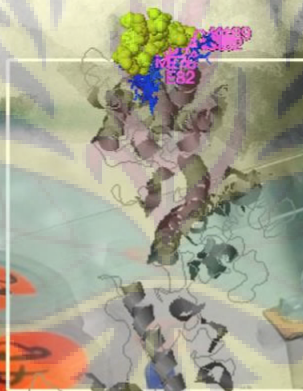


PROTEIN KANDIDAT **VAKSIN MALARIA**

Dr.rer.biol.hum. dr. Erma Sulistyaningsih
M.Si. GCert.AgHealthMed



UPT Penerbitan dan Percetakan
Universitas Jember
2022

Buku Referensi

PROTEIN KANDIDAT VAKSIN MALARIA

**Dr.rer.biol.hum. dr. Erma Sulistyaningsih, M.Si.
GCert.AgHealthMed.**

**UPT. Penerbitan dan Percetakan
Universitas Jember
2022**

PROTEIN KANDIDAT VAKSIN MALARIA

Penulis

Dr.rer.biol.hum. dr. Erma Sulistyaningsih, M.Si. GCert.AgHealthMed.

Desain Sampul

dr. Sheilla Rachmania, M.Biotek

Penjamin Mutu

Satria Janu P; M. Arifin

ISBN: 978-623-6039-99-1

Cetakan Pertama: Maret 2022

Penerbit:

UPT. Penerbitan dan Percetakan Universitas Jember

Redaksi:

Jl. Kalimantan 37

Jember 68121

Telp. 0331-330224, Voip. 0319

e-mail: upt-penerbitan@unej.ac.id

Distributor Tunggal:

UNEJ Press

Jl. Kalimantan 37

Jember 68121

Telp. 0331-330224, Voip. 0319

e-mail: upt-penerbitan@unej.ac.id

Hak Cipta dilindungi Undang-Undang. Dilarang memperbanyak tanpa ijin tertulis dari penerbit, sebagian atau seluruhnya dalam bentuk apapun, baik cetak, *photoprint*, maupun *microfilm*.

PENGANTAR PAKAR

Assalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh.

Alhamdulillah Rabbil 'Aalamiin.

Apresiasi yang tinggi atas terbitnya buku dengan judul “**Protein Kandidat Vaksin Malaria**”. Buku ini merupakan buku referensi dengan substansi yang lengkap tentang perkembangan vaksin malaria kaitannya dengan kompleksitas siklus hidup, struktur serta variabilitas antigenik dari protein *Plasmodium sp.*, sebagai agen penyebab malaria.

Isi buku ini mengungkapkan secara mendalam terkait mekanisme pendekatan vaksin malaria generasi baru untuk mengendalikan malaria, meliputi pendekatan protein rekombinan dengan rekayasa genetika, vaksin yang dilemahkan secara genetik, vaksin DNA serta vaksin berbasis epitop. Dalam buku ini dikupas secara detail tentang macam-macam protein *Plasmodium* yang merupakan protein kandidat dalam pengembangan vaksin malaria, efikasi imunogenitas dan profilaksisnya baik yang baru menjalani uji praklinis maupun yang sudah sampai pada tahap uji klinis.

Selamat kepada penulis **Dr.rer.biol.hum. dr. Erma Sulistyaningsih, M.Si., GCert.AgHealth.Med.** yang telah menghasilkan buku ini. Harapan saya nantinya buku ini akan makin mempermudah kalangan akademis di bidang Parasitologi dalam usaha mencari referensi perihal perkembangan vaksin malaria. Harapan kedua agar penulis dapat terus melakukan

penelitian untuk pengembangan vaksin malaria di Indonesia sehingga dapat menghasilkan kandidat baru yang dapat digunakan oleh masyarakat. Akhir kata saya merasa bangga terhadap karya, tekad, dan dedikasi penulis dengan terbitnya buku yang sangat lengkap dan berharga ini. Semoga dengan terbitnya buku ini mendapat amal jariyah yang akan terkirim terus setelah meninggalkan dunia yang fana ini.

Aamiin ya rabbal 'alamin

Prof. Dr. dr. Loeki Enggar Fitri, M.Kes., Sp.ParK

Profesor dalam Bidang Ilmu Parasitologi Klinik
Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

PRAKATA

Penyakit malaria masih menjadi masalah kesehatan di dunia termasuk Indonesia. Pemerintah Indonesia sudah mendeklarasikan program eliminasi malaria secara bertahap sampai 2030. Berbagai upaya dilakukan untuk mencapai tujuan tersebut. Selain pendekatan dengan diagnosis dini, terapi yang tepat dan cepat, pencegahan penularan melalui pengendalian vektor, dan surveillans epidemiologi, pendekatan dengan vaksin juga merupakan pilihan upaya yang dapat dilakukan untuk pengendalian penyakit infeksi, termasuk malaria. Pada buku pertama kami yang berjudul ‘Vaksin Malaria’ telah dibahas mengenai berbagai aspek yang berkaitan dengan vaksin malaria, mulai dari jenis-jenis vaksin malaria, upaya pengembangan vaksin yang sudah dan sedang dilakukan mulai dari vaksin berisi parasit secara keseluruhan maupun pengembangan generasi vaksin kedua berupa vaksin subunit dan generasi vaksin ketiga yaitu vaksin DNA.

Sebagai pengembangan pada buku pertama, buku berjudul ‘**Protein Kandidat Vaksin Malaria**’ ini akan dibahas secara lengkap tentang pendekatan vaksin generasi baru untuk mengendalikan malaria, yaitu melalui pendekatan bioteknologi. Pendekatan ini dipilih salah satunya berkaitan dengan kompleksitas siklus hidup parasite penyebab malaria. Dalam buku ini dikupas tentang macam-macam protein *Plasmodium* yang telah diteliti dan merupakan protein kandidat pengembangan vaksin malaria, baik yang baru menjalani uji praklinis maupun yang sudah sampai pada tahap uji klinis. Salah satu protein yang mempunyai potensi untuk menjadi kandidat vaksin malaria, yaitu *Plasmodium falciparum Erythrocyte Protein 1* (PfEMP1) akan dibahas tuntas dalam buku ini, berikut protein-protein lain.

Buku ini ditulis untuk para peneliti di bidang kedokteran dan kesehatan, praktisi kedokteran dan kesehatan, akademisi dan para pemangku kepentingan di bidang kesehatan. Penulis menyampaikan ucapan terima kasih yang sebanyak-banyaknya kepada semua pihak yang telah berperan dalam upaya memberikan pengetahuan, hasil penelitian dan menyelesaikan penulisan buku ini. Penulis berharap karya kecil ini dapat menjadi sumbangsih untuk kepentingan masyarakat dan pemerintah terutama dalam hal pengendalian penyakit malaria.

Penulis



DAFTAR ISI

HALAMAN SAMBUL	i
PENGANTAR PAKAR	iii
PRAKATA	v
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR GAMBAR	ix
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR SINGKATAN	xiii
BAB I. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	2
1.3 Metode Pemecahan Masalah	3
BAB II. VAKSIN MALARIA GENERASI BARU	5
2.1 Vaksin malaria hasil rekayasa genetika atau DNA rekombinan	7
2.2 Vaksin malaria yang dilemahkan secara genetik	8
2.3 Vaksin DNA	9
2.4 Vaksin malaria dengan pendekatan lintas spesies	12
BAB III. PROTEIN PRE-ERITOSITIK KANDIDAT VAKSIN	17
3.1 <i>Circumsporozoite protein</i> (CSP)	22
3.2 <i>Sporozoite surface protein 2</i> (SSP2) atau <i>thrombospondin-related adhesive protein</i> (TRAP)	27
3.3 <i>Liver-stage antigen-1</i> (Protein LSA-1)	28
3.4 <i>Exported protein-1</i> (Exp-1)	32
3.5 <i>Cell-traversal protein for ookinets and sporozoites</i> (CelTOS)	33
BAB IV. PROTEIN ERITROSITIK KANDIDAT VAKSIN	39
4.1 <i>Erythrocyte-binding antigen-175</i> (EBA-175)	47
4.2 <i>Apical Membrane Antigen 1</i> (AMA1)	50
4.3 <i>Merozoite Surface Protein 3</i> (MSP3)- <i>long synthetic peptide</i> (LSP)	53
4.4 <i>Serine repeat antigen 5</i> = SERA5	54

4.5 <i>Reticulocyte-binding protein homologue 5 (RH5)</i>	56
4.6 <i>Variable surface antigen 2-Choindroitin sulfate A (VAR2CSA)</i>	59
4.7 <i>Trophozoite exported protein-1 (Tex1)</i>	61
4.8 <i>Plasmodium falciparum Erythrocyte Membrane Protein-1 (PfEMP1)</i>	62
4.9 <i>Merozoite Surface Protein 1 (MSP1)</i>	69
4.10 <i>Glutamate-rich protein (GLURP)</i>	71
BAB V. PROTEIN FASE SEKSUAL KANDIDAT VAKSIN	77
5.1 <i>Plasmodium falciparum gametocyte surface protein (Pfs25)</i>	77
5.2 <i>Plasmodium falciparum gametocyte surface protein 48/45 (Pfs48/45)</i>	79
5.3 <i>Plasmodium falciparum gametocyte surface protein (Pfs230)</i>	81
BAB VI. PROTEIN MULTIANTIGEN	85
6.1 GMZ2 (PfGLURP - PfMSP3) dan Pfs48/45	85
6.2 Vaksin <i>P. falciparum</i> sintetik 66 (SPf66)	88
6.3 <i>Combination B</i> (MSP1, MSP2 dan RESA)	88
6.4 Vaksin Pre-eritrositik dan eritrositik (PEBS)	89
6.5 <i>Multi epitope-thrombospondin-related adhesive protein (ME-TRAP)</i>	89
6.6 Vaksin NYVAC-Pf7	92
6.7 Vaksin PEV3A	92
6.8 <i>Electroporation 1300 (EP1300)</i>	93
6.9 Vaksin poliprotein L3SEPTL	94
BAB VII KESIMPULAN	99
DAFTAR PUSTAKA	101
GLOSSARY	113
INDEKS	121
SINOPSIS	129
BIOGRAFI PENULIS	131

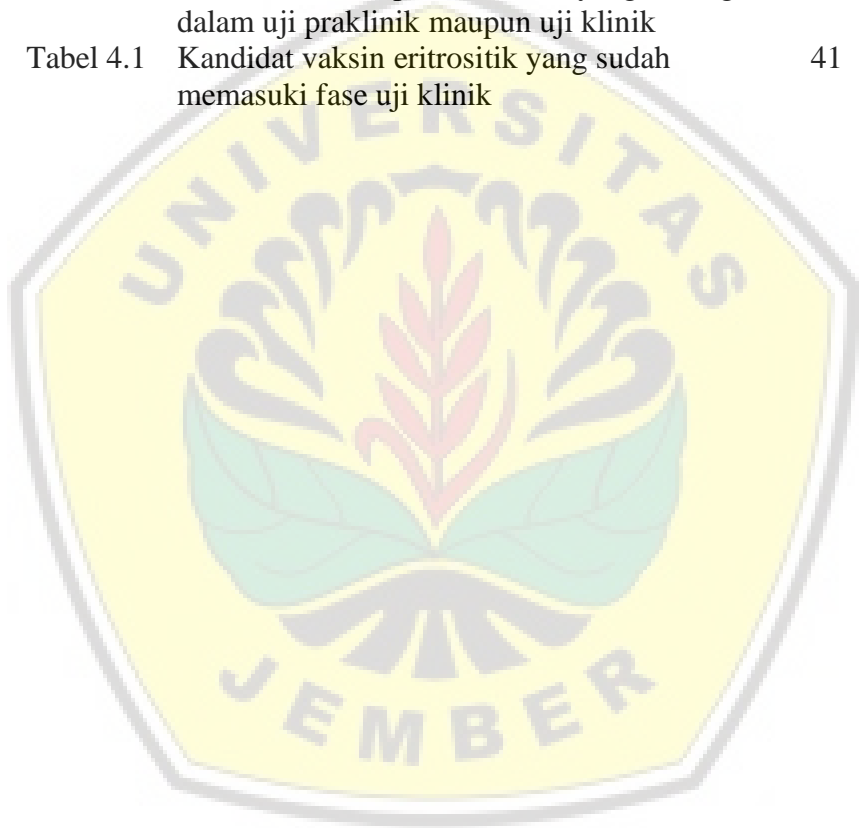
DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Target vaksin malaria sesuai dengan siklus hidup <i>Plasmodium spp.</i>	6
Gambar 2.2	Gambaran skematis vektor Ad5-PfCSP dan Ad5-PfAMA1	11
Gambar 3.1	Perjalanan pre-eritrositik parasit <i>Plasmodium spp</i> pada inang/penjamu mamalia	18
Gambar 3.2	Gambaran skematis epitop-epitop penting CSP yang lengkap	22
Gambar 3.3	Desain vaksin RTS,S protein rekombinan <i>virus-like particle</i>	23
Gambar 3.4	Prediksi struktur 3D protein TRAP. A. permukaan molekular struktur protein prediksi TRAP	27
Gambar 3.5	Gambaran diagram konstruksi LSA-NRC	31
Gambar 3.6	<i>Alignment</i> dan struktur protein CelTOS yang <i>conserved</i> dari berbagai parasit apikompleksa	34
Gambar 3.7	Model CelTOS dalam proses lintas sel	35
Gambar 4.1	Protein-protein <i>Plasmodium spp</i> yang mengandung DBL	48
Gambar 4.2	Gambaran skematis vaksin EBA-175 RII NG	49
Gambar 4.3	Gambaran protein AMA1 dari <i>P. falciparum</i> dan <i>P. vivax</i>	50
Gambar 4.4	Gambaran skematis vaksin AMA1-DiCo	52
Gambar 4.5	Desain vaksin MSP3-LSP	53
Gambar 4.6	Gambaran skematis vaksin BK-SE36	55
Gambar 4.7	Desain vaksin ChAd63/MVA RH5	58
Gambar 4.8	Gambaran skematis vaksin PAMVAC dan PRIMVAC	60
Gambar 4.9	Gambaran skematis vaksin P27A	61
Gambar 4.10	Struktur model DBL β dari PFD1235w	63

Gambar 4.11	Gambaran skematis struktur protein-protein PfEMP1	64
Gambar 4.12	Genom <i>P. falciparum</i> mengkode <i>domain cassettes</i> (DC) tandem yang berhubungan dengan fenotip adhesinya	65
Gambar 4.13	Gambaran global protein MSP1 dari <i>P. falciparum</i>	70
Gambar 5.1	Gambaran skematis protein Pfs25 alamiah yang tersusun atas 217 asam amino dan rekombinan dari <i>yeast</i> Pfs25-B	78
Gambar 5.2	Struktur domain Pfs48/45	80
Gambar 5.3	Gambaran skematis protein Pfs230	81
Gambar 6.1	Desain vaksin GMZ2	86
Gambar 6.2	Gambaran skematis protein hibrid PfGLURP, PfMSP3, Pfs48/45	87
Gambar 6.3	Gambaran skematis vaksin PfPEBS	89
Gambar 6.4	Gambaran skematis vaksin ChAD36/MVA ME-TRAP	91
Gambar 6.5	Susunan epitop-epitop dari CSP, Exp-1, LSA-1 dan TRAP dalam EP1300	93
Gambar 6.6	Diagram protein fusi L3SEPTL	94

DAFTAR TABEL

Tabel 3.1	Protein-protein pre-eritrositik	19
Tabel 3.2	Kandidat vaksin pre-eritrositik yang sedang dalam uji praklinik maupun uji klinik	21
Tabel 4.1	Kandidat vaksin eritrositik yang sudah memasuki fase uji klinik	41





DAFTAR SINGKATAN

AARP	<i>Apical asparagine-rich protein</i>
ACTs	<i>Artemisinin-based combination therapies</i>
ADCI	<i>Antibody-dependent cellular inhibition</i>
AMA1	<i>Apical membrane antigen-1</i>
ATS	<i>Acidic terminal segment</i>
bGH	<i>Bovine growth hormone</i>
CAT	<i>CSP + AMA1 + ME-TRAP</i>
CD4+	<i>Cluster of differentiation 4+</i>
CD8+	<i>Cluster of differentiation 8+</i>
CellTOS	<i>Cell-traversal protein for ookinetes and sporozoites</i>
cHABPs	<i>conserved high-activity binding peptides</i>
ChAd63	<i>Chimpanzee adenovirus 63</i>
CHMI	<i>Controlled malaria human infection</i>
CIDR	<i>Cysteine-rich interdomain region</i>
CM	<i>Cysteine motif</i>
CMV	<i>Cytomegalovirus</i>
CRA	<i>Circumsporozoite-related antigen</i>
CSA	<i>Chondroitin sulfate A</i>
CSP	<i>Circumsporozoite protein</i>
CTL	<i>Cytotoxic T lymphocyte</i>
CVac	<i>Chemoprophylaxis vaccination</i>
CyRPA	<i>Cysteine-rich protective antigen</i>
DBL	<i>Duffy binding like</i>
DC	<i>Domain cassettes</i>
DiCo	<i>Diversity covering</i>
DNA	<i>Deoxyribonucleid acid</i>
EBA	<i>Erythrocyte-binding antigen</i>
EBL1	<i>Erythrocyte-binding ligand-1</i>
EEF	<i>Exo-erythrocytic form</i>
EGF	<i>Epidermal growth factor</i>
EP1300	<i>Electroporation 1300</i>
EPA	<i>ExoProtein A</i>
EPCR	<i>Endothelial protein C receptor</i>

Exp-1	<i>Exported protein-1</i>
GAMA	<i>Glycosylphosphatidylinositol-anchored micronemal antigen</i>
GAP	<i>Genetically-attenuated parasites</i>
GIA	<i>Growth inhibition activity</i>
GLA-SE	<i>Glucopyranosyl lipid A stable emulsion</i>
GLURP	<i>Glutamate rich protein</i>
GPI	<i>Glycosylphosphatidylinositol</i>
GYP A	<i>Glycophorin A</i>
HEP17	<i>Hepatocyte erythrocyte protein 17</i>
HLA	<i>Human leukocyte antigen</i>
HTL	<i>helper T lymphocyte</i>
HuAd5	<i>Human adenovirus serotype 5</i>
ICAM-1	<i>Intercellular adhesion molecule-1</i>
IFN γ	<i>Interferon-γ</i>
IgG	<i>Immunoglobulin G</i>
Kb	<i>Kilo base</i>
KHARP	<i>Knob-associated histidine-rich protein</i>
L3SEPTL	<i>LSA3, STARP, Exp-1, Pfs16, TRAP, and LSA1</i>
LISP1	<i>Liver-specific protein 1</i>
LLINs	<i>Long-lasting insecticidal nets</i>
LSA	<i>Liver stage antigen</i>
LSA-NRC	<i>Liver stage antigen- N-terminal, repeat and C-terminal</i>
MAEBL	<i>Merozoite apical erythrocyte binding ligand</i>
ME-TRAP	<i>Multi epitope-thrombospondin-related adhesive protein</i>
MHC	<i>Major histocompatibility complex</i>
MIF	<i>Macrophage migration inhibitory factor</i>
MPA	<i>3-deacylated monophosphoryl lipid A</i>
MPL	<i>Monophosphoryl lipid A</i>
MSP	<i>Merozoite surface protein</i>
MSP3-LSP	<i>Merozoite Surface Protein 3-long synthetic peptide</i>
MSPDBL1	<i>Merozoite surface protein duffy binding-like protein-1</i>
MVA	<i>Modified vaccinia virus ankara</i>
MVP	<i>Membran vakuola parasitophorous</i>

Nabs	<i>Naturally-acquired neutralizing antibodies</i>
NANP	<i>Amino acids Asn-Ala-Asn-Pro</i>
NMRC-	<i>Naval Medical Research Center- Multi-antigen</i>
M3V-Ad-	<i>Multi-stage Malaria Vaccine- Adenovectored-P.</i>
PfCA	<i>falciparum CSP and AMA1 antigens</i>
NTS	<i>N-terminal segment</i>
PALM	<i>Plasmodium-specific Apicoplast protein plays an important role for Liver Merozoite formation</i>
Pb	<i>Plasmodium berghei</i>
PDB	<i>Protein data-based</i>
PEBS	<i>Pre-erythrocytic and blood-stage</i>
PfCSP	<i>Plasmodium falciparum circumsporozoite protein</i>
PfEMP1	<i>Plasmodium falciparum erythrocyte membrane Protein 1</i>
PfGARP	<i>Plasmodium falciparum glutamic acid rich protein</i>
PfRipr	<i>Plasmodium falciparum RH5 interacting protein</i>
Pfs25	<i>Plasmodium falciparum gametocyte surface protein 25</i>
PfEMP1	<i>Plasmodium falciparum Erythrocyte Membrane Protein-1</i>
PfSEA1	<i>Plasmodium falciparum schizont egress antigen-1</i>
PfSPZ	<i>Plasmodium falciparum sporozoite</i>
PfSPZ-GA1	<i>Plasmodium falciparum sporozoite genetically attenuated 1</i>
PfRH5	<i>Plasmodium falciparum reticulocyte binding protein homologue-5</i>
PKG	<i>cGMP-dependent protein kinase</i>
PL	<i>Phospholipid</i>
PoLV 1-4	<i>Positions of limited variability 1-4</i>
PVDBP	<i>Plasmodium vivax Duffy binding protein</i>
PVM	<i>Parasitophorous vacuole membrane</i>
Pvs230	<i>Plasmodium vivax gametocyte surface protein 230</i>
RALP1	<i>Rhoptry-associated leucine zipper-like protein-1</i>
RAS	<i>Radiation-attenuated sporozoites</i>

RESA	<i>Ring-infected erythrocyte surface antigen</i>
Ripr	<i>RH5 interacting protein</i>
RH5	<i>Reticulocyte-binding protein homologue 5</i>
ROM	<i>Rhomboid</i>
RON	<i>Rhoptry neck protein</i>
SALSA	<i>Sporozoite and liver stage antigen</i>
SAP1	<i>Sporozoite-specific protein-1</i>
SERA	<i>Serine repeat antigen</i>
SLARP	<i>Sporozoite and liver stage asparagine-rich protein</i>
SMFA	<i>Standard membrane feeding assay</i>
SPECT	<i>Sporozoite microneme protein essential for cell traversal</i>
SSP2	<i>Sporozoite surface protein-2</i>
STARP	<i>Sporozoite threonine-asparagine-rich protein</i>
SV4 pA	<i>Simian virus 40 polyadenylation sequence</i>
TBV	<i>Transmission-blocking vaccine</i>
Tex1	<i>Trophozoite exported protein-1</i>
TJ	<i>Tight junction</i>
TLR	<i>Toll-like receptor</i>
TLP	<i>TRAP-like protein</i>
TNF	<i>Tumor necrosis factor</i>
TRAP	<i>Thrombospondin-related adhesive protein</i>
TRSP	<i>Thrombospondin-related sporozoite protein</i>
TSP	<i>Thrombospondin</i>
UIS	<i>upregulated in infectious sporozoites</i>
Ups	<i>Up-stream promoter type</i>
VAR2CSA	<i>Variable surface antigen 2-Chondroitin sulfate A</i>
VCAM-1	<i>Vascular cellular adhesion molecule-1</i>
VIMT	<i>Vaccines interrupting malaria (parasite) transmission</i>
VLP	<i>Virus like particles</i>
VSA	<i>Variant surface antigens</i>
WCFS	<i>Wheatgerm cell-free system</i>
WHO	<i>World health organization</i>