

Mekanisme Kerja Vaksin mRNA Untuk Meningkatkan Imunitas Tubuh Terhadap Virus SARS-CoV-2

Dona Suzana¹ Citra Melina² Gresia Adriel Endrasti³ Kriselda Evelyin Ninia⁴ Wildah Benigna Qothoni⁵

Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Gunadarma, Kota Depok, Provinsi Jawa Barat, Indonesia¹

Program Studi Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan dan Farmasi, Universitas Gunadarma, Kota Depok, Provinsi Jawa Barat, Indonesia^{2,3,4,5}

Email: dona.suzana12@gmail.com¹

Abstrak

Vaksinasi merupakan sebuah proses untuk mencapai *Herd Immunity* pada masyarakat. *Herd Immunity* disini adalah kekebalan kelompok atau kekebalan populasi, secara sederhana vaksin merupakan suatu produk kesehatan yang dirancang untuk meningkatkan kekebalan tubuh manusia dalam melawan infeksi virus dan penyakit. Untuk mencapai *herd immunity*, diperlukan 70% populasi sasaran vaksinasi COVID-19. Penulisan artikel ini berlandaskan metode *library research* secara kualitatif yaitu mendefinisikan dan menguraikan mengenai mekanisme kerja vaksin mRNA untuk meningkatkan imunitas tubuh terhadap virus SARS-CoV-2. Vaksin mRNA adalah vaksin dengan jenis baru yang dikembangkan dalam penanganan penyebaran *coronavirus*. Jenis vaksin ini kandungannya berbeda dengan jenis lainnya. Vaksin mRNA (messenger RNA) ini menghasilkan respons imun seluler dan respon humoral. Respon imun meliputi aktivitas sel T CD8+ sitotoksik yang mampu menghancurkan sel yang terinfeksi SARS—CoV-2, aktivitas sel T CD4+ yang meningkatkan respon sel CD8+ sel T dan sel B, generasi sel T dan B memori yang dapat dengan merespon infeksi SARS-CoV-2 dan aktivitas sel B untuk menghasilkan antibody terhadap SARS-CoV-2.

Kata Kunci: Vaksin, mRNA, Imun, SARS-CoV-2

Abstract

Vaccination is a process to achieve Herd Immunity in the community. Herd Immunity here is group immunity or population immunity, simply a vaccine is a medical product designed to increase the immunity of the human body against infections and diseases. To achieve herd immunity, 70% of the target population is vaccinated against COVID-19. This article is based on qualitative library research method, including identifying and describing the mechanism of action of mRNA vaccines to increase the body's immunity against SARS-Cov-2. The mRNA vaccine is a new vaccine developed to treat the spread of coronavirus. This vaccine contains a different dose than other vaccines. This mRNA (messenger RNA) vaccine induces cellular and humoral immune responses. The immune response includes the activity of cytotoxic CD8+ T cells capable of destroying cells infected with SARS-CoV-2, the activity of CD4+ T cells that enhance the response of CD8+ T cells and B cells, generation of memory T and B cells that can respond to SARS-CoV-infection. 2 and B cell activity to produce antibodies against SARS-CoV-2.

Keywords: Vaccine, mRNA, Immune, SARS-CoV-2.



This work is licensed under a [Lisensi Creative Commons Atribusi-BerbagiSerupa 4.0 Internasional](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/).

PENDAHULUAN

Akhir tahun 2019 telah teridentifikasi virus yang menggemparkan dunia yakni *betacoronavirus* tipe baru yang kemudian WHO (World Health Organization) menamainya *Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus-2* (SARS-CoV-2) dan penyakitnya disebut *Coronavirus disease 2019* (COVID-19) (Bettini & Locci, 2021). Setelah kasus Covid-19 pertama masuk ke Indonesia, mulailah adanya peningkatan kasus Covid-19 sehingga Kementerian Kesehatan dan pemerintah bekerja sama membuat strategi agar kasus penyebaran tidak

semakin meningkat, hal ini mengakibatkan semua tenaga kesehatan dikerahkan untuk turun menangani pandemi ini. Virus ini mampu menyebar sangat cepat sehingga pemerintah hingga kini terus menggalakkan protokol kesehatan. Namun, seperti halnya menerapkan protokol kesehatan saja tidak cukup, maka pemerintah menerapkan peraturan baru yakni dengan vaksinasi. Peraturan ini tertuang dalam Permenkes No. 18 Tahun 2021 dan disahkan pada 28 Mei 2021, menggantikan Permenkes No. 10 Tahun 2021 yang sebelumnya (Indah Pitaloka Sari, 2020).

Vaksinasi merupakan sebuah proses untuk mencapai *herd immunity* pada masyarakat (Orenstein & Ahmedb, 2017). *Herd immunity* disini adalah kekebalan kelompok atau kekebalan populasi, secara sederhana vaksin merupakan suatu produk kesehatan yang dirancang untuk meningkatkan kekebalan tubuh manusia dalam melawan infeksi virus dan penyakit (Smith, 2019). Untuk mencapai *herd immunity*, diperlukan 70% populasi sasaran vaksinasi COVID-19 jika hal tersebut tercapai sebagian besar populasi yang kebal terhadap COVID-19 mampu menciptakan kekebalan imun dalam skala besar sehingga memberi perlindungan bagi masyarakat yang memiliki kekebalan imun lemah atau belum bisa menerima vaksin dan perlindungan ini terbentuk secara tidak langsung (Anonim, 2021b). Vaksin merupakan suatu produk yang berisi suatu zat dari suatu virus ataupun bukan yang fungsinya membantu tubuh melawan suatu penyakit yang spesifik, jika seseorang sudah di vaksin maka akan terbentuk antibodi didalam tubuhnya untuk melawan virus tersebut (Amanat & Krammer, 2020).

Food and Drug Administration (FDA) telah memberikan otorisasi penggunaan darurat untuk vaksin Pfizer/BioNTech dan Moderna COVID-19 untuk pengobatan (Hickey et al., 2021). Pada awal kemunculannya, vaksin dibuat dengan cara konvensional beberapa cara konvensional dilakukan seperti whole virus (virus utuh), protein sub unit dan viral vector (Meo et al., 2021). Hal tersebut sampai kini masih digunakan dan menjadi cara umum dalam pembuatan vaksin termasuk untuk vaksin COVID-19 sendiri. Adapun teknologi terbaru dari vaksinasi adalah menggunakan vaksin nucleic (Vaksin DNA dan Vaksin mRNA) (Pang et al., 2020).

Perkembangan teknologi pembuatan vaksin ini mampu memberikan peluang terciptanya jenis vaksin baru, pendekatan pengembangan vaksin yang paling umum didasarkan pada protein lonjakan virus sebagai antigen karena merupakan satu-satunya protein permukaan pada mikroorganisme dan mudah diakses oleh antibodi dan sel imunologis dalam tubuh termasuk vaksin mRNA (Walsh et al., 2020). Sebelum pandemi, Vaksin mRNA telah dipelajari untuk digunakan pada penyakit menular dan kanker, tetapi belum disetujui untuk digunakan pada manusia (Sahin et al., 2014).

Untuk menghasilkan satu atau lebih vaksin yang berhasil untuk SARS-CoV-2, banyak platform vaksin yang berbeda telah dikerahkan (Krammer, 2020). Memanfaatkan platform baru dan menjanjikan, seperti messenger RNA (mRNA) berbasis asam nukleat vaksin yang memberikan informasi genetic untuk menghasilkan antigen (Bettini & Locci, 2021). Sel-sel didalam tubuh manusia membuat bagian-bagian yang tidak berbahaya atas instruksi dari vaksin mRNA yang diinjeksikan kedalam tubuh manusia, bagian-bagian yang tidak berbahaya ini disebut "*spike protein*". *Spike protein* ditemukan dipermukaan virus penyebab covid 19 (Pallesen et al., 2017).

Secara sederhana, vaksin mRNA membantu sel tubuh dalam pembuatan protein yang memicu respons imun untuk melawan infeksi (Park et al., 2021). Pada COVID-19 vaksin tersebut digunakan untuk memproduksi *Spike Protein* yang merupakan protein penyusun permukaan virus SARS-CoV-2, kemudian tubuh akan menghasilkan antibodi yang spesifik untuk melawannya setelah imunitas mengenal komponen tersebut. SARS-CoV-2 bisa mengganggu

respons kekebalan normal, yang menyebabkan gangguan sistem kekebalan dan respons peradangan luar biasa pada pasien COVID-19 kritis (Inchingolo et al., 2021). Pasien-pasien ini biasanya menunjukkan limfopenia, aktivasi dan disfungsi limfosit, kelainan granulosit dan monosit, kadar sitokin yang tinggi, dan peningkatan imunoglobulin G (IgG) dan antibodi total (Yang et al., 2020).

Tinjauan Pustaka Langkah Persiapan Vaksin

Vaksin salah satu upaya pencegahan infeksi virus dengan cara meningkatkan kekebalan manusia terhadap virus, dalam Peraturan Menteri Kesehatan Nomor HK.01.07/MENKES/9860/2020 Republik Indonesia tentang Penetapan Jenis Vaksin untuk Pelaksanaan Corona adalah. Vaksinasi penyakit virus 2019 (COVID-19) mendefinisikan jenis vaksin covid19 yang diproduksi oleh PT. Bio Farma (Persero), Astrazeneca, Sinopharm, Moderna, Pfizer, BioNTech, Sinovac sebagai salah satu jenis vaksin COVID-19 yang dapat digunakan untuk vaksinasi di Indonesia.(Ikawati, 2012)

Uji pra-klinis, melakukan pengujian menggunakan hewan uji seperti tikus kecilkemudian melakukan pemantauan efek samping, selanjutnya dilihat khasiat dari vaksintersebut terhadap hewan uji apakah mampu untuk mencegah penyakit parah/infeksi, dan kemudian dilakukan analisis virus (Ravichandran et al., 2020). Uji fase 1, sudah untuk manusia sehat dengan ukuran sampel kecil yaitu <100 kemudian melakukan pemantauan dan evaluasi efek samping serta memperhatikan dosis (batas atas dengan lebih banyak risiko efek samping dan batas bawah dengan penurunan respons antibodi)(Jackson et al., 2020).

Uji fase 2, sudah untuk manusia sehat dengan ukuran sampel sedang 100-1000tetapi di fase ini perlu memperhatikan kategori manusia sesuai dengan karakteristik demografis populasi yang ingin divaksinasi seperti ras, usia, jenis kelamin, selanjutnya memantau efek samping dan evaluasi serta memperhatikan dosis yang digunakan dalam vaksinasi (Baudou et al., 2020). Selanjutnya uji yang terakhir yaitu uji fase 3, vaksin untuk manusia dengan ukuran sampel besar 1000-10.000 di fase ini untuk manusia yang ingin divaksinasi diperlukan skrining terhadap penyakit komorbidnya, dan selanjutnya vaksin ini dapat digunakan untuk pencegahan penyakit ataupunpencegahan infeksi (Baudou et al., 2020).

Secara keseluruhan, penelitian pengembangan vaksin membahas keamanan terkait deteksi efek samping dan kemanjuran terkait pencegahan infeksi atau pencegahan penyakit, setelah kesimpulan dari fase percobaan untuk persiapan vaksin,data yang relevan dikirimkan untuk persetujuan ke Food and Drug Administration (FDA), European Medicines Agency (EMA), Medicine and Health Care Regulatory Agency (MHRA) atau di Italia (Italian Medicines Agency) (Redfield et al., 2020). Dalam proses persetujuan vaksin ini mengacu pada ilmu farmakovigilans yaitu ilmu dan kegiatan dalam mendeteksi efek samping, penilaian, pemahaman dan pencegahanatau masalah terkait obat ataupun lainnya (Mascellino et al., 2021).

Platform Vaksin Covid-19

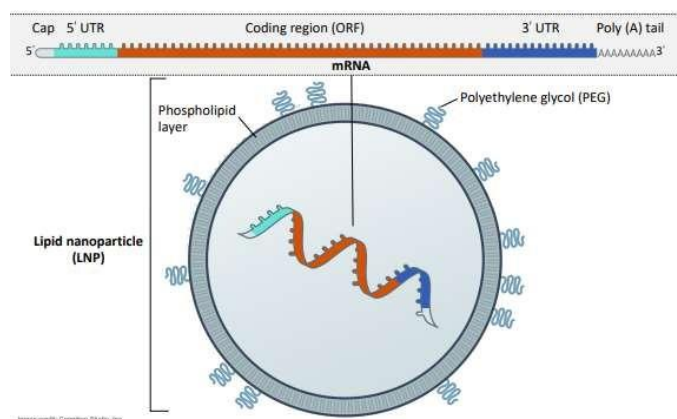
Jenis jenis vaksin berdasarkan cara pembuatannya, secara umum (Thanh Le et al., 2020):

1. Live attenuated vaccines (LAV), vaksin yang dibuat dengan melemahkan virus/bakteri contohnya pada vaksin rubella dan BCG.
2. Killed (inactivated) antigen vaccines, vaksin yang dimatikan dengan reaksi kimia atau pemanasan, contohnya vaksin inactivated polio.
3. Toxoid vaccines, vaksin yang terbuat dari toksin yang berbahaya diinaktifasi menjadi toxoid, contoh vaksin difteri/tetanus.

4. Vaksin Rekombinan, yaitu vaksin yang dibuat menggunakan rekayasa genetic, protein diproduksi di E.coli/yeast contohnya vaksin hepatitis B.
5. Vaksin DNA, vaksin yang mengandung molekul DNA plasmid yang mengkode satu atau lebih antigen, lebih unggul dari vaksin mRNA dalam hal formulasi yang diperlukan untuk stabilitas dan efisiensi pengiriman.
6. Vaksin dengan New Technology, vaksin yang dibuat dari peptide, mRNA, DNA, viral vector, vaksin ini mengandung kode mRNA untuk antigen yang kemudian diterjemahkan ke dalam mesin seluler inang dengan vaksinasi.

Dikembangkan oleh Pfizer-BioNTech dan Moderna, vaksin mRNA dan DNA adalah vaksin yang menggunakan RNA atau DNA yang kemudian dimodifikasi secara genetik untuk menghasilkan protein yang dapat memicu respons imun sendiri. (Jones & Roy, 2021). Vaksin *vector virus (adenovirus)* dikembangkan oleh Astra-Zeneca, Johnson & Johnson, vaksin ini menggunakan virus rekayasa genetika yang tidak menyebabkan penyakit tetapi menghasilkan protein virus COVID-19 untuk respons imun yang aman. (Sette & Crotty, 2021). Sinovac mengembangkan vaksin virus yang tidak aktif, vaksin yang mengandung virus yang dilemahkan atau dibunuh sehingga tidak menyebabkan penyakit tetapi tetap menghasilkan respons imun, dan untuk vaksin subunit protein yang dikembangkan oleh Novavax, yang berbasis protein secara amandipasang respons imun menggunakan cangkang protein tidak berbahaya yang meniru covid-19 (He et al., 2021).

Vaksin RNA terdiri dari RNA yang dikemas dalam nanopartikel lipid, sedangkan vaksin DNA mengandung DNA sirkular yang mengkode protein spike (McNeil & DeStefano, 2018). Vaksin berbasis mRNA memiliki potensi terbesar untuk perkembangan pesat karena sifat sintetisnya yang menghindari kebutuhan untuk kultur sel atau fermentasi virus (McNeil & DeStefano, 2018). Karena potensinya yang tinggi, perkembangan yang cepat dan biaya pembuatan yang rendah, vaksin mRNA telah muncul sebagai strategi pengembangan vaksinasi alternatif yang menjanjikan untuk berbagai penyakit menular. Vaksin mRNA covid-19 terdiri dari mRNA yang dikelilingi oleh lipid nanopartikel (LNP), LNP memiliki dua fungsi utama yaitu melindungi mRNA agar tidak terdegradasi dan hancur, memfasilitasi penyerapan seluler dari mRNA (Mascellino et al., 2021).



Gambar 1. Ilustrasi dari struktur vaksin mRNA covid-19. David H. Spach, MD. Professor of Medicine Division of Infectious Diseases. University of Washington (credit: tertera)

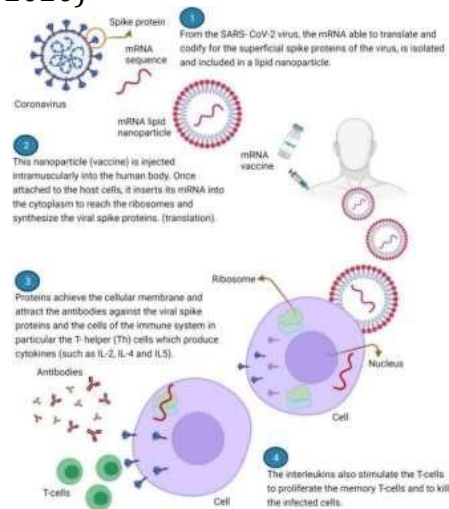
Wilayah pengkodean (orange) adalah urutan rekayasa genetika dari mRNA termodifikasi nukleosida yang mengkode protein lonjakan SARS-CoV-2 yang distabilkan secara prefusi, elemen UTR cap 5' dan 3' meningkatkan stabilitas dan translasi mRNA (Orlandini von Niessen et al., 2019).

Mekanisme Kerja Vaksin mRNA

SARS-CoV-2 mengandung 25-28 protein tetapi para peneliti hanya mengisolasi mRNA dari protein lonjakan yang menunjukkan 3 salinan protein yang sama kemudian hanya satu mRNA yang dihasilkan (Chen et al., 2020). Kelemahan darivaksin mRNA ini ialah ketidakstabilan mRNA sehubungan dengan DNA, mRNA bertahan hingga dua hari dalam tubuh manusia, mudah terdegradasi dan membutuhkan rantai dingin yang tinggi, mRNA termasuk dalam partikel lipid yang menjaga integritasnya dan memungkinkan untuk tidak tertukar dengan molekul RNA lainnya (Zhou et al., 2020). Dalam virus SARS-CoV-2, mRNA mampu menerjemahkan dan mengkodefikasi protein lonjakan superfisial virus yang terlibat dalam patogenesis manusia dengan bekerja dari belakang protein-s kemudian diisolasi dan dimasukkan dalam nanopartikel lipid (Pardi et al., 2018). Nanopartikel inilah yang disuntikkan secara intramuskular (Im) ke dalam tubuh manusia dan menempel pada sel, memasukkan mRNA ke dalam sitoplasma untuk mencapai ribosom dan menggunakannya untuk mensintesis protein lonjakan virus, proses inilah yang disebut translasi atau penerjemahan (Mascellino et al., 2021).

Protein kemudian mencapai membran sel dan berkembang dalam dua jenis yaitu MHC-2 (sel penyaji antigen) dan MHC-1 terkait dengan antigen lain yang ada di semua sel berinti di dalam tubuh manusia (Daniel E. Speiser, 2020). Kompleks MHC-2 hanya ditemukan pada jenis sel tertentu yaitu sel B, makrofag dan sel dendritik, ini diaktifkan oleh protein-s dan menarik sel sistem kekebalan tubuh. Secara khusus, sel T-helper (Th) yang memiliki jenis protein membran (TCR) tertentu yang mengikat protein-s virus. Protein lain yang disebut CD4 yang diproduksi oleh sel T-helper berinteraksi dengan kompleks MHC-2 (Meo et al., 2021). Sel T-helper yang teraktivasi mulai memproduksi sitokin seperti Interleukin-2, Interleukin-4 dan Interleukin-5. Interleukin ini membedakan sel B menjadi sel plasma, yang mulai memproduksi sejumlah besar antibodi melawan virus. Protein spike mampu menetralkan atau menghancurkan virus. Interleukin juga merangsang sel T-helper untuk memperbanyak sel T memori (Fros & Pijlman, 2016).

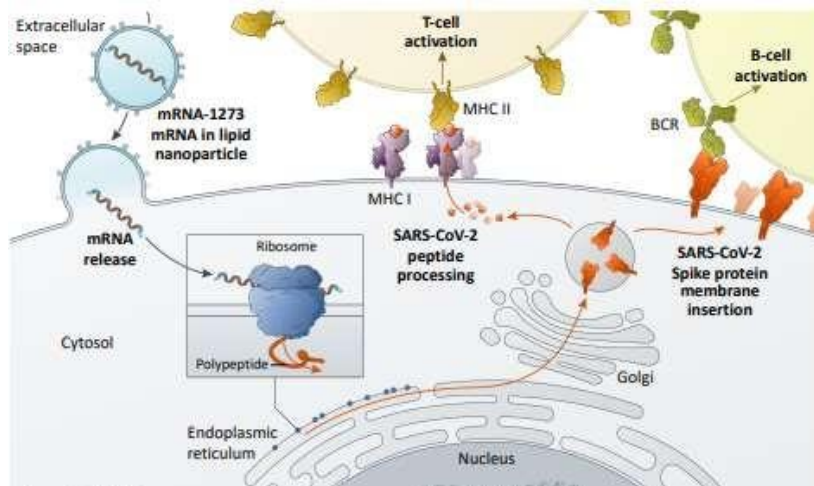
Kelompok sel lain yang disebut sel T-sitotoksik berinteraksi dengan protein MHC-1 pada membran sel melalui protein membran dan menghasilkan protein CD8, protein ini sangat berbahaya karena memungkinkan sel T-sitotoksik untuk menghasilkan molekul yang tidak aman yang menyebabkan sel mati jika terinfeksi virus di masa yang akan datang (Zost, Gilchuk, Case, et al., 2020). Tetapi tidak pada sel yang sedang memproses vaksin, sel T-sitotoksik akan mampu menghasilkan zat yang memperkuat respon imun, tetapi belum diketahui berapa lama kekebalan dari vaksin ini bertahan dan berapa lama antibodi efektif untuk melawan virus (Zost, Gilchuk, Chen, et al., 2020)



Gambar 2. Skema mekanisme kerja vaksin Pfizer-BioNTech dan Moderna. Created: BioRender.com

Mekanisme Kerja Vaksin Moderna Dan Pfizer Covid-19

Vaksin mRNA memasuki sel sitoplasma dan tidak masuk ke inti sel, mRNA tidak bereplikasi dan hadir secara sementara didalam sel, mRNA diterjemahkan oleh ribosom untuk membentuk lonjakan SARS-CoV-2 yang distabilkan secara prefusi, protein lonjakan dibawa ke permukaan sel dan disajikan ke sistem kekebalan tubuh, selanjutnya protein spike juga diproses menjadi peptide kecil yang akan dikirimkan ke sistem kekebalan tubuh (Cox & Brokstad, 2020).



Gambar 3. Skema Mekanisme Kerja dari Vaksin Moderna. David H. Spach, MD. Professor of Medicine Division of Infectious Diseases. University of Washington.

Respon Imun Tubuh Terhadap Vaksin mRNA

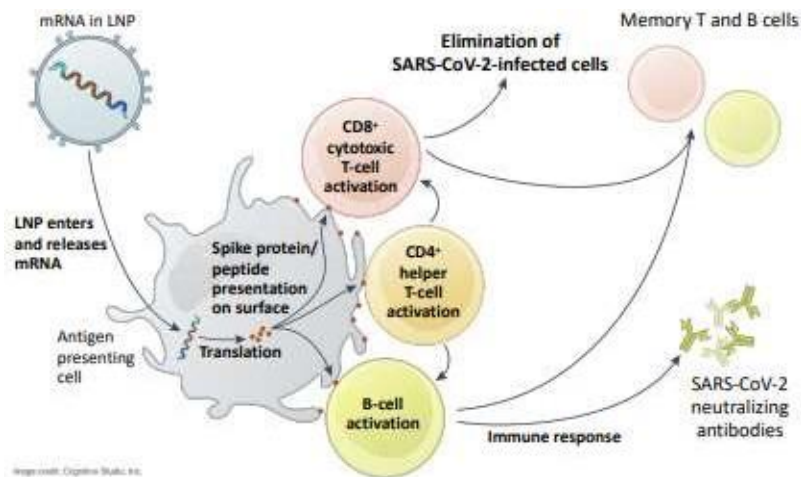
Dalam pengembangan vaksin berbasis mRNA glikoprotein spike menjadi sasaran pada terapi antibodi, pengembangan vaksin dan mendiagnosis klinis covid-19 sebagai akan tercipta untaian DNA pada spike protein (S) (Phan, 2020). Pencapaian target yang tepat dalam pembuatan vaksin ini diawali dengan masuknya ke dalam sel inang dengan protein lonjakan glikemik tinggi yang homolog hingga mencapai titik peleburan dan membran sel, melalui perubahan struktural yang melibatkan pengikatansubunit S1 ke reseptor sel inang ACE2, hal ini menyebabkan ketidakstabilan rangkap tiga, yang pada gilirannya memisahkan subunit S1 dan S2 menjadi struktur komposit yang sangat stabil. (Wrapp et al., 2020).

Reseptor dari sel inang kemudian masuk ke subunit S1 menggunakan metode RDB (*Receptor Binding Domain*) dan mengikat reseptor dengan menyembunyikan atau mengungkapkan situs penting melalui perubahan konformasi. Ini sangat mirip dengan SARS-Cov-2 (Krammer, 2020). Tingkat homologi RDB yang tinggi menunjukkan bahwa virus covid-19 dapat didistribusikan oleh reseptor inang yang sama dengan influenza. (Walls et al., 2020). Meski memiliki kesamaan, COVID-19 tetap memiliki ciri khas tersendiri. Yang paling penting adalah rantai asam amino RAR9 (arginine-arginine-alanine-arginine), yang memiliki pembelahan protease S1 / S2 dengan karakteristik pengenalan furin, menunjukkan bahwa itu lebih melimpah pada virus influenza daripada virus SARS yang hanya ada satu arginin. (Memoli et al., 2020). Oleh karena itu, ini menunjukkan bahwa dasar biosistem yang dirancang oleh vaksin Covid-19 lebih akurat, sehingga dapat digunakan untuk mengidentifikasi obat antivirus (Fathizadeh et al., 2021). Sistem kekebalan bereaksi terhadap antigen permukaan sel yang dihasilkan oleh vaksin mRNA covid-19. (David H. Spach, 2021),

Vaksin menghasilkan respon imun seluler (sel T) dan respons humoral (sel B). respon imun meliputi: (David H. Spach, 2021)

1. Aktivasi sel T CD8+ sitotoksik yang dapat menghancurkan sel yang terinfeksi SARS-CoV-2

2. Aktivasi sel T CD4+ yang meningkatkan respons sel T CD8+ dan sel B
3. Generasi sel T dan sel B memori merespons infeksi SARS-Cov-2 dengan cepat
4. Aktivasi sel B untuk memproduksi antibodi terhadap SARS-CoV-2.



Gambar 4. Ilustrasi Skema Respon Imun Tubuh Terhadap Vaksin mRNA Covid-19. David H. Spach, MD. Professor of Medicine Division of Infectious Diseases. University of Washington

Penggunaan vaksin mRNA memiliki keunggulan dalam segi keamanan dan efektifitas dibanding menggunakan pendekatan konvensional. Vaksin mRNA dapat mengurangi potensi resiko infeksi serta induksi insersi mutagenesis akibat adanya degradasi mRNA (Ulmer & Geall, 2016). Vaksin berbasis mRNA sangat efektif dan dengan demikian meningkatkan kekebalan karena desain struktur mRNA yang dimodifikasi untuk meningkatkan stabilitas dan terjemahan yang baik (Hoffmann et al., 2020). Dalam imunisasi dosis rendah, vaksin berbasis mRNA yang sangat kuat dapat menetralkan imunoglobulin dan dengan demikian menginduksi respon imun yang kuat dengan mengaktifkan sel T. (Pardi et al., 2018). Vaksin mRNA ini dapat dikembangkan dalam skala besar untuk mengobati populasi yang terinfeksi dengan cepat (Lederer et al., 2020).

METODE PENELITIAN

Penulisan artikel ini menggunakan metode *library research* secara kualitatif yaitu mendefinisikan dan menguraikan mengenai mekanisme kerja vaksin mRNA untuk meningkatkan imunitas tubuh terhadap virus SARS-Cov-2. Penulisan artikel ini berdasarkan data dari jurnal atau artikel ilmiah yang sesuai pada bahasan dalam artikel ini. Metode pengumpulan data dalam artikel ini adalah penelitian kepustakaan atau library research.

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Hasil Penelitian

SARS-CoV-2 merupakan suatu virus yang berselubung RNA untai tunggal, protein-spike merupakan protein permukaan utama pada SARS-CoV-2 dan memainkan peran kunci dalam mengikat reseptor sel inang, protein spike adalah target utama respon imun terhadap infeksi SARS-CoV-2, protein spike adalah target imunologis yang optimal untuk digunakan pada vaksin covid-19 (Lavarone et al., 2017).

Vaksin mRNA merupakan salah satu jenis vaksin yang dikembangkan agar dapat mengendalikan pandemi covid-19 dan mencegah penyebarannya (Bradley & McNeel, 2017).

Vaksin mRNA termasuk jenis vaksin baru sehingga vaksin ini memiliki kandungan yang berbeda dari jenis vaksin yang lainnya yaitu menggunakan komponen dari materi genetik yang sudah direkayasa, mRNA dari vaksin tersebut dapat mengkode antigen yang mampu diterjemahkan oleh inang dengan vaksinasi sehingga dapat menyerupai virus tertentu, dengan kata lain vaksin ini tidak mengandung infeksi virus yang dilemahkan ataupun dimatikan seperti vaksin pada umumnya karena vaksin mRNA ini menggunakan teknologi terbaru (Pascual-Iglesias et al., 2021). Namun, seperti pada vaksin dengan model biasa, vaksin tersebut dapat memicu reaksi dari sistem imun sehingga reaksi kekebalan tubuh dapat terbentuk (Talotta, 2021).

Kelebihan vaksin mRNA jika dibandingkan dengan vaksin konvensional antaralain dapat meningkatkan respon imun dengan tidak adanya integrasi genom sehingga perkembangannya lebih cepat dan dapat memproduksi antigen multimerik (Corbett et al., 2020). Vaksin mRNA juga dibuat pada silico sehingga memungkinkan pengembangan serta penilaian efikasinya pun cepat dan hal tersebut termasuk pembeda dari vaksin konvensional yang dibuat dengan sistem kultur (Liu et al., 2020). Tahap perkembangan untuk vaksin mRNA-1273 yang diproduksi oleh Moderna sendiri sudah mulai memasuki uji klinis fase 1 menggunakan dukungan keuangan sejalan dengan CEPI atau *Coalition for Epidemic Preparedness Innovations* untuk merancang kolaborasi dengan Institut Nasional Alergi dan Penyakit Menular atau NIAID sudah disepakati (Liang et al., 2017).

Vaksin mRNA terbukti aman tidak dapat merusak DNA (Zhu et al., 2020), vaksin tersebut tidak memiliki pengaruh dalam bagian genetika dan DNA pada tubuh, lantaran sel imun tubuh bisa menghilangkan bagian vaksin sesaat sehabis vaksin bekerja (Ziemniak et al., 2013). Vaksin ini berhasil membentuk kekebalan pada penyakit dan berdasarkan hasil studi referensi, vaksin mRNA yang bisa memperkuat diri sendiri. mRNA yang didirikan diformulasikan sebagai pembawa umumnya nanopartikel lipid buat melindunginya berdasarkan degradasi dan menaikkan penyerapan seluler (Pardi et al., 2015).

Vaksin RNA dapat dibagi menjadi dua jenis yaitu konvensional vaksin berbasis mRNA dan *self-amplifying mRNA vaccines* (SAM) (Bradley & McNeel, 2017), kedua vaksin ini memanfaatkan translasi dari sel inang untuk menghasilkan target antigen dan dapat meluncurkan respon imun adaptif (Lavarone et al., 2017). Vaksin mRNA konvensional secara konseptual mirip dengan molekul mRNA dari sel inangnya dan hanya mengkodekan antigen yang diinginkan, sebaliknya dengan vaksin SAM yang mengkodekan genom virus RNA yang direkayasa seperti berasal dari molekul RNA untai tunggal alphavirus, positive sense (+) yang mengandung protein nonstruktural (nsPs) dan antigen yang menggantikan gen yang mengkode protein struktural (Ulmer & Geall, 2016). RNA yang dihasilkan disebut replika yaitu mengekspresikan gen antigen tingkat tinggi karena amplifikasi template RNA dalam sel inang, karena replika ini tidak memiliki gen protein struktural virus, maka tidak mampu memproduksi virion menular dan menyebar ke sel tetangga (Ziemniak et al., 2013).

Sistem kekebalan bawaan (*innate immune system*) terdiri dari pengenalan pola reseptor (PRR) yang berfungsi untuk mendeteksi patogen (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) (Zhang et al., 2019). Interaksi antar PRRs dan PAMPs memicu respon inflamasi, hubungan antara imunitas bawaan dan imunitas adaptif. Sebagian besar vaksin yang terdiri dari antigen subunit gagal mengaktifkan PRR, akibatnya memerlukan penambahan adjuvant untuk memberikan stimulasi imun bawaan dan menginduksi respon efektor (Iwasaki & Medzhitov, 2015). RNA di sisi lain dapat secara langsung terlibat beberapa PRR dan merangsang respon imun bawaan. Internalisasi vaksin mRNA terjadi terutama oleh sel-sel non imun ditempat suntikan (Lazzaro et al., 2015). Vaksin mRNA menginduksi respon imun bawaan yang kuat yang menghasilkan produksi kemokin dan sitokin di tempat inokulasi yang mungkin

memainkan peran penting dalam keberhasilan imunisasi. Imunisasi intradermal dengan vaksin mRNA meningkatkan regulasi kemokin CXCL dan CCL yang merekrut sel imun bawaan seperti DC dan makrofag ke tempat injeksi (Ziemniak et al., 2013). Vaksin mRNA juga memicu sitokin proinflamasi seperti TCF- α yang pada gilirannya menginduksi tidak hanya efek imunostimulasi tetapi juga meningkatkan ekspresi matriks metalloproteinase pada membran seluler DC yang bermigrasi (Grigoryan & Pulendran, 2020).

Injeksi vaksin mRNA ke dalam tubuh umumnya melalui intramuscular sehingga akan memproses pembentukan sistem imun adaptif (Bettini & Locci, 2021). Tahapan terbentuk sistem imun adaptif adalah sebagai berikut, yang pertama vaksin yang diinjeksikan tersebut pada otot akan membungkus mRNA dengan komponen vaksinya yaitu lipid nanoparticles, kemudian melalui endositosis mRNA akan masuk ke dalam miosit dan dilepaskan pada sitoplasma dan akhirnya terbentuk spike protein (Liang et al., 2017). Spike protein yang terbentuk kemudian keluar dari sel melalui aparatus golgi dan mengalami pemecahan menjadi peptide. Peptide yang berada di dalam sel kemudian masuk ke dalam MHC I atau *major histocompatibility complex class I* (Kirchdoerfer et al., 2016). Setelah itu, MHC akan keluar dari sel, sedangkan protein spike akan memicu pembentukan MHC class II molecules (MHC II) karena masuk ke sel dendritik melalui endositosis dan didegradasi di dalam endosome (Lavarone et al., 2017).

Selain itu, melalui cross-presentation pada sel dendritik protein spike dapat dipresentasikan menjadi MHC I. MHC I ini kemudian mempresentasikan diri sebagai antigen dan menginduksi sel T CD8⁺ sedangkan MHC II mempresentasikan diri sebagai antigen dan menginduksi sel T CD4⁺ (Liang et al., 2017). Setelah terinduksi kemudian akan terbentuk sistem imun antigen spesifik cytotoxic sel T mediated oleh aktivitas sel T CD8⁺ dan sel B menjadi memory sel B karena adanya aktivitas dari sel T CD4⁺ (Kirchdoerfer et al., 2016). Kemudian, gabungan dari keduanya melalui pembentukan antibodi akan merusak protein spike dan mRNA dari vaksin sehingga terbentuklah sistem imun adaptif untuk melawan SARS-CoV-2 (Lu et al., 2020).

Teknologi terbaru secara teoritis sangat aman, mRNA sintesis yang dimasukkan tidak akan masuk ke dalam nukleus sehingga tidak akan mengubah DNA manusia, setelah vaksin dikodekan akan dihancurkan oleh tubuh manusia, menggunakan vector virus lain yang diberikan protein spike SARS-Cov-2 untuk mampu menginfeksi seseorang tanpa menyebabkan penyakit (Baudou et al., 2020). Virus lain berperan sebagai vector untuk membawa protein ke sel target untuk mampu memicu respon imun. Pada pembuatan vaksin, target utamanya adalah protein spike dan RBD (receptor binding domain) karena mampu mencegah virus berikatan dengan *receptor angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2) karena memiliki antibodi spesifik terhadap protein (Letko et al., 2020). Dalam pembentukan antibodi pada sistem imun ada dua sel yang berperan yaitu sel B dan sel T, sel terdiri dari tiga kelompok antar lain Sel *T Helper*, Sel *T killer*, dan sel *T suppressor* (Goodman's Medical Cell Biology, 2021). Pada *bone marrow*, semua sel kekebalan dimulai sebagai sel induk yang belum matang, kemudian mereka merespons berbagai sinyal untuk tumbuh menjadi jenis tertentu: sel B atau sel T (Laczkó et al., 2020).

Klon didefinisikan sebagai sekelompok sel identik yang berasal dari satu sel, seleksi klon yaitu ketika antigen bertemu dengan sistem kekebalan, epitopnya akhirnya akan bereaksi hanya dengan limfosit B dengan reseptor sel B di permukaannya yang kurang lebih cocok dan ini mengaktifkan limfosit B tersebut. Proses ini dikenal sebagai seleksi klon atau *clonal selection* (Anonim, 2021a).

Pada tahun 1954, ahli imunologi Denmark Niels Jerne mengajukan hipotesis yang menyatakan bahwa sudah ada sejumlah besar limfosit dalam tubuh sebelum infeksi apapun. Masuknya antigen ke dalam tubuh menghasilkan pemilihan hanya satu jenis limfosit untuk

mencocokkannya dan menghasilkan antibodi yang sesuai untuk menghancurkan antigen (Moticka, 2016b). Pemilihan hanya satu jenis limfosit ini menghasilkan kloning atau direproduksi oleh tubuh secara ekstensif untuk memastikan ada cukup antibodi yang diproduksi untuk menghambat dan mencegah infeksi. Ahli imunologi Australia Frank Macfarlane Burnet, dengan masukan dari David W. Talmage, mengerjakan model ini dan merupakan orang pertama yang menamakannya "teori seleksi klon (Arneth, 2018). Burnet menjelaskan memori imunologis sebagai kloning dua jenis limfosit. Satu klon bertindak segera untuk memerangi infeksi sementara yang lain lebih tahan lama, tetap berada dalam sistem kekebalan untuk waktu yang lama, yang menghasilkan kekebalan terhadap antigen tersebut (Anonim, 2018).

Pada tahun 1958, Sir Gustav Nossal dan Joshua Lederberg menunjukkan bahwasannya satu antibody yang terbentuk selalu dihasilkan oleh satu sel B dan menjadi bukti pertama untuk teori seleksi klonal (Moticka, 2016b). Sel B ada sebagai klonal, semua sel B berasal dari sel tertentu dan dengan demikian antibodi dan turunannya yang berdiferensiasi dapat mengenali dan/atau mengikat komponen permukaan spesifik yang sama yang terdiri dari makromolekul biologis (epitop) dari antigen tertentu (Anonim, 2018). Keragaman besar dalam respon imun muncul karena hingga 10⁹ klon dengan kekhususan untuk mengenali antigen yang berbeda. Setelah menghadapi antigen spesifiknya, sel B tunggal, atau klon sel dengan spesifitas bersama membelah untuk menghasilkan banyak sel B (Hodgkin, 2018). Sel plasma merupakan hasil diferensiasi dari sebagian besar sel B yang dapat mengeluarkan antibodi ke dalam darah yang mengikat epitop yang sama yang menimbulkan proliferasi di tempat pertama (Anonim, 2017). Sebuah minoritas kecil bertahan sebagai sel memori yang hanya dapat mengenali epitop yang sama. Namun, dengan setiap siklus jumlah sel memori yang bertahan meningkat (Anonim, 2021a).

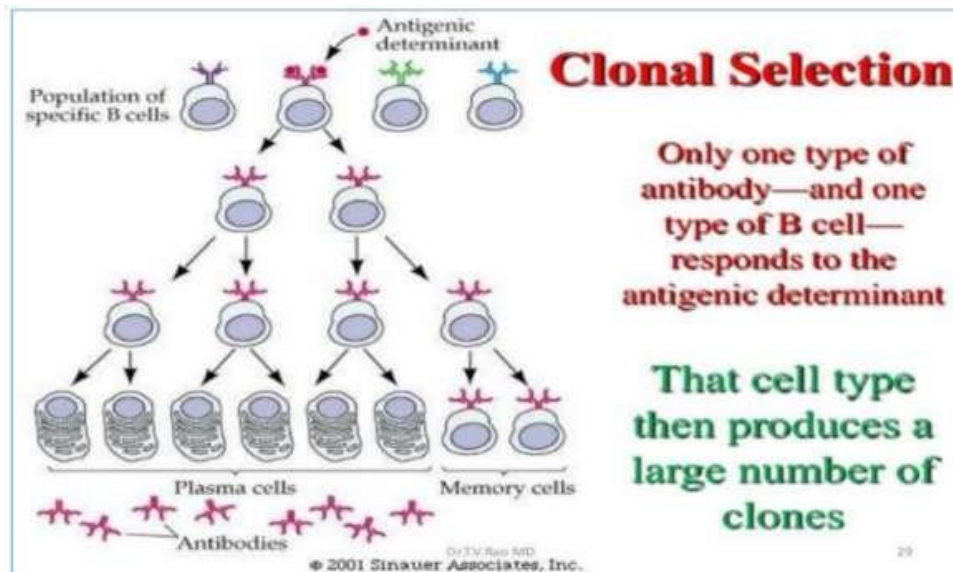
Peningkatan tersebut disertai dengan pematangan afinitas yang menginduksi kelangsungan hidup sel B yang mengikat antigen tertentu dengan afinitas tinggi (Hodgkin, 2018). Amplifikasi berikutnya dengan peningkatan spesifitas respon imun dikenal sebagai respon imun sekunder, sel B yang belum diaktifkan oleh antigen dikenal sebagai limfosit naif, mereka yang telah bertemu antigennya menjadi aktif dan telah berdiferensiasi lebih lanjut menjadi limfosit yang berfungsi penuh dikenal sebagai limfosit B efektor (Moticka, 2016a).

Pada tahun 1959, FM Burnet mengusulkan teori seleksi klonal produksi antibody, hipotesis seleksi klonal menyatakan bahwa sel B individu mengekspresikan reseptor spesifik untuk antigen yang berbeda, ditentukan sebelum antibodi pernah bertemu antigen (Moticka, 2016b). Hipotesis seleksi klon menjelaskan bagaimana sistem kekebalan merespons infeksi dan bagaimana sistem kekebalan merespons infeksi dan cara penghancuran antigen spesifik oleh limfosit B dan T, hipotesis ini sudah menjadi teori atau model yang dapat diterima secara luas (Sette & Crotty, 2021)

Menurut hipotesis seleksi klon, sel punca limfoid berdiferensiasi secara acak untuk menghasilkan limfosit dewasa yang berbeda yang masing-masing membawa reseptor pengikat Ag (Moticka, 2016a). Setiap limfosit memiliki jenis reseptor yang unik dengan spesifitas yang unik (diturunkan dari rekombinasi V(D)J), yang ditentukan sebelum antibodi bertemu dengan antigen (Medzhitov, 2013):

1. Pendudukan reseptor oleh antigen (epitop) diperlukan untuk aktivasi sel (seleksi klon), yang diikuti oleh proliferasi (ekspansi klon) sel ini untuk membentuk klon.
2. Sel-sel klon diaktifkan kemudian berdiferensiasi menjadi sel penghasil Ab, sel efektor dan sel memori.
3. Sel-sel efektor yang berdiferensiasi yang berasal dari klon limfosit yang diaktifkan akan membawa reseptor dengan spesifitas yang sama dengan sel induk.

4. Spesifisitas Ab yang dihasilkan oleh limfosit identik dengan reseptor Ag-nya.
5. Limfosit yang membawa reseptor untuk molekul sendiri akan dihapus pada tahap awal.



Gambar 5: Anonim, Theories of Antibodies Production ([Theories-of-Antibody- Production.doc.pdf](#) [\(ndvsu.org\)](#))

Pembahasan

Langkah-langkah seleksi klon (Purbasari et al., 2011):

1. Dalam respon imun primer, seleksi klon menghasilkan sel efektor dan sel memori yang dapat memberikan kekebalan seumur hidup. Pada respon imun sekunder, sel memori diaktifkan oleh paparan kedua terhadap antigen yang sama, yang memulai respon cepat dan anamnestic.
2. Hipermutasi somatik acak selama ekspansi klon menyebabkan produksi sel B dengan peningkatan afinitas pengikatan antibodi untuk antigen mereka.
3. *Clonal selection theory* dapat menjelaskan mengapa respon imun sekunder begitu efektif untuk mencegah infeksi ulang oleh patogen yang sama.

Biasanya dibutuhkan 4-5 hari untuk limfosit B yang telah diaktifkan untuk menyelesaikan ekspansi klon dan berdiferensiasi menjadi limfosit B efektor, meskipun Burnet mengusulkan teori ini untuk sel B dan produksi antibodi, tetapi teori ini juga berlaku untuk sel T (Medzhitov, 2013). Lahirnya bidang artifisial imun sistem didasari oleh tiga teori utama pada sistem imun, antara lain sebagai berikut (Anonim, 2018):

1. Teori jaringan imun (imun network) oleh Jerne. Pada teori ini dinyatakan bahwa sel B sebagai pembentuk antibodi mampu membentuk sebuah jaringan dan saling terhubung untuk mengenali suatu antigen. Sel-sel ini mengatur kestabilan jaringan dengan menghilangkan sekaligus menstimulasi pembentukan sel. Jika terdapat kemiripan melebihi batas tertentu maka dua buah sel akan terhubung.
2. Teori negatif selection. Pada teori ini dinyatakan bahwa sel-sel yang dapat mengenali dirinya sendiri akan dihancurkan sedangkan sel-sel yang tidak dapat mengenali dirinya akan matang dan menyebar ke seluruh tubuh, sampai mereka dapat mengenali dan menghancurkan non-diri. Skema seleksi ini dilakukan di timus dan sel yang dipilih adalah sel T.
3. Teori clonal selection oleh Burnet. Pada teori ini dinyatakan bahwa seleksi dilakukan dengan

mutase probabilitas tinggi atau skema *somatic hypermutation* oleh sel B (sel yang membentuk antibody spesifik) yakni dengan sel yang mengenali non self dipertahankan dan terjadi proses klon.

KESIMPULAN

Aktivasi sel T CD8+ sitotoksik dapat mendegradasi sel infeksi SARS-CoV-2 kemudian aktivasi sel T CD4+ mampu meningkatkan respons sel CD8+ sel T dan sel B, generasi sel T dan sel B memori dengan cepat merespons infeksi SARS-Cov-2, dan aktivasi sel B mampu menghasilkan antibody terhadap SARS-CoV-2. Vaksin mRNA tidak mengganggu atau menginduksi komponen DNA atau genetik manusia, karena sel imunitas tubuh akan memisahkan bagian dari vaksin mRNA setelah vaksin bekerja kemudian berhasil membuat kekebalan tubuh terhadap penyakit. Dalam respon imun primer, seleksi klon (*clonal selection*) menghasilkan sel efektor dan sel memori yang mampu memberikan kekebalan seumur hidup.

DAFTAR PUSTAKA

- Amanat, F., & Krammer, F. (2020). SARS-CoV-2 Vaccines: Status Report. *Immunity*, 52(4), 583–589. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.03.007>
- Anonim. (2017). Chapter 3 . Clonal selection. *Review Literature And Arts Of The Americas*, 67–69.
- Anonim. (2018). *Theories of antibodies production*.
- Anonim. (2021a). *Clonal Selection of Antibody-Producing Cells*. 10–12. Anonim. (2021b). *Vaksin Covid-19*.
- Arneth, B. (2018). Comparison of Burnet's clonal selection theory with tumor cell-clone development. *Theranostics*, 8(12), 3392–3399. <https://doi.org/10.7150/thno.24083>
- Baudou, E., Lespine, A., Durrieu, G., André, F., Gandia, P., Durand, C., & Cunat, S. (2020). Durability of Responses after SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccination. *The New Engl and Journal of Medicine, February*(Coorespondance), 2008– 2009.
- Bettini, E., & Locci, M. (2021). SARS-CoV-2 mRNA Vaccines: Immunological mechanism and beyond. *Vaccines*, 9(2), 1–20. <https://doi.org/10.3390/vaccines9020147>
- Bradley, E. S., & McNeel, D. G. (2017). Introduction to RNA Vaccines. *Cancer Therapeutic Targets*, 1–2, 183–198. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-0717-2_130
- Chen, Y., Liu, Q., & Guo, D. (2020). Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *Journal of Medical Virology*, 92(4), 418–423. <https://doi.org/10.1002/jmv.25681>
- Corbett, K. S., Flynn, B., Foulds, K. E., Francica, J. R., Boyoglu-Barnum, S., Werner, A. P., Flach, B., O'Connell, S., Bock, K. W., Minai, M., Nagata, B. M., Andersen, H., Martinez, D. R., Noe, A. T., Douek, N., Donaldson, M. M., Nji, N. N., Alvarado, G. S., Edwards, D. K., ... Graham, B. S. (2020). Evaluation of the mRNA-1273 Vaccine against SARS-CoV-2 in Nonhuman Primates. *New England Journal of Medicine*, 383(16), 1544–1555. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2024671>
- Cox, R. J., & Brokstad, K. A. (2020). Not just antibodies: B cells and T cells mediate immunity to COVID-19. *Nature Reviews Immunology*, 20(10), 581–582. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00436-4>
- Daniel E. Speiser, M. F. B. (2020). *COVID-19 : Mechanisms of Vaccination and Immunity*. 1–19.
- David H. Spach, M. (2021). *COVID-19 mRNA Vaccines*. <https://doi.org/10.7551/mitpress/10329.003.0072>
- Fathizadeh, H., Afshar, S., Masoudi, M. R., Gholizadeh, P., Asgharzadeh, M., Ganbarov, K., Köse, Ş., Yousefi, M., & Kafil, H. S. (2021). SARS-CoV-2 (Covid-19) vaccines structure, mechanisms and effectiveness: A review. *International Journal of Biological Macromolecules*, 188(May),

- 740–750. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.08.076>
- Fros, J. J., & Pijlman, G. P. (2016). Alphavirus infection: Host cell shut-off and inhibition of antiviral responses. *Viruses*, 8(6). <https://doi.org/10.3390/v8060166>
- Goodman's Medical Cell Biology. (2021). Cell Biology of the Immune System. *Cell Biology of the Immune System*, 337–360. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-817927-7.00012-0>
- Grigoryan, L., & Pulendran, B. (2020). Seminars in Immunology The immunology of SARS-CoV-2 infections and vaccines. *Seminars in Immunology*, 50(September), 101422. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2020.101422>
- He, Z., Ren, L., Yang, J., Guo, L., Feng, L., Ma, C., Wang, X., Leng, Z., Tong, X., Zhou, W., Wang, G., Zhang, T., Guo, Y., Wu, C., Wang, Q., Liu, M., Wang, C., Jia, M., Hu, X., ... Wang, C. (2021). Seroprevalence and humoral immune durability of anti-SARS-CoV-2 antibodies in Wuhan, China: a longitudinal, population-level, cross-sectional study. *The Lancet*, 397(10279), 1075–1084. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00238-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00238-5)
- Hickey, J. K., Ward, H. E., & Bodie, A. (2021). FDA Approval of the Pfizer- BioNTech COVID-19 Vaccine: Frequently Asked Questions SUMMARY FDA Approval of the Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine: Frequently Asked Questions.
- Hodgkin, P. D. (2018). Modifying clonal selection theory with a probabilistic cell. *Immunological Reviews*, 285(1), 249–262. <https://doi.org/10.1111/imr.12695>
- Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., Schiergens, T. S., Herrler, G., Wu, N. H., Nitsche, A., Müller, M. A., Drosten, C., & Pöhlmann, S. (2020). SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, 181(2), 271–280.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- Ikawati, Z. (2012). *Covid-19 Vaccine and Treatment: Latest Update*. 1–27. Inchingolo, A. D., Dipalma, G., Inchingolo, A. M., Malcangi, G., Santacroce, L., D'oria, M. T., Isacco, C. G., Bordea, I. R., Candrea, S., Scarano, A., Morandi, B., Fabbro, M. Del, Farronato, M., Tartaglia, G. M., Balzanelli, M. G., Ballini, A., Nucci, L., Lorusso, F., Taschieri, S., & Inchingolo, F. (2021). The 15-months clinical experience of sars-cov-2: A literature review of therapies and adjuvants. In *Antioxidants* (Vol. 10, Issue 6). <https://doi.org/10.3390/antiox10060881>
- Indah Pitaloka Sari, S. (2020). *Perkembangan Teknologi Terkini dalam Mempercepat Produksi Vaksin Covid-19*. 5(5), 204–217.
- Iwasaki, A., & Medzhitov, R. (2015). Control of adaptive immunity by the innate immune system. *Nature Immunology*, 16(4), 343–353. <https://doi.org/10.1038/ni.3123>
- Jackson, L. A., Anderson, E. J., Roupael, N. G., Roberts, P. C., Makhene, M., Coler, R. N., McCullough, M. P., Chappell, J. D., Denison, M. R., Stevens, L. J., Pruijssers, A. J., McDermott, A., Flach, B., Doria-Rose, N. A., Corbett, K. S., Morabito, K. M., O'Dell, S., Schmidt, S. D., Swanson, P. A., ... Beigel, J. H. (2020). An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 — Preliminary Report. *New England Journal of Medicine*, 383(20), 1920–1931. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2022483>
- Jones, I., & Roy, P. (2021). Sputnik V COVID-19 vaccine candidate appears safe and effective. *The Lancet*, 397(10275), 642–643. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00191-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00191-4)
- Kirchdoerfer, R. N., Cottrell, C. A., Wang, N., Pallesen, J., Yassine, H. M., Turner, H. L., Corbett, K. S., Graham, B. S., McLellan, J. S., & Ward, A. B. (2016). Pre-fusion structure of a human coronavirus spike protein. *Nature*, 531(7592), 118–121. <https://doi.org/10.1038/nature17200>
- Krammer, F. (2020). SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature*, 586(7830), 516–527. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2798-3>
- Laczkó, D., Hogan, M. J., Toulmin, S. A., Hicks, P., Lederer, K., Gaudette, B. T., Castaño, D., Amanat, F., Muramatsu, H., Oguin, T. H., Ojha, A., Zhang, L., Mu, Z., Parks, R., Manzoni, T. B., Roper, B.,

- Strohmeier, S., Tombácz, I., Arwood, L., ... Pardi, N. (2020). A Single Immunization with Nucleoside-Modified mRNA Vaccines Elicits Strong Cellular and Humoral Immune Responses against SARS-CoV-2 in Mice. *Immunity*, 53(4), 724-732.e7. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.07.019>
- Lavarone, C., O'hagan, D. T., Yu, D., Delahaye, N. F., & Ulmer, J. B. (2017). Mechanism of action of mRNA-based vaccines. *Expert Review of Vaccines*, 16(9), 871-881. <https://doi.org/10.1080/14760584.2017.1355245>
- Lazzaro, S., Giovani, C., Mangiavacchi, S., Magini, D., Maione, D., Baudner, B., Geall, A. J., De Gregorio, E., D'Oro, U., & Buonsanti, C. (2015). CD8 T-cell priming upon mRNA vaccination is restricted to bone-marrow-derived antigen-presenting cells and may involve antigen transfer from myocytes. *Immunology*, 146(2), 312-326. <https://doi.org/10.1111/imm.12505>
- Lederer, K., Castaño, D., Gómez Atria, D., Oguin, T. H., Wang, S., Manzoni, T. B., Muramatsu, H., Hogan, M. J., Amanat, F., Cherubin, P., Lundgreen, K. A., Tam, Y. K., Fan, S. H. Y., Eisenlohr, L. C., Maillard, I., Weissman, D., Bates, P., Krammer, F., Sempowski, G. D., ... Locci, M. (2020). SARS-CoV-2 mRNA Vaccines Foster Potent Antigen-Specific Germinal Center Responses Associated with Neutralizing Antibody Generation. *Immunity*, 53(6), 1281-1295.e5. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.11.009>
- Letko, M., Marzi, A., & Munster, V. (2020). Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nature Microbiology*, 5(4), 562-569. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0688-y>
- Liang, F., Lindgren, G., Lin, A., Thompson, E. A., Ols, S., Röhss, J., John, S., Hassett, K., Yuzhakov, O., Bahl, K., Brito, L. A., Salter, H., Ciaramella, G., & Loré, K. (2017). Efficient Targeting and Activation of Antigen-Presenting Cells In Vivo after Modified mRNA Vaccine Administration in Rhesus Macaques. *Molecular Therapy*, 25(12), 2635-2647. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2017.08.006>
- Liu, C., Zhou, Q., Li, Y., Garner, L. V., Watkins, S. P., Carter, L. J., Smoot, J., Gregg, A. C., Daniels, A. D., Jervey, S., & Albaiu, D. (2020). Research and Development on Therapeutic Agents and Vaccines for COVID-19 and Related Human Coronavirus Diseases. *ACS Central Science*, 6(3), 315-331. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.0c00272>
- Lu, J., Lu, G., Tan, S., Xia, J., Xiong, H., Yu, X., Qi, Q., Yu, X., Li, L., Yu, H., Xia, N., Zhang, T., Xu, Y., & Lin, J. (2020). A COVID-19 mRNA vaccine encoding SARS-CoV-2 virus-like particles induces a strong antiviral-like immune response in mice. *Cell Research*, 30(10), 936-939. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-00392-7>
- Mascellino, T. M., Timoteo, F. Di, Angelis, D. M., & Oliva, A. (2021). *Overview of the Main Anti-SARS-CoV-2 Vaccines : Mechanism of Action , Efficacy and Safety*. 3459-3476.
- McNeil, M. M., & DeStefano, F. (2018). Vaccine-associated hypersensitivity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 141(2), 463-472. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.12.971>
- Medzhitov, R. (2013). Pattern Recognition Theory and the Launch of Modern Innate Immunity. *The Journal of Immunology*, 191(9), 4473-4474. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1302427>
- Memoli, M. J., Han, A., Walters, K. A., Czajkowski, L., Reed, S., Athota, R., Rosas, L. A., Cervantes-Medina, A., Park, J. K., Morens, D. M., Kash, J. C., & Taubenberger, J. K. (2020). Influenza a reinfection in sequential human challenge: Implications for protective immunity and "universal" vaccine development. *Clinical Infectious Diseases*, 70(5), 748-753. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz281>
- Meo, S. A., Bukhari, I. A., Akram, J., Meo, A. S., & Klonoff, D. C. (2021). COVID-19 vaccines: Comparison of biological, pharmacological characteristics and adverse effects of

- pfizer/BioNTech and moderna vaccines. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 25(3), 1663–1679. <https://doi.org/10.26355/eurrev.202102.24877>
- Moticka, E. J. (2016a). Interaction of Lymphocytes with Antigen. *A Historical Perspective on Evidence-Based Immunology*, 141–150. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-398381-7.00017-4>
- Moticka, E. J. (2016b). The Clonal Selection Theory of Antibody Formation. *A Historical Perspective on Evidence-Based Immunology*, 47–54. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-398381-7.00006-x>
- Orensteina, W. A., & Ahmedb, R. (2017). Simply put: Vaccination saves lives. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114(16), 4031–4033. <https://doi.org/10.1073/pnas.1704507114>
- Orlandini von Niessen, A. G., Poleganov, M. A., Rechner, C., Plaschke, A., Kranz, L.M., Fesser, S., Diken, M., Löwer, M., Vallazza, B., Beisert, T., Bukur, V., Kuhn, A. N., Türeci, Ö., & Sahin, U. (2019). Improving mRNA-Based Therapeutic Gene Delivery by Expression-Augmenting 3' UTRs Identified by Cellular Library Screening. *Molecular Therapy*, 27(4), 824–836. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2018.12.011>
- Pallesen, J., Wang, N., Corbett, K. S., Wrapp, D., Kirchdoerfer, R. N., Turner, H. L., Cottrell, C. A., Becker, M. M., Wang, L., Shi, W., Kong, W. P., Andres, E. L., Kettenbach, A. N., Denison, M. R., Chappell, J. D., Graham, B. S., Ward, A. B., & McLellan, J. S. (2017). Immunogenicity and structures of a rationally designed prefusion MERS-CoV spike antigen. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114(35), E7348–E7357. <https://doi.org/10.1073/pnas.1707304114>
- Pang, J., Wang, M. X., Ang, I. Y. H., Tan, S. H. X., Lewis, R. F., Chen, J. I. P., Gutierrez, R. A., Gwee, S. X. W., Chua, P. E. Y., Yang, Q., Ng, X. Y., Yap, R. K. S., Tan, H. Y., Teo, Y. Y., Tan, C. C., Cook, A. R., Yap, J. C. H., & Hsu, L.Y. (2020). Potential rapid diagnostics, vaccine and therapeutics for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV): A systematic review. *Journal of Clinical Medicine*, 9(3), 1–30. <https://doi.org/10.3390/jcm9030623>
- Pardi, N., Hogan, M. J., Porter, F. W., & Weissman, D. (2018). mRNA vaccines—a new era in vaccinology. *Nature Reviews Drug Discovery*, 17(4), 261–279. <https://doi.org/10.1038/nrd.2017.243>
- Pardi, N., Tuyishime, S., Muramatsu, H., Kariko, K., Mui, B. L., Tam, Y. K., Madden, T. D., Hope, M. J., & Weissman, D. (2015). Expression kinetics of nucleoside-modified mRNA delivered in lipid nanoparticles to mice by various routes. *Journal of Controlled Release*, 217, 345–351. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.08.007>
- Park, J. W., Lagniton, P. N. P., Liu, Y., & Xu, R. H. (2021). Mrna vaccines for covid-19: What, why and how. *International Journal of Biological Sciences*, 17(6), 1446–1460. <https://doi.org/10.7150/ijbs.59233>
- Pascual-Iglesias, A., Canton, J., Ortega-Prieto, A. M., Jimenez-Guardeño, J. M., & Regla-Nava, J. A. (2021). An overview of vaccines against sars-cov-2 in the covid-19 pandemic era. *Pathogens*, 10(8), 1–21. <https://doi.org/10.3390/pathogens10081030>
- Phan, T. (2020). Novel coronavirus: From discovery to clinical diagnostics. *Infection, Genetics and Evolution*, 79(January), 104211. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104211>
- Purbasari, A., S, I. S., & Santoso, O. S. (2011). *Clonal Selection Algorithm : Bio-Inspired Algorithms Sebagai Clonal Selection Algorithm : Bio-Inspired Algorithms Sebagai Solusi Persoalan Kompleks. December 2013.*
- Ravichandran, S., Coyle, E. M., Klenow, L., Tang, J., Grubbs, G., Liu, S., Wang, T., Golding, H., & Khurana, S. (2020). Antibody signature induced by SARS-CoV-2 spike protein

- immunogens in rabbits. *Science Translational Medicine*, 12(550), 1–10. <https://doi.org/10.1126/SCITRANSLMED.ABC3539>
- Redfield, R. R., Bunnell, R., Greenspan, A., Kent, C. K., Leahy, M. A., Martinroe, J. C., Spriggs, S. R., Yang, T., Doan, Q. M., King, P. H., Starr, T. M., Yang, M., Jones, T. F., Michelle Bonds, C. E., Matthew Boulton, M. L., Carolyn Brooks, M., Jay Butler, M. C., Caine, V. A., Lyon Daniel, K., ... Bobb Swanson, M. (2020). Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices- United States, 2020-21 Influenza Season Morbidity and Mortality Weekly Report Recommendations and Reports Centers for Disease C. *Recommendations and Reports*, 69(8). <https://www.cdc.gov/>
- Sahin, U., Karikó, K., & Türeci, Ö. (2014). mRNA-based therapeutics-developing anew class of drugs. *Nature Reviews Drug Discovery*, 13(10), 759–780. <https://doi.org/10.1038/nrd4278>
- Sette, A., & Crotty, S. (2021). Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell*, 184(4), 861–880. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.01.007>
- Smith, D. R. (2019). Herd Immunity. *Veterinary Clinics of North America - FoodAnimal Practice*, 35(3), 593–604. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2019.07.001>
- Talotta, R. (2021). Do COVID-19 RNA-based vaccines put at risk of immune- mediated diseases? In reply to “potential antigenic cross-reactivity between SARS-CoV-2 and human tissue with a possible link to an increase in autoimmune diseases.” *Clinical Immunology*, 224, 108665. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2021.108665>
- Thanh Le, T., Andreadakis, Z., Kumar, A., Gómez Román, R., Tollefsen, S., Saville, M., & Mayhew, S. (2020). The COVID-19 vaccine development landscape. *Nature Reviews. Drug Discovery*, 19(5), 305–306. <https://doi.org/10.1038/d41573-020-00073-5>
- Ulmer, J. B., & Geall, A. J. (2016). Recent innovations in mRNA vaccines. *Current Opinion in Immunology*, 41, 18–22. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2016.05.008>
- Walls, A. C., Park, Y. J., Tortorici, M. A., Wall, A., McGuire, A. T., & Velesler, D. (2020). Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*, 181(2), 281–292.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058>
- Walsh, E. E., Frenck, R. W., Falsey, A. R., Kitchin, N., Absalon, J., Gurtman, A., Lockhart, S., Neuzil, K., Mulligan, M. J., Bailey, R., Swanson, K. A., Li, P., Koury, K., Kalina, W., Cooper, D., Fontes-Garfias, C., Shi, P.-Y., Türeci, Ö., Tompkins, K. R., ... Gruber, W. C. (2020). Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. *New England Journal of Medicine*, 383(25), 2439–2450. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2027906>
- Wrapp, D., Wang, N., Corbett, S. K., Goldsmith, A. J., Hsieh, C.-L., Abiona, O., Graham, S. G., & McLellan, S. J. (2020). Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *February*, 1–9.
- Yang, L., Liu, S., Liu, J., Zhang, Z., Wan, X., Huang, B., Chen, Y., & Zhang, Y. (2020). COVID-19: immunopathogenesis and Immunotherapeutics. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 5(1), 1–8. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00243-2>
- Zhang, C., Maruggi, G., Shan, H., & Li, J. (2019). *Advances in mRNA Vaccines for Infectious Diseases*. 10(March), 1–13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00594>
- Zhou, X., Jiang, X., Qu, M., Aninwene, G. E., Jucaud, V., Moon, J. J., Gu, Z., Sun, W., & Khademhosseini, A. (2020). Engineering antiviral vaccines. *ACS Nano*, 14(10), 12370–12389. <https://doi.org/10.1021/acsnano.0c06109>
- Zhu, F. C., Li, Y. H., Guan, X. H., Hou, L. H., Wang, W. J., Li, J. X., Wu, S. P., Wang, B. Sen, Wang, Z., Wang, L., Jia, S. Y., Jiang, H. D., Wang, L., Jiang, T., Hu, Y., Gou, J. B., Xu, S. B., Xu, J. J., Wang, X. W., ... Chen, W. (2020). Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant

adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *The Lancet*, 395(10240), 1845–1854.

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31208-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31208-3)

Ziemniak, M., Strenkowska, M., Kowalska, J., & Jemielity, J. (2013). Potential therapeutic applications of RNA cap analogs. *Future Medicinal Chemistry*, 5(10), 1141–1172.

<https://doi.org/10.4155/fmc.13.96>

Zost, S. J., Gilchuk, P., Case, J. B., Binshtein, E., Chen, R. E., Nkolola, J. P., Schäfer, A., Reidy, J. X., Trivette, A., Nargi, R. S., Sutton, R. E., Suryadevara, N., Martinez, D. R., Williamson, L. E., Chen, E. C., Jones, T., Day, S., Myers, L., Hassan, A. O., ... Crowe, J. E. (2020). Potently neutralizing and protective human antibodies against SARS-CoV-2. *Nature*, 584(7821), 443–449. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2548-6>

Zost, S. J., Gilchuk, P., Chen, R. E., Case, J. B., Reidy, J. X., Trivette, A., Nargi, R. S., Sutton, R. E., Suryadevara, N., Chen, E. C., Binshtein, E., Shrihari, S., Ostrowski, M., Chu, H. Y., Didier, J. E., MacRenaris, K. W., Jones, T., Day, S., Myers, L., ... Crowe, J. E. (2020). Rapid isolation and profiling of a diverse panel of human monoclonal antibodies targeting the SARS-CoV-2 spike protein. *Nature Medicine*, 26(9), 1422–1427. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0998-x>