



7 (2) ; 96 – 104, 2017

REVIEW

METODE PEMBERIAN DAN SISTEM PENGHANTARAN PENINGKAT IMUNOGENISITAS VAKSIN DNA

Ika Puspita Dewi

Bagian Farmasi Klinik dan Komunitas, Fakultas Farmasi Universitas Jember

Email : ika.solo@gmail.com

ABSTRAK

Vaksin *deoxyribo nucleic acid* (DNA) merupakan plasmid yang mengandung sekuens DNA yang mengkode antigen tertentu sesuai dengan respon imun yang diinginkan. Vaksin ini tersusun atas plasmid yang mengkode antigen tertentu beserta promotor eukariotik yang dapat menstimulasi terjadinya ekspresi gen. Vaksin yang masuk ke dalam sel akan diproduksi protein antigennya. Antigen tersebut kemudian dapat dikenali oleh sistem imun dan dapat memicu terjadinya respon imun, baik aktivasi sel T *helper*, sel T sitotoksik maupun produksi antibodi. Keunggulan vaksin DNA antara lain stabil, mudah dibuat, aman, mudah ditransportasikan, sedangkan kelemahan vaksin DNA antara lain imunogenitasnya rendah. Hal tersebut disebabkan jumlah DNA yang berhasil masuk ke dalam sel berada dalam jumlah yang terbatas. Berbagai metode pemberian dikembangkan untuk meningkatkan imunogenisitas vaksin DNA antara lain *gene gun*, elektroporasi, dan *needle free injector*. Sedangkan sistem penghantaran yang dikembangkan untuk mengatasi masalah tersebut antara lain liposom, virosom, dan bakteriosom. Uji klinik vaksin DNA secara luas dikembangkan untuk berbagai penyakit antara lain kanker, influenza, malaria, hepatitis, *cytomegalovirus* (CMV), diabetes tipe I dan *Human Immunodeficiency Virus* (HIV). Berbagai metode dan sistem tersebut telah terbukti meningkatkan imunogenisitas vaksin DNA.

Kata Kunci : vaksin DNA, imunogenisitas, metode pemberian, sistem penghantaran

ABSTRACT

Deoxyribo nucleic acid (DNA) vaccine is a plasmid containing DNA sequence that encodes a particular antigen to induce immune response. The vaccine is composed of a plasmid that encodes a particular antigen together with eukaryotic promoters that can stimulate the gene expression. The vaccine delivered into cell will be expressed into the antigenic proteins. The antigen can be recognized by the immune system and induce immune response such as activation of helper T cells, cytotoxicity T cells, and antibody production. The advantages of DNA vaccines include a stable, simple production method, safe, and easily transported, meanwhile the main problem of DNA vaccines is the low immunogenicity. This is caused by number of successful DNA transmitted into cell are in limited quantities. Various delivery methods are developed to improve the immunogenicity of DNA vaccines including a gene gun, electroporation, and needle free injector. Delivery systems are developed to address the problem such as liposomes, virosome, and bacteriosome. DNA vaccine clinical trials is widely developed for a variety of diseases including cancer, influenza, malaria, hepatitis, cytomegalovirus (CMV),

diabetes type I and *Human Immunodeficiency Virus* (HIV). Various methods and systems have been proven to increase the immunogenicity of DNA vaccines.

Keywords : DNA vaccine, immunogenicity, delivery method, delivery system

PENDAHULUAN

Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia nomor 42 tahun 2013 tentang penyelenggaraan imunisasi menyatakan bahwa imunisasi adalah suatu upaya untuk menimbulkan/meningkatkan kekebalan seseorang secara aktif terhadap suatu penyakit, sehingga bila suatu saat terpajan dengan penyakit tersebut tidak akan sakit atau hanya mengalami sakit ringan. Sedangkan yang dimaksud dengan vaksin adalah antigen berupa mikroorganisme yang sudah mati, masih hidup tapi dilemahkan, masih utuh atau bagiannya, yang telah diolah, berupa toksin mikroorganisme yang telah diolah menjadi toksoid, protein rekombinan yang bila diberikan kepada seseorang akan menimbulkan kekebalan spesifik secara aktif terhadap penyakit infeksi tertentu (Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2013). Sebagaimana yang tercantum dalam peraturan menteri tersebut, vaksin mengandung suatu agen penginfeksi atau komponen dari suatu agen penginfeksi yang telah dimodifikasi sedemikian rupa sehingga dapat menstimulasi sistem imun tanpa menimbulkan bahaya atau menyebabkan suatu penyakit. Selama hampir seratus tahun, vaksinasi efektif dilakukan dengan beberapa pendekatan antara lain memperkenalkan antigen spesifik kepada sistem imun secara langsung atau memperkenalkan agen penginfeksi yang telah dilemahkan atau dimatikan kepada sistem imun inang. Salah satu pendekatan baru yang dilakukan dalam vaksinasi adalah dengan pengembangan vaksin *deoxyribo nucleic acid* (DNA) (WHO, 2016).

Vaksin DNA yang disebut juga sebagai vaksin genetik memiliki prinsip dengan memicu respon kekebalan tubuh dengan menggunakan antigen rekombinan, yang terkode dalam plasmid DNA (Flingai et al, 2013). Plasmid tersebut mengandung sekuens DNA yang mengkode antigen

tertentu sesuai dengan respon imun yang diinginkan. Vaksin ini diberikan pada jaringan tertentu dimana di jaringan tersebut akan menjadi tempat produksi antigen yang dimaksud (WHO, 2016). Antigen yang telah diekspresikan akan diproses dan dipresentasikan baik oleh *major histocompatibility complex* (MHC) kelas I maupun kelas II. Selain itu, antigen akan dikenali oleh sistem imun sehingga menghasilkan imunisasi yang efektif (Flingai et al, 2013; Abbas et al, 2012).

Vaksinasi DNA diperkenalkan pada awal tahun 90-an, setelah penemuan mengenai injeksi intramuskular dengan *naked* DNA dapat memicu diekspresikannya antigen yang terkode di dalamnya. Tang dkk (1992) kemudian menunjukkan bahwa pendekatan ini dapat memicu respon imun terhadap antigen yang terekspresikan. Ketertarikan terhadap vaksin DNA 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 (Li et al, 2012). Namun, vaksin DNA yang telah dicoba baik pada manusia maupun hewan menunjukkan beberapa kelemahan terutama pada masalah penghantaran sehingga mengurangi tingkat imunogenisitas vaksin DNA (Flingai et al, 2013).

METODE REVIEW

Jurnal *review* ini berisi ulasan pustaka yang membahas mengenai metode dan sistem penghantaran untuk meningkatkan imunogenitas vaksin DNA. Penyusunan jurnal berdasarkan studi literatur maupun pencarian pada berbagai laman di internet. Referensi yang

digunakan dalam penyusunan *review* antara lain jurnal baik jurnal penelitian maupun tinjauan pustaka, buku ajar, laporan penelitian maupun informasi dari laman organisasi kesehatan seperti WHO. Telaah pustaka ini membahas tentang komponen, mekanisme, permasalahan, dan solusinya berupa metode dan sistem penghantaran vaksin DNA.

Komponen Vaksin Dna

Vaksin DNA tersusun atas plasmid yang mengkode antigen tertentu beserta promotor eukariotik yang dapat menstimulasi terjadinya ekspresi gen (Li et al, 2012). Contoh promotor yang digunakan adalah promotor CMV dari *cytomegalovirus*. Elemen penting yang diperlukan dalam plasmid antara lain :

1. *origin replication* bakteri yang diperlukan untuk replikasi plasmid
2. gen resisten antibiotik untuk menyeleksi plasmid selama kultur
3. promotor untuk ekspresi pada sel host, sekuen yang diinginkan, dan sekuen penstabilisasi pada transkrip mRNA.

Kerangka plasmid juga mengandung sekuens yang dapat menstimulasi sistem imun yang terdiri dari motif sitosin trifosfat deoksinukleotida (C) yang disambungkan dengan guanin trifosfat deoksinukleotida (G) oleh fosfodiester (p) yang kemudian disebut sebagai motif CpG. Sekuen ini dapat memicu respon imun non spesifik dengan berfungsi sebagai adjuvant pada imunisasi DNA (Moreno, 2004).

Sekuen gen yang diinginkan (misalnya gen antigen tertentu atau adjuvant) dihasilkan secara sintetik atau dengan *polymerase chain reaction* (PCR). Sekuen ini kemudian diinsersikan secara enzimatis ke dalam *multiple cloning region* pada kerangka plasmid, kemudian diekspresikan dan dipurifikasi (Kutzler dan Weiner, 2008). Plasmid yang sudah dipurifikasi dan didetoksifikasi dari bakteri selanjutnya diberikan pada penerima vaksin, plasmid tersebut kemudian akan diambil oleh sel tertentu dan masuk ke dalam nukleus. Sel yang dimasuki vaksin kemudian akan memproduksi protein dari antigen yang terdapat dalam plasmid

tersebut (Cui et al, 2005). Vaksin yang berbasis asam nukleat ini dapat dihantarkan secara intramuskular, subkutan, atau mukosal sesuai dengan tujuan vaksin-vaksin tersebut. Vaksin DNA dapat mencapai sitoplasma sel dan memicu ekspresi antigen *in vivo* sehingga dapat memicu respon imun yang diinginkan (Li et al, 2012).

Mekanisme Kerja Vaksin Dna

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 dengan 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 somatik (misalnya sel otot (myosit) atau keratinosit) dan *antigen-presenting cell* (APC) seperti sel dendritik dan makrofag (Flingai et al, 2013).

Salah satu contoh mekanisme kerja vaksin DNA, misalnya, setelah pemberian secara injeksi intramuskular ke dalam sel otot, plasmid akan diambil oleh APC seperti sel dendritik dan monosit (Condon et al, 1996; Chattergoon, 1998; Akbari et al, 1999; Dupuis et al, 2000). Komponen plasmid menginisiasi transkripsi gen yang diikuti produksi protein dalam sitoplasma sehingga antigen dapat terbentuk sebagai protein atau rantai peptida pada sel-sel tersebut. Protein atau peptida hasil ekspresi ini dapat disekresikan keluar sel atau dapat dipresentasikan oleh sel yang bersangkutan. Protein atau peptida ini dapat diproses sehingga dapat dipresentasikan sel bersama MHC kelas I atau MHC kelas II (Kutzler dan Weiner, 2008). Sel otot mempresentasikan MHC kelas I sedangkan APC dapat mempresentasikan MHC kelas II. APC juga dapat menangkap protein yang disekresikan oleh sel yang tertransfeksi atau dari sel yang mengalami apoptosis (Saade dan Petrovsky, 2012; Rubartelli et al, 1997; Albert et al, 1998). APC yang telah menangkap antigen kemudian bermigrasi ke kelenjar getah bening melalui saluran

limfe yang selanjutnya mempresentasikan antigen kepada sel T naif melalui MHC kelas II dan reseptor sel T serta ikatan pada molekul kostimulator. Ikatan ini akan mengaktifkan sel T *helper* atau *cluster of differentiation* (CD)4+ dan selanjutnya sel B untuk memproduksi antibodi. Selain itu presentasi peptida pada molekul MHC kelas I akan mengaktifkan sel T sitotoksik atau sel *cluster of differentiation* (CD)8+ (Kutzler dan Weiner, 2008).

Permasalahan Vaksin Dna

Vaksin DNA merupakan metode yang sederhana dan efektif dalam produksi vaksin. Beberapa keunggulan vaksin DNA antara lain proses pembuatannya yang mudah, cepat diproduksi dalam jumlah

besar, stabil, dan mudah dalam proses transport. Vaksin DNA dapat menginduksi respon baik sel T maupun sel B, memiliki stabilitas yang cukup baik, tidak ada agen infeksius, dan relatif mudah diproduksi dalam jumlah besar. Beberapa uji respon imun pada hewan telah dilakukan dengan menggunakan gen-gen dari berbagai macam agen infeksius seperti virus influenza, virus hepatitis B, *human immunodeficiency virus* (HIV), virus rabies, *lymphocytic chorio-meningitis virus*, malaria, dan mikoplasma. Beberapa uji tersebut menunjukkan adanya proteksi dari penyakit pada hewan percobaan (WHO, 2016). Keunggulan lain vaksin DNA dapat dilihat pada tabel I.

Tabel I. Keunggulan Vaksin DNA

Keunggulan Vaksin DNA	Keterangan
Desain	Metode sintetik dan PCR memungkinkan modifikasi dan rekayasa desain
Waktu pembuatan	Produksi dan formulasi cepat
	Reproduksibel, dapat dilakukan dalam skala produksi dan isolasi yang besar
Keamanan	Tidak dapat berbalik menjadi vaksin dalam bentuk virulens, tidak seperti vaksin hidup Belum ditemukan kejadian yang tidak diinginkan sejauh ini
Stabilitas	Lebih stabil terhadap temperatur dibandingkan vaksin konvensional Mempunyai waktu paruh yang panjang/ lama
Mobilitas	Mudah disimpan dan ditransportasikan Tidak memerlukan penyimpanan khusus

Sumber : Moreno (2004) dan Kutzler dan Weiner (2008)

Beberapa uji vaksin DNA pada hewan uji maupun manusia ditemukan beberapa permasalahan vaksin tersebut. Beberapa uji menunjukkan kelemahan vaksin DNA yaitu kurangnya ekspresi dan imunogenisitasnya yang rendah terutama pada spesies yang besar. Untuk mengatasi hal ini, beberapa pendekatan telah dilakukan antara lain dengan sistem penghantaran yang lebih baik, penggunaan adjuvant molekuler, dan optimalisasi dosis vaksin (Jazi et al, 2012). Selain imunogenisitas yang rendah, risiko keamanan vaksin DNA juga menjadi perhatian dalam aplikasinya. Risiko keamanan tersebut mencakup potensi integrasi ke dalam DNA seluler,

berkembangnya penyakit autoimunitas, dan kemungkinan resistensi mutasi karena insersi yang mengaktifkan onkogen atau menginaktifkan *tumor suppressor gene* (Kutzler dan Weiner, 2008; Saade dan Petrovsky, 2012).

Risiko vaksin DNA salah satunya adalah risiko integrasi ke dalam DNA kromosomal. Vaksin yang telah diuji sejauh ini belum menunjukkan adanya level integrasi yang relevan pada DNA seluler pada hewan uji maupun manusia. Hal yang menjadi kekhawatiran adalah jika vaksin DNA berintegrasi ke dalam DNA seluler menyebabkan terjadinya mutagenesis insersi, instabilitas kromosom, atau aktivasi atau inaktivasi *tumor suppressor gene*. FDA

mensyaratkan penelitian tentang integrasi pada produk DNA menggunakan uji yang diperbolehkan pada hewan sebelum memulai percobaan pada manusia untuk mencegah hal tersebut terjadi (Kutzler dan Weiner, 2008).

Permasalahan selanjutnya adalah kemungkinan berkembangnya penyakit autoimun dan autoantibodi. Penelitian preklinis pada hewan uji dan penelitian awal pada manusia tidak menunjukkan peningkatan antibodi anti nuklear atau antibodi anti DNA. Penelitian lain menunjukkan adanya peningkatan produksi antibodi anti-DNA pada hewan uji namun peningkatan tersebut tidak menyebabkan keparahan pada hewan yang telah menderita lupus ataupun tidak menginduksi terjadinya autoimun pada hewan yang sehat. Hal tersebut diantisipasi dengan pemeriksaan tanda-tanda autoimunitas pada pasien dengan marker laboratorium (Kutzler dan Weiner, 2008).

Isu keamanan yang terakhir yang mungkin terjadi pada pemberian vaksin DNA adalah risiko terjadinya resistensi antibiotik. Hal ini terjadi karena adanya penanda resisten antibiotik pada plasmid yang digunakan dalam vaksinansi. Meskipun demikian, gen resisten antibiotik yang terdapat dalam plasmid umumnya adalah antibiotik yang tidak digunakan untuk pengobatan pada manusia. Strategi lain yang dikembangkan adalah tidak digunakannya seleksi dengan antibiotik yang sedang dikembangkan. Untuk mengatasi kekhawatiran-kekhawatiran tersebut, *Food and Drug Association* (FDA) Amerika Serikat dan Uni Eropa mengembangkan beberapa masukan dalam uji keamanan vaksin DNA (Kutzler dan Weiner, 2008).

Masalah utama yang terjadi pada vaksin DNA adalah imunogenisitas rendah. Hal ini disebabkan minimnya jumlah vaksin yang berhasil masuk ke dalam sel dan memicu respon imun, baik sel T maupun sel B. Untuk mengatasi hal tersebut peneliti harus menggunakan formulasi tertentu yang memungkinkan vaksin masuk ke dalam sel, atau bisa ditambah dengan menggunakan adjuvant, dan metode pemberian serta sistem penghantaran untuk

meningkatkan imunogenisitas. Beberapa studi klinik menggunakan booster untuk mengatasi masalah ini (Kutzler dan Weiner, 2008).

Metode Pemberian Dan Penghantaran Vaksin DNA

Salah satu kendala yang terdapat dalam vaksin DNA adalah imunogenisitasnya yang rendah karena vaksin DNA yang masuk ke dalam sel berada dalam jumlah yang terbatas. Seperti halnya vaksin konvensional, vaksin DNA umumnya diberikan secara injeksi, seperti intramuskular, sub kutan dan intradermal. Namun metode injeksi ini kurang efektif dalam menghantarkan vaksin DNA ke dalam sel. Hal tersebut disebabkan 95% DNA yang diinjeksikan tetap berada di luar sel dan akan didegradasi sehingga gagal memberikan efek yang diharapkan (Gargett et al, 2014). Beberapa alat penghantaran dikembangkan untuk meningkatkan efisiensi penghantaran vaksin DNA sehingga lebih efektif masuk ke dalam sel. Alat-alat tersebut antara lain *gene gun*, elektroporasi, *needle free injector* dan *microneedles* (Kim et al, 2012). Selain itu, juga dikembangkan beberapa sistem penghantaran seperti liposom, virosom, dan bakteriosom untuk meningkatkan efisiensi masuknya vaksin DNA ke dalam sel. Berikut akan dibahas berbagai macam metode pemberian dan sistem penghantaran vaksin DNA.

a. Injeksi Intramuskular

Injeksi intramuskular (i.m.) vaksin DNA telah diujicobakan pada berbagai spesies. Pada metode ini, vaksin DNA akan diambil oleh sel otot atau akan masuk ke pembuluh darah menuju ke kelenjar limpa atau masuk pembuluh limfe kemudian masuk ke kelenjar getah bening. Di limpa atau kelenjar getah bening, vaksin tersebut akan tertransfeksi ke *antigen presenting cell* (APC) dan menimbulkan respon imun. Metode intramuskular ini memiliki beberapa keterbatasan. Untuk menimbulkan respon imun, vaksin DNA harus diberikan dalam jumlah yang besar karena jumlah APC yang terdapat dalam otot relatif

sedikit. Selain itu, sel otot yang dapat tertransfeksi oleh vaksin DNA memiliki molekul ko-stimulator yang sangat sedikit untuk dapat mengaktifasi sel T (McAllister dan Poll, 2004). Masalah lain dengan metode intramuskular dengan jarum adalah masalah keamanan (misalnya kemungkinan jarum tersangkut sehingga menimbulkan luka, dan risiko infeksi pada penggunaan jarum berulang), kurangnya penerimaan pada pasien yang fobia jarum, dan masalah logistik pada program vaksinasi massal (Amorij et al, 2010).

b. *Gene Gun*

Teknik *gene gun* merupakan teknik yang melibatkan penggunaan alat balistik untuk memasukkan plasmid yang dilapisi partikel emas. Keunggulan metode ini adalah target utamanya yaitu sel langerhans dan APC profesional lainnya, sedangkan kelemahan metode ini adalah terbatasnya dosis yang diberikan sehingga memerlukan “tembakan” berulang pada situs untuk memberikan imunisasi yang efektif (Li et al, 2012). Tidak seperti pemberian secara intradermal dan intramuskular yang menghantarkan plasmid pada ruang ekstraseluler, DNA langsung dihantarkan ke dalam sitoplasma sel. Pengantaran langsung DNA ke dalam sel memungkinkan penggunaan plasmid DNA dalam jumlah yang sangat kecil untuk dapat menimbulkan respon imun dibandingkan cara konvensional. Vaksin DNA influenza yang diberikan dengan *gene gun* pada hewan pengerat dan unggas diperlukan dosis lebih kecil 250–2500 kali dibandingkan penggunaan injeksi intradermal dan dosis tersebut dapat menginduksi respon imun baik seluler maupun humoral (Saade dan Petrovsky, 2012).

c. Elektroporasi

Elektroporasi merupakan metode untuk memasukkan makromolekul seperti asam nukleat ke dalam sel baik secara *in vivo* maupun *in vitro*. Metode ini dilakukan dengan pemberian getaran listrik untuk meningkatkan permeabilitas membran sel sementara waktu dan bersifat reversibel (Sardesai dan Weiner, 2011). Pengantaran

plasmid DNA dengan elektroporasi menggunakan stimulasi listrik pada jaringan otot dapat meningkatkan permeabilitas membran sel dan meningkatkan efisiensi transfeksinya. Elektroporasi juga dapat memicu sitokin proinflamasi dan meningkatkan migrasi APC dan sel T. Elektroporasi menaikkan efikasi vaksin DNA 10-1000 kali lipat dan meningkatkan respon imun pada spesies besar yang sebelumnya memberikan respon imun yang rendah (Saade dan Petrovsky, 2012). Elektroporasi *in vivo* pada pemberian *naked DNA* meningkatkan efisiensi transfeksinya dan memicu respon imun humoral dan seluler dibandingkan pemberian injeksi langsung (Jazi et al 2012). Metode ini memerlukan peralatan dengan sumber listrik sehingga akan menjadi prosedur yang bermanfaat pada institusi kesehatan namun tidak akan mudah digunakan untuk pemberian individu. Selain itu, kerusakan membran sel pada stratum corneum pada kulit dapat menyebabkan terjadinya infeksi sekunder (Matsuo et al, 2013).

d. *Needle Free Injector*

Needle free vaccination meliputi semua metode pemberian vaksin yang tidak memerlukan jarum dan *syringe* untuk pemberiannya. Keunggulan metode ini antara lain lebih mudah, cara pemberian lebih cepat, lebih aman, lebih diterima, dan mengurangi rasa sakit. Keunggulan cara pemberian ini memberikan keuntungan yang lain, yaitu peningkatan keamanan bagi pemberi vaksin, orang yang divaksin, dan masyarakat, peningkatan kepatuhan terhadap jadwal imunisasi, serta pengurangan atau peniadaan daerah sakit karena injeksi (Giudice dan Campbell, 2006). Pemberian vaksin influenza dengan metode ini melalui saluran napas, saluran cerna, atau kulit kemungkinan besar dapat menimbulkan respon imun mukosa pada tempat masuknya virus dan bahkan dapat memicu respon imun seluler yang meningkatkan efektivitas vaksin (Kim et al, 2012).

e. Liposom

Liposom sudah diaplikasikan untuk sebagai salah satu metode penghantaran obat karena telah teruji keamanan, biokompabilitas serta kemudahan dalam produksi skala besar. Liposom dapat digunakan sebagai sistem penghantaran sekaligus sebagai adjuvant untuk meningkatkan respon imun vaksin DNA. Liposom dapat meningkatkan pengambilan vaksin DNA oleh APC pada jaringan limfoid. Selain itu, liposom berfungsi sebagai pelindung antigen dari degradasi, meningkatkan pelepasan dalam sitoplasma dalam sel dan memiliki fungsi sebagai imunostimulan (Alphar et al, 2005 dan Sahdev et al, 2014). Liposom yang dapat digunakan sebagai penghantar vaksin antara lain yang memiliki komposisi seperti lipid anionik (fosfatidilkolin, fosfatidilgliserol, fosfatidilserin, kolesterol dan sebagainya) untuk pembawa yang netral atau anionik, lipid kationik (*dimethyl dioctadecylammonium* (DDA), 3β -[N-(N',N'-dimethylaminoethane) carbamoyl] cholesterol (DC-chol), *dioleoyl-3-trimethyl ammonium propane* (DOTAP) dan sebagainya) untuk pembawa kationik, imunomodulator (*monophosphoryl lipid A* (MPLA), *cytosine-phosphorothioate-guanine oligodeoxynucleotide* (CpG), lipopeptida, glikolipid, dan sebagainya), dan antigennya (bisa berupa mRNA atau plasmid). Komposisi ini fleksibel baik penyusunnya, adjuvant maupun antigen yang diinginkan, termasuk mekanisme penggabungannya (enkapsulasi, adsorpsi, maupun covalent surface attachment). Contoh vaksin DNA yang menggunakan liposom kationik adalah untuk antigen *listeriolysin O* dari *Listeria monocytogenes* dengan adjuvant berupa *muramyl dipeptide* dan *monophosphoryl lipid A* (Schwendener, 2014).

f. Virosom

Virosom merupakan liposom yang tersusun atas fosfolipid baik yang alamiah maupun sintetik yang digabungkan dengan fosfolipid pada selubung (*envelope*) virus seperti hemagglutinin dan neuraminidase pada virus influenza, viral glikoprotein, atau dengan protein virus lainnya (Saroja et

al, 2011; Schwendener, 2014). Virosom berbentuk sferik dan berukuran kurang lebih 150 nm (Saroja et al, 2011). Gargett et al (2014) membuktikan bahwa efikasi vaksin DNA dapat ditingkatkan dengan pembawa virosom baik untuk pemberian secara intranasal maupun intradermal.

g. Bakteriosom

Bakteriosom menggunakan bakteri baik gram positif maupun negatif yang telah dilemahkan untuk menghantarkan vaksin DNA. Contoh vaksin yang menggunakan metode ini adalah vaksin DNA kanker menggunakan *Salmonella* yang telah terbukti menginduksi respon imun terhadap antigen kanker yang terdapat dalam plasmid. Namun metode ini masih memiliki beberapa kelemahan antara lain kurang efektif menimbulkan respon imun yang disebabkan bakteri akan mengalami hambatan biologi selama proses infeksi. Salah satu metode untuk mengatasi hal ini antara lain dengan melapisi DNA menggunakan nanopartikel (Hu et al, 2015).

Aplikasi Vaksin Dna

Uji vaksin DNA pada manusia dimulai lebih dari 15 tahun yang lalu. Tujuan berbagai uji klinik adalah untuk menunjukkan keamanan dan kemampuan toleransi kandidat vaksin tersebut dan untuk mengetahui batas kemampuan vaksin DNA dalam memicu respon imun. Uji klinik fase I vaksin DNA yang paling awal adalah kandidat vaksin HIV-1 yang diujikan pada individual yang terinfeksi HIV-1 yang diikuti studi pada relawan yang tidak terinfeksi HIV-1. Uji vaksin DNA profilaktik dan terapeutik lainnya menyusul termasuk uji pada vaksin DNA terhadap kanker, influenza, malaria, hepatitis, dan kandidat HIV-1 lainnya. Uji-uji tersebut menunjukkan vaksin DNA dapat ditoleransi dengan baik dan aman (Kutzler and Weiner, 2008). Vaksin DNA sekarang secara luas telah digunakan dalam uji klinik baik uji klinik fase I, fase II dan fase III (Saade dan Petrovsky, 2012). Vaksin DNA lain yang berada dalam tahap uji klinik antara lain HIV, influenza, Hepatitis B, Ebola, Herpes Simplex Virus (HSV), Dengue, limfoma sel B, kanker prostat, melanoma, kanker

ovarium, kanker payudara, kanker paru, sarcoma, diabetes tipe I, dan asma. Contoh vaksin DNA yang berada dalam fase II adalah vaksin yang mengkode protein proinsulin untuk diabetes tipe I, sedangkan contoh vaksin yang berada dalam fase III adalah vaksin *Cytomegalovirus* (Wahren dan Liu, 2014).

KESIMPULAN

Permasalahan vaksin DNA terutama adalah imunogenitasnya rendah sehingga berbagai metode pemberian dan sistem penghantaran dikembangkan untuk mengatasi masalah tersebut, antara lain *gene gun*, elektroporasi, *needle free injector*, penggunaan liposom, virosom, dan bakteriosom.

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas A.K., A.H. Lichtman, S. Pillai, 2012, *Cellular and Molecular Immunology 7th Ed.*, Elsevier Saunders, Philadelphia.
- Akbari O, N. Panjwani, S. Garcia, R. Tascon, D. Lowrie, B. Stockinger, 1999, DNA Vaccination: Transfection and Activation of Dendritic Cells as Key Events for Immunity. *J Exp Med.*, 189, 169–178.
- Albert, M.L., S.F. Pearce, L.M. Francisco, B. Sauter, P. Roy, R.L. Silverstein, et al., 1998, Immature Dendritic Cells Phagocytose Apoptotic Cells via Alpha-Beta5 and CD36, and Cross-Present Antigens to Cytotoxic T Lymphocytes. *J Exp Med*, 188, 1359-1368.
- Alphar, H.O, I. Papanicolaou, V.W Bramwell, 2005, Strategies for DNA Vaccine Delivery, *Expert Opin. Drug Deliv.*, 2 (5), 829-842.
- Amorij, JP., W.L.J. Hinrichs, H.W. Frijlink, J.C. Wilschut, A. Hucriede, 2010, Needle-Free Influenza Vaccination. *Lancet Infect Dis*, 10, 699–711.
- Chattergoon MA, T.M. Robinson, J.D. Boyer, D.B. Weiner, 1998, Specific Immune Induction Following DNA-based Immunization through In Vivo Transfection and Activation of Macrophages/Antigen-Presenting Cells. *J Immunol*, 160, 5707–5718.
- Condon C, S.C. Watkins, C.M. Celluzzi, K. Thompson, L.D. Falo Jr, 1996, DNA-Based Immunization by In Vivo Transfection of Dendritic Cells, *Nat Med*, 2, 1122–1128.
- Cui, Z., 2005, DNA Vaccine, *Adv Genet.*, 54, 257-289.
- Dupuis M, K. Denis-Mize, C. Woo, C. Goldbeck, M.J. Selby, M. Chen, et al., 2000, Distribution of DNA Vaccines Determines Their Immunogenicity after Intramuscular Injection in Mice, *J Immunol*, 165, 2850–2858.
- Flingai S., M. Czerwonko, J. Goodman, S.B. Kudchodkar, K Muthumani, dan D.B. Weiner, 2013, Synthetic DNA Vaccines: Improved Vaccine Potency by Electroporation and Co-Delivered Genetic Adjuvants, *Frontiers Immunol.*, 4(354), 1-10.
- Gargett, T., B. Grubor-Bauk, D. Miller, T. Garrod, S. Yu, S. Wesselingh, A. Suhrbier, dan E.J. Gowans, 2014, Increase in DNA Vaccine Efficacy by Virosome Delivery and Co-expression of A Cytolytic Protein. *Clin. Translation. Immunol.*, 18, 1-7.
- Giudice, E.L., dan J.D. Campbell, 2006, Needle-Free Vaccine Delivery. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 58, 68–89.
- Hu, Q., M. Wu, C. Fang, C. Cheng, M. Zhao, W. Fang, P.K. Chu, Y. Ping, G. Tang, 2015, Engineering Nanoparticle-Coated Bacteria as Oral DNA Vaccines for Cancer Immunotherapy, *Nano Lett.*, 15, 2732-2739.
- Jazi, M.H.Z., M. Dabaghianb, M.Tebianian, M.J. Gharagozlob, S.M. Ebrahimi, 2012, In Vivo Electroporation Enhances Immunogenicity and Protection against Influenza A Virus Challenge of An M2e-HSP70c DNA Vaccine, *Virus Res.*, 167, 219–225.

- Kim, Y.C., J.M. Song, A.S. Lipatov, S.O. Choi, J.W. Lee, R.O. Donis, R.W. Compans, S.M. Kang, M.R. Prausnitz, 2012, Increased Immunogenicity of Avian Influenza DNA Vaccine Delivered to The Skin Using a Microneedle Patch, *Eur J Pharm Biopharm.*, 81, 239–247.
- Kutzler, W.A. dan D.B. Weiner, 2008, DNA Vaccines: Ready for Prime Time?, *Genetics*, 9, 776-788.
- Li, L., F. Saade, , N. Petrovsky, 2012, The Future of Human DNA Vaccines. *J Biotech.*, 162, 171–182.
- Matsuo, K., S. Hirobea, N. Okadaa, S. Nakagawa, 2013, Frontiers of Transcutaneous Vaccination Systems: Novel Technologies and Devices for Vaccine Delivery, *Vaccine*, 31, 2403– 2415.
- McAllister, J., and D. Poll, 2004, *Comparison of DNA Vaccine Delivery Systems: Intramuscular Injection Versus Gene Gun Administration*. Defence Science and Technology Organisation, Australian Government Department of Defence.
- Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2013, Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia nomor 42 tahun 2013 tentang Penyelenggaraan Imunisasi.
- Moreno, S., 2004, DNA Vaccination: An Immunological Perspective, *Immunologia.*, 23(1), 41-55.
- Rubartelli A, A. Poggi, M.R. Zocchi, 1997, The Selective Engulfment of Apoptotic Bodies by Dendritic Cells is Mediated by The Alpha-Beta3 Integrin and Requires Intracellular and Extracellular Calcium. *Eur J Immunol*, 27, 1893–1900.
- Saade, F., and N. Petrovsky, 2012, Technologies for Enhanced Efficacy of DNA Vaccines, *Expert Rev. Vaccines*, 11(2), 189–209.
- Sahdev, P., L.J. Ochyl, J.J. Moon, 2014, Biomaterials for Nanoparticle Vaccine Delivery Systems, *Pharm. Res.*, 31(10), 2563–2582.
- Sardesai NY, dan D.Weiner, 2011, Electroporation delivery of DNA Vaccines: prospects for success, *Curr Opin Immunol.*, 23, 421-429.
- Saroja, C.H., P.K. Lakshmi, S. Bhaskaran, 2011, Recent Trends in Vaccine Delivery Systems: A Review. *Int. J. Pharm. Invest.*, 1(2), 64-74.
- Schwendener, R.A., 2014, Liposomes as Vaccine Delivery Systems: A Review of The Recent Advances, *Ther. Adv. Vaccines*, 2(6), 159–182.
- Tang DC, M. De Vit, SA Johnston, 1992, Genetic Immunization is A Simple Method for Eliciting an Immune Response, *Nature*, 356, 152-154.
- Wahren, B. dan M.A. Liu, 2014, DNA Vaccines: Recent Developments and The Future, *Vaccines*, 2, 785-796.
- World Health Organization. 2016. DNA Vaccines. diakses dari <http://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/dna/en/> pada tanggal 6 September 2016.