



9 772686 250000

e-ISSN : 2686-2506

## Perkembangan Teknologi Terkini dalam Mempercepat Produksi Vaksin Covid-19

*Indah Pitaloka Sari<sup>1,\*</sup>, Sriwidodo<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Prograrm Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Jatinangor 45363

<sup>2</sup>Departemen Farmasetika dan Teknologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Jatinangor 45363

\*E-mail: indah17012@mail.unpad.ac.id

(Submit 16/6/2020, Revisi 3/7/2020, Diterima 13/8/2020)

### Abstrak

Pada akhir tahun 2019, terjadi suatu pandemi yang berasal dari Cina tepatnya di kota Wuhan. Pandemi tersebut dikenal dengan Covid-19. Covid-19 disebabkan oleh SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2). Jika dibandingkan dengan SARS pada 2003 dan MERS pada 2012, penyebaran pandemi ini jauh lebih cepat. Hingga saat ini sudah lebih dari 6,2 juta kasus positif yang dilaporkan. Sampai saat ini belum ditemukannya vaksin sebagai agen penekan penyebarannya. Pembuatan vaksin baru pada umumnya membutuhkan waktu yang lama yaitu dapat mencapai 10 tahun. Review ini bertujuan untuk membahas berbagai teknologi pembuatan vaksin dan menunjukkan teknologi yang dapat mempercepat produksi vaksin covid-19. Metode yang digunakan pada review ini adalah studi literatur secara online dengan mengakses beberapa situs jurnal internasional. Semua jenis teknologi pembuatan vaksin memiliki kelebihan dan kekurangan. Ditinjau dari kecepatannya, dapat diambil kesimpulan bahwa vaksin berbasis RNA memiliki kecepatan dalam memperoleh urutan data patogen dan tidak membutuhkan kultur sehingga dapat diproduksi dengan cepat.

**Kata Kunci:** Covid-19, vaksin, teknologi produksi

### Outline

- Pendahuluan
- Metode
- Hasil dan Pembahasan
  - Vaksin
  - Jenis-Jenis Teknologi Pembuatan Vaksin
- Kesimpulan
- Daftar Pustaka

### Pendahuluan

Pada akhir tahun 2019 muncul suatu pandemi yang berasal dari China yang dikenal sebagai Covid-19. Tidak hanya di China, pandemi tersebut menyebar ke seluruh penjuru dunia, termasuk Indonesia. Covid-19 disebabkan oleh Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 atau disingkat SARS-CoV-2 yang menyerang saluran pernafasan<sup>1</sup>.

SARS-CoV-2 merupakan virus RNA rantai positif yang termasuk Betacoronavirus (Beta-CoV). Selain SARS-CoV-2, terdapat beberapa virus lainnya yang termasuk ke dalam Betacoronavirus yaitu SARS-CoV dan MERS-CoV. Ketiganya merupakan zoonosis yang berkaitan dengan saluran pernafasan. SARS-CoV-2 tersusun dari 29.700 nukleotida dan memiliki kemiripan sekitar 79,5% dengan SARS-CoV. SARS-CoV-2 memiliki ORF1ab pada ujung 5' genomnya yang mengkode 15-16 protein. Sedangkan ujung 3' nya mengkode 4 protein struktural utama, yaitu protein S (spike), N (nukleokapsid), M (membran), dan E (envelope)<sup>2</sup>. Glikosilasi protein S pada SARS-CoV-2 berperan sebagai penginduksi utama sistem imun sel inang. Protein S akan berikatan dengan reseptor angiotensin converting enzym 2 (ACE 2) pada sel inang yang secara signifikan menginisiasi proses infeksi<sup>3,4</sup>.

WHO telah menetapkan Covid-19 sebagai darurat kesehatan global<sup>5</sup>. Melihat situasi seperti ini, salah satu cara yang sangat memungkinkan untuk mencegah semakin luasnya penyebaran pandemi ini adalah dengan pengembangan pembuatan vaksin<sup>6</sup>. Vaksin tidak hanya memberikan perlindungan bagi orang-orang yang divaksinasi, tetapi juga bagi masyarakat luas dengan mengurangi penyebaran penyakit dalam suatu populasi. Virus SARS-CoV-2 menyebar dari manusia ke manusia. Menariknya, rantai penularan dari manusia ke manusia ini dapat terputus, bahkan jika tidak ada kekebalan 100%, hal tersebut disebut sebagai "herd immunity" atau "community protection", yang merupakan manfaat penting dari vaksinasi<sup>7</sup>. Meskipun vaksin untuk SARS dan MERS belum ditemukan, tidak menutup kemungkinan untuk ditemukannya vaksin covid-19.

Pengembangan vaksin yang aman dan efektif untuk mengendalikan pandemi ini sangat penting karena diharapkan dapat menghambat penyebarannya dan mencegah terulangnya kembali di masa depan<sup>6</sup>. Selain itu, karena pandemi ini menyebar kian cepat, maka diperlukan vaksin yang dapat diproduksi dalam waktu yang cukup singkat, karena pada umumnya pembuatan vaksin memerlukan waktu bertahun-tahun. Platform teknologi untuk memproduksi vaksin berpotensi untuk mengurangi waktu dan biaya yang diperlukan untuk mengembangkan vaksin baru sampai pada tingkat keamanan dan imunogenisitas yang telah ditetapkan. Dikarenakan belum adanya penelusuran pustaka lebih lanjut mengenai teknologi pembuatan kandidat vaksin covid-19 yang berpotensi untuk cepat diproduksi, aman dan efektif untuk digunakan, padahal hal tersebut dapat digunakan sebagai referensi untuk beberapa perusahaan atau institusi untuk menciptakan terobosan baru vaksin covid-19, sehingga review kali ini akan menjelaskan mengenai hal tersebut.

## **Metode**

Metode yang digunakan pada artikel review ini adalah studi literatur yang berasal dari beberapa sumber artikel internasional dengan kata kunci "covid-19", "vaccine", "technology", "production", "inactive vaccine", "attenuated vaccine", "viral vector vaccine", "subunit vaccine", "DNA based vaccine", dan "RNA based vaccine". Penelusuran artikel-artikel ini dilakukan secara online dan diakses di Google Scholar, Scencedirect, dan Pubmed. Artikel yang didapat yaitu sebanyak 444 artikel, namun hanya 48 artikel yang memenuhi kriteria inklusi.

Artikel yang memenuhi kriteria inklusi yaitu artikel yang memiliki pembahasan mengenai kata kunci yang dimaksud dan dipublikasikan pada tahun 2008-2020. Selain didapatkan dari artikel internasional, beberapa sumber diperoleh dari 3 website resmi yaitu WHO, FDA, dan Polio Global Eradication Initiative.

## **Hasil dan Pembahasan**

### **Vaksin**

Vaksin merupakan agen biologis yang memiliki respons imun terhadap antigen spesifik yang berasal dari patogen penyebab penyakit menular. Edward Jenner mengembangkan vaksin pertama pada 1796 yaitu menggunakan cacar sapi untuk diinokulasi terhadap cacar. Hal tersebut pada akhirnya menjadi suatu agen pemberantas cacar secara global, yang secara resmi dinyatakan pada tahun 1980. Sejak itu, vaksin telah membantu menekan penyebaran beberapa penyakit menular termasuk polio<sup>8</sup>. Vaksin merupakan sesuatu yang dianggap sebagai salah satu kemenangan terbesar dalam sejarah kedokteran. Hingga hari ini, seluruh manusia hidup dalam periode pengembangan vaksin yang paling sukses<sup>9</sup>. Vaksin sudah banyak digunakan untuk mencegah berbagai macam penyakit. Hal tersebut tidak menutup kemungkinan vaksin dapat digunakan untuk mencegah penyebaran covid-19, penyakit yang sekarang sedang melanda dunia<sup>1</sup>.

Target untuk vaksin covid-19 secara umum adalah protein S. Biasanya dalam proses produksi mengikutsertakan dua langkah penting yang diperlukan sebelum vaksin dibawa ke uji klinik. Pertama, vaksin diuji dalam model hewan yang tepat untuk melihat apakah itu protektif. Namun, model hewan untuk SARS-CoV-2 mungkin sulit untuk dikembangkan. Virus ini tidak tumbuh pada tikus tipe liar dan hanya menyebabkan penyakit ringan pada hewan transgenik yang mengekspresikan ACE2 manusia<sup>10</sup>.

Pengembangan vaksin untuk penggunaan manusia dapat menghabiskan waktu bertahun-tahun, terutama ketika digunakannya teknologi baru yang belum pernah diujikan secara ekstensif untuk keamanan atau ditingkatkan untuk produksi massal<sup>10</sup>. Sejauh ini sudah banyak institusi atau perusahaan yang sedang mengembangkan vaksin untuk covid-19, namun belum ada kepastian sampai kapan vaksinnnya dapat digunakan oleh manusia. Terdapat beberapa vaksin yang sudah masuk ke dalam tahap klinik (Tabel 1).

Meskipun banyak perusahaan telah mengumumkan bahwa vaksin COVID - 19 akan segera siap, hal ini akan sangat sulit dilakukan dalam kenyataannya[12]. Alasan utamanya adalah bahwa sebelum dipasarkan, vaksin harus aman, baik dalam jangka pendek maupun jangka panjang. Hal tersebut sangat penting karena dalam sejarah produksi vaksin, terdapat beberapa situasi kontaminasi dengan virus lain, untungnya tanpa konsekuensi besar[9]. Alasan kedua adalah bahwa vaksin tidak hanya harus aman, tetapi juga efektif. Beberapa teknologi yang digunakan dalam pembuatan vaksin sangat baru sehingga memerlukan pengujian yang lebih hati-hati.

Tidak hanya kemampuan perusahaan untuk mengembangkan teknologi, tetapi juga kapasitas produksi skala besar sehingga dapat diakses dengan cepat secara global. Penggunaan teknologi tersebut diharapkan berpotensi lebih mampu menanggapi permintaan global dalam pandemi dengan proses produksi yang lebih cepat dan kapasitas lonjakan yang jauh meningkat<sup>13</sup>.

Tabel 1. 10 Kandidat Vaksin Covid-19 Yang Sudah Memasuki Uji Klinik Per 2 Juni 2020<sup>11</sup>.

Teknologi	Tipe Kandidat vaksin	Pengembang	Uji tahap klinik kandidat vaksin saat ini
Vaksin berbasis vektor virus yang tidak bereplikasi	ChAdOx1-S	Oxford University/ AstraZeneca	Fase 2b/3 Fase 1/2
Vaksin berbasis vektor virus yang tidak bereplikasi	Adenovirus Type 5 Vector	CanSino Biological Inc./Institut Bioteknologi Beijing	Fase 2 Fase 1
Vaksin berbasis RNA	mRNA yang dienkapsulasi LNP	Moderna/NIAID	Fase 1-2
Vaksin inaktif	Inaktif	Sinopharm/Institut Produk Biologi Wuhan	Fase 1-2
Vaksin inaktif	Inaktif	Sinopharm/ Institut Produk Biologi Wuhan	Fase 1/2
Vaksin inaktif	Inaktif + tawas	Sinovac	Fase 1/2
Vaksin subunit protein	Nanopartikel rekombinan Full length glikoprotein SARS CoV-2 dengan Matrix M Adjuvant	Novavax	Fase 1/2
Vaksin berbasis RNA	3 LNP-mRNAs	BioNTech/Fosun Pharma/Pfizer	Fase 1/2
Vaksin inaktif	Inaktif	Institute of Medical Biology, Chinese Academy of Medical Sciences	Fase 1
Vaksin berbasis DNA	Vaksin DNA plasmid dengan elektroporasi	Inovio Pharmaceuticals	Fase 1

Karena sampai saat ini belum ada vaksin anti-SARS-COV-2 yang tersedia secara komersial untuk platform yang diusulkan, lini produksi yang sama sekali baru dan mampu menghasilkan miliaran dosis dalam beberapa bulan harus dipertimbangkan. Jika dilihat dari kecepatannya produksinya, vaksin DNA dan RNA memungkinkan untuk diproduksi secara cepat. Pembuatan vaksin tersebut didasarkan pada prinsip penyisipan asam nukleat ini dalam beberapa sel yang divaksinasi, memaksanya untuk membuat protein virus imunogenik. Meskipun beberapa data terbaru tampak menggembirakan, konsep-konsep ini memiliki efisiensi yang masih dipertanyakan jika digunakan pada manusia. Vaksin dengan teknologi vektor non-replikasi sebenarnya adalah virus umum (seperti Adenovirus) yang dimodifikasi secara genetik untuk menunjukkan protein SARS-CoV pada permukaan luar. Tetapi banyak manusia telah bertemu virus tersebut sehingga sudah memiliki kekebalan dan dapat menetralsirkannya sebelum vektor virus tersebut melakukan pekerjaan mereka. Kemudian untuk virus yang dilemahkan akan menjadi varian dari SARS-CoV-2 yang dibuat lebih sedikit atau tidak sama sekali patogen oleh rekayasa genetika. Diantaranya adalah yang paling imunogenik, tetapi ada risiko akan menjadi patogen setelah mutasi. Yang terakhir adalah virus yang inaktif, fragmen virus, dan peptida sintesis semuanya imunogenik yang relatif lemah<sup>14</sup>.

## **Jenis Teknologi Pembuatan Vaksin**

### **Vaksin Inaktif**

Vaksin inaktif digunakan selama lebih dari seabad untuk mendorong perlindungan terhadap patogen virus. Vaksin inaktif mengandung seluruh atau sebagian kecil dari bakteri atau virus yang telah terbunuh. Vaksin inaktif merupakan satu dari tiga vaksin yang berlisensi saat ini<sup>15</sup>. Teknologi inaktif dapat bervariasi berdasarkan strain virus, namun sebagian besar proses pembuatannya menggunakan formaldehid, beta-propiolactone (BPL) atau iradiasi ultraviolet<sup>16</sup>. Selain disesuaikan dengan strain virus, prosedur pembuatan vaksin menggunakan teknologi ini memerlukan fokus untuk beberapa elemen penunjangnya, seperti waktu, suhu inkubasi, buffer, konsentrasi reagen yang digunakan untuk menghasilkan produk yang fungsional<sup>17</sup>.

Salah satu vaksin yang menggunakan pendekatan teknologi ini adalah vaksin influenza. Secara komersial produk vaksin tersebut dihasilkan dari virus influenza hidup yang ditumbuhkan di telur ayam berembrio<sup>17</sup>. Selain itu, teknologi ini telah berhasil dikembangkan untuk flaviviruses lain seperti Virus demam kuning dan virus penyakit radang otak atau Japanese encephalitis<sup>18,19</sup>. Teknologi ini juga telah digunakan dalam pengembangan vaksin inaktif untuk SARS-CoV. Beberapa kelompok mengevaluasi vaksin inaktif untuk SARS-CoV dan hasilnya menunjukkan bahwa semua vaksin menginduksi serum antibodi penawar dan pengurangan yang signifikan SARS-CoV[20]. Meskipun teknologi ini mengarah pada keberhasilan pengembangan vaksin, teknologi ini memiliki kekurangan. Terdapat penelitian yang mengonfirmasi bahwa terjadinya kerusakan hemagglutinin substansial yang diakibatkan oleh formaldehid, BPL, atau iradiasi UV<sup>21,22</sup>. Oleh karena itu disarankan untuk melakukan uji in vitro untuk memeriksa apakah serum imun yang diinduksi oleh vaksin inaktif akan memediasi ADE (Antibody-dependent Enhancement) dalam beberapa sel<sup>23</sup>. Selain itu, penggunaan vaksin ini juga membutuhkan dosis berulang dan/atau dosis pendorong.

Adjuvan seperti garam aluminium sering ditambahkan ke vaksin ini. Adjuvan adalah zat yang membantu memperkuat dan memperpanjang respons kekebalan terhadap vaksin. Akibatnya, reaksi lokal umum (seperti sakit pada lengan) mungkin lebih sering terjadi.

### Vaksin yang dilemahkan

Sebagian besar vaksin telah dikembangkan untuk meningkatkan respons antibodi penawar anti-S, salah satunya adalah vaksin virus hidup yang dilemahkan<sup>24</sup>. Vaksin yang dilemahkan termasuk ke dalam vaksin yang berlisensi saat ini, selain vaksin inaktif<sup>15</sup>. Vaksin yang dilemahkan secara langsung sangat efektif dalam memberikan perlindungan terhadap penyakit dan menghentikan penyebaran epidemi virus patogen. Salah satu contoh paling sukses, vaksin anti polio Sabin, telah digunakan untuk memberantas poliomyelitis<sup>25</sup>. Selain itu, teknologi vaksin yang dilemahkan telah diaplikasikan dalam pembuatan vaksin influenza, yaitu dengan memanfaatkan telur ayam berembrio yang dimurnikan dengan ultrasonografi gradient sukrosa. Teknologi ini sudah dikembangkan dengan baik, namun jika digunakan untuk virus jenis lain, maka harus ada pembaruan. Pembaruan tersebut beresiko mengubah komposisi produk vaksin<sup>26</sup>. Rekayasa teknologi ini juga telah digunakan dalam pengembangan genetika arah-balik untuk virus corona termasuk SARS-CoV dan MERS-CoV. Dengan metodologi ini akan terjadi penghapusan protein amplop. Virus-virus ini telah terbukti dapat menginduksi respon imun berbasis humoral dan seluler pada hamster dan tikus<sup>27</sup>. Dibalik kesuksesan dari teknologi ini, Penggunaan vaksin yang dilemahkan mempunyai beberapa resiko seperti terjadinya kembali virulensi dan cedera jaringan yang memicu terjadinya perkembangan infeksi sekunder yang lebih parah<sup>28</sup>.

### Vaksin Subunit

Vaksin subunit mencakup satu atau lebih antigen (RBD, S1, dan S2) dengan imunogenisitas kuat yang mampu menstimulasi sistem imun inang secara efisien. Secara umum, jenis vaksin ini lebih aman dan lebih mudah untuk diproduksi, tetapi seringkali membutuhkan penambahan bahan pembantu untuk memperoleh respon imun protektif yang kuat. Sejauh ini, beberapa lembaga telah memprakarsai program vaksin subunit SARS-CoV-2, dan hampir semuanya menggunakan protein S sebagai antigen<sup>1</sup>. Dilaporkan bahwa vaksin subunit protein virus S untuk SARS-CoV menghasilkan titer antibodi netralisasi yang lebih tinggi dan perlindungan yang lebih lengkap daripada vaksin SARS-CoV yang dilemahkan, protein S panjang penuh, dan vaksin protein S berbasis DNA. Tidak mengherankan, sekitar setengah dari paten berfokus pada vaksin protein yang terdiri dari vaksin subunit protein S dan vaksin yang secara khusus menargetkan domain pengikatan reseptor (RBD) dari subunit S1 protein S virus. Secara umum, protein S adalah situs target yang disukai dalam pengembangan vaksin SARS/MERS, dan strategi yang sama dapat berpotensi dalam mengembangkan vaksin SARS-CoV-2<sup>6</sup>.

### Vaksin berbasis vektor virus

Vektor virus dianggap sebagai teknologi potensial untuk terapi gen dan vaksin<sup>29</sup>.

Terapi gen pada penyakit genetik bertujuan untuk mengganti gen yang hilang atau rusak secara permanen dan hanya dapat dicapai jika sistem kekebalan menoleransi pembawa dan produk transgenik. Sedangkan tujuan vaksin adalah untuk mengekspresikan suatu antigen yang memunculkan kekebalan adaptif yang kuat secara sementara terhadap antigen dengan dukungan dari respons inflamasi yang disebabkan oleh pembawa<sup>30</sup>. Vaksin berbasis vektor virus memberikan ekspresi protein tingkat tinggi dan stabilitas jangka panjang, dan memicu respon imun yang kuat. Vaksin berbasis vektor ini salah satu vaksin yang berlisensi<sup>12</sup>. Konsep vaksin vektor virus berbeda dengan vaksin subunit, karena vaksin vektor membantu mencegah penyakit menular dengan menimbulkan respons humoral. Teknologi ini dikembangkan untuk pembuatan vaksin ChAd3 untuk Ebola dan ChAdOx1 untuk MERS, yang sekarang sedang memasuki tahap uji klinik<sup>31</sup>.

Secara umum, kelebihan vektor virus adalah transduksi gen efisiensi tinggi, pengiriman gen yang sangat spesifik ke sel target, dan induksi respons imun yang kuat. Terlepas dari keuntungannya, tidak menutup kemungkinan untuk vektor virus menyebabkan masalah. Dalam beberapa vektor, ekspresi stabil dari gen dicapai melalui mekanisme integrasi virus. Integrasi ke dalam genom inang dapat menyebabkan kanker. Hambatan lain untuk penggunaan klinik vektor virus adalah adanya kekebalan terhadap vektor yang sudah ada sebelumnya. Hal tersebut disebabkan oleh paparan virus sebelumnya dan produksi antibodi penawar yang mengurangi kemanjuran vaksin. Dalam kebanyakan kasus, virus direayasa secara genetika untuk mengurangi atau menghilangkan patogenitas<sup>29</sup>. Tipe vaksin ini dibagi menjadi dua, yaitu replikasi vektor dan non-replikasi vektor. Virus yang sudah digunakan dalam perkembangan vaksin ini adalah adenovirus yang telah dikembangkan dan diujikan sebagai vaksin untuk penyakit HIV, malaria, dan kanker<sup>32-34</sup>. Selain adenovirus, beberapa virus lain yang sudah digunakan dalam perkembangan pembuatan vaksin diantaranya adalah alphavirus, herpes virus, poxvirus, vesicular stomatitis virus, dan vaccinia virus<sup>35</sup>.

### Vaksin berbasis DNA

Vaksin DNA merupakan teknologi yang berkembang pesat dan menawarkan pendekatan baru untuk mencegah beberapa penyakit baik yang berasal dari bakteri ataupun virus<sup>36,37</sup>. Teknologi ini melibatkan pengenalan asam nukleat ke dalam sel inang yang kemudian mengarahkan sintesis polipeptida yang dikodekan dan menstimulasi respon imun<sup>38</sup>. Vaksin DNA telah dievaluasi secara luas dalam banyak model hewan penyakit menular dan tidak menular dengan keberhasilan yang umumnya baik dalam memunculkan tanggapan poten terhadap antigen yang disandikan, yang telah berkisar dari epitop sel T atau B diskrit hingga kompleks poliprotein besar. Pada umumnya vaksin tersebut berbasis DNA plasmid<sup>39</sup>. Pada manusia, bukti konsep untuk induksi respon antibodi dan sel T telah ditunjukkan untuk berbagai indikasi dalam beberapa uji klinik. Namun, respons imun yang ditunjukkan lebih rendah dibandingkan dengan penggunaan vaksin konvensional seperti vaksin inaktif dan vaksin virus yang dilemahkan. Alasan kekurangan vaksin DNA ini tidak jelas, tetapi kemungkinan disebabkan karena pengiriman DNA yang tidak efisien ke dalam sel manusia dan stimulasi sistem imun manusia yang tidak memadai.

Untuk mengatasi keterbatasan ini, berbagai teknologi telah dievaluasi dan pendekatan saat ini yang paling menjanjikan yaitu dengan melibatkan elektroporasi atau alat pengiriman injector untuk memfasilitasi masuknya DNA kedalam sel dan stimulasi sistem kekebalan melalui penggunaan adjuvant genetik (yaitu, ekspresi in situ molekul aktif secara imunologis yang dikodekan oleh Vaksin DNA)<sup>40</sup>.

Teknologi ini berpotensi lebih terjangkau untuk diproduksi dibandingkan vaksin protein rekombinan. Selain itu, jauh lebih mudah untuk diangkut dan digunakan, terutama di negara-negara berkembang. Vaksin ini menunjukkan beberapa keuntungan dibandingkan dengan vaksin yang menggunakan cara konvensional. Waktu yang diperlukan untuk membuat vaksin dengan cara konvensional dapat terbilang cukup lama karena membutuhkan penelitian bertahun-tahun dan beberapa mikroorganisme yang sulit untuk dibudidayakan atau dilemahkan sehingga dapat menimbulkan respon imun yang tidak diinginkan<sup>38</sup>. Vaksin berbasis DNA dapat dihasilkan dengan cepat berdasarkan urutan virus, sehingga memungkinkan untuk cepat sampai ke pengujian klinik<sup>41,42</sup>. Keuntungan lainnya adalah respon imun terhadap vaksin dapat diarahkan untuk memperoleh respon imun humoral atau seluler atau keduanya tanpa memerlukan vektor hidup atau teknik produksi biokimia yang kompleks<sup>38</sup>. Namun terdapat kekurangan dari teknologi ini, yaitu waktu yang diperlukan untuk menyetujui vaksin DNA untuk manusia relatif panjang, karena formulasi berbasis gen memerlukan evaluasi keamanan yang lebih besar daripada vaksin konvensional. Namun saat ini vaksin DNA manusia masih dievaluasi dalam uji klinik fase 1<sup>43</sup>.

### Vaksin berbasis RNA

Vaksin berbasis asam nukleat telah lama dijanjikan sebagai vaksin yang dapat diproduksi dengan cepat sebagai respons terhadap keadaan darurat kesehatan masyarakat, aman, dan memperoleh respons imun protektif. Namun sejauh ini, masih belum ada vaksin berbasis asam nukleat yang berlisensi untuk digunakan oleh manusia<sup>44</sup>. Untuk mengatasi kesenjangan waktu antara munculnya patogen dan lisensi vaksin, maka diperlukan teknologi vaksin baru. Salah satu kandidatnya adalah vaksin RNA. Vaksin berbasis RNA merupakan salah satu teknologi vaksin berbasis asam nukleat yang sedang dikembangkan untuk covid-19. Vaksin berbasis RNA merupakan kandidat yang menjanjikan karena kecepatannya dalam memperoleh urutan data patogen sehingga dapat diproduksi dengan cepat dan aman. Selain itu, teknologi ini mungkin lebih sedikit memerlukan uji pengaturan daripada virus yang dilemahkan atau dimatikan, karena asam nukleat adalah produk basa yang tidak berubah, apapun patogennya<sup>45</sup>. Vaksin antivirus berbasis mRNA juga meminimalkan potensi risiko infeksi dan mutagenesis yang disebabkan insersi karena degradasi alami mRNA dalam lingkungan mikro seluler<sup>46</sup>. Khasiat imunogen yang tinggi karena modifikasi struktural mRNA yang direkayasa meningkatkan stabilitas dan kemanjuran penerjemahannya. Vaksin ini berpotensi tinggi dapat menghasilkan imunoglobulin penetral antivirus yang kuat dengan hanya satu atau dua imunisasi dosis rendah<sup>42</sup> dapat menginduksi respon imun yang kuat dengan mengaktifkan sel T CD8+ dan CD4+[47]. Terakhir adalah rekayasa produksi mRNA memfasilitasi produksi besar-besaran dosis vaksin yang diperlukan untuk mengobati populasi massal<sup>48</sup>. Semua faktor ini membuat vaksin mRNA lebih cocok untuk respons cepat terhadap pandemi COVID-19 yang baru muncul<sup>46</sup>.

Vaksin berbasis RNA lebih menguntungkan dibandingkan vaksin berbasis DNA karena antigen dapat segera diterjemahkan dari vaksin RNA setelah antigen tersebut memasuki sitoplasma. Hal tersebut meningkatkan efisiensi transfeksi sehingga perlu adanya efek pada imunogenisitas<sup>45</sup>.

Tersedia dua platform vaksin RNA, yaitu mRNA sintesis dan sa-RNA. Molekul mRNA sintesis hanya mengkode antigen diminatinya. Modifikasi molekul mRNA sintetis itu sendiri dapat bermanfaat untuk imunogenisitas dan ekspresi antigen. Vaksin yang didasarkan pada mRNA dapat menawarkan solusi sebagai bahan yang sesuai dengan urutan sehingga dapat memungkinkan respon cepat terhadap munculnya strain mikroba pandemi. Sedangkan sa-RNA berasal dari virus dan mengkode antigen yang diminatinya dan protein yang memungkinkan replikasi vaksin RNA. Kedua platform telah terbukti menginduksi respon imun<sup>49</sup>.

Vaksin berbasis RNA menggunakan mRNA yang setelah memasuki sel akan diterjemahkan ke molekul antigenik yang dapat menstimulasi sistem kekebalan tubuh. Proses ini telah digunakan secara efektif terhadap beberapa kanker. Tidak hanya kanker, penggunaan teknologi vaksin ini mempunyai kemampuan untuk memperoleh porses kekebalan tubuh yang kuat terhadap penyakit menular, seperti covid-19. Produksi vaksin berbasis RNA lebih cepat dan murah daripada vaksin tradisional. Hal tersebut dapat menjadi keuntungan utama dalam situasi pandemi seperti sekarang. Uji klinik vaksin berbasis RNA untuk covid-19 saat ini sedang berlangsung<sup>50,51</sup>.

## **Kesimpulan**

Covid-19 hingga saat ini masih terus berkembang penyebarannya. Meskipun belum ada vaksin yang siap digunakan, namun sudah banyak negara dan lembaga litbang yang telah mencoba dan mengumumkan program atau teknologi pengembangan vaksin mereka untuk melawan covid-19, diantaranya adalah vaksin yang dilemahkan, inaktif, subunit, vektor virus (replikasi dan non-replikasi), dan asam nukleat (DNA dan RNA), dimana hampir sebagian besar merupakan vaksin baru. Pada umumnya pengembangan vaksin baru dapat memakan waktu 10-20 tahun, dan tingkat keberhasilannya kurang dari 10%.

Jika dilihat dari kecepatannya, vaksin berbasis RNA merupakan teknologi yang dapat dikembangkan dalam waktu yang cukup cepat dan dibuat untuk melawan berbagai penyakit, termasuk Covid-19, serta menunjukkan kemungkinan respon yang cepat terhadap wabah penyakit. Vaksin ini dapat dikembangkan dengan cepat karena tidak memerlukan kultur atau fermentasi, sehingga sebagai gantinya hanya menggunakan sintesis. Selain lebih cepat, vaksin ini lebih murah dan lebih aman bagi penggunaannya karena tidak diproduksi menggunakan elemen infeksius. Meskipun vaksin ini sudah masuk ke dalam tahap uji klinik fase 2 untuk penanganan covid-19, vaksin ini belum mengantongi lisensi sehingga belum bisa dipasarkan.

## Daftar Pustaka

1. Zhang J, Zeng H, Gu J, Li H, Zheng L, Zou Q. Progress and prospects on vaccine development against sars-cov-2. *Vaccines*. 2020;8(2):1–12. <https://doi.org/10.3390/vaccines802015>
2. Phan T. Novel coronavirus: From discovery to clinical diagnostics. *Infect Genet Evol*. 2020;79:104211. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104211>
3. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science (80- )*. 2020;367(6483):1260–3. <https://doi.org/10.1126/science.aax0902>
4. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-280.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
5. Pang J, Wang MX, Ang IYH, Tan SHX, Lewis RF, Chen JI-P, et al. Potential Rapid Diagnostics, Vaccine and Therapeutics for 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV): A Systematic Review. *J Clin Med*. 2020;9(3):623. <https://doi.org/10.3390/jcm9030623>
6. Liu C, Zhou Q, Li Y, Garner L V., Watkins SP, Carter LJ, et al. Research and Development on Therapeutic Agents and Vaccines for COVID-19 and Related Human Coronavirus Diseases. *ACS Cent Sci*. 2020;6(3):315–31. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.0c00272>
7. Orensteina WA, Ahmedb R. Simply put: Vaccination saves lives. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(16):4031–3. <https://doi.org/10.1073/pnas.1704507114>
8. Czochor J, Turchick A. Introduction. *Yale J Biol Med*. 2014;87(4):401–2.
9. Lee HJ, Choi JH. Tetanus–diphtheria–acellular pertussis vaccination for adults: An update. *Clin Exp Vaccine Res*. 2017;6(1):22–30. <https://doi.org/10.7774/cevr.2017.6.1.22>
10. Amanat F, Krammer F. SARS-CoV-2 Vaccines: Status Report. *Immunity*. 2020;52(4):583–9. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.03.007>
11. WHO. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines [Internet]. [cited 2020 Jun 2]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
12. Thanh Le T, Andreadakis Z, Kumar A, Gómez Román R, Tollefsen S, Saville M, et al. The COVID-19 vaccine development landscape. *Nat Rev Drug Discov*. 2020;19(5):305–6. <https://doi.org/10.1038/d41573-020-00073-5>

13. Boxberger et al. 2008. 基因的改变 NIH Public Access. *Bone*. 2008;23(1):1–7. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.371>
14. Calina D, Docea AO, Petrakis D, Egorov AM, Ishmukhametov AA, Gabibov AG, et al. Towards effective COVID-19 vaccines: Updates, perspectives and challenges (Review). *Int J Mol Med*. 2020;(May). <https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4596>
15. Abramo JM, Reynolds A, Crisp GT, Weurlander M, Söderberg M, Scheja M, et al. Individuality in music performance. *Assess Eval High Educ*. 2012;37(October):435. <https://doi.org/10.1007/82>
16. Food and Drug Administration. Vaccines Liscenced for Use in the United State [Internet]. [cited 2020 May 27]. Available from: <https://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/vaccines/approvedproducts/>
17. Herrera-Rodriguez J, Signorazzi A, Holtrop M, de Vries-Idema J, Huckriede A. Inactivated or damaged? Comparing the effect of inactivation methods on influenza virions to optimize vaccine production. *Vaccine*. 2019;37(12):1630–7. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.01.086>
18. Halstead SB, Thomas SJ. New Japanese encephalitis vaccines: Alternatives to production in mouse brain. *Expert Rev Vaccines*. 2011;10(3):355–64. <https://doi.org/10.1586/erv.11.7>
19. Jarmer J, Zlatkovic J, Tsouchnikas G, Vratskikh O, Strauss J, Aberle JH, et al. Variation of the Specificity of the Human Antibody Responses after Tick-Borne Encephalitis Virus Infection and Vaccination. *J Virol*. 2014;88(23):13845–57. <https://doi.org/10.1128/jvi.02086-14>
20. Tseng C Te, Sbrana E, Iwata-Yoshikawa N, Newman PC, Garron T, Atmar RL, et al. Immunization with SARS coronavirus vaccines leads to pulmonary immunopathology on challenge with the SARS virus. *PLoS One*. 2012;7(4). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035421>
21. Furuya Y, Regner M, Lobigs M, Koskinen A, Müllbacher A, Alsharifi M. Effect of inactivation method on the cross-protective immunity induced by whole “killed” influenza A viruses and commercial vaccine preparations. *J Gen Virol*. 2010;91(6):1450–60. <https://doi.org/10.1099/vir.0.018168-0>
22. Jonges M, Liu WM, Van Der Vries E, Jacobi R, Pronk I, Boog C, et al. Influenza virus inactivation for studies of antigenicity and phenotypic neuraminidase inhibitor resistance profiling. *J Clin Microbiol*. 2010;48(3):928–40. <https://doi.org/10.1128/JCM.02045-09>
23. Luo F, Liao FL, Wang H, Tang H Bin, Yang ZQ, Hou W. Evaluation of Antibody-Dependent Enhancement of SARS-CoV Infection in Rhesus Macaques Immunized with an Inactivated SARS-CoV Vaccine. *Virology*. 2018;33(2):201–4. <https://doi.org/10.1007/s12250-018-0009-2>

24. Martin JE, Louder MK, Holman LSA, Gordon IJ, Enama ME, Larkin BD, et al. A SARS DNA vaccine induces neutralizing antibody and cellular immune responses in healthy adults in a Phase I clinical trial. *Vaccine*. 2008;26(50):6338–43. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.09.026>
25. Polio Global Eradication Initiative. Oral Polio Vaccine [Internet]. [cited 2020 May 26]. Available from: <http://polioeradication.org/polio-today/preparing-for-a-polio-free-world/opv-cessation/>
26. Hawksworth A, Jayachander M, Hester S, Mohammed S, Hutchinson E. Proteomics as a tool for live attenuated influenza vaccine characterisation. *Vaccine*. 2020;38(4):868–77. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.10.082>
27. Netland J, DeDiego ML, Zhao J, Fett C, Álvarez E, Nieto-Torres JL, et al. Immunization with an attenuated severe acute respiratory syndrome coronavirus deleted in E protein protects against lethal respiratory disease. *Virology*. 2010;399(1):120–8. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2010.01.004>
28. Bande F, Arshad SS, Hair Bejo M, Moeini H, Omar AR. Progress and challenges toward the development of vaccines against avian infectious bronchitis. *J Immunol Res*. 2015;2015. <https://doi.org/10.1155/2015/424860>
29. Ura T, Okuda K, Shimada M. Developments in viral vector-based vaccines. *Vaccines*. 2014;2(3):624–41. <https://doi.org/10.3390/vaccines2030624>
30. Ertl HCJ. New rabies vaccines for use in humans. *Vaccines*. 2019;7(2):1–11. <https://doi.org/10.3390/vaccines7020054>
31. Gilbert SC, Warimwe GM. Rapid development of vaccines against emerging pathogens: The replication-deficient simian adenovirus platform technology. *Vaccine*. 2017;35(35):4461–4. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.04.085>
32. Barouch DH. Novel adenovirus vector-based vaccines for HIV-1. *Curr Opin HIV AIDS*. 2010;5(5):386–90. <https://doi.org/10.1097/COH.0b013e32833cfe4c>
33. Schuldts NJ, Amalfitano A. Malaria vaccines: Focus on adenovirus based vectors. *Vaccine*. 2012;30(35):5191–8. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.05.048>
34. Choi IK, Yun CO. Recent developments in oncolytic adenovirus-based immunotherapeutic agents for use against metastatic cancers. *Cancer Gene Ther*. 2013;20(2):70–6. <https://doi.org/10.1038/cgt.2012.95>
35. Choi Y, Chang J. Viral vectors for vaccine applications. *Clin Exp Vaccine Res*. 2013;2(2):97. <https://doi.org/10.7774/cevr.2013.2.2.97>
36. Delany I, Rappuoli R, Seib KL. Vaccines, reverse vaccinology, and bacterial pathogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013;3(5). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a012476>

37. Delany I, Rappuoli R, De Gregorio E. Vaccines for the 21st century. *EMBO Mol Med*. 2014;6(6):708–20. <https://doi.org/10.1002/emmm.201403876>
38. Hasson SSAA, Al-Busaidi JKZ, Sallam TA. The past, current and future trends in DNA vaccine immunisations. *Asian Pac J Trop Biomed*. 2015;5(5):344–53. [https://doi.org/10.1016/S2221-1691\(15\)30366-X](https://doi.org/10.1016/S2221-1691(15)30366-X)
39. Ulmer JB, Mason PW, Geall A, Mandl CW. RNA-based vaccines. *Vaccine*. 2012;30(30):4414–8. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.04.060>
40. Sardesai NY, Weiner DB. Electroporation delivery of DNA vaccines: Prospects for success. *Curr Opin Immunol*. 2011;23(3):421–9. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2011.03.008>
41. Dowd KA, Ko SY, Morabito KM, Yang ES, Pelc RS, DeMaso CR, et al. Rapid development of a DNA vaccine for Zika virus. *Science (80- )*. 2016;354(6309):237–40. <https://doi.org/10.1126/science.aai9137>
42. Pardi N, Hogan MJ, Weissman D. Recent advances in mRNA vaccine technology. *Curr Opin Immunol*. 2020;65:14–20. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2020.01.008>
43. Pereira VB, Zurita-Turk M, Saraiva TDL, De Castro CP, Souza BM, Mancha Agresti P, et al. DNA Vaccines Approach: From Concepts to Applications. *World J Vaccines*. 2014;04(02):50–71. <https://doi.org/10.4236/wjv.2014.42008>
44. Maruggi G, Zhang C, Li J, Ulmer JB, Yu D. mRNA as a Transformative Technology for Vaccine Development to Control Infectious Diseases. *Mol Ther*. 2019;27(4):757–72. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2019.01.020>
45. Tregoning JS, Kinnear E. Using Plasmids as DNA Vaccines for Infectious Diseases. *Microbiol Spectr*. 2014;2(6). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.plas-0028-2014>
46. Wang F, Kream RM, Stefano GB. An evidence based perspective on mRNA-SARScov-2 vaccine development. *Med Sci Monit*. 2020;26:1–8. <https://doi.org/10.12659/MSM.924700>
47. Knights AJ, Nuber N, Thomson CW, De La Rosa O, Jäger E, Tiercy JM, et al. Modified tumour antigen-encoding mRNA facilitates the analysis of naturally occurring and vaccine-induced CD4 and CD8 T cells in cancer patients. *Cancer Immunol Immunother*. 2009;58(3):325–38. <https://doi.org/10.1007/s00262-008-0556-8>
48. Zarghampoor F, Azarpira N, Khatami SR, Behzad-Behbahani A, Foroughmand AM. Improved translation efficiency of therapeutic mRNA. *Gene*. 2019;707(February):231–8. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.05.008>

49. Vogel AB, Lambert L, Kinnear E, Busse D, Erbar S, Reuter KC, et al. Self-Amplifying RNA Vaccines Give Equivalent Protection against Influenza to mRNA Vaccines but at Much Lower Doses. *Mol Ther.* 2018;26(2):446–55. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2017.11.017>
50. Sahin U, Karikó K, Türeci Ö. mRNA-based therapeutics-developing a new class of drugs. *Nat Rev Drug Discov.* 2014;13(10):759–80. <https://doi.org/10.1038/nrd4278>
51. Sebastian M, Schröder A, Scheel B, Hong HS, Muth A, von Boehmer L, et al. A phase I/IIa study of the mRNA-based cancer immunotherapy CV9201 in patients with stage IIIB/IV non-small cell lung cancer. *Cancer Immunol Immunother.* 2019;68(5):799–812. <https://doi.org/10.1007/s00262-019-02315-x>