang optimal dapat membersihkan hingga dua atau lebih log tambahan dari parovirus (Alejandra et al., 2023; de-la-Peña et al, 2019).

Tabel 1 menyajikan ringkasan karakteristik literatur yang digunakan dalam pembahasan ini, mencakup tujuan penelitian, metode yang diterapkan, hasil utama, dan kesimpulan dari masing-masing studi.

Dalam tabel 2 disajikan data tentang

perbandingan antara teknik hibridoma dan kromatografi Protein A artikel – artikel yang telah dikumpulkan.

Dari penelitian yang telah dilakukan oleh Parray et al., 2020; Mitra & Tomar, 2021; Alejandra et al., 2023 didapat hasil tentang penggunaan teknik hibridoma yang lebih murah untuk tahap produksi sel karena dapat menghasilkan antibodi secara kontinu setelah hibrid terbentuk. Namun, membutuhkan waktu panjang (minggu–bulan) untuk proses fusi sel, seleksi klon, dan ekspansi kultur. Selain itu Kemurnian awal antibodi rendah sehingga membutuhkan tahapan pemurnian tambahan. Dalam segi risiko, risiko kontaminasi dari protein sel inang atau antibodi nonspesifik lebih tinggi.

Untuk penggunaan teknik Kromatografi

Tabel 1. Ringkasan Karakteristik dan Temuan Utama Penelitian Terkait Antibodi Monoklonal

No.	Judul	Tujuan Penelitian	Metode	Hasil Utama	Kesimpulan
1.	<i>Recovery and purification process development for monoclonal antibody production</i> (Liu et al., 2010)	Mengembangkan proses pemrosesan dan pemurnian antibodi monoklonal.	<i>Recovery and purification process development for monoclonal antibody production</i> (Liu et al., 2010)	Mengembangkan proses pemrosesan dan pemurnian antibodi monoklonal.	<i>Recovery and purification process development for monoclonal antibody production</i> (Liu et al., 2010)
2.	<i>Hybridoma technology; advancements, clinical significance, and future aspects</i> (Mitra & Tomar, 2021)	Menjelaskan teknologi hibridoma dalam produksi antibodi monoklonal serta perkembangan dan tantangan masa depan.	Tinjauan literatur dan diskusi perkembangan teknologi.	Antibodi monoklonal memiliki sensitivitas tinggi dan aplikasi luas dalam diagnosis, pencitraan, serta terapi. Tantangan mencakup risiko imunogenisitas dan kebutuhan humanisasi antibodi.	Teknologi hibridoma terus berkembang dengan pengenalan metode mutakhir untuk mengurangi risiko dan meningkatkan efisiensi.
3.	<i>Protein A chromatography increases monoclonal antibody aggregation rate during subsequent low pH virus inactivation hold</i> (Mazzer et al., 2015)	Menyelidiki dampak kondisi berbagai pH terhadap agregasi IgG4 pada teknik kromatografi protein A.	Eksperimen dengan kromatografi protein A dan <i>size exclusion chromatography</i> pada berbagai pH.	Kromatografi Protein A meningkatkan laju agregasi antibodi dibandingkan paparan pH rendah saja, menunjukkan perubahan konformasi yang signifikan pada protein selama proses adsorpsi dan desorpsi.	Penggunaan kromatografi Protein A mempengaruhi stabilitas protein, yang perlu diperhatikan dalam proses bioproses.

4. <i>Protein A chromatography: challenges and progress in the purification of monoclonal antibodies</i> (de-la-Peña et al 2019)	Menjelaskan perkembangan teknologi, hasil, dan dampak dari kromatografi protein A dalam proses purifikasi.	Tinjauan literatur dan diskusi perkembangan teknologi.	Modifikasi protein A dan upaya lainnya telah dilakukan untuk meningkatkan kemampuan purifikasi antibodi.	Kromatografi protein A merupakan proses yang paling efisien dalam purifikasi antibodi monoklonal.
5. <i>Hybridoma technology a versatile method for isolation of monoclonal antibodies, its applicability across species, limitations, advancement and future perspectives</i> (Parray et al., 2020)	Menjelaskan tantangan dan perkembangan terbaru dari teknik hibridoma dalam purifikasi antibodi monoklonal.	Tinjauan literatur dan diskusi perkembangan teknologi.	Teknik hibridoma telah berhasil melampaui batas antar spesies sehingga dapat mengisolasi antibodi monoklonal dengan target manusia dari hewan pengerat.	Teknik hibridoma memiliki kemampuan untuk mempertahankan informasi pasangan alami dari antibodi yang hilang pada metode lainnya, sehingga mengurangi keragaman antibodi.
6. <i>Fiber-based HIC capture loop for coupling of protein A and size exclusion chromatography in a two-dimensional separation of monoclonal antibodies</i> (Wang et al., 2020)	Menyelidiki kemampuan metode HIC capture loop dibandingkan metode standar dalam pemisahan antibodi monoklonal.	Eksperimen menggunakan kromatografi protein A dan <i>size exclusion chromatography</i> .	Metode HIC capture loop lebih unggul dalam hal mengurangi agregasi antibodi monoklonal, resolusi kromatografi yang lebih baik, dan rasio monomer/agregat	Metode HIC capture loop dengan agregasi antibodi monoklonal dan <i>size exclusion chromatography</i> lebih unggul dibandingkan metode standar.
7. <i>Production of monoclonal antibodies for therapeutic purposes: a review</i> (Alejandra et al., 2023)	Menjelaskan berbagai jenis antibodi monoklonal dan cara produksinya.	Tinjauan literatur dan diskusi perkembangan teknologi.	Teknik hibridoma merupakan metode yang paling umum dalam produksi antibodi monoklonal karena dapat menghasilkan produksi terus-menerus dengan biaya lebih rendah, kromatografi protein A adalah teknik purifikasi.	Perkembangan dalam optimisasi produksi antibodi monoklonal terutama terkait imunogenisitas.

Protein A yang telah dilakukan oleh Liu et al., 2010; Ramos-de-la-Peña et al., 2019, didapat hasil sebagai berikut: Meskipun biaya resin Protein A relatif mahal, teknik ini sangat efisien: sekali langkah purifikasi bisa langsung menghasilkan antibodi dengan kemurnian tinggi (>95%). Dari aspek waktu proses lebih singkat (jam–

hari), terutama pada tahap downstream. Untuk sensitivitasnya tinggi terhadap kondisi proses (misalnya pH rendah dapat memicu agregasi, Mazzer et al., 2015), tapi dapat dioptimalkan. Dari segi biaya, jika dihitung per gram antibodi murni, biaya total bisa lebih rendah karena lebih sedikit tahapan pemrosesan dibanding teknik hibridoma.

Tabel 2. Perbandingan Teknik Hibridoma dan Kromatografi Protein A

Aspek	Teknik Hibridoma	Teknik Kromatografi Protein
Biaya	Lebih murah pada tahap produksi sel karena antibodi dapat dihasilkan terus-menerus setelah hibrid terbentuk.	Biaya resin relatif mahal, tetapi biaya total per gram antibodi murni lebih rendah karena tahapan pemrosesan lebih sedikit.
Waktu	Membutuhkan waktu panjang (minggu–bulan) untuk fusi sel, seleksi klon, dan ekspansi kultur.	Waktu proses lebih singkat (jam–hari), terutama pada tahap downstream.
Kemurnia	Antibodi awal berkualitas rendah, perlu tahapan pemurnian tambahan.	Satu langkah purifikasi bisa menghasilkan antibodi dengan kemurnian tinggi (>95%).
Risiko Kontaminasi	Tinggi, dapat berasal dari protein sel inang atau antibodi nonspesifik.	Lebih rendah, meski sensitif terhadap kondisi proses (misalnya pH rendah dapat memicu agregasi, tetapi bisa dioptimalkan).
Keunggulan Utama	Biaya awal produksi lebih rendah.	Lebih efisien, cepat, dan menghasilkan produk lebih murni.

SIMPULAN

Metode kromatografi protein A telah menunjukkan keunggulan dan potensi untuk menjadi metode standar dalam tahap pemurnian antibodi monoklonal. Saat dikombinasikan dengan perkembangan teknologi terbaru, contohnya optimalisasi pH buffer pencuci, kromatografi proteinA dapat menunjukkan peningkatan manfaat yang pesat. Sementara itu, teknik hibridoma masih menjadi pilihan utama dalam proses produksi kultur sel pensekresi antibodi. Namun, penelitian lebih lanjut masih diperlukan untuk mengatasi keterbatasan studi yang ada, khususnya dalam membandingkan efektivitas dan efisiensi metode kromatografi protein A dengan metode hibridoma dalam produksi antibodi monoklonal.

DAFTAR PUSTAKA

Alejandra, W. P., Miriam Irene, J. P., Fabio Antonio, G. S., Patricia, R. G. R., Elizabeth, T. A., Juan Pablo, A. A., & Rebeca, G. V. (2023). Production of monoclonal antibodies for therapeutic purposes: A review. *International Immunopharmacology*, 120, 110376. <https://doi.org/10.1016/J.INTIMP.2023.110376>

Brämer, C., Tünnermann, L., Salcedo, A. G.,

Reif, O. W., Solle, D., Scheper, T., & Beutel, S. (2019). Membrane adsorber for the fast purification of a monoclonal antibody using protein a chromatography. *Membranes*, 9(12). <https://doi.org/10.3390/membranes9120159>

Cascella, M., Rajnik, M., Cuomo, A., Dulebohn, S. C., & Di Napoli, R. (2023). Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>

COVID-19 cases | WHO COVID-19 dashboard. (n.d.). Retrieved February 18, 2025, from <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases?n=c>

COVID-19 deaths | WHO COVID-19 dashboard. (n.d.). Retrieved February 18, 2025, from <https://data.who.int/dashboards/covid19/deaths?n=c>

Hao, Y. J., Wang, Y. L., Wang, M. Y., Zhou, L., Shi, J. Y., Cao, J. M., & Wang, D. P. (2022). The origins of COVID-19 pandemic: A brief overview. *Transboundary and Emerging Diseases*, 69(6), 3181–3197. <https://doi.org/10.1111/TBED.14732>

Holzlohner, P., & Hanack, K. (2017). Generation of Murine Monoclonal Antibodies by

- Hybridoma Technology. *Journal of Visualized Experiments* : JoVE, 2017(119), 54832. <https://doi.org/10.3791/54832>
- Jahanshahlu, L., & Rezaei, N. (2020). Monoclonal antibody as a potential anti-COVID-19. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 129, 110337. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110337>
- Liu, H. F., Ma, J., Winter, C., & Bayer, R. (2010). Recovery and purification process development for monoclonal antibody production. *MAbs*, 2(5), 480–499. <https://doi.org/10.4161/mabs.2.5.12645>
- Mazzer, A. R., Perraud, X., Halley, J., O'Hara, J., & Bracewell, D. G. (2015). Protein A chromatography increases monoclonal antibody aggregation rate during subsequent low pH virus inactivation hold. *Journal of Chromatography A*, 1415, 83–90. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2015.08.068>
- Mitra, S., & Tomar, P. C. (2021). Hybridoma technology; advancements, clinical significance, and future aspects. *Journal of Genetic Engineering and Biotechnology*, 19(1), 159. <https://doi.org/10.1186/s43141-021-00264-6>
- Moraes, J. Z., Hamaguchi, B., Braggion, C., Speciale, E. R., Cesar, F. B. V., Soares, G. de F. da S., Osaki, J. H., Pereira, T. M., & Aguiar, R. B. (2021). Hybridoma technology: is it still useful? *Current Research in Immunology*, 2, 32–40. <https://doi.org/10.1016/j.crimmu.2021.03.002>
- Murphy, L., Markey, K., O'Donnell, C., Moloney, M., & Doody, O. (2021). The impact of the COVID-19 pandemic and its related restrictions on people with pre-existent mental health conditions: A scoping review. *Archives of Psychiatric Nursing*, 35(4), 375–394. <https://doi.org/10.1016/J.APNU.2021.05.002>
- Pagani, I., Ghezzi, S., Alberti, S., Poli, G., & Vicenzi, E. (2023). Origin and evolution of SARS-CoV-2. *The European Physical Journal Plus*, 138(2), 157. <https://doi.org/10.1140/epjp/s13360-023-03719-6>
- Parray, H. A., Shukla, S., Samal, S., Shrivastava, T., Ahmed, S., Sharma, C., & Kumar, R. (2020). Hybridoma technology a versatile method for isolation of monoclonal antibodies, its applicability across species, limitations, advancement and future perspectives. *International Immunopharmacology*, 85, 106639. <https://doi.org/10.1016/J.INTIMP.2020.106639>
- Ramos-de-la-Peña, A. M., González-Valdez, J., & Aguilar, O. (2019). Protein A chromatography: Challenges and progress in the purification of monoclonal antibodies. *Journal of Separation Science*, 42(9), 1816–1827. <https://doi.org/10.1002/JSSC.201800963>
- Sakaguchi, A., Tanaka, Y., Shoji, E., Takeshima, T., Sakamaki, R., Matsuba, T., & Kurihara, Y. (2023). Rapid, simple, and effective strategy to produce monoclonal antibodies targeting protein structures using hybridoma technology. *Journal of Biological Engineering*, 17(1), 1–15. <https://doi.org/10.1186/S13036-023-00345-9/TABLES/3>
- Smith, S. A., & Crowe, Jr., J. E. (2015). Use of Human Hybridoma Technology To Isolate Human Monoclonal Antibodies. *Microbiology Spectrum*, 3(1), AID. <https://doi.org/10.1128/MICROBIOLSPEC.AID-0027-2014>
- Wang, L., Trang, H. K., Desai, J., Dunn, Z. D., Richardson, D. D., & Marcus, R. K. (2020). Fiber-based HIC capture

loop for coupling of protein A and size exclusion chromatography in a two-dimensional separation of monoclonal antibodies. *Analytica Chimica Acta*, 1098, 190–200.<https://doi.org/10.1016/J.ACA.2019.11.023>

Mitra, S., & Tomar, P. C. (2021). Hybridoma technology; advancements, clinical significance, and future aspects. *Journal of Genetic Engineering and Biotechnology*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s43141-021-00264-6>