

Penerapan Bioteknologi DNA Rekombinan: Pengembangan Vaksinasi COVID-19

Ni Putu Nita Pranita¹, Rizki Novtarina², Robby Cahyo Nugroho³,
Rani Himayani⁴, Helmi Ismunandar⁵

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Ilmu Penyakit Mata, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

¹Bagian Ilmu Bedah Orthopedi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Peran ilmu pengetahuan dan teknologi dalam segala sektor makin lama makin besar. Perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi mendorong inovasi di semua bidang termasuk di bidang kesehatan. Khusus menyangkut kemajuan ilmu pengetahuan dan teknologi di bidang kesehatan bertumpu pada penelitian-penelitian para ahli, termasuk di dalamnya bioteknologi kedokteran. Salah satu bentuk pemanfaatan bioteknologi kedokteran adalah pengembangan vaksinasi. Dalam menghadapi pandemi Covid-19, penerapan bioteknologi kedokteran ini dapat dilakukan dengan pengembangan vaksinasi memanfaatkan teknologi DNA rekombinan. Seluruh peneliti di berbagai dunia dalam segala bidang yang berkaitan seperti ahli genomik dan struktur biologi saling bahu-membahu untuk mengembangkan vaksin ini. Dari beberapa instansi tersebut, InoVio sebagai salah satu instansi peneliti mengembangkan vaksin DNA. Vaksin DNA memiliki beberapa keunggulan antara lain waktu produksi dan formulasi yang cepat, dapat diproduksi dalam jumlah besar, lebih aman, lebih stabil terhadap temperatur sehingga mudah disimpan dan ditransportasikan. Saat ini vaksin DNA untuk virus SARS-CoV-2 masih dalam tahap uji klinis selanjutnya dan diproduksi masal untuk penggunaan darurat.

Kata Kunci: Covid 19, Rekombinan DNA, Vaksin DNA

Application of Recombinant DNA Biotechnology: Development of Covid-19 Vaccine

Abstract

The role of science and technology in all sectors is getting bigger and bigger. The development of science and technology encourages innovation in all fields including in the health sector. Specifically regarding advances in science and technology in the health sector, it relies on research by experts, including medical biotechnology. One form of utilization of medical biotechnology is the development of vaccinations. In dealing with the Covid-19 pandemic, the application of medical biotechnology can be done by developing vaccinations using recombinant DNA technology. All researchers around the world in all related fields such as genomic and structural biology experts work together to develop this vaccine. Of these several agencies, InoVio as one of the research agencies developed a DNA vaccine. The DNA vaccine has several advantages, including fast production time and formulation, can be produced in large quantities, is safer, more stable to temperature so that it is easy to store and transport. Currently the DNA vaccine for the SARS-CoV-2 virus is still in the next clinical trial phase and is mass produced for emergency use.

Keywords : Covid-19, DNA recombinant, DNA vaccine,

Pendahuluan

Pada Desember 2019, sebuah wabah penyakit saluran pernapasan yang belum diketahui penyebabnya terjadi di Wuhan, China. Laporan China kepada *World Health Organization* (WHO) yaitu terdapat 44 orang pasien pneumonia berat yang terjadi di suatu wilayah di kota Wuhan, China. Dalam waktu kurang dari satu bulan, tepatnya pada 10 Januari

2020 materi genetik dari virus tersebut diketahui yaitu MN908947.3. Penelitian selanjutnya menunjukkan hubungan yang dekat virus tersebut dengan penyebab dari *severe acute respiratory syndrome* (SARS) yang pernah mewabah di Hongkong pada tahun 2003 hingga WHO menamakannya sebagai virus SARS-CoV-2 atau lebih dikenal dengan novel corona virus (nCoV-19).¹ Tidak lama kemudian mulai muncul

laporan dari provinsi lain di China bahkan diluar China pada orang-orang dengan riwayat perjalanan dari Kota Wuhan yaitu didapatkan laporan di Korea Selatan, Jepang, Thailand, Amerika Serikat, Makaum Hongkong, Singapura dan total 25 negara lainnya.²

Ancaman virus ini semakin terlihat ketika berbagai kasus menunjukkan penularan antar manusia atau *human to human transmission* pada dokter dan petugas medis yang merawat pasien tanpa ada riwayat berpergian. Penularan langsung antar manusia ini menimbulkan peningkatan jumlah kasus yang luar biasa hingga pada akhir Januari 2020 didapatkan peningkatan 2000 kasus terkonfirmasi dalam 24 jam. Pada akhir Januari 2020, WHO menetapkan status *global emergency* pada kasus virus corona ini dan pada 11 Maret 2020, WHO menetapkan kasus ini sebagai sebuah pandemi.³

Transmisi SARS-CoV-2 ini dapat terjadi melalui kontak langsung, kontak tidak langsung atau kontak erat dengan orang yang terinfeksi melalui sekret seperti air liur, percikan atau *droplet* dan dapat juga melalui udara atau *airborne*. Metode transmisi yang beragam ini mengakibatkan penularan dari virus SARS-CoV-2 lebih sulit ditangani.⁴

Virus yang telah menyebar hingga ke 199 negara dengan tingkat kematian yang mencapai 4-5% diseluruh dunia bukan merupakan sebuah masalah kecil. Hingga saat ini belum ada terapi spesifik yang dapat digunakan untuk tatalaksana pasien dengan infeksi virus ini. Sejauh ini pasien hanya diberikan beberapa jenis antivirus yang diharapkan dapat menghambat masuknya virus ke dalam sel namun belum didapatkan hasil. Pasien yang terinfeksi hanya diberikan terapi suportif.⁵ Para peneliti kemudian melakukan penelitian pengembangan vaksin sebagai langkah dalam menanggapi pandemi ini. Salah satunya adalah dengan pemanfaatan bioteknologi kedokteran.

Isi

Peran ilmu pengetahuan dan teknologi dalam segala sektor makin lama makin besar. Perkembangan ilmu pengetahuan dan

teknologi mendorong inovasi di semua bidang termasuk di bidang kesehatan. Khusus menyangkut kemajuan ilmu pengetahuan dan teknologi di bidang kesehatan bertumpu pada penelitian-penelitian para ahli, termasuk di dalamnya bioteknologi kedokteran.⁶

Bioteknologi merupakan penggunaan biokimia, mikrobiologi dan rekayasa genetika secara terpadu untuk menghasilkan barang atau hal lainnya bagi kepentingan manusia. Pemanfaatan rekayasa genetika ini merupakan suatu aplikasi genetik dengan melakukan transplantasi gen dari satu organisme ke organisme lain. Melalui bioteknologi ini diharapkan dapat memecah berbagai permasalahan di dalam bidang kesehatan. Perkembangan bioteknologi ini telah mencapai biologi molekuler dengan ditemukannya *sequencing DNA* dan DNA rekombinan.⁷

Teknologi DNA rekombinan ini merupakan kumpulan teknik atau metode pengklonan gen yang direkayasa lebih lanjut untuk menghasilkan produk yang diinginkan. Pengklonan gen sendiri merupakan suatu proses memasukkan DNA atau gen asing ke dalam suatu sel inang dengan bantuan vektor.⁸ Secara rinci, proses ini meliputi empat tahap utama, yaitu restriksi DNA rekombinan, transformasi, seleksi sel klon dan isolasi klon DNA rekombinan yang membawa gen yang diinginkan.⁹

Banyak sekali contoh pemanfaatan teknologi DNA rekombinan di bidang kedokteran, diantaranya adalah penemuan insulin yang efektif untuk penanganan diabetes mellitus, pembuatan vaksin seperti vaksin influenza dan hepatitis B, terapi gen untuk pasien-pasien dengan keganasan atau kelainan kromosom dan banyak contoh lainnya.¹⁰

Vaksin merupakan salah satu hasil pemanfaatan teknologi DNA rekombinan. Vaksin telah lama dikenal sebagai suatu substansi yang digunakan untuk memperoleh respon imun terhadap mikroorganisme patogen. Vaksin pertama kali ditemukan pada tahun 1796 oleh Edward Jenner yaitu vaksin virus cacar. Sejak saat itu teknologi pembuatan vaksin telah berkembang dengan pesat dan berbagai jenis

vaksin untuk mencegah penyakit infeksi telah banyak digunakan. Berbagai jenis vaksin telah dikembangkan melalui pendekatan teknologi DNA rekombinan ini.¹¹

Perjalanan pembuatan vaksin dimulai dari vaksin generasi pertama yang mengandung mikroorganisme hidup yang telah dilemahkan hingga saat ini sudah dikembangkan vaksin yang memanfaatkan fragmen antigenik dari suatu mikroorganisme untuk merangsang respon imun.¹²

Vaksin generasi pertama merupakan vaksin yang dikembangkan dari mikroba patogen yang telah dilemahkan. Vaksin ini telah banyak digunakan namun alasan pertimbangan keamanan maka dikembangkanlah vaksin generasi kedua. Hal ini dikarenakan vaksin generasi pertama seringkali bermutasi kembali menjadi virulen yang menimbulkan efek tidak diinginkan. Oleh sebab itu biasanya jenis vaksin yang dilemahkan ini tidak dianjurkan diberikan kepada penderita yang menderita penyakit-penyakit *immunocompromized*.¹³

Vaksin generasi kedua adalah vaksin yang mengandung mikroorganisme yang diamtikan dengan zat kimia tertentu, biasanya menggunakan formalin dan fenol. Namun, dalam penggunaannya vaksin ini sering mengalami kegagalan dengan tidak menimbulkan respon imun tubuh.¹³

Untuk mengatasi berbagai kelemahan tersebut, dimanfaatkan bioteknologi kedokteran berupa rekombinan DNA untuk membuat vaksin generasi ketiga. Vaksin generasi ketiga ini dibuat melalui teknik rekombinan DNA untuk memproduksi fragmen antigenik dari mikroorganisme. Sebagai contoh, vaksin hepatitis B mengandung bagian protein selubung dari virus hepatitis B yang diproduksi melalui rekayasa genetika, oleh sel ragi. Vaksin rekombinan lebih aman dibandingkan dengan vaksin yang mengandung seluruh sel virus, karena fragmen antigenik yang terdapat dalam vaksin rekombinan tidak dapat bereproduksi dalam tubuh penerima, disamping itu vaksin rekombinan umumnya tidak menimbulkan efek samping. Namun demikian vaksin generasi ketiga ini pun ternyata hanya dapat menimbulkan

respon imun humoral dan tidak dapat menimbulkan respon imun seluler.¹³ Seiring dengan perkembangan teknologi rekombinan DNA ini dikembangkan vaksin generasi keempat yaitu vaksin DNA.¹⁴

Vaksin DNA

Vaksin DNA yang disebut juga sebagai vaksin genetik memiliki prinsip memicu respon kekebalan tubuh dengan menggunakan antigen rekombinan yang terkode dalam plasmid DNA. Plasmid tersebut mengandung sekuens DNA yang mengkode antigen tertentu sesuai dengan respon imun yang diinginkan. Vaksin ini diberikan di jaringan tertentu dimana jaringan tersebut akan menjadi tempat produksi antigen yang dimaksud. Antigen akan dikenali oleh sistem imun sehingga menghasilkan imunisasi yang efektif.¹⁵

Vaksin DNA diperkenalkan pada awal tahun 90-an setelah penemuan mengenai injeksi intramuscular dengan *naked* DNA dapat memicu diekspresikannya antigen yang terkode didalamnya. Kemudian berlanjut dengan adanya penemuan tentang respon imun yang ditimbulkan oleh injeksi DNA cukup kuat untuk memproteksi mencit atau ayam terhadap penyakit influenza. Vaksin DNA telah efektif melindungi berbagai hewan uji terhadap berbagai penyakit seperti penyakit infeksi, kanker, penyakit autoimun dan alergi.¹⁵

Vaksin DNA tersusun atas plasmid yang mengkode antigen tertentu beserta promotor eukariotik yang dapat menstimulasi terjadinya ekspresi gen. Elemen penting yang diperlukan dalam plasmid antara lain:

1. *Origin replication* bakteri yang diperlukan untuk replikasi plasmid
2. Gen resisten antibiotik untuk menseleksi plasmid selama kultur
3. Promotor untuk ekspresi pada sel *host*, sekuens yang diinginkan dan sekuens stabilisasi pada transkrip.¹⁶

Vaksin DNA memiliki prinsip kerja yang meniru infeksi virus secara natural yaitu dengan ekspresi DNA asing yang masuk secara *in vivo* dan menghasilkan protein antigen. Antigen tersebut yang akan diproses dan

dipresentasikan pada sistem imun. Perbedaan vaksin DNA dan infeksi virus adalah antigennya yang tidak hidup, tidak bereplikasi dan tidak menular. Sel-sel yang berperan penting dalam inisiasi respon imun pada vaksin DNA adalah sel sel sempatik dan *antigen presenting cell* atau APC seperti sel dendritik dan makrofag.¹⁷

Salah satu contoh mekanisme kerja vaksin DNA, misalnya setelah pemberian secara injeksi intramuscular ke dalam sel otot, plasmid akan diambil alih oleh APC. Komponen plasmid selanjutnya akan menginisiasi transkripsi gen yang akan diikuti oleh produksi protein dalam sitoplasma sehingga antigen dapat terbentuk.¹⁷

Beberapa keunggulan vaksinasi DNA antara lain dari desainnya menggunakan metode sintetik dan PCR yang memungkinkan modifikasi dan rekayasa, waktu produksi dan formulasi yang cepat dan dapat diproduksi dalam jumlah besar, lebih aman karena tidak dapat menjadi virulen, lebih stabil terhadap temperature dibandingkan vaksin lain dan mempunyai waktu paruh yang panjang serta mudah disimpan, tidak membutuhkan penyimpanan khusus dan mudah ditransportasikan.¹⁸

Kebutuhan mengembangkan vaksin secara cepat untuk melawan virus SARS-CoV-2 sangat tinggi. Seluruh peneliti di berbagai dunia dalam segala bidang yang berkaitan seperti ahli genomik dan struktur biologi saling bahu-membahu untuk mengembangkan vaksin ini. Para peneliti telah bekerja keras dalam mengembangkan vaksin berbagai macam virus setidaknya 20 tahun belakangan dikarenakan munculnya berbagai virus baru yang menggemparkan dunia, di antaranya virus H₁N₁, ebola, zika, SARS, MERS, hingga saat ini Covid-19.

¹⁹

Terdapat beberapa instansi peneliti yang telah melakukan penelitian dan didanai oleh organisasi pemerintah maupun swasta di berbagai negara, salah satunya adalah Coalition for Epidemic Preparedness Innovation (CEPI) yang merupakan organisasi swasta dalam penanganan epideimi yang didanai oleh Welcome Trust, Bill and Melinda Gates

Foundation, European Commission, dan delapan negara lain yang mendukung pengembangan vaksin melawan patogen epidemik yang masuk dalam prioritas WHO. Selain itu terdapat pula instansi lainnya seperti Moderna, BioNTech, Imperial College London, InoVio, AstraZeneca, Merck, dan masih banyak lagi yang lainnya.²⁰

Dari beberapa instansi tersebut, InoVio sebagai salah satu instansi peneliti mengembangkan vaksin DNA memanfaatkan teknologi DNA rekombinan. InoVio bekerja sama dengan KNIH (*The Korea National Institute of Health*) dan CEPI (*Coalition for Epidemic Preparedness Innovation*) mengembangkan vaksin DNA INO-4800 dalam sebuah uji klinis di Korea Selatan (nomor uji klinis: NCT04336410).²¹

Inovio Pharmaceuticals telah melakukan uji klinik INO-4800 tahap pertama dengan dosis pertama pada 6 April 2020. Percobaan dilakukan dengan 40 sukarelawan dewasa sehat di Philadelphia, PA dan Kansas. Setiap peserta menerima dua dosis INO-4800 terpisah empat minggu. Data keamanan dan imunogenitas awal dari uji tahap pertama telah didapatkan, perusahaan memproduksi ribuan dosis INO-4800 untuk mendukung uji klinis selanjutnya dan untuk penggunaan darurat.²²

Ringkasan

Teknologi DNA rekombinan sebagai salah satu bentuk perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi di bidang kesehatan dimanfaatkan sebaik mungkin terutama untuk menangani masa-masa krisis pandemi Covid-19 ini. Kebutuhan mengembangkan vaksin secara cepat untuk melawan virus SARS-CoV-2 sangat tinggi. Seluruh peneliti di berbagai dunia dalam segala bidang yang berkaitan seperti ahli genomik dan struktur biologi saling bekerjasama untuk mengembangkan vaksin ini. Salah satu jenis vaksin yang dikembangkan adalah vaksin DNA yang memiliki beberapa keunggulan antara lain waktu produksi dan formulasi yang cepat, dapat diproduksi dalam jumlah besar, lebih aman, lebih stabil terhadap temperature sehingga mudah disimpan, tidak membutuhkan penyimpanan khusus dan mudah ditransportasikan

Simpulan

Saat ini vaksin DNA untuk virus SARS-CoV-2 masih dalam tahap uji klinis selanjutnya dan diproduksi massal untuk penggunaan darurat.

Daftar Pustaka

1. Ceraolo C, Giorgi FM. Genomic Variance of The 2019-nCoV Coronavirus. *J med virol.* 2020.
2. Zhou P, Yang X, Wang X, et al. A Pneumonia Outbreak Associated with a New Coronavirus of Probable Bat Origin. *Nature*; 2020: 270-273.
3. World Health Organization. Novel Coronavirus (Covid-19) Situation Report. Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-report/2021>
4. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H et al. Genomic Characterisation And Epidemiology of 2019 Novel Coronavirus: Implications for Virus Origin and Receptor Binding. *Lancet*; 2020: 565-74.
5. Gao K, Wang R. Machine Intelligence Design of 2019-nCoV Drugs. *bioRxiv.* available from: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101./2020.01.30.927889v1.full.pdf+html>,
6. Hesty W, Ika N. *Bioteknologi Imperialisme Modal & Kejahatan Global.* Insist Press; Yogyakarta: 2003.
7. Griffiths AJF, Gelbart WM, Miller JH, Lewontin RC. *Modern Genetic Analysis.* W.H. Freeman Company; New York: 1999.
8. Wong DWS. *The ABC of Gene Cloning.* International Thomson Publishing. New York; 2007: 213.
9. Nascimento, IP, Leite LCC. Recombinant Vaccines and The Development of New Vaccine Strategies. *Braz J Med Biol Res.* 2012; 45(12):1102-1111.
10. Retnoningrum, Debbie S. *Prinsip Teknologi DNA Rekombinan.* Sekolah Farmasi ITB. Bioteknologi Farmasi-FA. Bandung; 2010.
11. Girard MP, U Fruth, MP Kieny. A review of Vaccine Research and Development: Tuberculosis. *Vaccine.* 2005: 5725-5731.
12. Leonardi S, S Spina, L Spicuzza, N Rotolo N, M La Rosa. Hepatitis B vaccination failure ineliac disease: is there a need to reassess current immunization strategies? *Vaccine.* 2009; 27(43): 6030-3. Du X, J Wang, Y Kang, W Xiao, G Zhao, B Wang. Suppression of the antigen-specific T cell immune response by co-immunization with the HBV DNA vaccine and recombinant HBsAg. *Acta Microbiologica Sinica.* 2009; 49: 938-942.
13. Wolff JA, JJ Ludtke, G Acsadi, P Williams, A Jani. Longterm persistence of plasmid DNA and foreign gene expression in mouse muscle. *Hum Mol Gen.* 1992: 363-369. Robinson HL, LA Hunt, RG Webster. Protection against a lethal influenza virus challenge by immunization with expressing plasmid DNA. *Vaccine.* 1993: 957-960.
14. Liu M, B Acres, JM Balloul, N Bizouarne, P Slos, et al. Gene-based vaccines and immunotherapeutics. *Proc Natl Acad Sci USA*; 2004: 145-171.
15. Glenting J, S Wessel. Ensuring safety of DNA Vaccines. *Microbial Cell Factories*; 2005: 26.
16. Martin JE, NJ Sullivan, ME Enama, RA Koup, et al. A DNA Vaccine for Ebola Virus is safe and immunogenic in a phase I clinical trials. *Clin Vaccine Immunol*; 2006: 1267-1277.
17. Corum, J., Denise G., Carl Z. Corona Virus Tracker. *The New York Times.* 2020. Available from: <https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html>
18. Gao, Q., Linlin B., Haiyan M., Lin, W, et al. Rapid Development of an Inactivated Vaccine Candidate for SARS-CoV-2. *Science.* 2020. Available from: <https://doi.org/10.1126/science.abc1932>.
19. Inovio Pharmaceuticals. Inovio to begin dosing n trial of INO-4800 DNA Vaccine Candidate for COVID-19. 2020. Available from : <https://www.firstwordpharma.com/node/1713327>.
20. Zhu, FC., Yu Hua., Xu Hua., Li Hua., Wen Juan., Jing Hin et al. Safety, Tolerability and

Immunogenicity of Recombinant Adenovirus Type-5 Vected COVID-19 Vaccine: A Dose Escalation, Open Label, Non Randomized, First in Human Trial. Elsevier. 2020; Available from: [https://doi.org/10.1016.S0140-6736\(20\)31208-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31208-3).