

Struktur Biomolekul dan Mekanisme Aksi Vaksin Sars-Cov-2 Efektif dalam Melawan Covid-19 (*Biomolecular Structure and Mechanism of Action Of the Sars-Cov-2 Vaccine that Effective Against Covid-19*)

Amelia Rizki Khalidah

Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Lampung

ameliarizkikhaldah@gmail.com



Riwayat Artikel

Diterima pada 14 Februari 2022

Revisi 1 pada 8 Maret 2022

Revisi 2 pada 17 Maret 2022

Revisi 3 pada 3 April 2022

Disetujui pada 21 April 2022

Abstract

Purpose: The aim of this study is to deepen understanding of the structure of the vaccine against SARS-CoV-2 infection and the underlying mechanism so that its efficacy and effectiveness can be assessed.

Method: used in this journal is a systematic literature review. References for this review were identified through searches of PubMed, Google Scholar, BioRxiv, MedRxiv, drug regulatory agencies, and pharmaceutical company websites.

Results: Overall, all COVID-19 vaccines had high efficacy against the SARS-CoV-2 strain and were well tolerated. All vaccines appear to be a safe and effective strategy to prevent COVID-19 from getting worse.

Limitations: Further research is needed to assess the magnitude of the risks of using the vaccine against its benefits in preventing SARS-CoV-2 infection

Contribution: By understanding the structure of the vaccine and its mechanism of action, it is hoped that the selection of the right vaccine can effectively suppress the pandemic.

Keywords: *antibody, efficacy, effectiveness, COVID-19, SARS-CoV-2, vaccine*

How to cite: Khalidah, A, R. (2022). Struktur Biomolekul dan Mekanisme Aksi Vaksin Sars-Cov-2 Efektif dalam Melawan Covid-19. *Jurnal Ilmu Medis Indonesia*, 2(1), 1-10.

1. Pendahuluan

Komisi Klasifikasi Virus Internasional (*The International Virus Classification Commission*) menetapkan pandemi yang terjadi pada tahun 2020 sebagai sindrom pernafasan akut yang parah dari coronavirus 2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2/SARS-CoV-2*), dan penyakit yang dihasilkan adalah ditetapkan oleh Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) sebagai *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)* ([Khodadadi et al., 2020](#)). COVID-19 telah dinyatakan sebagai darurat kesehatan masyarakat dengan signifikansi global. Pandemi COVID-19 telah menyebabkan angka kematian yang tinggi baik bagi pasien maupun penyedia layanan Kesehatan ([Tabasum dan Ghosh, 2021](#)).

Coronavirus adalah keluarga besar virus yang menyebabkan berbagai penyakit pada hewan dan manusia. Tujuh virus dari genus Alpha dan Beta coronavirus dapat menyebabkan penyakit pada manusia. Di antaranya, tiga virus penyebab *Middle East Respiratory Syndrome (MERS-CoV)*, *Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS-CoV)*, dan SARS-CoV-2 adalah kematian terkait virus corona paling umum di dunia ([Abd El-Aziz dan Stockand, 2020](#)).

Penyakit COVID-19 memiliki manifestasi klinis dengan jangkauan yang luas, dari asimtomatik, gejala ringan hingga *Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)* dan kematian ([Randolph dan Barreiro, 2020](#)). Tingkat kematian penyakit ini dilaporkan 1-3%, dan angka ini lebih tinggi pada pasien usia lanjut, terutama pada pria. Ditemukan juga bahwa angka kematian bervariasi dalam wilayah geografis yang berbeda, yang mungkin disebabkan oleh respons imun yang berbeda pada orang di wilayah yang berbeda ([Spychalski et al., 2020](#)).

Sejauh ini, tidak ada pengobatan definitif dan lengkap yang tersedia untuk mengobati penyakit ini, dan sebagian besar strategi pengobatan yang digunakan di dunia adalah untuk mengurangi gejala penyakit dan mencegah perkembangan penyakit pada orang yang terinfeksi. Salah satu cara untuk merancang obat yang efektif adalah dengan memahami siklus virus dan patogenitasnya, yang membantu para ilmuwan menemukan obat tertentu ([Li dan De Clercq, 2020](#)).

Namun, menggunakan masker, menjaga jarak, dan mencuci tangan adalah cara paling umum untuk mencegah tertular virus. Dengan kritis, kita dituntut untuk mampu turut serta melawan pandemi ini dengan menemukan dan mencoba berbagai zat fungsional yang sekiranya efektif untuk meningkatkan kualitas Kesehatan ([Wee et al., 2021](#)). Salah satu cara untuk mencegah dan mengendalikan penyakit adalah dengan menggunakan kekebalan kawanan, yang dimungkinkan dengan memperoleh kekebalan alami melalui infeksi, tetapi pengalaman telah menunjukkan bahwa konsekuensi dari metode ini dapat menghancurkan populasi tersebut ([Randolph dan Barreiro, 2020](#)).

Di Swedia, para pejabat beranggapan bahwa dengan menginfeksi 60% populasi, mereka dapat menciptakan kekebalan kelompok (*herd immunity*) untuk melindungi orang-orang di negara mereka ini menghasilkan kegagalan dan tingkat kematian per juta populasi yang terinfeksi COVID-19 setidaknya 5 kali lebih tinggi daripada di Jerman ([Jung et al., 2020](#)). Jadi, produksi vaksin yang efektif untuk memberikan kekebalan jangka panjang dianggap sebagai satu-satunya cara berprinsip untuk menciptakan kekebalan kelompok. Dalam hal ini, banyak perusahaan di berbagai negara telah membuat kemajuan besar dalam membuat vaksin baru. Penggunaan metode baru dan teknologi canggih untuk menghasilkan berbagai vaksin, termasuk RNA, DNA, partikel mirip virus, dan vaksin subunit, telah diuji secara luas ([Calina et al., 2020](#)). Tujuan dari penelitian ini adalah untuk meninjau berbagai jenis vaksin yang saat ini sedang diproduksi dan diuji di seluruh dunia, serta mekanisme kerja vaksin ini dan sejauh mana efektivitas, efikasi, dan keamanan vaksin ini

2. Tinjauan Pustaka dan Pengembangan Hipotesis

SARS-CoV-2 adalah virus RNA untai tunggal berbentuk bulat dengan nukleokapsid heliks. Ukuran genom SARS-CoV-2 adalah 30 kb. Sepertiga dari genom ini bertanggung jawab untuk mengkode protein struktural virus, dan sisa genom menunjukkan ekspresi dan replikasi. Struktur virus ini terdiri dari glikoprotein membran (M), protein spike (S), protein dimer ester hemagglutinin (HE), protein nukleokapsid (N), dan protein amplop (E). Glikoprotein mantel utama yang diekspresikan pada permukaan virus (protein-S) adalah target utama vaksin. Protein-S terdiri dari dua subunit: subunit S1 bertanggung jawab untuk mengikat reseptor dan subunit S2 bertanggung jawab untuk fusi dengan membran sel ([Shereen et al., 2020](#)).

Reseptor utama masuknya SARS-CoV-2 ke dalam sel manusia adalah *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2) yang diidentifikasi oleh protein-S. ACE2, suatu karboksipeptidase yang melekat pada membran plasma sel ginjal, usus, testis, jantung, paru-paru dan kandung empedu, terdiri dari peptida sinyal 17-asam amino di terminal amino. Aktivitas utama ACE2 adalah menurunkan tekanan darah dengan mengubah angiotensin II menjadi angiotensin I-VII ([Fu et al., 2020](#)). Selama wabah SARS-CoV-2, ekspresi yang tinggi dari ACE2 terdeteksi pada sel alveolar tipe II paru-paru. Pengikatan afinitas ACE2 dan SARS-CoV-2 kira-kira 10 hingga 20 kali lipat lebih tinggi daripada afinitas antara ACE2 dan SARS-CoV ([South et al., 2020](#)).

Agen ACE-2 ini banyak ditemukan pada sel epitel di bagian apeks paru ruang alveolar. Ketika virus sudah masuk, virus merusak sel epitel dan alveolus. Hal ini sejalan dengan adanya peningkatan pengukuran D-Dimer dan pengukuran kadar fibrinogen pada pasien COVID-19 dengan kondisi yang berat ([Afifa, 2022](#)). Seperti halnya infeksi virus lain, virus COVID-19 melakukan replikasi dan bertransformasi dalam jumlah yang banyak. Proses ini menyebabkan terbentuknya kompleks virus antigen-antibodi yang akan mengaktifkan sistem komplemen ([Masykur, 2022](#)).

Penggunaan vaksin terhadap *Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) merupakan aset utama dalam memperlambat pandemi *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19). Selain

itu, untuk menghasilkan vaksin yang aman dan efektif, sangat penting untuk melakukan uji pra-klinis dan klinis untuk menyelidiki dan menentukan efek samping dari vaksin ini secara menyeluruh ([Sempowski et al., 2020](#)). Menurut Organisasi Kesehatan Dunia (*World Health Organization/WHO*), lebih dari 100 vaksin telah dikembangkan, dan 26 vaksin telah dievaluasi dalam uji klinis fase III ([WHO, 2021](#)).

Perubahan pH secara langsung mempengaruhi titik isoelektrik dan menyebabkan pengendapan atau ketidaklarutan. Dalam satu penelitian, stabilitas SARS-CoV-2 dalam kondisi lingkungan yang berbeda, dalam paparan desinfektan yang berbeda, dan pada pH yang berbeda dievaluasi. Penelitian ini melaporkan bahwa SARS-CoV-2 stabil pada kisaran pH yang luas, yaitu pH 3-10 ([Chin et al., 2020](#)). Elemen lain yang penting dalam menonaktifkan SARS-CoV-2 adalah sifat virus yang lipofilik atau hidrofilik. SARS-CoV-2 memiliki sifat lipofilik karena selubung lipidnya, sehingga memungkinkan desinfektan lipofilik seperti aldehida, protease, fenolat, peroksida, alkohol, dan deterjen untuk menembus. Namun perlu diperhatikan bahwa penetrasi suatu zat ke dalam virus tidak serta merta menyebabkan hilangnya mekanisme replikasi asam nukleat dan replikasi virus. Menonaktifkan SARS-CoV-2 dengan benar sangat penting dalam pembuatan vaksin. Misalnya, jika epitop SARS-CoV-2 dihancurkan selama inaktivasi, kita mungkin memiliki respons antibodi yang sangat lemah dan oleh karena itu vaksin mungkin tidak terlalu protektif. Selain itu, jika virus tidak sepenuhnya dinonaktifkan, prevalensi virus dapat terjadi setelah vaksinasi ([Delrue, 2012](#)). Secara umum, desain yang berbeda untuk vaksin SARS-CoV-2 saat ini sedang dikembangkan oleh perusahaan besar dan sedang menjalani berbagai tahap pengembangan uji praklinis dan klinis.

3. Metode Penelitian

Penelusuran untuk studi dilakukan menggunakan Pubmed dan Google Scholar hingga Januari 2022 menggunakan istilah pencarian “SARS-CoV-2”, “COVID-19”, “efikasi”, “efektivitas”, “vaksin”, “uji klinis”, dan “antibodi”, selain nama ilmiah atau komersial dari vaksin yang dilaporkan oleh WHO pada fase III/IV. ClinicalTrials.gov ditelusuri juga menggunakan istilah “COVID-19” dan “vaksin”. BioRxiv dan MedRxiv, badan pengawas obat dan situs perusahaan farmasi juga ditelusuri untuk hasil yang tidak dipublikasikan dan informasi tambahan. Melalui penelusuran, diperoleh 69 artikel sesuai kata kunci dalam periode waktu sepuluh tahun terakhir (2012-2021) dan hanya sekitar 35 artikel yang dianggap relevan. Analisis dilakukan dengan metode *systematic literature review*. Sebelum menyajikannya, terlebih dahulu dilakukan pengkajian hasil dan teori dijabarkan sebelumnya, hingga kemudian ditarik kesimpulan.

Adapula kriteria yang menjadi fokus dalam literatur yang digunakan yakni, efikasi dan efektifitas. Efikasinya mengacu pada sejauh mana vaksin mencegah infeksi simptomatik atau asimtomatik di bawah keadaan terkontrol seperti uji klinis. Efektivitas mengacu pada seberapa baik kinerja vaksin di dunia nyata. Dalam uji klinis, tujuan akhirnya adalah pencegahan gejala COVID-19, sedangkan dalam studi observasional tujuan akhirnya bervariasi, dapat berupa identifikasi infeksi SARS-CoV-2 tanpa gejala, diagnosis COVID-19, lama hari rawat inap, ataupun prognosisnya terhadap kematian

4. Hasil dan pembahasan

Tabel 1. Karakteristik Vaksin COVID-19.

Tipe	Vaksin	Manufaktur	Dosis	Sumber
RNA-based	BNT162b2	Pfizer	30 ug	Polack et al., 2020
	mRNA-1273	Moderna	100 ug	Baden et al., 2021
Vektor virus non-replikasi	AZD1222	AstraZeneca	0.5 mL	Emery et al., 2021
	Ad5-nCoV	CanSino	10 ¹⁰ partikel virus/0.5 mL	Logunov et al., 2021
Protein-based Virus inaktif	Ad26.COV2 S	Johnson&Johnson	0.5 mL	Logunov et al., 2021
	NVX-COV2373	Novavax	5ug	Shinde et al., 2021
	BBIBP-COV	Sinopharm	4 ug	Xia et al., 2022
	CoronaVac	Sinovac Biotech	3 g	Tanriover et al., 2021

Vaksin Inaktif

Vaksin inaktif adalah pilihan tercepat untuk vaksin antivirus, yang secara tradisional diperoleh dari sel yang terinfeksi virus. Metode ini pertama kali ditemukan pada tahun 1940 menggunakan telur berembrio untuk menghasilkan vaksin flu. Sampai saat ini, berbagai metode kimia dan fisik, termasuk penggunaan formalin, formaldehida, propiolakton dan UV saja atau kombinasi metode ini, telah digunakan untuk menonaktifkan virus corona ([Barberis et al., 2016](#)). Subunit dari virus inaktif ini biasanya digunakan untuk memproduksi antibodi karena penggunaan seluruh virus meningkatkan risiko reaktogenisitas. Vaksin tetanus dan difteri adalah contoh vaksin subunit, dan vaksin polio adalah contoh klasik dari vaksin virus mati total. Karena vaksin ini memberikan kekebalan yang lebih lemah daripada vaksin hidup, penggunaan adjuvan diperlukan untuk mencapai respon imun yang efektif dan kuat ([Kumar et al., 2018](#)).

Beberapa vaksin inaktif SARS-CoV-2 saat ini sedang dikembangkan dengan cepat. Masalah utama dalam menonaktifkan vaksin adalah pemilihan strain virus yang sesuai. Dalam satu penelitian, dilaporkan bahwa vaksin inaktif CoronaVac dengan bahan tambahan tawas memiliki efek penetralan yang sangat dapat diterima terhadap SARS-CoV-2 ([Gao et al., 2020](#)). BBIBP-CorV adalah salah satu vaksin inaktif yang dibuat di *Wuhan Institute of Biological Products* (Sinopharm) dan *Beijing Institute of Biological Products*, telah melewati uji klinis fase 3. Hasil penelitian menunjukkan bahwa jenis vaksin ini aman dan dapat ditoleransi dalam semua dosis yang diuji dan dalam dua kelompok usia. Respon imun humoral terhadap SARS-CoV-2 diinduksi pada semua penerima vaksin pada hari ke-42. Selain itu, penelitian ini melaporkan bahwa dua dosis dengan 4µg vaksin pada hari ke 0 dan 21 atau hari ke 0 dan 28 mencapai titer antibodi penetralisir yang lebih tinggi daripada vaksin tunggal 8µg dosis atau 4µg dosis pada hari 0 dan 14 ([Xia et al., 2021](#)).

Meskipun penggunaan vaksin inaktif adalah salah satu metode vaksinasi yang umum di seluruh dunia, mereka juga memiliki kelemahan, misalnya, penggunaan aluminium hidroksida sebagai bahan pembantu sebelumnya telah dikaitkan dengan *vaccine-associated enhanced respiratory disease* (VAERD). Namun, sejauh ini tidak ada tanda-tanda VAERD yang ditemukan dalam uji klinis SARS-CoV-2 yang dilakukan hingga saat ini. Kekhawatiran lain dengan vaksin inaktif adalah periode kekebalannya yang pendek. Vaksin yang sebelumnya tidak aktif terhadap SARS-CoV menunjukkan bahwa tingkat antivirus IgG turun dengan cepat 16 bulan setelah inokulasi ([Cao et al., 2007](#)).

Vaksin Vektor Virus Non-Replikasi

Penggunaan vektor virus pertama kali dimulai pada tahun 1972 dengan DNA rekombinan dari virus SV40. Selanjutnya, virus vaccinia diperkenalkan sebagai vektor ekspresi gen sementara pada tahun 1982 ([Mackett et al., 1982](#)). Di antara jenis kandidat yang divektorkan secara viral untuk vaksin SARS-CoV-2 yang tidak bereplikasi, sebagian besar didasarkan pada adenovirus. Adenovirus adalah virus DNA untai ganda yang dinonaktifkan dengan menghapus gen E1A dan E1B mereka wilayah. Vaksin ini menginduksi respon imun yang kuat dan meningkatkan imunitas humoral dan seluler. Adenovirus enterik tipe 41 dan adenovirus tipe 5 sebelumnya telah digunakan melawan protein lonjakan MERS-CoV, dan respons imun yang dapat diterima, termasuk respons sel B dan sel T, telah diamati pada penerima vaksin ([Guo et al., 2015](#)).

Vektor adenovirus dicirikan oleh mudahnya pertumbuhan virus ini pada titer tinggi dalam *cell-line*, ekspresi transgen yang tinggi, dan efek transduksi yang besar, serta berbagai tropisme virus. Banyak uji klinis telah dilakukan untuk mengevaluasi kemanjuran vaksin vektor adenoviral. Hasil uji klinis menunjukkan bahwa vaksin vektor yang tidak bereplikasi memiliki imunogenisitas dan keamanan yang baik. Selain itu, induksi antibodi terhadap S-protein dikonfirmasi oleh *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) dalam studi ini ([Folegatti, 2020](#)). Salah satu keterbatasan vaksin vektor adenoviral adalah bahwa kebanyakan orang memiliki kekebalan sebelumnya terhadap berbagai jenis adenovirus (patogen infeksi saluran pernapasan atas) atau mereka divaksinasi dengan cepat setelah dosis pertama. Misalnya, hasil uji klinis berbasis Ad5vector. Kandidat vaksin HIV1 gagal karena kekebalan pasien sebelumnya terhadap vektor Ad5. Dalam uji coba terkontrol secara acak pertama untuk penilaian imunogenisitas kandidat vaksin COVID-19 vektor adenovirus tipe-5 (Ad5)

yang tidak bereplikasi, Zhu et al., menunjukkan bahwa jenis tersebut efektif dan aman, tetapi mereka juga melaporkan bahwa kekebalan sebelumnya terhadap Ad5 dan penuaan mengakibatkan sedikit penurunan kemanjuran vaksin pada kelompok tertentu, terutama dalam kasus respons imun hemoragik ([Zhu et al., 2020](#)).

Salah satu cara untuk mengatasi masalah ini adalah dengan menggunakan vektor adenoviral alternatif seperti Ad35, Ad26, dan vektor turunan adenovirus non-manusia yang kurang umum pada manusia. AstraZeneca, Johnson & Johnson, dan sputnik V termasuk di antara vaksin SARS-CoV-2 non-replikasi yang diproduksi massal oleh perusahaan terkait dan saat ini disuntikkan di banyak negara

Vaksin DNA

Salah satu penyebab memburuknya infeksi pada COVID-19 adalah ketidakseimbangan dalam produksi sel imun yang berbeda, sehingga peningkatan CD3+CD8+Sel T dikaitkan dengan penurunan CD14+HLA-DR+monosit. Oleh karena itu, yang perlu dipertimbangkan dalam desain vaksin adalah untuk menghasilkan respon imun yang efektif tanpa menciptakan ketidakseimbangan tersebut. Di sisi lain, vaksin yang dirancang ini tidak hanya mampu mengaktifkan imunitas seluler, tetapi juga mengaktifkan respons imun humoral dengan memproduksi zat imunogenik dan melepaskannya dari sel dan dideteksi oleh reseptor sel B ([Batty et al., 2020](#)).

Penggunaan pertama asam nukleat sebagai vaksin adalah sekitar tiga dekade lalu, dimana molekul DNA dan RNA yang mengekspresikan luciferase, kloramfenikol asetiltransferase, dan gen beta-galaktosidase digunakan untuk membuat imunogenisitas pada tikus. Dilaporkan bahwa ekspresi gen ini berlanjut hingga dua bulan setelah injeksi. Secara umum, vaksin berbasis DNA menyisipkan gen yang mengkode antigen ke dalam sel inang terutama *antigen-presenting cell* (APC), menggunakan plasmid DNA sebagai vektor. Mekanisme vaksin-vaksin ini didasarkan pada prinsip bahwa materi genetik yang dikirimkan oleh vaksin tersebut berada di dalam inti sel. Promotor mamalia dalam vektor diaktifkan dan transkripsi gen target dilakukan oleh mekanisme seluler inang ([Li dan Petrovsky, 2016](#)).

Metode yang digunakan untuk menyuntikkan DNA plasmid ke dalam sel adalah elektroporasi, yang menggunakan pulsa listrik pendek untuk menciptakan penetrasi sementara dan reversibel ke dalam membran sel. Gangguan membran ini memungkinkan molekul besar seperti plasmid masuk ke dalam sel. Menggunakan elektroporasi untuk injeksi plasmid dapat sangat meningkatkan ekspresi protein target. Keunggulan vaksin ini adalah tidak menular, mudah diproduksi dalam waktu singkat, hemat biaya dan stabil. Selain itu, salah satu keunggulan vaksin DNA adalah stabilitas termal yang lebih besar, sehingga vaksin ini memiliki persyaratan pendinginan yang lebih sedikit daripada vaksin mRNA ([Kim dan Jacob, 2009](#)).

Pada COVID-19, injeksi vaksin DNA (INO-4800) yang terdiri dari plasmid yang mengandung sekuens *leader* Ig E N-terminal yang mengkode protein-S SARS-CoV-2 pada marmut dan tikus menghasilkan antibodi penawar terhadap SARS-CoV-2 ([Smith et al., 2020](#)). *Genexine Company*, yang sebelumnya telah mempublikasikan hasil uji klinis fase I dan II menggunakan elektroporasi untuk vaksinasi *Human papillomavirus* (HPV), telah melakukan uji klinis fase I dan II terhadap SARS-CoV-2. Penelitian terbaru oleh perusahaan ini menunjukkan bahwa vaksin yang mengandung DNA yang mengkode protein S utuh (pGX27-S) atau protein S tanpa fragmen S2 (pGX27-S TM), keduanya menginduksi produksi antibodi penawar, tetapi vaksin pGX27-S TM menginduksi titer antibodi yang lebih tinggi ([Seo et al., 2021](#)). Beberapa DNA vaksin terhadap COVID-19 saat ini sedang dalam berbagai tahap uji klinis dan belum ada informasi lengkap mengenai persen efikasi vaksin tersebut telah diterbitkan sejauh ini.

Vaksin mRNA

Vaksin berbasis mRNA mengandung molekul mRNA yang mengkode antigen protein. Desain vaksin baru dengan inovasi teknologi yang hebat terus berkembang untuk meningkatkan stabilitas molekul mRNA dan efisiensi translasi protein, yang meningkatkan respons imun. Salah satu cara untuk mengatasi ketidakstabilan mRNA adalah dengan menempatkan molekul mRNA di dalam nanopartikel

lipid, dimana pembawa pengiriman nanopartikel ini juga bertindak sebagai adjuvan dan menginduksi respon imun sel B dan T *follicular helper*. Optimalisasi kodon juga mengurangi degradasi molekul mRNA dan meningkatkan ekspresi antigen pengkode. Selain itu, modifikasi tutup mRNA dengan *anti-reverse cap analogue* (ARCA) yang disintesis meningkatkan efisiensi translasi dan mengarah pada ekspresi protein jangka panjang ataupun separuh kehidupan mRNA dalam sel ([Zhang et al., 2019](#)).

Dalam jenis vaksin ini, molekul mRNA disuntikkan langsung ke dalam sel inang dan diterjemahkan ke dalam protein target di sitoplasma. Desain keseluruhan vaksin mRNA berisi *open reading frame* (ORF) dengan 3 konektor poli-adenilasi yang dapat menginduksi respon imun seluler dan humoral. Vaksin berbasis mRNA memiliki keunggulan dibandingkan vaksin lain: a) Tidak ada risiko infeksi selama produksi vaksin. b) Pemeriksaan model tikus telah menunjukkan bahwa imunisasi berulang dengan mRNA-vaksin dikaitkan dengan kekebalan jangka panjang di dalamnya. c) Karena tidak ada kebutuhan untuk memasukkan inti sel ke ekspresi antigen, tidak ada kemungkinan penciptaan mutasi insersi di dalamnya (An et al., 2019).

Sejauh ini, teknologi vaksin berbasis mRNA telah digunakan untuk memproduksi vaksin terhadap berbagai penyakit menular, termasuk Ebola, virus pernapasan *syncytial*, virus influenza, dan HIV. Salah satu kandidat utama vaksin SARS CoV-2 (vaksin berbasis mRNA-1273) telah dikembangkan dengan kerjasama *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (NIAID) dan Moderna. Molekul mRNA-1273 mengkode antigen protein S2, yang terdiri dari glikoprotein SARS-CoV-2 dengan jangkar transmembran dan situs pembelahan S1-S2 yang utuh ([Jackson et al., 2020](#)). Vaksin ini telah melalui berbagai tahap persetujuan dan sekarang digunakan di sebagian besar dunia. Pfizer dan BioNTech juga telah mengembangkan beberapa vaksin berbasis RNA yang telah berhasil dalam uji klinis dan sekarang digunakan di banyak negara. Vaksin-vaksin ini, seperti vaksin Moderna, adalah lipid nanoparticles (LNPs) tertanam dan mengkodekan protein-S *full-length* yang diselubungi membran (BNT162b2) dan domain pengikat reseptor yang disekresikan (BNT162b1) dari SARS-CoV-2 ([Walsh et al., 2020](#)).

Vaksin BioNTech dan Moderna juga memerlukan dosis booster untuk memastikan titrasi antibodi yang tinggi dan keamanan jangka panjang. Namun, respon antibodi terhadap *receptor-binding* domain pada kedua vaksin menunjukkan titer antibodi yang lebih tinggi dibandingkan pasien yang sembuh dari COVID-19. Injeksi vaksin ini dalam dosis pertama menyebabkan sakit kepala ringan, kedinginan, kelelahan, dan myalgia, sementara dalam dosis booster menyebabkan reaksi sistemik atau lokal sedang hingga parah pada beberapa pasien ([Jackson et al., 2020](#)).

Keuntungan utama dari vaksin berbasis asam nukleat adalah waktu yang singkat yang dibutuhkan dari desain vaksin ini hingga uji klinis. Oleh karena itu, pengujian vaksin ini terhadap berbagai kemungkinan mutasi yang terjadi pada virus SARS dapat dilakukan dengan mudah dan cepat ([Silveira et al., 2020](#)).

Vaksin Subunit Protein

Vaksin lain yang aman untuk melawan SARS-CoV-2 adalah vaksin subunit berbasis protein. Vaksin-vaksin ini sangat bergantung pada adjuvan untuk meningkatkan imunogenisitasnya. Peptida, seperti RNA, biasanya tidak stabil dan karena itu terletak di dalam partikel nano yang terabsorpsi ke bahan pembantu. Subunit protein-S yang berbeda termasuk RBD dan RBD-Fc, dan domain N-terminal dari protein-S telah menunjukkan tingkat perlindungan dan respon imun pada beberapa model hewan ([Jiaming et al., 2017](#)). Proses pembentukan vaksin ini adalah gen yang mengkode anti-komponen genetik virus dikloning dan diekspresikan dalam berbagai sistem ekspresi seperti sel bakteri atau sel mamalia, dan kemudian dimurnikan. Produk rekombinan ini digunakan untuk membuat vaksin yang stabil. Pada penelitian sebelumnya, vaksin subunit S1 untuk SARS-CoV yang diproduksi dari sel serangga *baculovirus Spodoptera frugiperda* (Sf9) dengan adjuvan saponin menunjukkan penurunan titer virus paru-paru pada tikus muda dan penggunaan protollin adjuvan menunjukkan penurunan titer virus paru-paru pada tikus tua. setelah injeksi ([Nascimento dan Leite, 2012](#)).

Jenis adjuvan dapat mengubah efek vaksin, dan terkadang penggunaan beberapa adjuvant dalam kombinasi dapat memiliki efek sinergis pada tingkat respon imun. Misalnya, Lan et al. menunjukkan bahwa penggunaan vaksin subunit RBD dengan tawas dan *cysteine-phosphate-guanine* (CpG) *oligodeox-y-nucleotides* (ODN) sebagai adjuvan terhadap MERS-CoV menginduksi respons imun humoral dan seluler yang jauh lebih kuat (Lan et al., 2014). Beberapa kandidat vaksin SARS-CoV-2, termasuk protein S rekombinan yang diekspresikan dalam *cell-line* yang berbeda, saat ini sedang dikembangkan dan digunakan.. Di antara kandidat vaksin subunit SARS-CoV-2 ini, pemimpinnya adalah NVX-CoV2373, yang diproduksi oleh Novavax dan telah melalui berbagai tahap uji klinis. Produksi protein ini dilakukan dalam sistem ekspresi sf9 dan adjuvant yang digunakan untuk itu adalah Matrix-M1 Novavax (Keech et al., 2020).

Vaksin ini mengandung glikoprotein spike full-length rekombinan yang telah direkayasa untuk menahan degradasi proteolitik dan memiliki ikatan yang tinggi dengan reseptor ACE2. Di antara keuntungan dari vaksin ini adalah keamanan dan efektivitas biaya, dan keterbatasannya termasuk kebutuhan adjuvant untuk mengambil lebih banyak protein ke dalam sel penyaji antigen inang dan menghasilkan respon imun jangka panjang (Jiaming et al., 2017).

5. Kesimpulan dan Saran

Penyakit COVID-19 telah menjadi ancaman serius bagi kesehatan global selama lebih dari dua tahun dan belum ada obat yang pasti untuk menyembuhkannya, begitupun dengan angka kematian yang tinggi di seluruh dunia. Para peneliti di seluruh dunia telah memutuskan untuk mengembangkan vaksin yang efektif untuk mencegah virus. Sampai saat ini, berbagai vaksin telah diproduksi dengan khasiat yang sangat tinggi dan digunakan di seluruh dunia. Pfizer, BioNTech, Novavax, BBIBP-CorV, Vaksin AstraZeneca, dan Sputnik V dengan efikasi yang dapat diterima termasuk vaksin yang paling umum untuk melawan SARS CoV-2. Terlepas dari semua ini, masih banyak ambiguitas tentang vaksin. Lamanya kekebalan yang diciptakan oleh vaksin bertahan, perbedaan perkembangan kekebalan setelah infeksi dengan kekebalan yang dihasilkan dari vaksinasi, vaksinasi umum efektif dalam mengurangi penyebaran virus yang masih belum terpecahkan dan perlu peninjauan lebih lanjut dalam penelitian selanjutnya.

Secara umum, diperlukan lebih banyak penelitian untuk menentukan keefektifan dan keamanan setiap vaksin, serta durasi imunisasi. Sementara vaksin sekarang diberikan dengan cepat di seluruh dunia dengan harapan banyak orang dapat kembali ke kehidupan normal dengan vaksin ini, Bahkan penerima vaksin disarankan untuk mengikuti prinsip pencegahan penularan SARS CoV-2, termasuk memakai masker, mencuci tangan, menjaga jarak, menjauhi kerumunan, dan membatasi mobilitas. Dengan bukti saat ini, semua vaksin yang disediakan akan membantu kita untuk menaklukkan pandemi saat ini

Referensi

- Abd El-Aziz, T. M., & Stockand, J. D. (2020). Recent progress and challenges in drug development against COVID-19 coronavirus (SARS-CoV-2) - an update on the status. *Infection, genetics and evolution: journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases*, 83, 104327. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104327>
- Afifa, D. (2022). Potensi Terapeutik dari Metabolit Aktif Rimpang Jahe dalam Memodulasi Imunitas Tubuh terhadap Covid-19. *Jurnal Ilmu Medis Indonesia*, 1(2), 71-81. <https://doi.org/10.35912/jimi.v1i2.917>
- An, D., Frassetto, A., Jacquinet, E., Eybye, M., Milano, J., DeAntonis, C., Nguyen, V., Laureano, R., Milton, J., Sabnis, S., Lukacs, C. M., & Guey, L. T. (2019). Long-term efficacy and safety of mRNA therapy in two murine models of methylmalonic acidemia. *EBioMedicine*, 45, 519–528. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.07.003>
- Baden, L. R., El Sahly, H. M., Essink, B., Kotloff, K., Frey, S., Novak, R., Diemert, D., Spector, S. A., Roupheal, N., Creech, C. B., McGettigan, J., Khetan, S., Segall, N., Solis, J., Brosz, A., Fierro, C., Schwartz, H., Neuzil, K., Corey, L., Gilbert, P., ... COVE Study Group (2021). Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *The New England journal of medicine*, 384(5), 403–416. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035389>

- Batty, C. J., Heise, M. T., Bachelder, E. M., & Ainslie, K. M. (2021). Vaccine formulations in clinical development for the prevention of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Advanced drug delivery reviews*, 169, 168–189. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2020.12.006>
- Barberis, I., Myles, P., Ault, S. K., Bragazzi, N. L., & Martini, M. (2016). History and evolution of influenza control through vaccination: from the first monovalent vaccine to universal vaccines. *Journal of preventive medicine and hygiene*, 57 (3), E115–E120.
- Calina, D., Docea, A. O., Petrakis, D., Egorov, A. M., Ishmukhametov, A. A., Gabibov, A. G., Shtilman, M. I., Kostoff, R., Carvalho, F., Vinceti, M., Spandidos, D. A., & Tsatsakis, A. (2020). Towards effective COVID - 19 vaccines: Updates, perspectives and challenges (Review). *International journal of molecular medicine*, 46 (1), 3–16. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4596>
- Cao, W. C., Liu, W., Zhang, P. H., Zhang, F., & Richardus, J. H. (2007). Disappearance of antibodies to SARS-associated coronavirus after recovery. *The New England journal of medicine*, 357 (11), 1162–1163. <https://doi.org/10.1056/NEJMc070348>
- Chin, A., Chu, J., Perera, M., Hui, K., Yen, H. L., Chan, M., Peiris, M., & Poon, L. (2020). Stability of SARS-CoV-2 in different environmental conditions. *The Lancet. Microbe*, 1 (1), e10. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30003-3](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30003-3)
- Delrue, I., Verzele, D., Madder, A., & Nauwynck, H. J. (2012). Inactivated virus vaccines from chemistry to prophylaxis: merits, risks and challenges. *Expert review of vaccines*, 11 (6), 695–719. <https://doi.org/10.1586/erv.12.38>
- Emary, K. R. W., Golubchik, T., Aley, P. K., Ariani, C. V., Angus, B., Bibi, S., et al. (2021). Efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine against SARS-CoV-2 variant of concern 202012/01 (B.1.1.7): an exploratory analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*, 397 (10282): 1351–62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00628-0)
- Folegatti, P. M., Ewer, K. J., Aley, P. K., Angus, B., Becker, S., Belij-Rammerstorfer, S., Bellamy, D., Bibi, S., Bittaye, M., Clutterbuck, E. A., Dold, C., Faust, S. N., Finn, A., Flaxman, A. L., Hallis, B., Heath, P., Jenkin, D., Lazarus, R., Makinson, R., Minassian, A. M., et al (Oxford COVID Vaccine Trial Group). (2020). Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet*, 396 (10249), 467–478. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31604-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31604-4)
- Fu, J., Zhou, B., Zhang, L., Balaji, K. S., Wei, C., Liu, X., Chen, H., Peng, J., & Fu, J. (2020). Expressions and significances of the angiotensin-converting enzyme 2 gene, the receptor of SARS-CoV-2 for COVID-19. *Molecular biology reports*, 47 (6): 4383–4392. <https://doi.org/10.1007/s11033-020-05478-4>
- Gao, Q., Bao, L., Mao, H., Wang, L., Xu, K., Yang, M., Li, Y., Zhu, L., Wang, N., Lv, Z., Gao, H., Ge, X., Kan, B., Hu, Y., Liu, J., Cai, F., Jiang, D., Yin, Y., Qin, C., Li, J., et al. (2020). Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. *Science (New York, N.Y.)*, 369(6499), 77–81. <https://doi.org/10.1126/science.abc1932>
- Guo, X., Deng, Y., Chen, H., Lan, J., Wang, W., Zou, X., Hung, T., Lu, Z., & Tan, W. (2015). Systemic and mucosal immunity in mice elicited by a single immunization with human adenovirus type 5 or 41 vector-based vaccines carrying the spike protein of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Immunology*, 145(4), 476–484. <https://doi.org/10.1111/imm.12462>
- Jackson, L. A., Anderson, E. J., Roupael, N. G., Roberts, P. C., Makhene, M., et al. (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>
- Jiaming, L., Yanfeng, Y., Yao, D., Yawei, H., Linlin, B., Baoying, H., Jinghua, Y., Gao, G. F., Chuan, Q., & Wenjie, T. (2017). The recombinant N-terminal domain of spike proteins is a potential vaccine against Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection. *Vaccine*, 35 (1), 10–18. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.11.064>
- Jung, F., Krieger, V., Hufert, F. T., & Küpper, J. H. (2020). Herd immunity or suppression strategy to combat COVID-19. *Clinical hemorheology and microcirculation*, 75 (1), 13–17. <https://doi.org/10.3233/CH-209006>

- Keech C, Albert G, Cho I, Robertson A, Reed P et al. (2020). Phase 1–2 trial of a SARS-CoV-2 recombinant spike protein nanoparticle vaccine. *New England Journal of Medicine* N, 383 (24): 2320–2332. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2026920>
- Khodadadi, E., Maroufi, P., Khodadadi, E., Esposito, I., Ganbarov, K., Espoito, S., Yousefi, M., Zeinalzadeh, E., & Kafil, H. S. (2020). Study of combining virtual screening and antiviral treatments of the Sars-CoV-2 (Covid-19). *Microbial pathogenesis*, 146, 104241. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104241>
- Kim, J. H., & Jacob, J. (2009). DNA vaccines against influenza viruses. *Current topics in microbiology and immunology*, 333, 197–210. https://doi.org/10.1007/978-3-540-92165-3_10
- Kumar, A., Meldgaard, T. S., & Bertholet, S. (2018). Novel Platforms for the Development of a Universal Influenza Vaccine. *Frontiers in immunology*, 9, 600. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00600>
- Lan, J., Deng, Y., Chen, H., Lu, G., Wang, W., Guo, X., Lu, Z., Gao, G. F., & Tan, W. (2014). Tailoring subunit vaccine immunity with adjuvant combinations and delivery routes using the Middle East respiratory coronavirus (MERS-CoV) receptor-binding domain as an antigen. *PloS one*, 9 (11), e112602. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112602>
- Li, G., & De Clercq, E. (2020). Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Nature reviews. Drug discovery*, 19 (3), 149–150. <https://doi.org/10.1038/d41573-020-00016-0>
- Li, L., & Petrovsky, N. (2016). Molecular mechanisms for enhanced DNA vaccine immunogenicity. *Expert review of vaccines*, 15 (3), 313–329. <https://doi.org/10.1586/14760584.2016.1124762>
- Logunov, D. Y., Dolzhikova, I. V., Shcheblyakov, D. V., Tukhvatulin, A. I., Zubkova, O. V., Dzharullaeva, A. S., Kovyrshina, A. V., Lubenets, N. L., Grousova, D. M., Erokhova, A. S., Botikov, A. G., Izhaeva, F. M., Popova, O., Ozharovskaya, T. A., Esmagambetov, I. B., Favorskaya, I. A., Zrelkin, D. I., Voronina, D. V., Shcherbinin, D. N., Semikhin, A. S., ... Gam-COVID-Vac Vaccine Trial Group (2021). Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet (London, England)*, 397(10275), 671–681. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00234-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00234-8)
- Mackett, M., Smith, G. L., & Moss, B. (1982). Vaccinia virus: a selectable eukaryotic cloning and expression vector. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 79 (23), 7415–7419. <https://doi.org/10.1073/pnas.79.23.7415>
- Masykur, F. A. (2022). Hubungan Antara Lama Demam dengan Hasil Pemeriksaan Profil Darah pada Pasien Demam Berdarah Dengue. *Jurnal Ilmu Medis Indonesia*, 1(2), 53-58. <https://doi.org/10.35912/jimi.v1i2.912>
- Nascimento, I. P., & Leite, L. C. (2012). Recombinant vaccines and the development of new vaccine strategies. *Brazilian journal of medical and biological*, 45 (12), 1102–1111. <https://doi.org/10.1590/s0100-879x2012007500142>
- Polack, F. P., Thomas, S. J., Kitchin, N., Absalon, J., Gurtman, A., Lockhart, S., Perez, J. L., Pérez Marc, G., Moreira, E. D., Zerbini, C., Bailey, R., Swanson, K. A., Roychoudhury, S., Koury, K., Li, P., Kalina, W. V., Cooper, D., Renck, R. W., Jr, Hammitt, L. L., Türeci, Ö., ... C4591001 Clinical Trial Group (2020). Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *The New England journal of medicine*, 383(27), 2603–2615. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577>
- Randolph, H. E., & Barreiro, L. B. (2020). Herd Immunity: Understanding COVID-19. *Immunity*, 52(5), 737 – 741. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.04.012>
- Sempowski, G. D., Saunders, K. O., Acharya, P., Wiehe, K. J., & Haynes, B. F. (2020). Pandemic Preparedness: Developing Vaccines and Therapeutic Antibodies For COVID-19. *Cell*, 181 (7), 1458–1463. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.041>
- Seo, Y. B., Suh, Y. S., Ryu, J. I., Jang, H., Oh, H., Koo, B. S., Seo, S. H., Hong, J. J., Song, M., Kim, S. J., & Sung, Y. C. (2021). Soluble Spike DNA Vaccine Provides Long-Term Protective Immunity against SARS-CoV-2 in Mice and Nonhuman Primates. *Vaccines*, 9 (4), 307. <https://doi.org/10.3390/vaccines9040307>
- Shereen, M. A., Khan, S., Kazmi, A., Bashir, N., & Siddique, R. (2020). COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *Journal of advanced research*, 24, 91–98. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.03.005>

- Shinde, V., Bhikha, S., Hoosain, Z., Archary, M., Bhorat, Q., Fairlie, L., Lalloo, U., Masilela, M., Moodley, D., Hanley, S., Fouche, L., Louw, C., Tameris, M., Singh, N., Goga, A., Dheda, K., Grobbelaar, C., Kruger, G., Carrim-Ganey, N., Baillie, V., ... 2019nCoV-501 Study Group (2021). Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. *The New England journal of medicine*, 384(20), 1899–1909. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2103055>
- Silveira, M. M., Moreira, G., & Mendonça, M. (2021). DNA vaccines against COVID-19: Perspectives and challenges. *Life sciences*, 267, 118919. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118919>
- Smith, T., Patel, A., Ramos, S., Elwood, D., Zhu, X., Yan, J., Gary, E. N., Walker, S. N., Schultheis, K., Purwar, M., Xu, Z., Walters, J., Bhojnagarwala, P., Yang, M., Chokkalingam, N., Pezzoli, P., Parzych, E., Reuschel, E. L., Doan, A., Tursi, N., et al. (2020). Immunogenicity of a DNA vaccine candidate for COVID-19. *Nature communications*, 11 (1), 2601. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16505-0>
- South, A. M., Tomlinson, L., Edmonston, D., Hiremath, S., & Sparks, M. A. (2020). Controversies of renin-angiotensin system inhibition during the COVID-19 pandemic. *Nature reviews. Nephrology*, 16(6), 305–307. <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0279-4>
- Spychalski, P., Błażyńska-Spychalska, A., & Kobiela, J. (2020). Estimating case fatality rates of COVID-19. *The Lancet. Infectious diseases*, 20(7), 774–775. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30246-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30246-2)
- Tabasum, F., dan Ghosh, N. (2021). Reinventing employee morale during Covid Pandemic: Study of psychological contract and job satisfaction of healthcare professionals. *International Journal of Financial, Accounting, and Management*, 3(3), 259-274. <https://doi.org/10.35912/ijfam.v3i3.596>
- Tanriover, M. D., Doğanay, H. L., Akova, M., Güner, H. R., Azap, A., Akhan, S., Köse, Ş., Erdiñç, F. Ş., Akalın, E. H., Tabak, Ö. F., Pullukçu, H., Batum, Ö., Şimşek Yavuz, S., Turhan, Ö., Yıldırım, M. T., Köksal, İ., Taşova, Y., Korten, V., Yılmaz, G., Çelen, M. K., ... CoronaVac Study Group (2021). Efficacy and safety of an inactivated whole-virion SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac): interim results of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial in Turkey. *Lancet (London, England)*, 398(10296), 213–222. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01429-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01429-X)
- Walsh EE, Frenck R, Falsey FR, Kitchin N, Absalon J, et al. (2020). *RNA-based COVID-19 Vaccine BNT162b2 Selected for a Pivotal Efficacy Study*. Medrxiv.
- Wee, M. K., Cabantog, J., Magpayo, D. D., Sabido, N. L., Samson, E., & David, P. (2021). Factors causing vaccine hesitancy among parents in Bulacan. *Studies in Medicine and Public Health*, 1(1), 15-29. <https://doi.org/10.35912/simph.v1i1.715>
- World Health Organization. Draft landscape and tracker of COVID-19 candidate vaccines. (2021). <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>.
- Xia, S., Zhang, Y., Wang, Y., Wang, H., Yang, Y., et al. (2022). Safety and immunogenicity of an inactivated COVID-19 vaccine, BBIBP-CorV, in people younger than 18 years: a randomised, double-blind, controlled, phase 1/2 trial. *The Lancet. Infectious diseases*, 22 (2), 196–208. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00462-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00462-X)
- Zhang, C., Maruggi, G., Shan, H., & Li, J. (2019). Advances in mRNA Vaccines for Infectious Diseases. *Frontiers in immunology*, 10, 594. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00594>
- Zhu, F., Jin, P., Zhu, T., Wang, W., Ye, H., et al. (2021). Safety and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine with a homologous prime-boost regimen in healthy participants aged 6 years and above: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, ciab845. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab845>