

TANTANGAN DAN PERKEMBANGAN VAKSIN HIV (HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS)

Wil Hel Minah, Rahma Ziska, Mohamad Isonijaya

Fakultas Farmasi, Universitas Bhakti Kencana, Bandung, Indonesia

Email: 11181051@bku.ac.id, rahma.ziska@stfb.ac.id, isroni.jaya@bku.ac.id

ARTIKEL INFO

ABSTRAK

Diterima:

07 Juli 2022

Direvisi:

13 Juli 2022

Dipublish:

25 Juli 2022

Kata Kunci:

pengembangan vaksin HIV; vaksinasi sel dendritik berbasis mRNA; menginduksi antibodi penetral luas (bNAbs); bg505 md39.3 mna, eod-gt8; ihivarna-01.

Antiretroviral Therapy (ART) merupakan penanganan pertama untuk kasus HIV/AIDS, diketahui dapat meningkatkan kualitas hidup pasien, namun tidak dapat menyembuhkan infeksi HIV. HIV merupakan virus yang menginfeksi CD4+, infeksi ini dapat menyebabkan kematian sel. Vaksin merupakan upaya yang dapat mencegah infeksi, namun hingga saat ini vaksin HIV belum ditemukan, Sistematis review ini dilakukan untuk dapat mengetahui tantangan dan perkembangan vaksin HIV hingga saat ini, tantangan mengembangkan vaksin HIV adalah kemampuan untuk menginduksi *Broadly Neutralizing Antibodies (bNAbs)*. Platform vaksin subunit protein mengembangkan desain tiruan trimerik Env untuk dapat mengekspos epitop bNAbs, namun dari berbagai desain belum terbukti berhasil, metode desain trimerik dan stabilisasi serta strategi pemurnian sangat berpengaruh pada kualitas protein Env. Strategi baru muncul dengan metode yang lebih modern, mRNA dimodifikasi untuk meningkatkan ekspresi dan stabilitas yaitu mRNA *self-amplifying* yang diturunkan dari alphavirus telah menunjukkan potensi pada uji praklinis vaksin 60mer eOD-GT8 berbasis GT mempromosi respons GC dan memunculkan hipermutasi somatik, menghasilkan bnAbs kelas VRC01 yang merupakan antibodi yang paling luas untuk keberhasilan vaksin HIV-1. Selain itu, penargetan sel dendritik dengan transfeksi mRNA sebagai vaksin terapeutik menawarkan tanggapan sel T spesifik HIV, hingga saat ini penelitian vaksin sel dendritik pada pasien yang terinfeksi HIV-1 masih dalam pengoptimalan meningkatkan respon imun yang lebih kuat dan tahan lama, membangun kontrol jangka panjang dari replikasi virus bersamaan dengan menghilangkan reservoir virus dan mencegah munculnya kembali virus, dua faktor yang berpengaruh yaitu kondisi umum pasien (faktor genetik dan status klinis) dan produk vaksin.

ABSTRACT

Antiretroviral therapy (ART) is the first treatment for HIV/AIDS cases, it is known to improve the patient's quality of life, but cannot cure HIV infection. HIV is a virus that infects CD4+, this infection can cause cell death. Vaccines are an effort that can prevent infection, but until now an HIV vaccine has not been found, this systematic review was conducted to find out the challenges and developments of HIV vaccines to date, the challenge of developing an HIV vaccine is the ability to induce Broadly Neutralizing Antibodies (bNAbs). The protein subunit vaccine platform developed an Env trimeric mock design to be

How to cite:

Wil hel minah, Rahma Ziska, Mohamad Isonijaya (2022) Tantangan dan Perkembangan Vaksin HIV (Human Immunodeficiency Virus) 3 (7).

E-ISSN:

2723-6927

Published by:

Ridwan Institute

Keywords:

HIV vaccine development; mRNA-based dendritic cell vaccination; induce Broadly Neutralizing Antibodies (bNAbs); bg505 md39.3 mrna, eod-gt8; ihivarna-01.

able to expose the bNAbs epitope, but from various designs it has not been proven successful, trimeric design methods and stabilization and purification strategies greatly affect the quality of Env protein. New strategies have emerged with more modern methods, mRNAs for enhancing expression and self-amplifying alphavirus-derived ones have shown potential in a preclinical assay of the GT-based 60mer eOD-GT8 vaccine to promote GC response and elicit somatic hypermutation, resulting in the VRC01 class bNAbs which are antibodies that most widely used for HIV-1 vaccine efficacy. In addition, targeting dendritic cells with mRNA transfection as a therapeutic therapy offers HIV-specific T cell responses, until now research on dendritic cell vaccines in HIV-1-infected patients is still in the process of optimizing for a stronger and longer-lasting immune response, establishing a control period. the length of viral replication along with eliminating the viral reservoir and factors preventing viral re-emergence, two of which are influential, namely the general condition of the patient (genetic factors and clinical status) and the vaccine product.

Pendahuluan

Infeksi HIV/AIDS di Indonesia mengalami kenaikan setiap tahun. Jumlah kasus HIV/AIDS sampai dengan Maret 2021 sebanyak 427.201 orang dan 131.417 orang dengan kasus AIDS. Jumlah pasien yang melakukan pengobatan antiretroviral sebanyak 269.289 orang, 219.898 orang masih hidup dan 49.391 orang telah meninggal (Direktur Jenderal P2P, 2021). HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) menyerang sistem kekebalan tubuh, khususnya sel darah putih yang disebut sel CD4. Pada penderita HIV, terjadi penurunan imunitas perlahan lahan yang akan menyebabkan tubuh menjadi mudah terserang infeksi oportunistik dan menyebabkan kematian (Ibrahim et al., 2018).

Antiretroviral Therapy (ART) merupakan penanganan pertama untuk kasus HIV/AIDS, diketahui dapat meningkatkan kualitas hidup pasien (Jacob, and Jugulete 2017). Selama sepuluh tahun terakhir pengguna ART mengalami kenaikan dan berdampak baik yaitu terjadinya penurunan kasus kematian, meskipun demikian terapi

antiretroviral diketahui tidak dapat menyembuhkan infeksi HIV; mekanisme obat antiretroviral hanya dapat memperlambat laju pertumbuhan HIV dalam sel (Andriani et al. 2014). ART diketahui memiliki beberapa kelemahan diantara lain kebutuhan terapi seumur hidup (Hsu & O'Connell, 2017) dan kurangnya kepatuhan pasien terhadap terapi antiretroviral dapat menyebabkan terjadinya resistensi. Resistensi ini disebabkan oleh adanya *reservoir virus laten* yang merupakan kemampuan virus patogen untuk tidak aktif (laten) di dalam sel, Partikel virus berhenti memperbanyak diri setelah infeksi awal, namun genom virus tidak sepenuhnya hilang, sehingga virus dapat aktif kembali dan memproduksi progeni virus dalam jumlah besar (Jacob et al., 2017). Menurut data epidemiologi, vaksin memiliki peran penting dalam respon komprehensif menuju akhir berkelanjutan AIDS (*Acquired Immunodeficiency Syndrome*), pengembangan vaksin HIV merupakan suatu tantangan besar. Kesulitan dalam membuat vaksin karena adanya variasi genetik virus (Lahariya 2016), *platform* vaksin konvensional tidak memberikan respon yang sesuai, dan

beberapa platform vaksin HIV lain seperti vaksin subunit dan rekombinan tidak dapat menginduksi bnAbs (*broadly neutralizing antibodies*) (Bracaglia, 2017; Hsu & O'Connell, 2017). Strategi baru muncul dengan metode yang lebih modern, mRNA *self-amplifying* yang diturunkan dari alphavirus (Brito et al., 2015; Nelson et al., 2020). Selain itu, penanganan terapeutik HIV-1 memerlukan kombinasi reaktivasi virus yang terinfeksi secara laten dan stimulasi respons imun spesifik HIV-1 untuk menghilangkan sel yang terinfeksi, vaksinasi sel dendritik (DC) dengan transfeksi mRNA merupakan sel dendritik autologus yang berasal dari monosit darah dimanipulasi secara *ex vivo*, terpapar antigen spesifik dan kemudian disuntikkan kembali ke pasien tersebut (Gandhi et al., 2016).

Oleh karena itu dalam artikel ini, dilakukan review terhadap berbagai artikel yang membahas mengapa vaksin HIV sampai saat ini masih belum dapat *release*, bagaimana potensi pengembangan vaksin HIV *Messenger RNA* (mRNA) dalam pencegahan penyebaran infeksi HIV/AIDS dan menganalisis pengoptimalan vaksin mRNA sel dendritik untuk penanganan terapeutik HIV pada pasien yang terinfeksi.

Metode Penelitian

1. Identifikasi

Menentukan tema penelitian, mencari literatur, pencarian Literatur

menggunakan database: Google Scholar, NCBI, Elsevier, dan Pubmed. Kata kunci yang digunakan: “*HIV vaccine development, mRNA based dendritic cell vaccination, induce broadly neutralizing antibodies (bnAbs), BG505 MD39.3 mRNA, eOD-GT8, iHIVARNA-01*”.

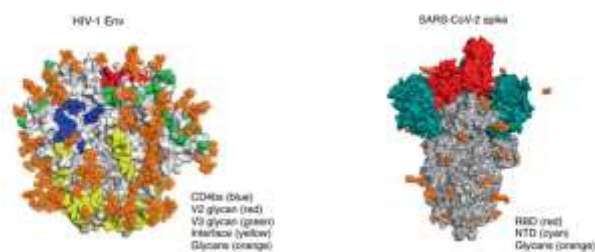
2. Skrining

Artikel disaring berdasarkan bentuk artikel ilmiah dan tahun publikasi (n=), literatur yang dihilangkan (n=): Selain Original/Research Article Artikel < tahun 2010. Artikel disaring untuk diambil berdasarkan relevansi topik (n=), literatur yang dihilangkan: Artikel diluar bidang upaya perkembangan vaksin HIV (n =).

Hasil dan Pembahasan

A. Tantangan dan Potensi pengembangan vaksin mRNA dalam pencegahan infeksi HIV/AIDS

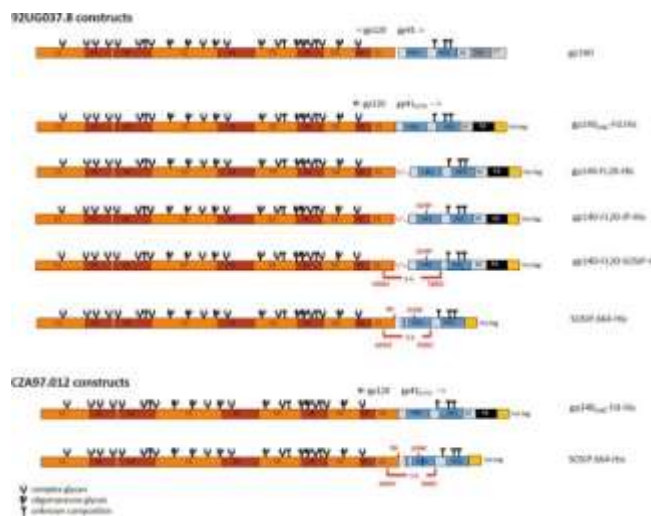
Tantangan mengembangkan vaksin HIV adalah kemampuan untuk menginduksi *Broadly Neutralizing Antibodies* (bnAbs) (Sanders et al., 2013). Hambatan untuk menginduksi bnAbs yaitu ismunogen harus dioptimalkan untuk menampilkan epitop yang tepat yang dikenali oleh bnAbs yang membutuhkan informasi pada tingkat molekuler (Haynes & Burton, 2017).



Gambar 1
Kompleksitas Spike Protein HIV-1 ENV Versus Sars-Cov-2
(Stuart & Dowdy, 2021)

HIV Env salah satu protein yang paling banyak mengalami glikosilasi (Haynes & Burton, 2017), glikosilasi memiliki peran penting untuk siklus hidup virus dan memainkan peran penting dalam stabilitas, antigenisitas dan infektivitas virus (Li et al., 2021). Situs env, tempat induksi bnAbs sangat tertutup oleh glikan (Stuart & Dowdy, 2021), glikan berpengaruh dalam siklus replikasi virus (Li et al., 2021) sehingga bnAbs tidak dapat diinduksi, sebaliknya spike protein SARS-CoV-2 (kanan) memiliki sedikit glikan (Gambar 1) (Haynes & Burton, 2017; Stuart & Dowdy, 2021), salah satu pendekatan untuk masalah ini adalah membuat tiruan trimerik dari spike glikoprotein (Env) yang mengekspos epitop bnAbs sebanyak mungkin

(Sanders et al., 2013), metode desain trimerik dan stabilisasi serta strategi pemurnian merupakan pengaruh penting pada kualitas protein Env (Ringe et al., 2015), tujuan utama desain trimerik adalah untuk mengidentifikasi imunogen yang mampu menginduksi titer pelindung dari bnAbs terhadap virus yang bersirkulasi dan resisten terhadap netralisasi (tingkat 2) (Sanders et al., 2015), namun sejauh ini tiruan Env HIV yang dibuat meskipun dapat menginduksi NAbs terhadap virus yang peka terhadap netralisasi (klasifikasi tingkat 1), belum mampu meningkatkan antibodi pada varian tingkat 2 atau 3 (Dey et al., 2018; Ringe et al., 2015).



Gambar 2
Desain Trimerik Env HIV-1
(Ringe et al., 2015)

Desain berbagai protein Env yang dijelaskan pada laporan (Ringe et al., 2015) dirangkum dalam Gambar 2, representasi skematis dari protein Env linier berbasis 92UG037.8 dan CZA97.012 (gen env dari dua isolat HIV-1), yang digunakan dalam penelitian (Ringe et al., 2015) dengan domain variabel dan terkonservasi (domain

terkonservasi 1 [C1] hingga C5 dan domain variabel 1 [V1] hingga V5) dan ditunjukkan posisi klasifikasi gugus glikan, salah satu strategi stabilisasi melibatkan memfasilitasi pembelahan alami gp140 menjadi gp120 dan gp41_{ECTO} (Ringe et al., 2015) pemecahan oleh endoprotease furin seluler menghasilkan pembentukan heterodimer gp120/gp41

yang tidak terkait secara kovalen (Sarkar et al., 2018), maka menciptakan ikatan disulfida intrasubunit (SOS) untuk menghubungkan dua subunit secara kovalen (Ringe et al., 2015) dan memasukkan substitusi titik I559P ke gp41 ECTO untuk mempertahankan trimer di tempatnya, pemangkas yang dihasilkan dibelah, dilarutkan dan diberi nama SOSIP.664 (Dey et al., 2018; Ringe et al., 2015), protein ini merupakan yang pertama dari generasi baru trimer mirip asli yang menjadi dasar bagi beberapa program pengembangan imunogen yang dipandu struktur yang bertujuan untuk merancang bagaimana menginduksi bNAbs untuk HIV-1 dengan vaksinasi (Dey et al., 2018).

Desain BG505 SOSIP.664 masih belum dapat menginduksi bnAbs, modifikasi baru telah dilakukan yaitu BG505 MD39 dan BG505 Olio6 yang merupakan hasil pemangkasan yang tidak memerlukan pembelahan furin dan memiliki profil antigenik (Kulp et al.,

2017). Namun, glikoprotein amplop HIV-1 dari desain apa pun belum terbukti sederhana untuk diproduksi sebagai reagen cGMP (*condition Good Manufacturing Practice*), beberapa masalah yang dihadapi termasuk kerusakan proteolitik dan pembentukan agregat disebabkan oleh sebagian pembentukan ikatan disulfida yang menyimpang, pemurnian, kesulitan translasi ini mencerminkan glikosilasi ekstensif HIV-1 Env dengan glikan yang terdiri dari setengah masa, dan juga adanya sembilan ikatan disulfida intramolekul dalam subunit gp120 dan satu di gp41, keadaan pemrosesan glikan telah terbukti sangat sensitif terhadap struktur kuaterner kompleks Env yang tepat (Dey et al., 2018). Oleh karena itu, metode desain dan stabilisasi serta strategi pemurnian sangat berpengaruh pada kualitas protein Env trimerik, masih diperlukan penelitian lebih lanjut untuk memaksimalkan strategi desain vaksin subunit Env untuk mendapatkan bnAbs.

Tabel 1
Kandidat Penguji Vaksin HIV

| Studi Percobaan | Intervensi | Status | Study Result | Planned Dates |
|--|---|--------------------|-------------------------|-------------------|
| Studi Fase 1 untuk Mengevaluasi Keamanan dan Imunogenisitas | Biologis: Vaksin Core-g28v2 60mer mRNA Biologis: Vaksin mRNA eOD-GT8 60mer | Uji klinis tahap 1 | No Results Available | Nov 2021-Apr 2023 |
| Studi Percontohan Vaksin Sel Dendritik pada Subjek yang Terinfeksi HIV-1 | Biologis: sel dendritik autologus yang ditransfeksi mRNA Biologis: sel dendritik autologus tanpa transfeksi mRNA (Plasebo) | Selesai | (Gandhi et al., 2016) | - |
| Uji Klinis iHIVARNA pada Orang yang Terinfeksi HIV | Biologis: iHIVARNA-01 Biologis: TriMix | Dihentikan | (De Jong et al., 2019b) | - |

B. Potensi perkembangan vaksin mRNA dalam pencegahan infeksi HIV/AIDS

Strategi baru muncul dengan metode yang lebih modern, mRNA dimodifikasi untuk meningkatkan ekspresi dan stabilitas, mRNA *self-amplifying* yang diturunkan dari alphavirus telah menunjukkan potensi pada hewan dan uji klinis awal, virus *Venezuelan equine encephalitis (VEE)* sebagai desain penelitian. Genom VEE dikodekan oleh RNA untai positif tunggal, mengkodekan protein non-struktural (nsP1–4) dan protein struktural (digantikan dalam replika yang direkayasa oleh gen target), dipisahkan oleh promotor sub genomik, yang mendorong transkripsi lebih lanjut dari bagian pengkode protein struktural RNA dan dengan demikian meningkatkan jumlah salinan dan ekspresi protein target (Melo et al., 2019).

mRNA terdiri dari ratusan hingga ribuan nukleotida yang harus mencapai sitosol dengan panjang penuh untuk translasi aktif (Zeng et al., 2020), diperlukannya metode pengiriman ideal yang akan melindungi mRNA dari degradasi dan memfasilitasi masuknya sel dengan toksisitas minimal, mRNA untuk tujuan terapeutik memiliki ketidakstabilan molekul RNA, kurangnya metode pengiriman yang efisien dan aktivasi kekebalan bawaan yang tidak terkendali melalui sensor RNA akan membuat kesulitan dalam pembuatan mRNA skala besar (Pardi et al., 2018). Oleh karena itu, perlindungan terhadap RNase sangat penting untuk sebagian besar strategi pengiriman *in vivo*. Lipid nanopartikel yang diformulasikan untuk metode pengiriman *in vivo* saat ini telah dirancang mengevaluasi potensi replika merekayasa penargetan *germline*

120 (gp120) glikoprotein (eOD-GT8) 60-mer, vaksin berbasis GT mempromosi respons GC dan munculkan hipermutasi somatik yang sesuai menuju garis keturunan bnAbs (Melo et al., 2019).

bnAbs memiliki beberapa kelas PG9/16, PGT141-145, CH01-04 dan VRC26 (gp120; quaternary structure-dependent V1V2-glycan), b12, VRC01, VRC03, PGV04, HJ16, CH31, CH103-106, 3BNC60, 3BNC117, 12A12, NIH45-46 (gp120; tempat pengikatan CD4; CD4bs), PGT121-123, PGT125-130, PGT135-137, 10-1074 (gp120; *patch oligomannose* berpusat pada Asn332), dan 2F5, 4E10, 10E8 (gp41; eksternal membran-proksimal *region*; MPER) (Derking et al., 2015). Antibodi kelas VRC01 merupakan antibodi yang paling luas untuk keberhasilan vaksin HIV-1 (Seydoux et al., 2021), Imunogen eOD-GT8 menargetkan antigen pada *germline* yang dirancang untuk menghasilkan sel B manusia yang mampu berevolusi menuju bnAbs kelas VRC01 (Melo et al., 2019), keterlibatan sel B naif yang berhasil yang memunculkan bnAbs merupakan kunci keberhasilan vaksin HIV-1 (Seydoux et al., 2021). RNA replika dienkapsulasi dengan efisiensi tinggi dalam nanopartikel lipid berbasis 1,2-*dioleoyl-3-trimethylammonium-propane* (DOTAP). eOD-GT8 60-mer-encoding replika menghasilkan titer antibodi spesifik gp120 yang tinggi setelah injeksi tunggal pada tikus, dan meningkatkan level sel B pusat germinal spesifik antigen dibandingkan dengan imunisasi protein. Imunisasi tikus transgenik yang mengekspresikan reseptor sel B rantai berat VRC01 *germline* manusia yang merupakan target antigen eOD menyebabkan priming sel B dan hipermutasi somatik yang konsisten

dengan pengembangan antibodi kelas VRC01 (Melo et al., 2019).

Studi lanjutan fase 1 acak pada manusia yaitu mengevaluasi keamanan dan imunogenisitas vaksin mRNA 60mer eOD-GT8 (mRNA-1644) dan Vaksin Core-g28v2 60mer mRNA (mRNA-1644v2-Core) pada HIV-1 orang dewasa yang tidak terinfeksi. Alokasi pengacakan adalah 16:16:16, jenis studi yaitu Intervensi (Uji Coba Klinis) dengan perkiraan pendaftar volunteer 56 peserta. tujuan utama dari vaksin ini yaitu untuk pencegahan yang di mulai pengujian pada tanggal 12 November 2021, perkiraan selesai studi pada tanggal 11 April 2023.

C. Pengoptimalan vaksin mRNA sel dendritik pada pasien yang terinfeksi HIV

Salah satu tantangan utama untuk strategi ini adalah bagaimana mengirimkan antigen secara optimal ke DC *ex vivo*. Transfeksi dengan mRNA adalah metode yang efisien untuk mengirimkan antigen ke DC untuk merangsang respons sel T CD4 dan CD8 antigen spesifik *in vitro*, imunisasi dengan DC yang ditransfeksi mRNA dapat mengirimkan produk gen virus secara keseluruhan, mengkode seluruh produk gen HIV-1 menghilangkan kebutuhan untuk mensintesis, memurnikan, dan mengkarakterisasi imunogen protein (Gandhi et al., 2016).

Pada penelitian tahun 2012, imunisasi terapeutik dengan sel dendritik menunjukkan keamanan yang baik dan berhasil dalam meningkatkan respons imun seluler, termasuk efektor CD8⁺T dengan aktivitas penghambatan virus, namun peningkatan polifungsi sel T tidak optimal dan CD8⁺T dimediasi sel T tidak konsisten untuk semua isolat HIV-1 yang diuji, diperlukannya peningkatan spektrum antigenik dan meningkatkan tanggapan sel T (Van Gulck et al., 2012).

Pada penelitian (Gandhi et al., 2016) imunisasi intradermal dengan HIV-1 Gag dan Nef-DC (vaksin) atau tiruan DC (plasebo) pada minggu 0, 2, 6, dan 10, titik akhir imunogenisitas utama adalah perubahan tanggapan ELISPOT terhadap HIV-1 Gag dan Nef dari pra-perawatan hingga vaksinasi terakhir (minggu 14), peserta tidak terdeteksi peningkatan respons sel T yang diinduksi vaksin secara signifikan, diukur dengan ELISPOT interferon-gamma terhadap antigen yang ditransfusikan (Gandhi et al., 2016), seharusnya vaksin akan menimbulkan respons memori daripada respons efektor langsung (Ndhlovu et al., 2012), kemungkinan sel dendritik dari pasien yang terinfeksi HIV tidak mampu secara efektif memperoleh tanggapan sel T spesifik HIV ketika disuntikkan *in vivo*, meskipun mampu memperoleh secara *in vitro*, selain itu adanya faktor plasma yang mengganggu produksi IL-12 dan antigen virus tidak diekspresikan setelah transfeksi mRNA DC (Gandhi et al., 2016). Vaksinasi sel dendritik masih perlu dioptimalkan untuk memperoleh respons imun yang lebih kuat dan tahan lama untuk strategi ini menjadi efektif sebagai vaksin terapi HIV-1, membangun kontrol jangka panjang dari replikasi virus bersamaan dengan menghilangkan reservoir virus dan mencegah munculnya kembali virus karena lolos. Dua faktor yang berpengaruh yaitu kondisi umum pasien (faktor genetik dan status klinis) dan produk vaksin) (Gandhi et al., 2016; Van Gulck et al., 2012).

Hasil yang menjanjikan dicapai dalam studi sebelumnya di mana DC autologous dimuat *ex vivo*, dapat menginduksi sel T pada orang yang terinfeksi HIV, penelitian saat ini menghindari isolasi dan penanganan DC yang kurang efektif di laboratorium dengan vaksinasi intranodal langsung di

daerah inguinal, percobaan iHIVARNA fase-I membuktikan aman dan ditoleransi dengan baik pada pasien terinfeksi HIV-1 (Leal et al., 2018), selanjutnya iHIVARNA memasuki uji fase-II a, namun terdapat *Suspected unexpected serious adverse reactions (SUSARs)*, produk studi iHIVARNA-01 mengandung kesalahan karena urutan RNA yang mengandung kodon awal kedua didepan pengkodean urutan *HIVACAT T-cell immunogen (HTI)* (De Jong et al., 2019b), kesalahan ini kemungkinan akan mempengaruhi ekspresi protein HTI dari vaksin mRNA (De Jong et al., 2019a), meskipun pengaruh ekspresi HTI masih belum jelas, hasil uji praklinis menunjukkan bahwa terdapat ekspresi yang cukup untuk induksi respon sel T spesifik imunogen pada tikus (De Jong et al., 2019b).

Kesimpulan

Glikoprotein amplop HIV-1 dari desain apa pun hingga saat ini belum terbukti sederhana untuk diproduksi sebagai reagen cGMP (*condition Good Manufacturing Practice*), sejauh ini tiruan Env HIV yang dibuat belum mampu meningkatkan antibodi pada varian tingkat 2 atau 3, metode desain trimerik dan stabilisasi serta strategi pemurnian merupakan faktor yang berpengaruh penting pada kualitas protein Env. Studi praklinis vaksin mRNA 60mer eOD-GT8 berbasis GT mempromosi respons GC dan memunculkan hipermutasi somatik yang sesuai menuju garis keturunan bnAbs. Imunogen eOD-GT8 menargetkan antigen pada germline yang dirancang untuk menghasilkan sel B manusia yang mampu berevolusi menuju bnAbs kelas VRC01, antibodi kelas VRC01 merupakan antibodi yang paling luas untuk keberhasilan vaksin HIV-1. Penelitian vaksin sel dendritik transfeksi mRNA masih perlu pengoptimalan untuk mencapai keberhasilan, membangun

kontrol jangka panjang dari replikasi virus bersamaan dengan menghilangkan reservoir virus dan mencegah munculnya kembali virus karena lolos. Dua faktor yang berpengaruh yaitu kondisi umum pasien (faktor genetik dan status klinis) dan produk vaksin.

Bibliografi

- Andriani, A., Rika, R., Journal, S. S.-S., & 2014, undefined. (2014). Hubungan Kepatuhan Mengonsumsi Anti Retroviral Virus (Arv) dengan Kenaikan Jumlah Cd4 Odha di Lancang Kuning Support Group Pekanbaru. *Neliti.Com*, 2(3), 150–159. [Google Scholar](#)
- Bracaglia. (2017). 乳鼠心肌提取 HHS Public Access. *Physiology & Behavior*, 176(3), 139–148. [Google Scholar](#)
- Brito, L. A., Kommareddy, S., Maione, D., Uematsu, Y., Giovani, C., Berlanda Scorza, F., Otten, G. R., Yu, D., Mandl, C. W., Mason, P. W., Dormitzer, P. R., Ulmer, J. B., & Geall, A. J. (2015). Self-Amplifying mRNA Vaccines. In *Advances in Genetics* (Vol. 89). Elsevier Ltd. [Google Scholar](#)
- De Jong, W., Aerts, J., Allard, S., Brander, C., Buyze, J., Florence, E., Van Gorp, E., Vanham, G., Leal, L., Mothe, B., Thielemans, K., Plana, M., Garcia, F., & Gruters, R. (2019a). Correction to: iHIVARNA phase IIa, a randomized, placebo-controlled, doubleblinded trial to evaluate the safety and immunogenicity of iHIVARNA-01 in chronically HIV-infected patients under stable combined antiretroviral therapy. [Google Scholar](#)
- De Jong, W., Aerts, J., Allard, S., Brander, C., Buyze, J., Florence, E., Van Gorp, E., Vanham, G., Leal, L., Mothe, B., Thielemans, K., Plana, M., Garcia, F., & Gruters, R. (2019b). IHIVARNA phase IIa, a randomized, placebo-controlled, double-blinded trial to

- evaluate the safety and immunogenicity of iHIVARNA-01 in chronically HIV-infected patients under stable combined antiretroviral therapy. *Trials*, 20(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3409-1> [Google Scholar](#)
- Derking, R., Ozorowski, G., Sliепен, K., Yasmeen, A., Cupo, A., Torres, J. L., Julien, J. P., Lee, J. H., van Montfort, T., de Taeye, S. W., Connors, M., Burton, D. R., Wilson, I. A., Klasse, P. J., Ward, A. B., Moore, J. P., & Sanders, R. W. (2015). Comprehensive Antigenic Map of a Cleaved Soluble HIV-1 Envelope Trimer. *PLoS Pathogens*, 11(3), 1–22. [Google Scholar](#)
- Dey, A. K., Cupo, A., Ozorowski, G., Sharma, V. K., Behrens, A. J., Go, E. P., Ketas, T. J., Yasmeen, A., Klasse, P. J., Sayeed, E., Desaire, H., Crispin, M., Wilson, I. A., Sanders, R. W., Hassell, T., Ward, A. B., & Moore, J. P. (2018). cGMP production and analysis of BG505 SOSIP.664, an extensively glycosylated, trimeric HIV-1 envelope glycoprotein vaccine candidate. *Biotechnology and Bioengineering*, 115(4), 885–899. [Google Scholar](#)
- Direktur Jenderal P2P. (2021). Laporan Perkembangan HIV AIDS & Penyakit Infeksi Menular Seksual (PIMS) Triwulan I Tahun 2021. *Kementerian Kesehatan RI*, 4247608(021), 613–614. [Google Scholar](#)
- Gandhi, R. T., Kwon, D. S., Macklin, E. A., Shopis, J. R., McLean, A. P., McBrine, N., Flynn, T., Peter, L., Sbrolla, A., Kaufmann, D. E., Porichis, F., Walker, B. D., Bhardwaj, N., Barouch, D. H., & Kavanagh, D. G. (2016). Immunization of HIV-1-infected persons with autologous dendritic cells transfected with mRNA encoding HIV-1 Gag and Nef: Results of a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 71(3), 246–253. [Google Scholar](#)
- Haynes, B. F., & Burton, D. R. (2017). Developing an HIV vaccine. *Science*, 355(6330), 1129–1130. [Google Scholar](#)
- Hsu, D. C., & O’Connell, R. J. (2017). Progress in HIV vaccine development. *Human Vaccines and Immunotherapeutics*, 13(5), 1018–1030. [Google Scholar](#)
- Iacob, S. A., Iacob, D. G., & Jugulete, G. (2017). Improving the adherence to antiretroviral therapy, a difficult but essential task for a successful HIV treatment-clinical points of view and practical considerations. *Frontiers in Pharmacology*, 8(NOV). [Google Scholar](#)
- Ibrahim, K., Kurnia H, Y., Rahayuwati, L., Nurmalisa, B. E., & Rifa’atul Fitri, S. U. (2018). Hubungan antara Fatigue, Jumlah CD4, dan Kadar Hemoglobin pada Pasien yang Terinfeksi Human Immunodeficiency Virus (HIV). *Jurnal Keperawatan Padjadjaran*, 5(3). [Google Scholar](#)
- Kulp, D. W., Steichen, J. M., Pauthner, M., Hu, X., Schiffner, T., Liguori, A., Cottrell, C. A., Havenar-Daughton, C., Ozorowski, G., Georgeson, E., Kalyuzhniy, O., Willis, J. R., Kubitz, M., Adachi, Y., Reiss, S. M., Shin, M., De Val, N., Ward, A. B., Crotty, S., ... Schief, W. R. (2017). Structure-based design of native-like HIV-1 envelope trimers to silence non-neutralizing epitopes and eliminate CD4 binding. *Nature Communications*, 8(1). [Google Scholar](#)
- Leal, L., Guardo, A. C., Moron-Lopez, S., Salgado, M., Mothe, B., Heirman, C., Pannus, P., Vanham, G., Van Den Ham, H. J., Gruters, R., Andeweg, A., Meirvenne, S. Van, Pich, J., Arnaiz, J. A., Gatell, J. M., Brander, C., Thielemans, K., Martinez-Picado, J., Plana, M., & García, F. (2018). Phase I clinical trial of an intranodally administered mRNA-based therapeutic

- vaccine against HIV-1 infection. *Aids*, 32(17), 2533–2545. [Google Scholar](#)
- Li, Y., Liu, D., Wang, Y., Su, W., Liu, G., & Dong, W. (2021). The Importance of Glycans of Viral and Host Proteins in Enveloped Virus Infection. *Frontiers in Immunology*, 12(April), 1–12. [Google Scholar](#)
- Melo, M., Porter, E., Zhang, Y., Silva, M., Li, N., Dobosh, B., Liguori, A., Skog, P., Landais, E., Menis, S., Sok, D., Nemazee, D., Schief, W. R., Weiss, R., & Irvine, D. J. (2019). Immunogenicity of RNA Replicons Encoding HIV Env Immunogens Designed for Self-Assembly into Nanoparticles. *Molecular Therapy*, 27(12), 2080–2090. [Google Scholar](#)
- Ndhlovu, Z. M., Proudfoot, J., Cesa, K., Alvino, D. M., McMullen, A., Vine, S., Stampoulglou, E., Piechocka-Trocha, A., Walker, B. D., & Pereyra, F. (2012). Elite Controllers with Low to Absent Effector CD8 + T Cell Responses Maintain Highly Functional, Broadly Directed Central Memory Responses. *Journal of Virology*, 86(12), 6959–6969. [Google Scholar](#)
- Nelson, J., Sorensen, E. W., Mintri, S., Rabideau, A. E., Zheng, W., Besin, G., Khatwani, N., Su, S. V., Miracco, E. J., Issa, W. J., Hoge, S., Stanton, M. G., & Joyal, J. L. (2020). Impact of mRNA chemistry and manufacturing process on innate immune activation. *Science Advances*, 6(26). [Google Scholar](#)
- Pardi, N., Hogan, M. J., Porter, F. W., & Weissman, D. (2018). mRNA vaccines—a new era in vaccinology HHS Public Access. *Nat Rev Drug Discov*, 17(4), 261–279. [Google Scholar](#)
- Ringe, R. P., Yasmeeen, A., Ozorowski, G., Go, E. P., Pritchard, L. K., Guttman, M., Ketas, T. A., Cottrell, C. A., Wilson, I. A., Sanders, R. W., Cupo, A., Crispin, M., Lee, K. K., Desaire, H., Ward, A. B., Klasse, P. J., & Moore, J. P. (2015). Influences on the Design and Purification of Soluble, Recombinant Native-Like HIV-1 Envelope Glycoprotein Trimers. *Journal of Virology*, 89(23), 12189–12210. [Google Scholar](#)
- Sanders, R. W., Derking, R., Cupo, A., Julien, J. P., Yasmeeen, A., de Val, N., Kim, H. J., Blattner, C., de la Peña, A. T., Korzun, J., Golabek, M., de los Reyes, K., Ketas, T. J., van Gils, M. J., King, C. R., Wilson, I. A., Ward, A. B., Klasse, P. J., & Moore, J. P. (2013). A Next-Generation Cleaved, Soluble HIV-1 Env Trimer, BG505 SOSIP.664 gp140, Expresses Multiple Epitopes for Broadly Neutralizing but Not Non-Neutralizing Antibodies. *PLoS Pathogens*, 9(9). [Google Scholar](#)
- Sanders, R. W., Gils, M. J. Van, Derking, R., Sok, D., Ketas, T. J., Burger, J. A., Ozorowski, G., Cupo, A., Simonich, C., Goo, L., Arendt, H., & Kim, H. J. (2015). *Gp-140*. *June*, 1–17. [Google Scholar](#)
- Sarkar, A., Bale, S., Behrens, A. J., Kumar, S., Sharma, S. K., De Val, N., Pallesen, J., Irimia, A., Diwanji, D. C., Stanfield, R. L., Ward, A. B., Crispin, M., Wyatt, R. T., & Wilson, I. A. (2018). Structure of a cleavage-independent HIV Env recapitulates the glycoprotein architecture of the native cleaved trimer. *Nature Communications*, 9(1). [Google Scholar](#)
- Seydoux, E., Wan, Y. H., Feng, J., Wall, A., Aljedani, S., Homad, L. J., MacCamy, A. J., Weidle, C., Gray, M. D., Brumage, L., Taylor, J. J., Pancera, M., Stamatatos, L., & McGuire, A. T. (2021). Development of a VRC01-class germline targeting immunogen derived from anti-idiotypic antibodies. *Cell Reports*, 35(5), 109084. [Google Scholar](#)
- Stuart, E. A., & Dowdy, D. W. (2021). Evidence-based COVID-19 policy-making in schools. *Nature Medicine*, 27(12), 2078–2079. [Google Scholar](#)

Van Gulck, E., Vlieghe, E., Vekemans, M., Van Tendeloo, V. F. I., Van De Velde, A., Smits, E., Anguille, S., Cools, N., Goossens, H., Mertens, L., De Haes, W., Wong, J., Florence, E., Vanham, G., & Berneman, Z. N. (2012). MRNA-based dendritic cell vaccination induces potent antiviral T-cell responses in HIV-1-infected patients. *Aids*, 26(4).

[Google Scholar](#)

Zeng, C., Zhang, C., Walker, P. G., & Dong, Y. (2020). *Formulation and Delivery Technologies for mRNA Vaccines*. [Google Scholar](#)

Copyright holder:

Wil hel minah, Rahma Ziska, Mohamad Isronijaya (2022)

First publication right:

Jurnal Health Sains

This article is licensed under:

