

Reviews Article

Platform Vaksin Dengue Generasi Baru untuk Memitigasi Antibody-Dependent Enhancement pada Wisatawan Internasional: Tinjauan Naratif mengenai Virus-Like Particles, Modifikasi Epitop, dan Teknologi mRNA

Zacki Al Fikri*, Rasya Radhi Rachman¹

¹Universitas Negeri Malang, Malang, Indonesia

*Corresponding author:

Nama: Zacki Al Fikri

Alamat: Universitas Negeri Malang, Malang, Indonesia

Alamat Email: zacki.al.2410116@students.um.ac.id

Abstract Global population mobility presents a major challenge in travel medicine, particularly in managing Emerging Infectious Diseases (EIDs) in tropical and subtropical regions. Dengue Virus (DENV) infection remains the leading cause of febrile illness in international travelers visiting hyperendemic areas such as Bali, Indonesia. The central immunopathological challenge is Antibody-Dependent Enhancement (ADE), wherein sub-neutralizing cross-reactive antibodies—particularly against the highly conserved fusion loop (FL) epitope of the Envelope (E) protein—facilitate massive viral entry into Fcγ receptor-bearing cells, causing severe dengue. This phenomenon renders current immunoprophylaxis strategies, including the chimeric live-attenuated CYD-TDV and second-generation TAK-003 vaccines, inadequate for immunologically naïve travelers. This narrative review critically evaluates the biomolecular efficacy and safety profiles of three next-generation vaccine platforms—Virus-Like Particles (VLP), epitope modification, and nucleoside-modified mRNA—in mitigating ADE risk in dengue-naïve travelers. A comprehensive literature search was conducted via PubMed, ScienceDirect, and WILEY using MeSH terms and Boolean operators, restricted to publications from 2021–2026. Evidence demonstrates that tetravalent VLP vaccines induced high-titer, durable neutralizing antibodies against all four DENV serotypes in 100% of non-human primate subjects without detectable *in vitro* ADE activity. Epitope-modification approaches utilizing computational *in silico* exclusion of ADE-inducing domains and NS1-targeting ADCC mechanisms offer high safety profiles. Meanwhile, AFL (Anti-Fusion Loop) mRNA-LNP vaccines demonstrated superior ADE reduction alongside potent CD8⁺ T-cell stimulation. Among these platforms, VLP technology appears to be among the most promising candidates for traveler immunoprophylaxis in Indonesia based on current preclinical evidence, given its balanced tetravalent efficacy and absence of detectable ADE activity. However, further Phase I–III clinical trials are required to confirm its efficacy and safety before widespread implementation.

Keywords: dengue vaccine, antibody-dependent enhancement, virus-like particles, mRNA vaccine, epitope modification

Pendahuluan

Mobilitas populasi global menciptakan tantangan besar dalam bidang *travel medicine*, khususnya terkait mitigasi *Emerging Infectious Diseases* (EIDs) di wilayah tropis dan subtropis. Infeksi *Dengue Virus* (DENV) yang merupakan bagian dari famili *Flaviviridae*, masih menjadi etiologi utama morbiditas pada wisatawan mancanegara. Data epidemiologis retrospektif menunjukkan bahwa infeksi DENV merupakan penyebab tertinggi *systemic febrile illness* pada turis mancanegara yang mengunjungi wilayah hiperendemis seperti Bali, Indonesia¹. Sebuah studi observasional mengkonfirmasi secara spesifik bahwa demam akibat infeksi DENV merupakan etiologi dominan pada wisatawan mancanegara, menyumbang hingga 50,8% dari total insidensi klinis¹.

Karakteristik virologi di wilayah tersebut berstatus hiperendemis, yang berarti keempat serotipe virus (DENV 1-4) ditransmisikan secara bersamaan dalam satu wilayah. Kondisi ini meningkatkan probabilitas paparan infeksi primer maupun sekunder pada wisatawan yang mayoritas belum pernah memiliki riwayat infeksi Dengue sebelumnya sehingga tidak memiliki memori antibodi spesifik (*immunologically naive*)².

Tantangan terapeutik dan preventif terbesar dalam penanganan DENV pada wisatawan terletak pada fenomena imunopatogenesis yang dikenal sebagai *Antibody-Dependent Enhancement* (ADE). Pada individu seronegatif yang menerima vaksinasi atau individu dengan titer *heterologous sub-neutralizing antibodies* dari paparan sebelumnya, kompleks imun yang terbentuk tidak mengeliminasi virion³. Sebaliknya, antibodi yang bereaksi silang (*cross-reactive antibodies*) cenderung mengenali *epitope fusion loop* (FL) protein *Envelope* (E) yang bersifat imunodominan. Namun, karena tidak memiliki kemampuan netralisasi, antibodi ini justru berfungsi sebagai opsonin yang mempermudah proses invasi virus ke dalam sel target⁴. Kompleks virus-antibodi ini memfasilitasi invasi virus secara masif melalui ikatan silang dengan reseptor Fcγ (FcγR) pada *mononuclear phagocyte system* (seperti monosit dan makrofag), sehingga memicu badai sitokin dan supresi kaskade *innate antiviral signaling*. Kondisi tersebut membuat terjadinya *plasma leakage*, hingga menyebabkan *Severe Dengue*^{3,4}. Risiko eksaserbasi klinis ini menjadi alasan utama kegagalan *standard of care* imunoprofilaksis saat ini, seperti vaksin *chimeric live-attenuated* (CYD-TDV) yang penggunaannya dikontraindikasikan bagi individu seronegatif⁴.

Pengembangan lebih lanjut menghasilkan vaksin *live-attenuated* tetravalent generasi kedua (TAK-003) yang menggunakan basis DENV-2 rekombinan. Namun, data uji klinis fase III mengindikasikan ketiadaan efikasi terhadap serotipe DENV-3 pada populasi seronegatif, disertai dengan penurunan efikasi vaksin terhadap DENV-2 seiring berjalannya waktu. Temuan klinis ini secara signifikan menimbulkan kekhawatiran terkait potensi induksi *Antibody-Dependent Enhancement* (ADE) pada individu naïve⁵.

Penelitian terkini difokuskan pada pemutusan rantai patogenesis ADE untuk mengatasi limitasi vaksin sebelumnya melalui pendekatan biomolekuler presisi. Pengembangan vaksin generasi terbaru menggeser paradigma dari sekadar penggunaan virus yang dilemahkan menuju implementasi rekayasa *molecular epitope modification* (khususnya eksklusi determinan prM dan mutasi daerah FL protein E), serta eksploitasi platform *Virus-Like Particles* (VLP) dan *nucleoside-modified mRNA*^{3,5}. Pendekatan ini dirancang untuk mengeliminasi pajanan struktur antigenik pembentuk ADE sekaligus menstimulasi respons sel T sitotoksik (CD8+) guna mencapai proteksi lintas-serotipe yang solid⁶. Pendekatan berbasis modifikasi epitop juga dilaporkan dapat menurunkan aktivitas ADE melalui substitusi asam amino tertentu pada epitop prM yang berperan dalam pembentukan antibodi enhancing terhadap DENV (19). Tinjauan naratif ini bertujuan mengevaluasi secara kritis efikasi biomolekuler dan profil keamanan dari platform vaksin VLP, *epitope modification*, dan mRNA dalam mitigasi risiko ADE pada *Dengue-naïve* wisatawan. Gagasan yang diajukan melalui sintesis literatur ini diharapkan dapat menjadi landasan referensial dalam akselerasi inovasi imunoprofilaksis DENV yang berfokus pada keselamatan populasi wisatawan.

Metodologi

Strategi Pencarian

Penulisan *literature review* ini menggunakan desain *narrative review* untuk mensintesis literatur medis terkini terkait platform pengembangan vaksin *Dengue virus* (DENV). Strategi pencarian literatur dilakukan secara komprehensif melalui pangkalan data ilmiah biomedis tervalidasi, yaitu PubMed, ScienceDirect, dan WILEY. Pencarian dilakukan menggunakan kombinasi *Medical Subject Headings* (MeSH) dan *Boolean operators* (AND, OR). Kata kunci utama yang digunakan dalam penelusuran meliputi: ("Dengue vaccine" OR "DENV immunoprophylaxis") AND ("Antibody-Dependent Enhancement" OR "ADE") AND ("Virus-Like Particles" OR "VLP" OR "mRNA vaccine" OR "epitope modification").

Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Jenis sumber yang digunakan berfokus pada literatur primer berupa artikel penelitian orisinal (*in vitro*, *in vivo*, dan uji klinis) terkait rekayasa biomolekuler vaksin. Untuk menjaga aktualitas dan validitas data klinis, penyeleksian literatur didasarkan pada kriteria inklusi berupa jurnal yang dipublikasikan dalam kurun waktu 5 tahun terakhir (2021-2026), ditulis dalam bahasa Inggris atau bahasa Indonesia, dan secara spesifik membahas patogenesis ADE serta mitigasinya melalui ketiga platform vaksin tersebut. Kriteria eksklusi diterapkan pada artikel opini pakar tanpa data empiris, serta studi yang berfokus pada tatalaksana kuratif DENV tanpa relevansi dengan imunoprolifaksis. Literatur yang memenuhi kriteria kemudian diekstraksi, dianalisis secara kritis, dan disintesis ke dalam narasi klinis yang terstruktur.

Hasil dan Pembahasan

Patogenesis ADE

Antibody-dependent enhancement (ADE) merupakan gejala klinis yang terjadi ketika antibodi heterotipik dengan afinitas rendah (*sub-neutralizing antibodies*) yang terbentuk dari infeksi DENV primer gagal menetralkan serotipe virus yang berbeda pada infeksi sekunder (7). Kompleks imun virus-IgG yang terbentuk memiliki kemampuan opsonisasi yang memfasilitasi invasi virus secara masif melalui ikatan dengan reseptor Fcγ (FcγRI, FcγRII, dan FcγRIII) pada sel-sel *mononuclear phagocyte system* ⁸. Mekanisme endositosis yang dimediasi FcγR ini meningkatkan *viral uptake* hingga 100-1000 kali lipat dibandingkan infeksi konvensional, mengakibatkan *viral burden* yang berlebihan dan replikasi virus yang tidak terkontrol di dalam sel target ⁹.

Peningkatan *viral load* secara eksponensial memicu aktivasi kaskade imunologi yang destruktif, dimulai dari pelepasan mediator proinflamasi seperti TNF-α, IL-1β, IL-6, dan interferon-γ yang membentuk badai sitokin ¹⁰. Kondisi hiperinflamasi ini menginduksi disfungsi endotel vaskular melalui *downregulation tight junction proteins* (claudin-1, occludin, VE-cadherin) dan *upregulation* molekul adhesi (ICAM-1, VCAM-1), yang bermuara pada peningkatan permeabilitas kapiler sistemik ¹¹. Selain itu, ADE menyebabkan supresi jalur *innate antiviral signaling* (type I interferon pathway) dan aktivasi komplemen yang berlebihan sehingga menciptakan lingkungan imunopatologis yang kondusif bagi manifestasi klinis *severe dengue* berupa *plasma leakage syndrome*, *dengue shock syndrome*, dan *dengue hemorrhagic fever* ¹¹.

Urgensi dalam Travel Medicine

Turis yang berasal dari daerah non-endemik memiliki kerentanan lebih tinggi terhadap luaran fatal akibat infeksi dengue. Kondisi ini berkaitan dengan status *naïf*

imunologis terhadap virus dengue (DENV), yang dapat meningkatkan risiko terjadinya *Antibody-dependent enhancement* (ADE) pada paparan sekunder. Selain itu, ketiadaan imunitas kelompok (*herd immunity*) terhadap DENV di negara non-endemik serta rendahnya indeks kecurigaan klinis (*clinical suspicion*) di negara asal sering kali menyebabkan keterlambatan diagnosis. Hal tersebut memicu progresi klinis yang cepat menuju kondisi *severe dengue*. Selain aspek efektivitas vaksin, implementasi vaksin dengue pada wisatawan internasional juga perlu mempertimbangkan waktu pemberian vaksin sebelum keberangkatan, kemungkinan kebutuhan dosis penguat (*booster*), serta perbedaan strategi vaksinasi antara wisatawan dari negara endemis dan non-endemis. Namun, karena sebagian besar kandidat vaksin generasi baru masih berada pada tahap pengembangan preklinis, rekomendasi implementasi tersebut masih memerlukan pembuktian melalui uji klinis lebih lanjut.

Vaksin Virus-Like Particles

Pengembangan vaksin berbasis *Virus-Like Particles* (VLP) merupakan salah satu strategi paling inovatif dalam mengatasi ancaman *Antibody-Dependent Enhancement* (ADE) pada infeksi dengue. Prinsip dasar teknologi ini terletak pada kemampuannya untuk meniru struktur virus dengue (DENV) yang asli tanpa menyertakan materi genetik yang memungkinkan replikasi (12). Partikel ini tersusun dari protein struktural, utamanya protein selubung (*envelope/E*) dan protein membran (prM) yang mengorganisasi diri menjadi struktur multimerik yang repetitif (13). Struktur ini sangat efisien dalam memicu aktivasi sel B karena mampu melakukan *cross-linking* pada reseptor sel B secara masif sehingga menginduksi produksi antibodi penetral yang kuat dan presisi^{12,13}.

Mekanisme imunologis yang krusial dalam mitigasi ADE melalui VLP adalah kemampuan desain partikel ini untuk memfokuskan respons imun pada epitop yang aman. Pada infeksi alami atau vaksin virus hidup yang dilemahkan, sistem imun sering kali merespons epitop yang sangat terkonservasi tetapi memiliki daya netralisasi yang lemah, seperti *fusion loop* (FL)¹². Antibodi yang menargetkan daerah ini sering kali bersifat lintas-reaktif antar serotipe namun gagal menginaktivasi virus sepenuhnya sehingga memfasilitasi masuknya virus ke dalam sel yang mengekspresikan reseptor Fcγ, seperti monosit dan makrofag^{12,13}. Dengan teknologi VLP, struktur antigen dapat dimodifikasi atau dioptimalkan secara sterik untuk meminimalkan paparan epitop yang tidak diinginkan dan memaksimalkan paparan epitop penetral utama, seperti yang terdapat pada Domain III protein E¹³.

Temuan utama dalam studi terbaru mengenai kandidat vaksin DENVLP (*Dengue Virus-Like Particle*) tetralen menunjukkan efikasi yang luar biasa pada model primata non-manusia (*Non-Human Primates/NHP*). Vaksin ini mampu menginduksi respons antibodi penetral yang tinggi terhadap keempat serotipe DENV pada 100% subjek NHP yang diimunisasi¹². Lebih lanjut, data menunjukkan bahwa antibodi yang dihasilkan memiliki durabilitas yang baik dengan kadar netralisasi yang tetap signifikan hingga satu tahun pasca-vaksinasi¹². Penemuan yang paling krusial dalam konteks keamanan adalah bahwa serum dari subjek yang divaksinasi tidak menunjukkan aktivitas ADE secara *in vitro* terhadap serotipe mana pun yang diuji¹². Hal ini menunjukkan bahwa antibodi yang dipicu oleh VLP ini sangat spesifik dan memiliki afinitas tinggi yang mencegah pembentukan kompleks imun yang memicu ADE.

Optimasi sterik menjadi pendekatan tambahan yang dievaluasi dalam desain VLP untuk meningkatkan keseimbangan respons imun terhadap keempat serotipe DENV secara simultan¹³. Masalah dominasi serotipe sering terjadi pada vaksin dengue tetravalen lainnya, dimana satu serotipe memicu respons imun yang jauh lebih kuat dibandingkan yang lain. Evaluasi preklinis terhadap VLP yang dioptimalkan secara sterik menunjukkan potensi untuk menghasilkan profil imun yang lebih seimbang, yang sangat penting untuk perlindungan menyeluruh tanpa risiko peningkatan infeksi yang dimediasi antibodi¹³. Selain itu, transfer pasif antibodi IgG yang dimurnikan dari *Non-Human Primates* (NHP) yang divaksinasi terbukti mampu melindungi mencit imunokompromis dari paparan letal virus dengue sekaligus memberikan bukti fungsional bahwa respons imun yang diinduksi oleh VLP bersifat protektif secara sistemik¹².

Kelebihan utama dari pendekatan VLP adalah profil keamanannya yang tinggi karena partikel ini sama sekali tidak mengandung genom virus, sehingga tidak ada risiko mutasi balik menjadi bentuk virulen atau replikasi yang tidak terkendali^{12,13}. Namun, terdapat keterbatasan yang perlu diperhatikan, yaitu tantangan dalam mempertahankan stabilitas struktural partikel VLP selama penyimpanan dan kompleksitas proses produksi untuk memastikan keseragaman partikel dalam skala besar¹³. Kurangnya data klinis fase lanjut pada manusia juga menjadi keterbatasan yang perlu diperhatikan, mengingat sebagian besar bukti yang mendukung efektivitas vaksin VLP hingga saat ini masih berasal dari penelitian preklinis, termasuk studi *in vitro* dan model hewan, meskipun hasil pada non-human primates (NHP) menunjukkan potensi yang sangat menjanjikan¹².

Tabel 1. Efikasi Vaksin Berbasis Virus-Like Particles (VLP)

Studi	Target Serotipe	Subjek Uji	Hasil Utama	Temuan ADE
(13)	Tetravalent (DENV1-4) sel SC (CLR-3622)	Mencit (WT C57BL/6J)	Induksi antibodi penetral dengan titer menghasilkan nilai rata-rata: DENV-1: ~966; DENV-2: ~3329; DENV-3: ~93; DENV-4: ~229	Tidak ada antibodi peningkat (enhancing) terhadap DENV2
(12)	Tetravalent (DENV1-4) sel (BHK-FcyR)	Primata non-manusia (Monyet Cynomolgus & Marmoset) serta mencit AG129	Titer NAb tetap berada di atas ambang deteksi (>10) hingga minggu ke-52 (1 tahun) setelah imunisasi pertama untuk keempat serotipe DENV (DENV1-4)	Tidak terdeteksi aktivitas ADE <i>in vitro</i> terhadap semua serotipe (1-4)

Vaksin Modifikasi Epitop

Strategi modifikasi epitop, termasuk penggunaan vaksin peptida multiepitop dan desain imunogen berbasis komputasi, mewakili pendekatan presisi dalam memerangi dengue. Prinsip dasar dari teknologi ini adalah mengidentifikasi dan hanya menyertakan epitop spesifik penginduksi respons imun protektif (sel B dan sel T) dengan mengeksklusi domain antigenik pemicu antibodi lintas-reaktif yang berkontribusi pada

patogenesis ADE¹⁴. Pendekatan ini saat ini memanfaatkan metode *in silico* atau skrining virtual untuk memprediksi interaksi antara epitop dengan molekul MHC manusia dan reseptor sel B¹⁴.

Dalam konteks ADE, fokus utama dari modifikasi epitop adalah menghindari domain yang memicu antibodi non-penetrasi. Berbeda dengan platform VLP yang mengandalkan modifikasi arsitektur sterik tiga dimensi untuk menyembunyikan *fusion loop* (FL), pendekatan modifikasi epitop secara absolut membuang sekuens asam amino yang berisiko tersebut sejak fase desain. Seperti yang dibahas dalam studi imunoinformatika terbaru, identifikasi epitop sel B dan sel T pada protein selubung (E), membran (prM), dan protein non-struktural seperti NS1, NS3, dan NS5 menjadi sangat krusial¹⁴. Protein non-struktural, khususnya NS1, menarik perhatian besar karena antibodi terhadap NS1 dapat memberikan perlindungan melalui mekanisme sitotoksitas seluler yang bergantung pada antibodi (ADCC) tanpa risiko ADE karena NS1 tidak berada pada permukaan partikel virus yang diserap oleh sel melalui jalur Fcγ¹⁴.

Temuan utama dari penelitian berbasis peptida menunjukkan bahwa penggabungan epitop sel T-*helper* universal dengan epitop sel B yang sangat terkonservasi di seluruh serotipe dapat meningkatkan imunogenisitas¹⁵. Studi yang menggunakan peptida multiepitop yang dikongjugasikan dengan nanopartikel polistiren menunjukkan peningkatan respons antibodi IgG yang signifikan dibandingkan dengan pemberian peptida tunggal¹⁵. Penggunaan nanopartikel di sini berfungsi sebagai adjuvan molekuler yang memfasilitasi pengiriman antigen ke sel penyaji antigen (APC) dan mempromosikan respons imun seluler dan humoral yang lebih kuat¹⁵.

Mekanisme mitigasi ADE pada vaksin berbasis epitop bekerja dengan cara mengeliminasi reaktivitas silang non-protektif. Vaksin dengue konvensional yang kini beredar menggunakan virus utuh dengan presentasi ribuan epitop, di mana mayoritas di antaranya memicu pembentukan antibodi non-netralisasi yang justru memfasilitasi patogenesis ADE. Studi terbaru juga menunjukkan bahwa substitusi asam amino tertentu pada epitop prM dapat menurunkan aktivitas antibodi enhancing terhadap DENV sehingga berpotensi meningkatkan keamanan desain vaksin dengue generasi baru¹⁹. Dengan hanya menyertakan epitop yang sangat spesifik dan terkonservasi seperti yang ditemukan pada domain III protein E (E-DIII), vaksin dapat menginduksi antibodi yang secara khusus memblokir perlekatan virus ke reseptor sel inang tanpa memberikan peluang bagi pembentukan kompleks imun yang memicu ADE^{14,15}.

Kelebihan utama dari pendekatan ini adalah profil keamanannya yang sangat tinggi karena tidak adanya komponen virus yang infeksius atau epitop penginduksi ADE. Selain itu, vaksin berbasis epitop relatif lebih stabil dan mudah diproduksi secara sintesis. Namun, keterbatasan utamanya adalah imunogenisitas peptida pendek yang cenderung rendah, sehingga memerlukan sistem pengiriman khusus seperti nanopartikel atau adjuvan yang kuat untuk menghasilkan proteksi yang tahan lama¹⁵. Selain itu, variasi genetik HLA pada populasi manusia yang berbeda dapat mempengaruhi efektivitas pengenalan epitop tersebut¹⁴.

Tabel 2. Ringkasan Studi Minimalisasi ADE pada Vaksin Modifikasi Epitop

Studi	Target Utama	Subjek/Model Uji	Hasil Utama	Temuan ADE
(14)	Multi-epitop (E, NS1, NS3, NS5, C) dirancang melalui eksklusi genetik prM dan filtrasi komputasional terhadap epitop berisiko pemicu ADE (Domain I/II)	In Silico: Prediksi HLA/MHC: NetMHC 4.0 (MHC I), NetMHCII 2.3v (MHC II). Analisis Lain: IEDB, Hawk Dock (Docking), AMBER18 (Dinamika Molekuler), C-ImmSim (Simulasi Imun)	Titer antibodi prediktif 1:15.000	Pemilihan epitop sel-B difokuskan pada domain III protein E untuk menghindari wilayah pemicu ADE yang umum ditemukan pada domain I dan II
(15)	Peptida Spesifik (E, NS5, NS4A) dengan optimalisasi epitop penetral utama (EDIII) dan mutasi/penghilangan sekuens fusion loop	In Silico: IEDB. In Vitro: Sel Vero (African green monkey kidney). In Vivo: Mencit betina BALB/c (usia 4–6 minggu)	Peningkatan FRNT50 & respons IFN- γ	Penggunaan nanoadjuvan PSNP meningkatkan titer antibodi ke level protektif, berpotensi mengurangi risiko ADE dibanding vaksin peptida biasa

Vaksin mRNA

Perkembangan teknologi vaksin mRNA yang dipacu oleh pandemi COVID-19 kini telah merambah pada pencegahan infeksi dengue guna menawarkan platform fleksibel dan cepat dalam mendesain vaksin yang aman dari risiko ADE. Prinsip dasar vaksin mRNA adalah pengiriman instruksi genetik dalam bentuk molekul mRNA yang dimodifikasi nukleotidanya, yang dikemas dalam nanopartikel lipid (LNP). Setelah masuk ke dalam sel inang, mRNA ini diterjemahkan menjadi protein target (seperti protein E atau prM) yang kemudian memicu respons imun humoral dan seluler yang komprehensif¹⁶.

Tantangan utama dalam penggunaan mRNA untuk dengue adalah memastikan bahwa protein yang dihasilkan oleh sel tubuh tidak memicu respons ADE. Studi terbaru telah mengeksplorasi penggunaan vaksin mRNA "E-optimized" atau "AFL" (*Anti-Fusion Loop*). Dalam strategi ini, urutan genetik yang mengodekan *fusion loop* pada protein E dimodifikasi atau dihilangkan untuk mencegah produksi antibodi yang dapat memicu ADE¹⁷. Pendekatan modifikasi antigenik tersebut juga didukung oleh penelitian yang menunjukkan bahwa perubahan residu asam amino pada epitop tertentu mampu menurunkan aktivitas enhancing antibody terhadap DENV¹⁹. Mekanisme ini secara langsung memutus rantai penyebab ADE dengan cara mematikan produksi antibodi lintas-reaktif pada sumber genetiknya.

Temuan utama menunjukkan bahwa vaksin mRNA-LNP yang mengodekan protein prM/E dari DENV-1 mampu menginduksi antibodi penetral yang kuat dan melindungi mencit dari tantangan virus dengue tanpa tanda-tanda ADE¹⁶. Keberhasilan ini kemudian dikembangkan lebih jauh menjadi kandidat tetravalent. Studi lain mengevaluasi vaksin mRNA-LNP yang menargetkan beberapa komponen virus sekaligus, seperti penggabungan Domain III protein E (E-DIII) dengan protein non-struktural NS1¹⁸. Hasilnya menunjukkan bahwa kombinasi ini tidak hanya menghasilkan antibodi penetral terhadap berbagai serotipe tetapi juga mengaktifkan sel T sitotoksik yang mampu mengeliminasi sel yang terinfeksi¹⁸.

Konsistensi efikasi platform mRNA sangat bergantung pada teknologi sistem penghantarannya sehingga dibutuhkan enkapsulasi menggunakan *Lipid Nanoparticle* (LNP), yang terbukti efektif bertindak sebagai adjuvan intrinsik untuk merangsang respons imun kuat bahkan dengan dosis antigen yang relatif rendah¹⁶. Selain itu, teknologi mRNA memungkinkan penyesuaian cepat terhadap strain virus yang bersirkulasi. Studi juga menunjukkan bahwa vaksin mRNA yang dimodifikasi untuk menghilangkan epitop FL (AFL vaccine) memiliki profil keamanan yang jauh lebih baik dalam uji ADE *in vitro* dibandingkan dengan vaksin mRNA tipe liar, sambil tetap mempertahankan potensi netralisasi yang tinggi¹⁷.

Kelebihan utama vaksin mRNA adalah kemampuannya untuk menginduksi respons sel T CD8+ yang kuat, yang sangat penting untuk pembersihan virus secara efektif dan sering kali kurang optimal pada platform vaksin protein subunit atau VLP¹⁸. Namun, keterbatasan yang ada mencakup kebutuhan akan rantai dingin (*cold chain*) untuk distribusi, serta data klinis jangka panjang pada manusia yang masih terbatas dibandingkan dengan vaksin saat ini¹⁷.

Tabel 3. Profil Immunogenisitas dan Reduksi ADE pada Vaksin Nucleoside-Modified mRNA

Studi	Target Serotipe	Antigen Utama	Hasil Utama	Temuan ADE
(18)	DENV-1 s/d 4	E-DIII + NS1	Menetralkan 4 serotipe; NS1 membantu kurangi ADE; proteksi kebocoran vaskular	Tidak ada peningkatan ADE yang signifikan secara <i>in vitro</i>
(17)	DENV-1 s/d 4	prM + E (mutasi delta-FL)	Vaksin tetravalen 100% protektif terhadap tantangan maut DENV-1, 2, dan 4	ADE hilang/berkurang drastis pada DENV 2 & 3; berkurang moderat pada DENV 4
(16)	DENV-1	prM + E (WT & delta-FL)	Antibodi penetral cukup untuk proteksi terhadap tantangan letal; ADE jauh lebih rendah dibanding infeksi alami	ADE jauh lebih rendah dibandingkan infeksi alami; imunitas sangat spesifik serotipe

Kesimpulan

Mobilitas global meningkatkan risiko penyebaran Dengue Virus (DENV) pada wisatawan internasional, terutama pada individu immunologically naïve yang rentan mengalami Antibody-Dependent Enhancement (ADE). Pengembangan vaksin dengue generasi baru seperti Virus-Like Particles (VLP), modifikasi epitop, dan nucleoside-modified mRNA menunjukkan potensi besar dalam memutus rantai patogenesis ADE melalui pendekatan biomolekuler yang lebih presisi dibandingkan vaksin konvensional. Ketiga platform tersebut mampu mengarahkan respons imun protektif sekaligus meminimalkan pembentukan antibodi non-netralisasi yang berperan dalam ADE. Di antara ketiga platform tersebut, teknologi VLP tampak sebagai salah satu kandidat vaksin yang paling menjanjikan berdasarkan bukti preklinis yang tersedia saat ini karena mampu menghasilkan respons antibodi penetral tetravalen yang seimbang, memiliki durabilitas proteksi yang baik, serta tidak menunjukkan aktivitas ADE secara *in vitro*. Namun demikian, sebagian besar bukti tersebut masih berasal dari penelitian preklinis sehingga diperlukan uji klinis fase I–III untuk memastikan efektivitas, keamanan, dan kelayakan implementasinya pada manusia, khususnya bagi wisatawan internasional.

Pendanaan

Tidak ada dukungan pendanaan yang diterima.

Konflik Kepentingan

Para penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan dalam penulisan artikel ini.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada seluruh pihak yang telah mendukung penulisan artikel ini.

Daftar Pustaka

1. Suryanditha PA, Wijaya IDGH, Budiapsari PI, Widhidewi NW. The Most Common Cause of Fever in International Travelers Visiting Kasih Ibu Hospital Denpasar for the 2019-2020 Period. *Muhammadiyah Med J.* 2023;4(2):95–101.
2. Masyeni S, Yohan B, Somia IKA, Myint KSA, Sasmono RT. Dengue infection in international travellers visiting Bali, Indonesia. *J Travel Med.* 2018;25(1):tay061.
3. Xu L, Ma Z, Li Y, Pang Z, Xiao S. Antibody dependent enhancement: Unavoidable problems in vaccine development. *Adv Immunol.* 2021;151:99–133.
4. Sridhar S, Luedtke A, Langevin E, et al. Effect of Dengue Serostatus on Dengue Vaccine Safety and Efficacy. *N Engl J Med.* 2018;379(4):327–40.
5. Liu X. Opportunities and challenges of mRNA technologies in development of dengue virus vaccine. *Front Immunol.* 2025;16:1520968.
6. Sun YF, Yeo SL, Moi ML. T-Cell-Based Universal Dengue Vaccine Design for Robust Protective Response. *Vaccines.* 2025;13(11):1118.
7. Xu L, Ma Z, Li Y, Pang Z, Xiao S. Antibody dependent enhancement: Unavoidable problems in vaccine development. *Adv Immunol.* 2021;151:99–133.
8. Goncalvez AP, Engle RE, St. Claire M, Purcell RH, Lai CJ. Monoclonal antibody-mediated enhancement of dengue virus infection in vitro and in vivo and strategies for prevention. *Proc Natl Acad Sci.* 2007;104(22):9422–7.
9. Katzelnick LC, Gresh L, Halloran ME, et al. Antibody-dependent enhancement of severe dengue disease in humans. *Science.* 2017;358(6365):929–32.
10. Green S, Rothman A. Immunopathological mechanisms in dengue and dengue hemorrhagic fever. *Curr Opin Infect Dis.* 2006;19(5):429–36.
11. Puerta-Guardo H, Glasner DR, Harris E. Dengue Virus NS1 Disrupts the Endothelial Glycocalyx, Leading to Hyperpermeability. *PLOS Pathog.* 2016;12(7):e1005738.
12. Thoresen D, Matsuda K, Urakami A, et al. A tetravalent dengue virus-like particle vaccine induces high levels of neutralizing antibodies and reduces dengue replication in non-human primates. *J Virol.* 2024;98(5):e00239-24.
13. Rothen DA, Dutta SK, Krenger PS, et al. Preclinical Evaluation of Novel Sterically Optimized VLP-Based Vaccines against All Four DENV Serotypes. *Vaccines.* 2024;12(8):874.
14. Ullah H, Ullah S, Li J, Yang F, Tan L. An In Silico Design of a Vaccine against All Serotypes of the Dengue Virus Based on Virtual Screening of B-Cell and T-Cell Epitopes. *Biology.* 2024;13(9):681.
15. Chan Y, Jazayeri SD, Ramanathan B, Poh CL. Enhancement of Tetravalent Immune Responses to Highly Conserved Epitopes of a Dengue Peptide Vaccine Conjugated to Polystyrene Nanoparticles. *Vaccines.* 2020;8(3):417.
16. Wollner CJ, Richner M, Hassert MA, Pinto AK, Brien JD, Richner JM. A Dengue Virus Serotype 1 mRNA-LNP Vaccine Elicits Protective Immune Responses. *J Virol.* 2021;95(12):e02482-20.
17. LaMontia-Hankin E, Wollner CJ, Stone ET, et al. mRNA-LNP Vaccines Encoding for Dengue Optimized prM/ENV Proteins Induce Protective Immunity without ADE. *bioRxiv.* 2025. doi:10.1101/2025.07.21.665855.
18. He L, Sun W, Yang L, Liu W, Li J. A multiple-target mRNA-LNP vaccine induces protective immunity against experimental multi-serotype DENV in mice. *Virol Sin.* 2022;37(5):746–57.

19. Cui G, Si L, Wang Y, Zhou J, Yan H, Jiang L. Antibody-dependent enhancement (ADE) of dengue virus: Identification of the key amino acid that is vital in DENV vaccine research. *J Gene Med.* 2021;23:e3297.