

SEJARAH HIV (HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS) HINGGA PERKEMBANGAN VAKSINASI GLOBAL

Wilhelmina^{1a}

¹Fakultas Farmasi, Universitas Bhakti Kencana, Bandung, Indonesia

^aEmail Korespondensi: 11181051@bku.ac.id

ABSTRAK

Pendahuluan: HIV atau *Human Immunodeficiency Virus* merupakan virus yang merusak kekebalan tubuh dengan menginfeksi sel CD4 sehingga menyebabkan hilangnya daya tahan tubuh dan menjadikan pasien mudah terinfeksi hingga meninggal dunia. Kasus HIV pada bulan Maret 2021 mengalami peningkatan, terdapat 427.201 orang dengan kasus HIV dan 131.417 orang dengan AIDS. Hingga saat ini belum ada vaksin yang berfungsi untuk pengobatan HIV.

Isi: Tinjauan ini bertujuan untuk menjelaskan sejarah perkembangan HIV hingga perkembangan vaksin sebagai pembaruan teknologi untuk pengobatan HIV.

Metode: Metode yang digunakan adalah pengumpulan literatur menggunakan sumber pustaka primer artikel ilmiah yang telah terpublikasi yang diperoleh dari internet menggunakan mesin pencari Google Scholar, Scopus, ScienceDirect, NCBI, Elsevier dan Pubmed dalam 15 tahun terakhir

Kesimpulan: Tantangan utama yang dihadapi oleh uji coba ini adalah variasi antigenik HIV yang tinggi, adanya reservoir HIV laten, dan kesulitan mendapatkan respon antibodi penetralisir yang luas. Strategi pembuatan vaksin tradisional seperti *Live attenuated virus*, *inactivated virus* tidak lagi direkomendasikan. Pendekatan baru berupa vaksin mRNA telah dieksplorasi dan terbukti aman dan efektif untuk mendapatkan tanggapan CTLs (*Cytotoxic T. Lymphocytes*)

Kata kunci: *Human Immunodeficiency Virus*, *Acquired immunodeficiency syndrome*, *Antiretroviral*, Vaksin HIV, *Self-amplifying*.

ABSTRACT

Introduction: HIV or *Human Immunodeficiency Virus* is a virus that damages the immune system by infecting CD4 cell. The infection causes humans to lose their immune system, resulting in how humans that are infected with HIV will be easily infected by various disease and die. On March 2021, there is an increasing number in people infected by HIV, there were 427.201 people with HIV cases and 131.417 people with AIDS. Until now there is no vaccine that can be used for HIV treatment.

Content: This review aim to explain the history of HIV development to the vaccine development as technology advancement for HIV treatment

Method: The method used was literature collection through publicized scientific articles in the last 15 years as the primary references from the internet through various search engines such as Google Scholar, Scopus, ScienceDirect, NCBI, Elsevier and Pubmed.

Conclusion: The main challenges faced by this trial were the high antigenic variation of HIV, the presence of a latent HIV reservoir, and the difficulty of eliciting a broad neutralizing antibody response. Traditional vaccine making methods such as *Live attenuated virus*, *inactivated virus* is not recommended for HIV treatment. Latest vaccine making strategy, namely mRNA vaccines has been explored and proven safe and effective to elicit CTLs (*Cytotoxic T Lymphocytes*) responses

Keywords: *Human Immunodeficiency Virus, Acquired immunodeficiency syndrome, Antiretroviral, HIV Vaccine, Self-amplifying*

PENDAHULUAN

HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) merupakan virus yang merusak sistem kekebalan tubuh dengan menginfeksi sel CD4 (*cluster of differentiation 4*) yang merupakan bagian penting dari sistem kekebalan tubuh, rusaknya sistem kekebalan tubuh menyebabkan manusia kehilangan daya tahan tubuh sehingga mudah terinfeksi dan meninggal^[1]. Maret 2021, kasus HIV masih mengalami peningkatan yaitu sebanyak 427.201 orang dengan kasus HIV, dan sebanyak 131.417 orang dengan kasus AIDS. Jumlah pasien melakukan pengobatan antiretroviral sebanyak 269.289 orang, 219.898 orang masih hidup dan 49.391 orang telah meninggal^[2]. Hingga saat ini belum terdapat vaksin yang dapat digunakan untuk pengobatan HIV, uji coba ini belum berhasil mengembangkan vaksin yang berfungsi^[3]. Tujuan dari tinjauan ini adalah untuk menjelaskan sejarah perkembangan HIV hingga perkembangan vaksin sebagai pembaruan teknologi untuk pengobatan HIV.

Tantangan utama yang dihadapi oleh uji coba ini adalah variasi antigenik HIV yang tinggi, adanya reservoir HIV laten, dan kesulitan mendapatkan respon antibodi penetralisir yang luas^[4].

METODE

Review artikel ini dilakukan dengan mengumpulkan literatur menggunakan

sumber pustaka primer artikel ilmiah yang telah terpublikasi yang diperoleh dari internet menggunakan mesin pencari Google Scholar, Scopus, ScienceDirect, NCBI, Elsevier, dan Pubmed dalam 15 tahun terakhir. Melalui jurnal Nasional maupun Internasional. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian adalah “(*Human Immunodeficiency Virus, difference between HIV-1 and HIV-2, HIV infection, HIV replication, Retrovirus, Antiretroviral, Vaccine HIV, HIV vaccine development, HIV vaccine candidate, moderna vaccine hiv*)”.

Tabel 5. 1. Data based temuan literatur artikel

Data Based	Temuan	Literatur Terpilih
Google Scholar	185	11
Pubmed	1	0
Scient Direct	1	0
JUMLAH	187	11

HASIL DAN PEMBAHASAN

Klasifikasi

Karakteristik *HIV* *Human immunodeficiency virus (HIV)* dikelompokkan ke genus *Lentivirus* dalam keluarga *Retroviridae*, subfamili *Orthoretrovirinae*^[5]. *Retrovirus* adalah Salah satu keluarga virus RNA yang memiliki enzim (*reverse transcriptase*) yang mampu membuat salinan DNA komplementer dari RNA virus, yang kemudian diintegrasikan ke dalam DNA sel inang. *Retrovirus* dapat dibagi menjadi tiga kelompok besar yaitu oncoretrovirus (*retrovirus onkogenik*), *lentivirus* (*retrovirus lambat*) dan *spumavirus* (*virus berbusa*).

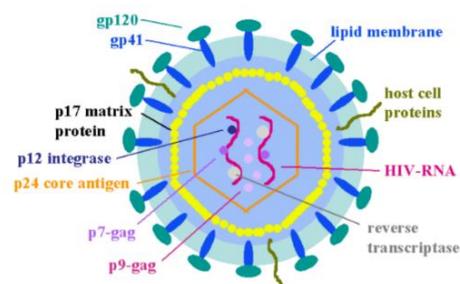


Oncoretrovirus dapat menyebabkan kanker pada beberapa spesies, lentivirus dapat menyebabkan defisiensi imun yang parah dan kematian pada manusia dan hewan lainnya, dan spumavirus bersifat jinak dan tidak terkait dengan penyakit apa pun pada manusia atau hewan^[6].

Retrovirus banyak menyebabkan penyakit serius pada manusia, mamalia lain, dan burung. Terdapat empat retrovirus manusia menular dan telah diidentifikasi yaitu human *T-lymphotropic virus* tipe 1 (HTLV-1) dan HTLV-2, Selanjutnya, *human immunodeficiency virus* tipe 1 (HIV-1) dan HIV-2 AIDS, diidentifikasi masing-masing pada tahun 1983 dan 1986^[7].

Human immunodeficiency virus (HIV)

Human immunodeficiency virus (HIV) menyerang sistem kekebalan tubuh, khususnya sel darah putih yang disebut sel CD4 (*cluster of differentiation 4*)^[8]. Pada penderita HIV terjadi penurunan imunitas perlahan lahan, yang akan menyebabkan tubuh menjadi mudah terserang infeksi oportunistik dan menyebabkan kematian^[9]. HIV menghancurkan sel CD4 melemahkan kekebalan seseorang terhadap infeksi oportunistik, seperti tuberkulosis dan infeksi jamur, infeksi bakteri parah dan beberapa jenis kanker^[8].



Gambar 1. Struktur HIV^[10]

HIV memiliki diameter sekitar 100 nm. Dan memiliki kapsid yang mengelilingi materi genetik berupa RNA HIV. HIV memiliki 3 gen penyusun utama, yaitu *envelope gene* (*env gene*) berupa gp120 dan gp4 yang berfungsi untuk mengkode glikoprotein amplop virus dan mengenali reseptor permukaan. Kedua yaitu *polymerase gene* (*pol gene*) berfungsi membentuk enzim *reverse transcriptase* (RTase) mengkode untuk enzim penting untuk replikasi virus yang merupakan reverse transcriptase, mengubah RNA virus menjadi DNA, integrase yang menggabungkan DNA virus menjadi DNA kromosom inang (provirus) dan protease yang memecah prekursor protein Gag dan Pol yang besar menjadi komponennya. Ketiga yaitu *core gene* (*gag gene*) berfungsi mengkode protein yaitu p7, p9, p17 dan p24^{[11], [12]}. (**Gambar 1.**)

HIV memiliki 2 tipe yaitu HIV-1 dan HIV-2, Keduanya merupakan anggota *famili* Retrovirus, dalam genus Lentivirus. Namun HIV-2 kurang patogen dibandingkan HIV-1. Pada HIV-2 Penularan heteroseksual terjadi lebih

ubiquitin, ia meningkatkan degradasi protein CD4 yang diproduksi secara de novo di retikulum endoplasma. Kedua, Vpu menambah pelepasan virion keturunan dari sel yang terinfeksi dengan melawan efek Tetherin, faktor restriksi host

nukleosida; NRTI, penghambat transkriptase balik nukleosida^[15].

Fusion

Fase awal dimulai dengan perlekatan virion pada permukaan sel, saat virus masuk ke dalam tubuh, sel T akan melindungi tubuh manusia dengan cara menghancurkan sel yang terinfeksi oleh patogen namun yang terjadi sel T merupakan target yang akan dihancurkan oleh HIV, sehingga kekebalan tubuh manusia akan cepat menurun. Pada tahap pertama ini, protein virus berinteraksi dengan reseptor spesifik pada permukaan sel inang. HIV memasuki sel targetnya melalui CD4 dan dengan reseptor (CC-chemokine receptor 5 (CCR5) atau CX-chemokine receptor 4 (CXCR4) melalui interaksi dengan glikoprotein envelope (Env). Proses perlekatan virus pada reseptor spesifik menyebabkan adanya perubahan membran sel dan virus^[15], [16].

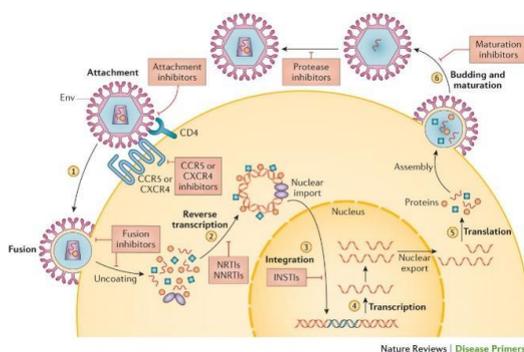
Reverse Transcription

Setelah genome virus melewati tahap fusion, informasi genetik virus akan masuk ke dalam sel. Genom HIV yang terdiri dari dua RNA untai plus dilindungi oleh nukleokapsid, RNA virus untai tunggal akan ditranskripsi menjadi DNA untai ganda linier dengan proses yang disebut *Reverse Transcription*^[15], [16].

Integrasi dan Translasi

Kompleks pra-integrasi berikutnya diimpor ke dalam nucleus untuk mentranskripsikan DNA HIV menjadi mRNA virus tahap ini biasa disebut elongasi. mRNA ini kemudian diekspor ke ribosom yang berada disitoplasma

Infeksi dan Replikasi HIV



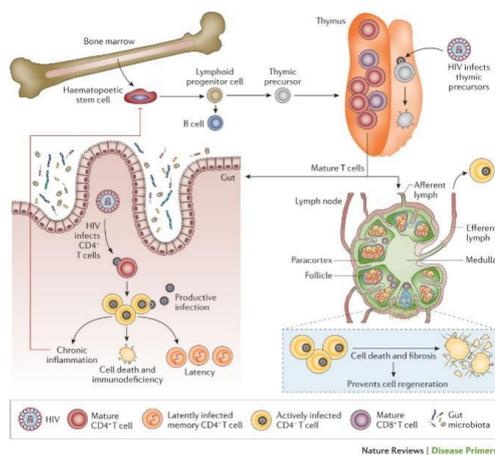
Gambar 3. Replikasi HIV^[15]

Langkah awal infeksi sel ditandai dengan interaksi protein-protein yang kompleks^[5]. Setiap langkah entri HIV, *Reverse Transcription*, *integration*, dan pematangan virus dalam siklus hidup HIV merupakan target potensial untuk obat antiretroviral. INSTI, transfer untai integrase penghambat; NNRTI, penghambat transkriptase balik non-

yang merupakan tempat terjadi translasi untuk membuat protein virus dengan bantuan fasilitator yaitu RNA polymerase. Translasi merupakan proses penerjemahan kode DNA sehingga menghasilkan rantai polipeptida penyusun protein^[15].

Maturation

Virus akan terbungkus dalam genom virus baru yang telah mengalami replikasi dan siap dilepaskan dari sel inang. Proses ini termasuk tahap pematangan virus, untuk membuat protein virus dan akhirnya virion matang^[15].

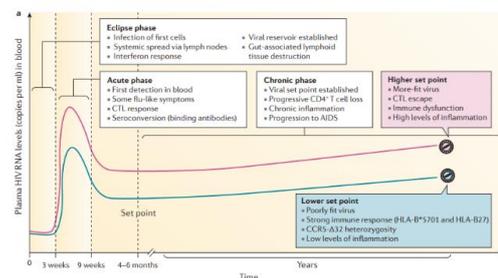


Gambar 4. Infeksi virus HIV^[15]

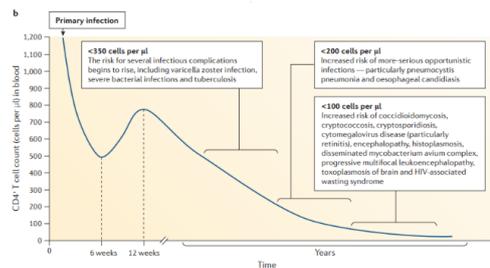
Infeksi HIV memiliki efek yang mendalam dan kompleks pada sistem kekebalan tubuh. HIV menginfeksi CD4+ yang diaktifkan oleh sel T, melalui mekanisme langsung (sitopatik) atau tidak langsung infeksi ini dapat menyebabkan kematian sel. Selama beberapa minggu pertama infeksi, Kematian sel ini terjadi di dalam jaringan mukosa (terutama di usus). HIV bisa juga menginfeksi timus, menyebabkan cepat hilangnya timus (di luar penuaan normal), yang akan

berkontribusi pada kegagalan regeneratif sel T. hilangnya CD4+ dengan cepat juga terjadi dikelenjar getah bening sekunder. Imunodefisiensi akan muncul sebagai akibat dari berkurangnya sel T ini akan menghasilkan beban patogen yang berlebihan dan peradangan yang kronis, selanjutnya akan memperburuk kerusakan pada sistem limfoid, misalnya fibrosis jaringan di kelenjar getah bening. Proses inflamasi kronis merangsang respon imunoregulasi yang menumpulkan fungsi sel T dan mungkin juga merusak hematopoiesis secara langsung atau tidak langsung, meskipun mekanisme yang mendasari efek pada tulang sumsum masih belum jelas. Setelah beberapa tahun, defisiensi imun akan semakin parah dan individu mengembangkan karakteristik infeksi atau komplikasi onkologis akan menyebabkan kelanjutan penyakit AIDS^[15] (**Gambar 4**).

Fase-fase infeksi HIV dan *Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)*



Gambar 5. Plasme HIV levels (copies per ml) in blood^[15]



Gambar 6. CD4+ T cell count in blood^[15]

Eclipse phase

Selama infeksi HIV prototipe 7-16 hari, virus yang ditransmisikan pertama kali menginfeksi sel target di jaringan mukosa dan kemudian menyebar melalui sistem limfoid^[15].

Acute phase

Setelah *eclipse phase*, kadar RNA HIV pertama kali dapat dideteksi dalam darah dan kemudian meningkat secara eksponensial mencapai puncak dalam beberapa minggu, pada titik ini juga munculnya respon imun adaptif dan muncul gejala seperti flu^[15].

Chronic phase

Selanjutnya dalam *chronic phase* penghancuran Sel T CD4+ menyebabkan imunodefisiensi dan peradangan kronis^[15]. Selama fase kronik, jumlah Sel-T CD4+ menurun secara drastis, dan viremia tinggi^[13]. Tanggapan antibodi HIV sebagian besar tidak efektif karena pelepasan virus yang cepat. Tingkat kondisi matang (*set point*) viremia, yang mencerminkan interaksi virus-host yang kompleks Idealnya nilai CD4+ pada orang dengan sistem kekebalan yang baik yaitu berkisar antara 500-1200 cell/mm³. Sedangkan pada orang dengan sistem kekebalan yang terganggu nilai CD4+ semakin lama

akan semakin menurun hingga di bawah 500 cel/mm³ (Gambar 2.6). CD4+ merupakan penanda pada permukaan sel sel darah putih manusia, terutama sel-sel limfosit. CD4+ pada orang yang memiliki sistem kekebalan menurun menjadi sangat penting, karena berkurangnya nilai CD4+ dalam tubuh manusia menunjukkan lemahnya peranan sel sel limfosit dalam memerangi infeksi yang masuk ke tubuh manusia. Pada pasien yang terinfeksi HIV nilai CD4+ akan terus menurun seiring dengan progresifitas penyakit. Maka dari itu, jumlah CD4 dapat menjadi salah satu indikator untuk menilai tingkat sistem kekebalan tubuh pada pasien dengan HIV/AIDS^[9].^[15].

Telah dilaporkan bahwa individu yang menunjukkan gejala yang lebih parah dan tahan lama dalam perjalanan infeksi akut cenderung berkembang lebih cepat menjadi AIDS. AIDS pertama kali diakui dalam kohort laki-laki homoseksual muda yang sebelumnya dalam keadaan sehat dengan onset baru yang mendalam defisit imunologi, Pasien dengan gejala AIDS akan menerima diagnosis AIDS ketika jumlah CD4+ mereka turun di bawah 200 cell/mm³ (**Gambar 6**) atau jika mereka mengembangkan infeksi oportunistik tertentu^[17]. Penderita AIDS dapat memiliki viral load yang tinggi dan sangat menular, tanpa pengobatan penderita AIDS biasanya bertahan hidup sekitar tiga tahun.

Antiretroviral dan Vaksinasi

Antiretroviral

Pengobatan utama untuk pasien HIV atau AIDS adalah terapi Antiretroviral. Namun Antiretroviral tidak dapat membasmi HIV, mekanisme obat ini hanya memperlambat laju pertumbuhan virus tersebut, membantu menghambat proses replikasi HIV dalam sel CD4, dengan demikian dapat mengurangi jumlah virus untuk menularkan ke sel CD4 lainnya. Mekanisme ini akan menghasilkan dampak yang baik yaitu kembali pulihnya sistem kekebalan tubuh yang rusak akibat infeksi HIV^[18] (Gambar 2.3). Empat kelas umum obat ART yang digunakan saat ini adalah entry inhibitor, reverse transcriptase inhibitor, InSTI, dan HIV PI^[8]. Reverse Transcriptase Inhibitor, bekerja memblokir *Reverse Transcription*^[15]. terdiri dari dua kelas yaitu NRTI (*Nukleosida/Nukleotida Reverse Transcriptase Inhibitor*) dan NNRTI (*Non Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor*). Contoh obat NRTI yaitu Abacavir, Didanosine, Emtricitabine, Lamivudine, Stavudine, Tenofovir alafenamide, Tenofovir disoproxil fumarate, dan Zidovudine. Contoh Obat NNRTI yaitu Devalirdine, Doravirine, Efavirine, Nevirapine, dan Rilpivirine^[8]. Entry Inhibitor, terdiri dari contoh obat: Enfuvirtide, Ibalizumab-uyyk, dan Maraviroc. InSTI (*Integrase strand transfer inhibitors*), Penghambat transfer untai integrase mencegah genom HIV diintegrasikan ke dalam genom inang^[15], terdiri dari contoh obat Bictegravir, Dolutegravir, Elvitegravir (coformulated

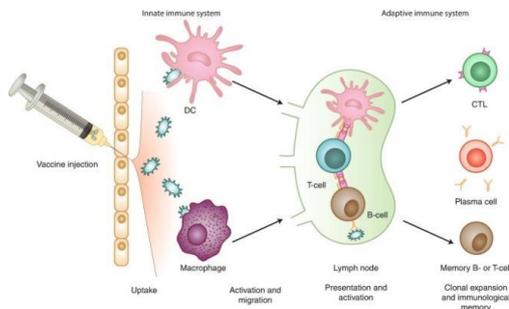
with cobistat), dan Raltegravir^[8]. PI (Protease Inhibitors), bekerja memblokir langkah terakhir dalam siklus hidup virus^[15]. terdiri dari Atazanavir, Darunavir, Fosamprenavir, Indinavir, Lopinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Tipranavir^[8] (**Gambar 3**).

Vaksinasi dan Vaksin

Vaksinasi merupakan bentuk imunitas aktif yang sederhana, efektif, dan aman untuk melindungi orang dari penyakit berbahaya yang disebabkan oleh virus. Vaksinasi menggunakan pertahanan alami dari tubuh untuk membangun ketahanan terhadap infeksi tertentu dan membuat sistem kekebalan kelompok (*herd immunity*) atau sistem imun tubuh lebih kuat. Vaksinasi tidak hanya melindungi diri sendiri, namun juga melindungi orang-orang di sekitar kita. Orang yang memiliki sakit parah disarankan untuk tidak mendapatkan vaksin tertentu, sehingga mereka bergantung pada orang yang mendapatkan vaksinasi dan membantu mengurangi penyebaran penyakit (WHO 2020).

Vaksin adalah zat atau senyawa yang berfungsi untuk meningkatkan respon kekebalan tubuh terhadap virus yang akan menyerang (Antigen)^[20]. Antigen merupakan molekul unik yang ditemukan dipermukaan patogen. Ketika mendapatkan vaksin, sistem kekebalan tubuh akan memberikan respon mengenali antigen yang menyerang seperti virus atau bakteri^[21],^[22] Menghasilkan antibodi, yaitu protein

yang diproduksi secara alami oleh sistem kekebalan untuk melawan penyakit. Jika terjadi infeksi virus di masa mendatang, sistem kekebalan dapat dengan cepat menghancurkannya sebelum tubuh jatuh sakit^{[23], [24], [25]}.



Gambar 7. Mekanisme Vaksin Memicu Kekebalan Tubuh^[26]

Setelah vaksin disuntikkan, komponen vaksin akan diambil oleh sel penyaji antigen (APC) seperti makrofag dan sel dendritik (DC). Sel APC yang telah mengambil antigen menjadi aktif dan mulai bermigrasi menuju kelenjar getah bening di dekatnya yang merupakan tempat sel T dan B. Di dalam kelenjar getah bening, antigen yang diproses oleh APC dipresentasikan ke limfosit. Ketika limfosit mengenali antigen dan menerima sinyal kostimulasi yang sesuai, sel T (CD4+) dan sel B akan menjadi aktif. yang mana Sel T berfungsi membantu sel B memproduksi antibodi untuk melaawan antigen. Selain itu, memori sel B dan T terbentuk yang memberikan perlindungan jangka panjang (terkadang seumur hidup) terhadap infeksi patogen atau virus. Sel limfosit B yang memiliki daya afinitas yang rendah serta autoreaktif akan mengalami proses

apoptosis. Sedangkan sel yang memiliki daya afinitas yang tinggi dan tidak autoreaktif akan menjadi sel B memori. Bila terpapar dengan antigen yang sama untuk kedua kalinya maka sel B memori tersebut dapat menghasilkan antibodi yang memiliki daya afinitas yang tinggi^[26].

Oleh karena itu, vaksin merupakan cara yang aman dan efektif untuk menghasilkan kekebalan dalam tubuh tanpa menyebabkan penyakit. Hal tersebut yang menjadikan vaksin sebagai solusi yang sangat direkomendasikan dan intervensi kesehatan dengan biaya yang paling efektif. Mekanisme vaksin tidak seperti obat-obatan pada umumnya yaitu mengobati atau menyembuhkan, vaksin berfungsi untuk mencegah dan mengendalikan penyakit menular serta dapat mengurangi morbiditas dan mortalitas tanpa efek jangka panjang^[23]. Namun pengembangan vaksin HIV terbukti menjadi tantangan yang sulit, kesulitan dalam membuat vaksin ini muncul dari variasi genetik virus yang sangat besar dan pentingnya *Cytotoxic T Lymphocytes* (CTLs) dalam mengendalikan penyebaran hiv untuk menghancurkan sel terinfeksi yang mengandung mikroba atau protein mikroba. Sementara strategi vaksin tradisional tidak mungkin memberikan perlindungan HIV yang aman dan efektif, strategi baru untuk memperoleh sel T sitotoksik telah memberikan manfaat klinis yang substansial dalam sistem model primata bukan manusia. Saat ini

strategi vaksin mRNA sedang dievaluasi dalam uji klinis pada manusia, vaksin yang efektif diperlukan untuk menghentikan penyebaran HIV yang berkelanjutan di seluruh dunia.^{[27], [28]}.

Platform Vaksin HIV

Strategi pembuatan vaksin dengan metode tradisional yaitu *Live attenuated virus*, *inactivated virus*, dapat digunakan untuk berbagai patogen virus pada manusia akan tetapi vaksin konvensional tidak di rekomendasikan untuk HIV. Vaksin tradisional tidak terbukti bermanfaat untuk infeksi HIV. Selain itu metode vaksin HIV dengan platform subunit dan *recombinant protein* belum menimbulkan tanggapan antibodi yang menetralkan HIV atau *broadly neutralising antibodies* (bnAbs) dan tidak menghasilkan CTL [3], [27], [29]. Para peneliti telah mengeksplorasi pendekatan baru yaitu Vaksin mRNA. Dengan strategi vaksin ini terbukti aman dan efektif untuk mendapatkan tanggapan CTLs (*Cytotoxic T Lymphocytes*) pada primata bukan manusia^[28].

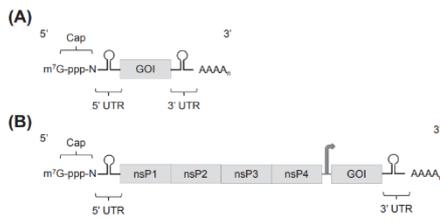
Vaksin Subunit

Vaksin subunit mengandung fragmen antigenik dari suatu mikroorganisme yang dapat merangsang respon imun. AIDSVAX gp120 merupakan vaksin AIDS yang dirancang menggunakan konsep subunit yang kemudian lolos pengujian pada manusia, namun vaksin ini gagal melindungi terhadap infeksi HIV dalam uji coba kemanjuran. Telah

dihipotesiskan bahwa kegagalan dalam kedua uji coba disebabkan oleh kurangnya induksi antibodi penetralisir terhadap isolat HIV-1 primer yang beragam secara genetik^{[3], [29]}. Kemampuan untuk menginduksi bnAbs menjadi tantangan yang rumit, Induksi bnAbs dihambat oleh kestabilan dari glikan yang melindungi Env HIV^[4].

Vaksin mRNA

mRNA adalah modalitas terapi yang relatif baru dengan potensi untuk berbagai aplikasi klinis, termasuk vaksin melawan agen infeksi^[30]. Vaksin berbasis mRNA (*Messenger RNA*) mengandung untai mRNA (dibuat di laboratorium) yang mengkode protein antigen khusus penyakit untuk memicu respon imun dalam tubuh. Respon imun yang menghasilkan antibodi akan melindungi kita dari infeksi jika virus yang sebenarnya masuk ke tubuh kita^[21]. Vaksin mRNA diklasifikasikan oleh kapasitas translasi RNA dan Penargetan sel dendritik (DC). Kedua klasifikasi oleh kapasitas translasi RNA yaitu molekul mRNA kecil *non-amplifying* yang mengkode antigen yang diinginkan dan molekul mRNA *self-amplifying* yang lebih besar yang mengkode replika virus yang direayasa dari virus (**Gambar 8**), Kedua pendekatan memiliki kelebihan dan keterbatasan tertentu^[31].



Gambar 8. Klasifikasi Translasi RN^[31]

Karakterisasi vektor mRNA *non-amplifying* dan *self-amplifying* mRNA. (A) Ilustrasi skema mRNA eukariotik matang yang mengandung struktur tutup $m^7 Gp_3 N$ (N : any nucleotide), wilayah 5' yang tidak diterjemahkan (5' UTR), kerangka baca terbuka mengkodekan gen yang diminati (GOI), 3' wilayah yang tidak diterjemahkan (3' UTR), dan ekor 100–250 residu adenosin (poli(A) ekor). (B) Ilustrasi skema dari *self-amplifying* mRNA berasal dari alphavirus yang mengandung 5'cap, gen nonstruktural (nsP1-4), Promotor subgenomik 26S (panah terbuka), wilayah 3' yang tidak diterjemahkan (3' UTR), dan ekor poli(A).

Non-amplifying

MRNA non-amplifikasi merupakan pendekatan yang sederhana dan ekonomis untuk pengembangan vaksin mRNA. Disuntikkan sendiri atau dienkapsulasi dalam liposom, sebagai sumber imunogen, beberapa tahun terakhir kemajuan meningkatkan imunogenisitas dan keamanan vaksin berdasarkan mRNA non-amplifikasi, yaitu penggunaan kodon yang dioptimalkan, 3' cap ping, 3' dan 5' wilayah yang tidak diterjemahkan, ekor poli A, modifikasi dan pemurnian

nukleosida metode^[32]. Keuntungan menggunakan mRNA *non-amplifying* yaitu kesederhanaan konstruksi, ukuran RNA yang relatif kecil dibandingkan dengan *Self-amplifying* dan tidak adanya protein tambahan yang disandikan yang bisa menjadi target kekebalan yang tidak diinginkan. Namun karena dengan waktu paruh yang pendek dan ketidakstabilan mRNA hanya sementara dan tingkat rendah ekspresi dapat dicapai in vivo dengan mRNA *non-amplifying*, mRNA diencerkan dalam sel yang membelah dengan cepat. Dalam upaya meningkatkan stabilitas, daya tahan, dan tingkat ekspresi vaksin berbasis mRNA telah dioptimalkan dengan memasukkan elemen urutan tertentu dan sintesis, ribonukleotida diubah^[31].

Self-amplifying

Self-amplifying RNAs (saRNAs) adalah replika yang direkayasa dari virus RNA yang mengkodekan imunogen vaksin serta mesin replikasi virus. Dengan demikian, saRNA mampu mereplikasi RNA mereka setelah memasuki sitosol sel, sehingga meningkatkan produksi imunogen yang dikodekan dibandingkan dengan RNA non-amplifikasi, karena produksi imunogen yang disandikan yang kuat, saRNA menunjukkan tingkat imunogenisitas yang sama dengan RNA non-amplifikasi pada dosis yang lebih rendah, sebagian besar saRNA dikembangkan dari alphavirus untai tunggal, seperti virus ensefalitis venezuela lan equine, virus Sindbis dan virus hutan Semliki^[32]. Dalam mRNA self-amplifying

berbasis alphavirus, RNA tambahan mengandung ORF besar yang mengkodekan empat protein nonstruktural (nsP1-4) dan promotor subgenomik. Gen dalam genom virus yang mengkode virus protein struktural digantikan oleh gen yang mengkode gen yang diinginkan, sehingga membuat mRNA tidak mampu menghasilkan virus menular. Setelah pengiriman ke sitosol sel, mRNA yang dilepaskan secara translasi kompeten, dan keterlibatan dengan ribosom sel inang menghasilkan empat komponen fungsional RNA-dependent RNA polymerase (RDRP) atau aparatus replikasi genom virus: nsP1, nsP2, nsP3, dan nsP4^[31].

Produksi dan Pemurnian vaksin mRNA *Self-amplifying*

mRNA terapeutik biasanya disintesis menggunakan transkripsi in vitro (IVT) dengan polimerase subunit tunggal (misalnya, T7, T3, dan SP6) menggunakan template DNA untuk menghasilkan banyak salinan mRNA berkode^[30]. Semua jenis vaksin mRNA memiliki elemen struktural yang sama struktur tutup, 5'UTR, 3'UTR, kerangka baca terbuka (OFR), dan ekor poli(A) (40-120 residu adenosin). Mereka diproduksi di lingkungan bebas sel dengan transkripsi enzimatis dari template pDNA. Hal ini hanya diperlukan untuk mengganti pengkodean urutan untuk antigen target tanpa mempengaruhi keseluruhan struktur fisio-kimia dari vaksin mRNA^[33].

Isolasi mRNA

Langkah pertama dalam produksi vaksin mRNA adalah menghasilkan template pDNA yang mengandung sekuens promotor dengan afinitas pengikatan tinggi terhadap RNA polimerase yang bergantung pada DNA. Selanjutnya, DNA plasmid sirkular dipotong dengan enzim restriksi dan diubah menjadi molekul linier beruntai tunggal. Template ini kemudian ditranskripsi secara in vitro (IVT) menggunakan enzim RNA polimerase yang bergantung pada DNA yang bergerak melalui template sampai mencapai akhir. Sebuah DNase mendegradasi template sementara [m^7Gp_3N] secara enzimatis ditambahkan ke ujung 5' mRNA. Tutup ini dapat diganti secara sintesis dengan analog yang memberikan lebih banyak keuntungan pada urutan mRNA. Keberadaannya diperlukan untuk translasi in vivo yang efektif dan berfungsi untuk melindungi mRNA dari pencernaan nuklease di dalam sel. Setelah sintesis, mRNA dimurnikan untuk menghilangkan komponen reaksi seperti enzim, DNA templat sisa, transkrip yang dipersingkat, dan transkrip untai ganda yang abnormal. Karena pengotor dapat mengaktifkan respons imun bawaan yang tidak spesifik atau tidak diinginkan, bahan RNA yang sangat murni sangat penting untuk efektivitas vaksinasi mRNA^[33].

Pemurnian

Molekul mRNA akhir menjalani pengujian untuk menilai fitur akhir, seperti identitas,

penampilan, konten, integritas, DNA residu, kontaminasi endotoksin, dan sterilitas. Selanjutnya, kemampuan mRNA untuk diterjemahkan ke dalam produk protein yang diinginkan setelah pengiriman ke sel target diperiksa dengan uji potensi. Tergantung pada karakteristik akhir mRNA yang diinginkan, prosedur ini sedikit disesuaikan untuk memungkinkan modifikasi nukleosida, strategi pembatasan baru, atau protokol pemurnian yang disesuaikan. Semua protokol dan instruksi produksi mRNA mengikuti tingkat Good Manufacturing Practice (GMP), yang mengharuskan produsen untuk memastikan bahwa produk mereka dapat dilacak, aman, murni, dan efektif^[33].

Metode pengiriman yang ideal

Setelah pemurnian, mRNA disimpan dalam buffer akhir atau dicampur dengan sistem pengiriman untuk digunakan^[33]. Metode pengiriman yang ideal 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, aktivasi kekebalan bawaan yang tidak terkendali melalui sensor RNA dan kesulitan dalam pembuatan mRNA skala besar^[34]. mRNA terdiri dari ratusan hingga ribuan nukleotida yang harus mencapai sitosol dengan panjang penuh untuk translasi aktif. Oleh karena itu, perlindungan terhadap RNase sangat penting untuk

sebagian besar strategi pengiriman *in vivo*. Kedua, pengiriman mRNA intraseluler yang efisien merupakan tantangan lain karena muatan negatif dan ukuran molekul mRNA yang besar. Muatan negatif mencegah sebagian besar mRNA dari translokasi melintasi membran sel bermuatan negatif. Ukurannya yang besar membuat enkapsulasi dan pengiriman yang efisien lebih menantang daripada muatan lainnya, seperti molekul kecil, siRNA, dan *Antisense Oligonucleotide* (ASO). Berbagai strategi pengiriman telah diselidiki untuk mengatasi hambatan ini dengan bahan pengiriman yang berbeda, metode formulasi, dan rute administrasi^[35]. Dalam beberapa tahun terakhir, kemajuan teknologi dan metode pengiriman yang lebih baik telah mengatasi hambatan ini dan vaksin berbasis mRNA telah muncul sebagai platform baru yang menjanjikan untuk mengirimkan antigen. Merancang produk obat mRNA membutuhkan pencapaian tingkat ekspresi protein yang efektif pada tingkat dosis tertentu dan pengembangan sistem pengiriman yang kuat yang melindungi mRNA baik dalam sirkulasi atau di interstitium cukup lama untuk mencapai jaringan yang diinginkan^[30]. Kurangnya teknologi pengiriman yang efisien untuk molekul mRNA adalah hambatan utama untuk pengembangan vaksin berbasis mRNA^[34].

Tabel 2. Metode pengiriman [35].

Format Pengiriman	Keuntungan	Tantangan
Nanopartikel berbasis lipid	<ul style="list-style-type: none"> - Melindungi mRNA dari degradase RNase - Pengiriman mRNA intraseluler yang efisien - Reproduksi bililitas tinggi - Mudah untuk ditingkatkan 	<ul style="list-style-type: none"> - Potensi efek samping uji klinis
Nanopartikel berbasis polimer	<ul style="list-style-type: none"> - Melindungi mRNA dari degradasi RNase - Pengiriman mRNA intraseluler yang efisien 	<ul style="list-style-type: none"> - Potensi efek samping - Polidispersitas
Protamin	<ul style="list-style-type: none"> - Melindungi mRNA dari degradasi RNase - Kompleks protamine-mRNA memiliki aktivitas adjuvant 	<ul style="list-style-type: none"> - Efisiensi pengiriman rendah mRNA - mRNA yang dikomplekskan dengan protamin diterjemahkan dengan buruk

Peptida lainnya

- Melindungi mRNA dari degradasi RNase
- Efisiensi pengiriman rendah
- Peptida menawarkan banyak fungsi untuk dieksploitasi

Partikel replika seperti virus

- Melindungi mRNA dari degradasi RNase
- Menantang untuk meningkatkan produksi antibodi melawan vektor virus

Nanoemulsik ationik

- Pengiriman intraseluler yang efisien dari mRNA yang menggandakan diri sendiri
- Ekspresi yang kuat
- Melindungi mRNA dari degradasi RNase
- CNE berbasis

	<ul style="list-style-type: none"> squalene memiliki aktivitas adjuvant - Formulasi dapat disiapkan dan disimpan tanpa RNA untuk penggunaan di masa mendatang - Mudah ditingkatkan 		<p>Nanopartikel lipid (LNP) mewakili sistem yang paling cocok sampai saat ini untuk pengiriman mRNA. mRNA yang diformulasikan LNP memasuki sel melalui penyerapan yang dimediasi reseptor ke dalam endosom dan kemudian dilepaskan ke sitosol di mana ia diterjemahkan ke dalam protein yang diinginkan. Kemajuan substansial dalam pengembangan sistem lipid baru untuk terapi mRNA baru-baru ini^[30].</p>
mRNA telanjang	<ul style="list-style-type: none"> - Mudah disimpan dan disiapkan - Mudah ditingkatkan 	<ul style="list-style-type: none"> - Rentan terhadap degradasi RNase - Efisiensi pengiriman rendah 	<p>Penargetan sel dendritik (DC)</p> <p>Metode pengiriman mRNA dilakukan dengan melalui pengiriman vaksin yang disuntikan dengan mRNA dalam beberapa sistem pengiriman tertentu, dengan harapan beberapa mRNA imunogen yang dikodekan diambil diekspresikan oleh DC. Pendekatan alternatif untuk vaksinasi HIV melibatkan penghilangan monosit dari pasien individu, pematangan monosit menjadi DC <i>ex vivo</i>, memuat DC dengan mRNA</p>
DC	<ul style="list-style-type: none"> - APC yang efisien penting untuk kekebalan bawaan/adaptif - Biokompatibilitas 	<ul style="list-style-type: none"> - Populasi sel yang mengkode imunogen HIV dan heterogeny - Proses kompleks untuk memanipulasi 	<p>yang mengkode imunogen HIV dan kemudian memasukkan kembali DC yang mengandung imunogen kembali ke pasien. Strategi ini tentu saja lebih padat karya dan mahal daripada injeksi langsung mRNA tetapi memastikan bahwa DC menghadirkan peptida yang diturunkan imunogen untuk mengaktifkan CD4 serumpun+ dan CD8+sel T^[32].</p> <p>Penargetan sel dendritik (DC) adalah strategi baru untuk meningkatkan kemanjuran vaksinasi. Pendekatan ini didasarkan pada pengiriman antigen <i>in situ</i> melalui antibodi yang spesifik untuk</p>

reseptor endositik yang diekspresikan pada permukaan DC. Namun beberapa hal perlu ditinjau, kompleksitas himpunan bagian DC dan jalur presentasi antigen yang perlu dipertimbangkan dalam pengaturan penargetan DC. Sel dendritik (DC) adalah penentu utama vaksinasi karena perannya dalam memicu respons imun sel T terhadap antigen yang diinokulasi. Di perifer, DC memiliki peran sebagai sentinel yang menangkap dan memproses antigen untuk disajikan oleh molekul major histocompatibility complex (MHC) ke sel T. Molekul MHC-I menyajikan antigen ke sel CD8⁺ T, sedangkan molekul MHC-II secara khusus dikenali oleh sel CD4⁺ T. Respon imun yang diinduksi oleh DC tergantung pada lingkungan di mana antigen ditangkap. Dengan tidak adanya sinyal inflamasi, DC sebagian besar tolerogenik, menyebabkan respons sel T yang teredam. Sebaliknya, sebagai respons terhadap infeksi, peradangan atau adjuvant vaksin, DC menjalani pematangan yang sangat penting untuk menginduksi kekebalan sel T yang efektif. DC dewasa meningkatkan regulasi molekul MHC dan molekul co-stimulator dan menghasilkan berbagai sitokin. Bersamaan dengan presentasi antigen oleh molekul MHC, proses pematangan ini menghasilkan aktivasi sel T naif dan diferensiasinya menjadi sel T efektor^[36].

Ada beberapa alasan mengapa mentransfeksi DC dengan mRNA yang mengkode antigen spesifik adalah strategi yang sangat menarik untuk

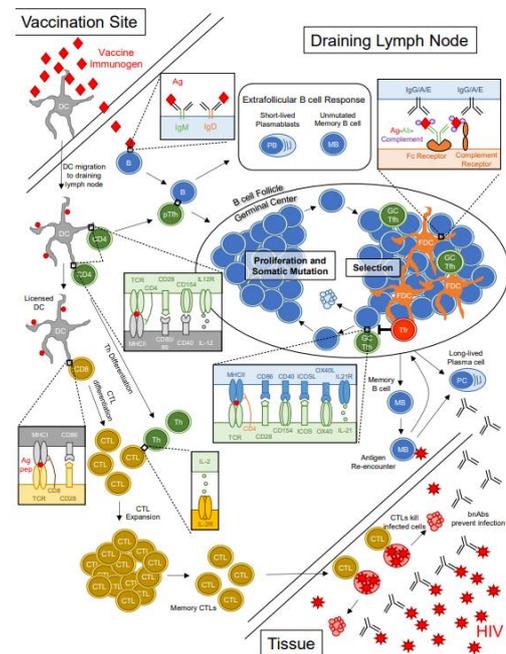
pasien yang terinfeksi HIV-1. Pertama, dengan memasukkan urutan penargetan lisosom dalam mRNA yang ditransfusikan, antigen dapat diarahkan ke kompartemen lisosom untuk degradasi, yang telah terbukti merangsang respons sel CD4 spesifik antigen. Karena sebagian besar pasien terinfeksi HIV-1 yang menjalani terapi antiretroviral (ART) tidak memiliki tanggapan proliferasi sel CD4 spesifik virus, kemampuan untuk merangsang respons ini mungkin penting dalam memberikan bantuan pada sel CD8 yang tidak berfungsi pada pasien ini. Kedua, karena mRNA yang ditransfusikan dikirim langsung ke sitoplasma di mana ia diterjemahkan, ini meniadakan kebutuhan untuk optimasi kodon dari urutan HIV-1, karena efek utama dari optimasi kodon adalah untuk meningkatkan stabilitas dan ekspor mRNA dari nukleus. Terakhir, imunisasi dengan DC yang ditransfeksi mRNA memungkinkan seseorang mengirimkan produk gen virus secara keseluruhan, yang seharusnya memungkinkan pengenalan oleh orang-orang dari berbagai jenis antigen leukosit manusia (HLA). Strategi ini mengatasi keterbatasan pendekatan yang menggunakan peptida spesifik sebagai antigen, yang membatasi imunogenisitas vaksin tersebut pada subset subjek tertentu yang memiliki tipe HLA yang menunjukkan epitop tersebut. Transfeksi mRNA yang mengkode seluruh produk gen HIV-1 juga meniadakan kebutuhan untuk mensintesis, memurnikan, dan

mengkarakterisasi imunogen protein tingkat vaksin, yang secara teknis dan finansial menantang^[37].

Hipotesis Immunologi Kandidat Vaksin HIV

Kandidat vaksin HIV yaitu mRNA 1644 pada 18 Agustus 2021 telah mulai memasuki uji tahap klinis fase 1 pada manusia menemukan bahwa 97% orang yang mendapat vaksinasi memiliki respon imunologi yang sesuai. Vaksin ini menggunakan mRNA untuk menginstruksikan sel untuk menghasilkan protein yang akan memicu respon imun terhadap HIV dan merangsang sel B untuk menghasilkan *broadly neutralising antibodies* (bnAbs) atau antibodi penetral luas terhadap HIV^[28]. Terdapat keunggulan utama dibandingkan dengan pendekatan konvensional, vaksin berbasis mRNA dapat meminimalisir potensi risiko infeksi dan induksi insersi mutagenesis akibat degradasi mRNA dalam sel lingkungan mikro, selain itu memiliki efektivitas yang tinggi untuk meningkatkan imun karena perancangan modifikasi struktur mRNA akan meningkatkan kestabilan dan translasi yang baik, dalam imunisasi dosis rendah vaksin ini memiliki potensi yang tinggi untuk menetralkan immunoglobulin sehingga dapat menginduksi respon imun yang kuat dengan mengaktifasi sel T^[28],^[38]. Vaksin Messenger RNA (mRNA) membawa transkrip pengkodean antigen, dan menggunakan mesin translasi sel inang

untuk menghasilkan antigen, yang kemudian merangsang respon imun^[39].



Gambar 9. Mekanisme vaksin menghasilkan *Cytotoxic T Lymphocytes* (CTLs)^[32].

Imunogen vaksin mendorong antigen spesifik untuk merespons imun humoral yang optimal, sel B spesifik antigen harus berinteraksi dengan sel pra-TFH (*Pre-T Follicular Helper cell*) untuk memulai reaksi *Germinal center*. Di dalam *Germinal center*, sel B berproliferasi dan mengalami mutasi somatik, hasil mutasi tersebut dimasukkan ke dalam gen yang mengkode reseptor sel B, sehingga meningkatkan atau mengurangi afinitas untuk antigen. Sel B yang mengandung reseptor yang telah memperoleh afinitas melalui mutasi berinteraksi dengan sel TFH untuk menerima kelangsungan hidup sinyal dan masuk kembali ke siklus proliferasi dan mutasi. *Germinal center* menghasilkan sel plasma berumur

panjang, yang mensekresikan antibodi afinitas tinggi dan sel B memori yang berdiferensiasi menjadi sel plasma setelah bertemu kembali dengan antigen. Untuk perlindungan diri dari HIV vaksin yang dibuat harus menginduksi *broadly neutralising antibodies* (bnAbs) atau antibodi penetral luas yang berfungsi sebagai lapisan pertahanan dengan mencegah HIV menginfeksi sel. Untuk induksi optimal dari respon imun seluler, diperlukannya CD8+ Sel T, sel dendritik dan sel pembantu CD4+. Sel T CD4+ melisensi sel dendritik untuk mengaktifkan spesifik peptide Sel T CD8+ naif, yang menerima sinyal costimulator baik dari sel dendritik maupun sel T CD4+ untuk berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi *Cytotoxic T Lymphocytes* (CTLs). Untuk perlindungan dari HIV, tujuan kedua dari vaksin hiv ini yaitu untuk mendapatkan CTL memori spesifik HIV untuk berfungsi sebagai lapisan pertahanan sekunder, membunuh sel inang yang terinfeksi oleh virus yang lolos dari netralisasi oleh bnAbs^[32].

Singkatan : *Ag*: antigen; *CTL*: *Cytotoxic T Lymphocyte*; *DC*: *Dendritic cell*; *FDC*: *Follicular Dendritic cell*; *GC TFH*: *Germinal Center T follicular Helper cell*; *pTFH*: *Pre-T Follicular Helper cell*; *TFR*: *T Follicular Regulatory cell*.

KESIMPULAN

Dari berbagai hasil analisis beberapa jurnal yang ada, hingga saat ini HIV masih terus membunuh manusia dan belum ada vaksin untuk dapat

melawannya. Tantangan utama yang dihadapi oleh peneliti adalah variasi antigenik HIV yang tinggi, adanya reservoir HIV laten, dan kesulitan mendapatkan respon antibodi penetralisir yang luas. Saat ini strategi pembuatan vaksin dengan metode tradisional yaitu *Live attenuated virus*, *inactivated virus* tidak di rekomendasikan untuk pengobatan HIV. Para peneliti telah mengeksplorasi pendekatan baru yaitu Vaksin mRNA. Dengan strategi vaksin ini terbukti aman dan efektif untuk mendapatkan tanggapan CTLs (*Cytotoxic T Lymphocytes*). Saat ini Kandidat vaksin HIV mRNA dari perusahaan Moderna pada 18 Agustus 2021 telah mulai memasuki uji tahap klinis fase 1 pada manusia menemukan bahwa 97% orang yang mendapat vaksinasi memiliki respon imunologi yang sesuai.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] WHO, "HIV/AIDS @ www.who.int." 2020, [Online]. Available: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>.
- [2] Direktur Jenderal P2P, "Laporan Perkembangan HIV AIDS & Penyakit Infeksi Menular Seksual (PIMS) Triwulan I Tahun 2021," *Kementeri. Kesehatan RI*, vol. 4247608, no. 021, pp. 613–614, 2021, [Online]. Available: https://siha.kemkes.go.id/portal/perkembangan-kasus-hiv-aids_pims#.

- [3] D. C. Hsu and R. J. O'Connell, "Progress in HIV vaccine development," *Hum. Vaccines Immunother.*, vol. 13, no. 5, pp. 1018–1030, 2017, doi: 10.1080/21645515.2016.1276138.
- [4] Bracaglia, "乳鼠心肌提取 HHS Public Access," *Physiol. Behav.*, vol. 176, no. 3, pp. 139–148, 2017, doi: 10.1016/j.physbeh.2015.05.007.
- [5] R. Seitz, "Human Immunodeficiency Virus (HIV)," *Transfus. Med. Hemotherapy*, vol. 43, no. 3, pp. 203–222, 2016, doi: 10.1159/000445852.
- [6] V. S. Prasolov and D. S. Ivanov, "Retroviral vectors in gene therapy," *Vopr. Med. Khim.*, vol. 46, no. 3, pp. 207–225, 2000, doi: 10.1007/978-981-13-0481-1_1.
- [7] C. Voisset, R. A. Weiss, and D. J. Griffiths, "Human RNA 'Rumor' Viruses: the Search for Novel Human Retroviruses in Chronic Disease," *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, vol. 72, no. 1, pp. 157–196, 2008, doi: 10.1128/mmbr.00033-07.
- [8] P. R. Fowler, *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach. 3rd Edition*, vol. 27, no. 4, 1997.
- [9] K. Ibrahim, Y. Kurnia H, L. Rahayuwati, B. E. Nurmalisa, and S. U. Rifa'atul Fitri, "Hubungan antara Fatigue, Jumlah CD4, dan Kadar Hemoglobin pada Pasien yang Terinfeksi Human Immunodeficiency Virus (HIV)," *J. Keperawatan Padjadjaran*, vol. 5, no. 3, 2018, doi: 10.24198/jkp.v5i3.649.
- [10] C. Hoffmann and B. S. Kamps, *HIV Medicine 2003*. Paris: flying publisher, 2003.
- [11] A. Gigantesco and M. Giuliani, "Quality of life in mental health services with a focus on psychiatric rehabilitation practice," *Ann Ist Super Sanità*, vol. 47, no. 4, pp. 363–372, 2011, doi: 10.4415/ANN.
- [12] N. Khan and J. D. Geiger, "Role of viral protein U (Vpu) in HIV-1 infection and pathogenesis," *Viruses*, vol. 13, no. 8, 2021, doi: 10.3390/v13081466.
- [13] S. J. Popper *et al.*, "Lower human immunodeficiency virus (HIV) type 2 viral load reflects the difference in pathogenicity of HIV-1 and HIV-2," *J. Infect. Dis.*, vol. 180, no. 4, pp. 1116–1121, 1999, doi: 10.1086/315010.
- [14] M. Kogan and J. Rappaport, "HIV-1 Accessory Protein Vpr: Relevance in the pathogenesis of HIV and potential for therapeutic intervention," *Retrovirology*, vol. 8, pp. 1–20, 2011, doi: 10.1186/1742-4690-8-25.

- [15] S. G. Deeks, J. Overbaugh, A. Phillips, and S. Buchbinder, "HIV infection," *Nat. Rev. Dis. Prim.*, vol. 1, no. October, 2015, doi: 10.1038/nrdp.2015.35.
- [16] F. Kirchhoff, "Encyclopedia of AIDS," *Encycl. AIDS*, no. January 2013, 2016, doi: 10.1007/978-1-4614-9610-6.
- [17] N. Ford, G. Meintjes, M. Vitoria, G. Greene, and T. Chiller, "The evolving role of CD4 cell counts in HIV care," *Curr. Opin. HIV AIDS*, vol. 12, no. 2, pp. 123–128, 2017, doi: 10.1097/COH.0000000000000348.
- [18] A. Andriani, R. Rika, S. S.-S. Journal, and undefined 2014, "Hubungan Kepatuhan Mengonsumsi Anti Retroviral Virus (Arv) dengan Kenaikan Jumlah Cd4 Odha di Lancang Kuning Support Group Pekanbaru," *Neliti.Com*, vol. 2, no. 3, pp. 150–159, 2014, [Online]. Available: <https://www.neliti.com/publications/286523/hubungan-kepatuhan-mengonsumsi-anti-retroviral-virus-arv-dengan-kenaikan-jumlah>.
- [19] World Health Organization (WHO), "How-Do-Vaccines-Work @ Wwww.Who.Int," 2020. <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/how-do-vaccines-work?adgroupsurvey=%7Badgroupsurvey%7D&gclid=Cj0KCQiA47GNBhDrARIsA>.
- [20] Paisal & Subangkit, "Strategi Pengembangan Vaksin Dengue. Jurnal Biotek Medisiana Indonesia," vol. 2, no. 2, pp. 43–49, 2013.
- [21] O. Sharma, A. A. Sultan, H. Ding, and C. R. Triggle, "A Review of the Progress and Challenges of Developing a Vaccine for COVID-19," *Front. Immunol.*, vol. 11, no. October 2020, pp. 1–17, 2020, doi: 10.3389/fimmu.2020.585354.
- [22] Purwaniati and A. Asnawi, "TARGET KERJA OBAT ANTIVIRUS COVID-19: REVIEW," vol. VII, no. 2, pp. 30–42, 2020.
- [23] World Health Organization (WHO), "Module 2: types of vaccine and adverse reactions," *WHO Vaccine Saf. Basics*, pp. 38–60, 2013.
- [24] D. Husada, "Vaksin SARS-CoV-2: Tinjauan Kepustakaan," pp. 228–242, 2020.
- [25] I. P. Sari and S. Sriwidodo, "Perkembangan Teknologi Terkini dalam Mempercepat Produksi Vaksin COVID-19," *Maj. Farmasetika*, vol. 5, no. 5, p. 204, 2020, doi:

- 10.24198/mfarmasetika.v5i5.280
82.
- [26] D. J. A. Crommelin, R. D. Sindelar, and B. Meibohm, "Pharmaceutical biotechnology: Fundamentals and applications," *Pharm. Biotechnol. Fundam. Appl.*, pp. 1–653, 2019, doi: 10.1007/978-3-030-00710-2.
- [27] N. L. Letvin, "Progress toward an HIV vaccine," *Annu. Rev. Med.*, vol. 56, pp. 213–223, 2005, doi: 10.1146/annurev.med.54.101601.152349.
- [28] J. Prakash Sahoo, P. Mishra, K. C. Samal, and J. P. Sahoo, "A New HIV Vaccine Heads to Clinical Trials by Moderna's mRNA Technology," *Biot. Res. Today*, vol. 3, no. 10, pp. 853–856, 2021, doi: 10.13140/RG.2.2.32653.26081.
- [29] A. Nath, "HIV/AIDS vaccine: An update," *Indian J. Community Med.*, vol. 35, no. 2, pp. 222–225, 2010, doi: 10.4103/0970-0218.66862.
- [30] J. Nelson *et al.*, "Impact of mRNA chemistry and manufacturing process on innate immune activation," *Sci. Adv.*, vol. 6, no. 26, 2020, doi: 10.1126/sciadv.aaz6893.
- [31] L. A. Brito *et al.*, *Self-Amplifying mRNA Vaccines*, vol. 89. Elsevier Ltd, 2015.
- [32] Z. Mu, B. F. Haynes, and D. W. Cain, "HIV mRNA vaccines—progress and future paths," *Vaccines*, vol. 9, no. 2, pp. 1–22, 2021, doi: 10.3390/vaccines9020134.
- [33] K. Khalid *et al.*, "HIV and Messenger RNA Vaccine," *Cureus*, vol. 13, no. 7, pp. 1–11, 2021, doi: 10.7759/cureus.16197.
- [34] N. Pardi, M. J. Hogan, F. W. Porter, and D. Weissman, "mRNA vaccines—a new era in vaccinology HHS Public Access," *Nat Rev Drug Discov*, vol. 17, no. 4, pp. 261–279, 2018, doi: 10.1038/nrd.2017.243.mRNA.
- [35] C. Zeng, C. Zhang, P. G. Walker, and Y. Dong, "Formulation and Delivery Technologies for mRNA Vaccines," 2020, doi: 10.1007/82_2020_217.
- [36] C. Macri, C. Dumont, A. P. R. Johnston, and J. D. Mintern, "Targeting dendritic cells: a promising strategy to improve vaccine effectiveness," *Clin. Transl. Immunol.*, vol. 5, no. 3, pp. e66-8, 2016, doi: 10.1038/cti.2016.6.
- [37] R. T. Gandhi *et al.*, "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,” *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, vol. 71, no. 3, pp. 246–253, 2016, doi: 10.1097/QAI.0000000000000852

- [38] F. Wang, R. M. Kream, and G. B. Stefano, “An evidence based perspective on mRNA-SARScov-2 vaccine development,” *Med. Sci. Monit.*, vol. 26, pp. 1–8, 2020, doi: 10.12659/MSM.924700.
- [39] A. S. Cordeiro and M. J. Alonso, “Recent advances in vaccine delivery,” *Pharm. Pat. Anal.*, vol. 5, no. 1, pp. 49–73, 2016, doi: 10.4155/ppa.15.38.