



**MODUL BIOINDUSTRI
(IBL 610)**

**MODUL SESI KE-9
INDUSTRI VAKSIN DAN BIOFARMASETIKA**

DISUSUN OLEH

Dr. Henny Saraswati, S.Si, M.Biomed

Universitas
Esa Unggul

UNIVERSITAS ESA UNGGUL

2020

INDUSTRI VAKSIN DAN BIOFARMASETIKA

A. Kemampuan Akhir Yang Diharapkan

Setelah mempelajari modul ini, diharapkan mahasiswa mampu :

1. Menjelaskan tentang vaksin dan biofarmasetika.
2. Menyebutkan tentang teknologi yang digunakan dalam produksi vaksin dan biofarmasetika dengan pemanfaatan mikroba.
3. Menjelaskan langkah-langkah yang dilakukan dalam pembuatan vaksin dan biofarmasetika.
4. Mengetahui komponen dalam pembuatan vaksin dan biofarmasetika.

B. Uraian dan Contoh

1. Kebutuhan akan vaksin dan biofarmasetika

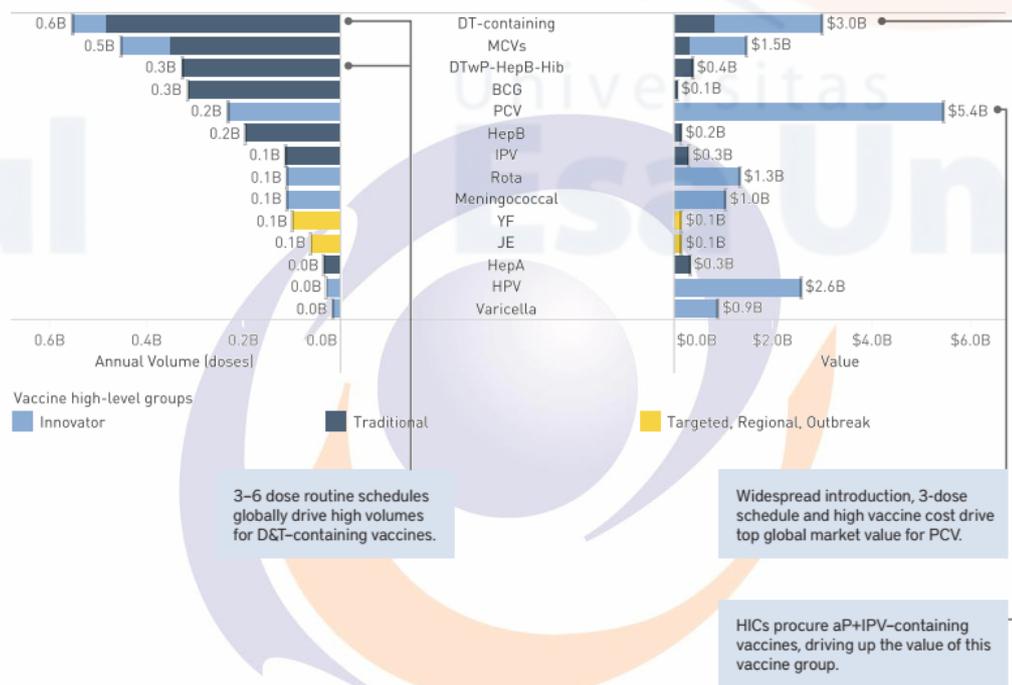
Seperti kita ketahui bersama bahwa terdapat beberapa penyakit yang saat ini beredar di masyarakat yang cukup berbahaya bagi kesehatan manusia. Penyakit ini dapat mengancam keselamatan jiwa, seperti contohnya difteri, meningitis, tetanus dan lain-lain. Proses pencegahan sangat diperlukan untuk melindungi manusia dari penyakit berbahaya ini. Metode yang digunakan dalam proses ini adalah dengan pemberian vaksin.

Vaksin adalah suatu bahan yang sengaja dimasukkan ke dalam tubuh untuk dapat merangsang respon imun bekerja. Vaksin bisa berupa agen infeksius yang dimatikan atau dilemahkan, antigen, DNA, RNA atau protein rekombinan. Hal ini pernah kita pelajari secara lebih detil pada mata kuliah Imunologi.

Menurut Organisasi Kesehatan Dunia (World Health Organization, WHO) masih terdapat 19,7 juta anak yang memerlukan vaksinasi dalam rangka melindungi mereka dari penyakit-penyakit berbahaya. Indonesia merupakan salah satu negara yang memiliki cakupan vaksinasi yang kurang, sehingga memerlukan vaksin dalam jumlah besar (WHO, 2020).

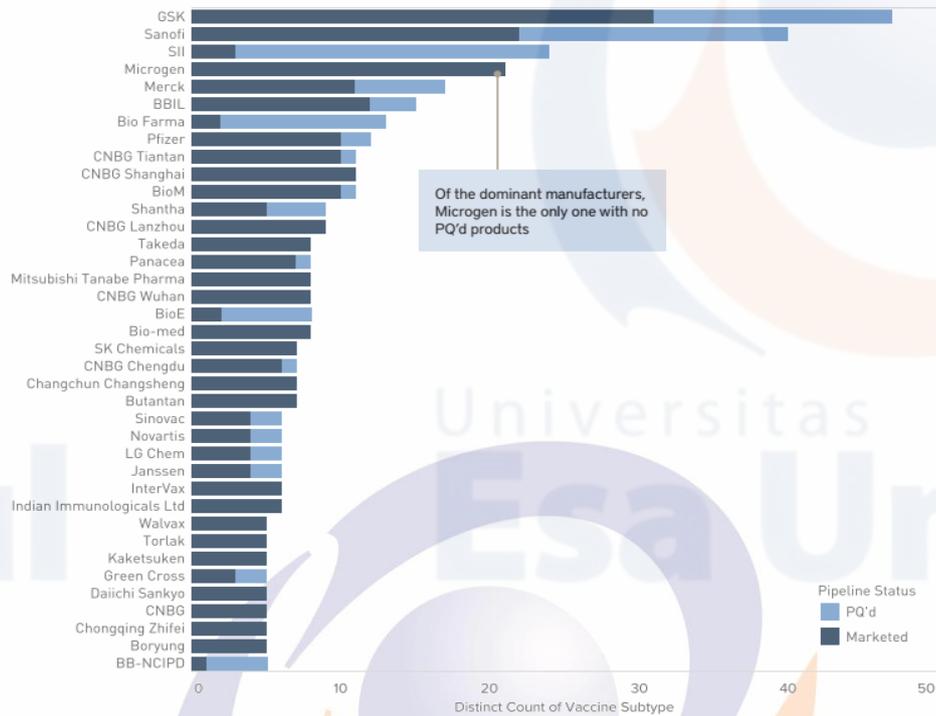
Negara-negara di dunia juga sangat memerlukan vaksin untuk melindungi warga negaranya dari penyakit berbahaya, bukan hanya kelompok anak-anak saja tetapi juga orang dewasa. Hal inilah yang menyebabkan kebutuhan

industri vaksin sangat diperlukan dalam mencukupi kebutuhan vaksin di seluruh dunia. Jumlah penduduk dunia yang bertambah serta pentingnya kecukupan cakupan vaksin sutau negara menyebabkan kebutuhan akan vaksin terus berkembang. Pada tahun 2018, WHO memperlihatkan data laporan pasar vaksin di seluruh negara (WHO, 2019). Pada laporan ini terlihat bahwa kebutuhan vaksin di seluruh dunia sangat besar hingga mencapai hampir 6 miliar dolar AS.



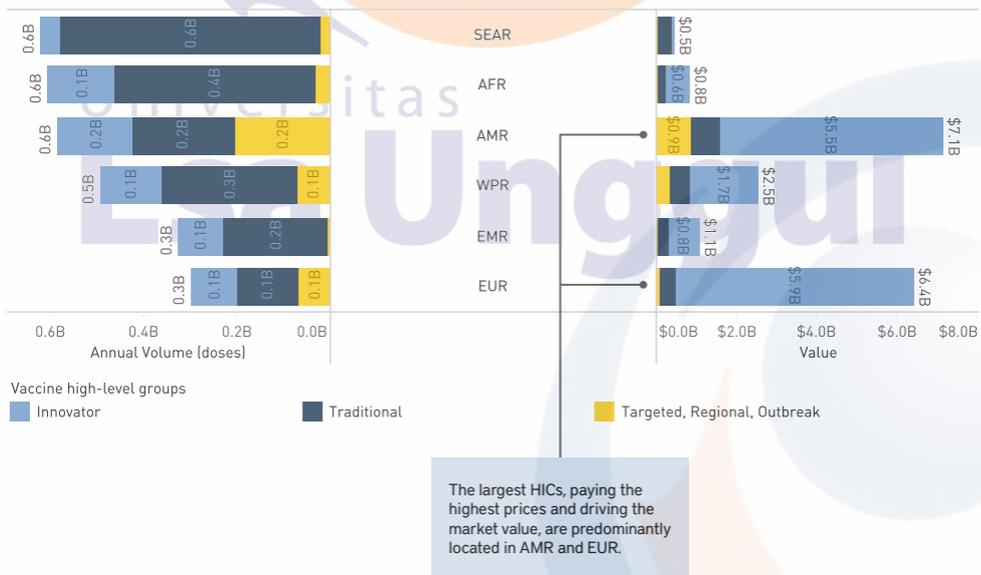
Gambar 1. Pasar vaksin di seluruh dunia berdasarkan kelompok vaksin tradisional, innovator (seperti vaksin PCV) dan targeted, regional, outbreak pada tahun 2017 (seperti vaksin Yellow fever dan Japan Encephalitis) (Sumber : WHO, 2019).

Terdapat banyak industri yang bergerak di bidang vaksin dan bertujuan untuk mencukupi kebutuhan vaksin secara lokal (untuk negaranya sendiri), maupun untuk mencukupi kebutuhan secara global. Dari kebanyakan industri ini, terdapat beberapa industri yang cukup dominan dalam produksi vaksin dunia, yaitu GSK, Sanofi, SII (Serum Institute of India) dan Merck. Indonesia sendiri memiliki Badan Usaha Milik Negara (BUMN) yang bergerak dalam industri vaksin untuk mencukupi kebutuhan vaksin dalam negeri dan luar negeri, yaitu PT Biofarma.



Note
 • This figure only lists manufacturers with five or more licensed vaccines in their portfolio

Gambar 2. Beberapa industri vaksin di seluruh dunia dengan jumlah vaksin yang diproduksi (Sumber : WHO, 2019).



Gambar 3. Kebutuhan vaksin untuk setiap wilayah negara berdasarkan volume dan nilai harganya. SEAR: South East Asia, AFR: Africa, AMR: Americas, WPR: Western Pacific, EMR: Eastern Mediterranean, EUR: Europe (Sumber:WHO, 2019).

Biofarmasetika adalah produk farmasi yang berasal dari manusia, hewan atau mikroorganisme dan dapat bermanfaat untuk terapi atau diagnosis. Terdapat beberapa macam produk biofarmasetika yang telah ada di pasaran (Tabel 1).

Tabel 1. Contoh beberapa produk biofarmasetika

Produk Biofarmasetika	Penggunaan	Produsen
Insulin	Diabetes	Eli Lilly, Novo Nordisk
Erythropoietin	Anemia	Amgen, Johnson & Johnson
Human Growth Hormone	Kelainan pertumbuhan	Genentech, Pharmacia
Interferon α	Hepatitis	Schering, Roche
Interferon β	Multiple sclerosis	Chiron, Biogen
Factor VIII	Hemofilia	Bayer
Tissue Plasminogen activator	Pembekuan darah	Genentech
Glucocerebrosidase	Gaucher's disease	Genzyme
Antibodi monoklonal	Kanker	Glaxo, Amgen, Genentech
Granulocyte Colony Stimulating Factor (G-CSF)	Pertumbuhan sel darah putih pada penderita kanker	Amgen, Sankyo

(Singh, 2014)

Produk insulin sintetik dalam industri biofarmasetika digunakan dalam perawatan penderita diabetes. Insulin ini dapat digunakan untuk menurunkan kadar gula darah. Menurut WHO, penderita diabetes di seluruh dunia telah mencapai 422 jiwa dan diperkirakan terus meningkat. Penyakit diabetes berperan dalam kejadian penyakit gagal ginjal, jantung, stroke, amputasi pada anggota gerak, kebutaan dan kematian. Pada tahun 2016 saja, terdapat sekitar 1,2 juta kematian yang diakibatkan oleh diabetes. Oleh karena dampaknya yang cukup fatal pada manusia, maka kebutuhan obat untuk perawatan penderita diabetes sangat diperlukan.



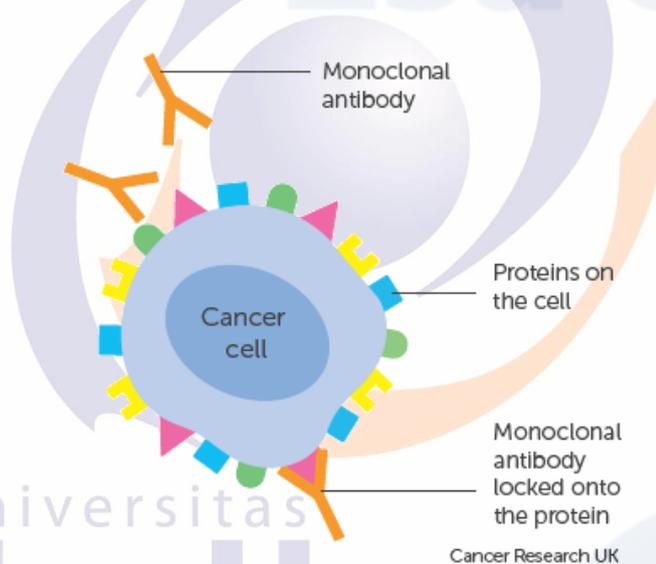
Gambar 4. Insulin sintetik yang dapat digunakan untuk perawatan penderita diabetes.

Interferon α merupakan pengobatan lini pertama pada infeksi virus Hepatitis B (HBV). Obat ini memiliki keunggulan dibandingkan terapi yang lain dapat menghasilkan perbaikan kondisi yang signifikan (Woo et al, 2017). Infeksi HBV menyerang organ hati dan dapat mengakibatkan kanker hati pada penderitanya jika tidak mendapatkan perawatan. Menurut estimasi WHO, jumlah penderita Hepatitis B di seluruh dunia pada tahun 2015 sebanyak 257 juta orang, dimana 30% nya dapat berkembang menjadi sirosis hati dan atau kanker hati. Sehingga, kebutuhan akan obat untuk terapi Hepatitis B sangat diperlukan dalam jumlah besar.



Gambar 5. Pegylated Interferon α untuk terapi penyakit Hepatitis B

Antibodi monoklonal merupakan produk biofarmasetika yang memanfaatkan komponen kekebalan tubuh untuk melawan suatu penyakit (terapi). Cara kerja antibiotik sangat spesifik untuk mengenali antigen tertentu sehingga terapi yang dihasilkannya menuju pada target yang sesuai. Pada terapi kanker, antibodi monoklonal ini digunakan karena spesifisitasnya ini. Diharapkan dengan menggunakan terapi antibodi monoklonal, maka terapi secara sepsifik menuju ke sel-sel kanker, sehingga tidak mengganggu sel-sel sehat di sekitarnya. Hal ini cukup berbeda dengan terapi kanker lainnya seperti radiasi, kemoterapi dan pembedahan yang dapat juga merusak sel-sel sehat. Hal ini dapat menyebabkan efek samping yang parah seperti pembelahan sel darah atau sel pada jaringan pencernaan yang lebih cepat (Pento, 2017).



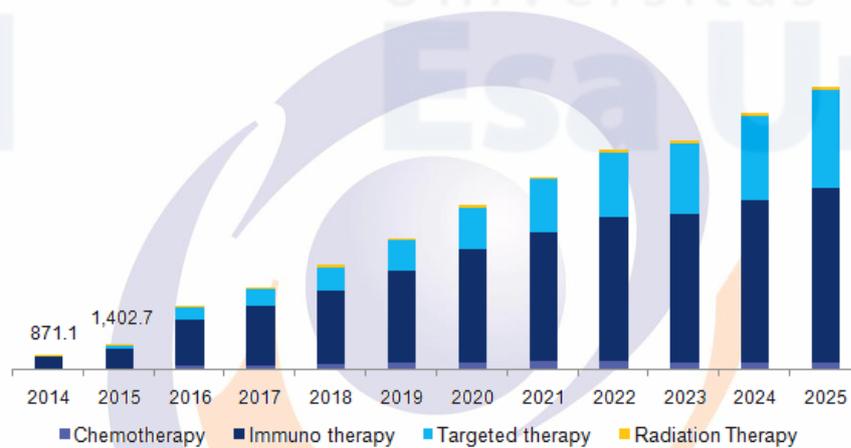
Gambar 6. Cara kerja antibodi monoklonal yang secara spesifik mengenali protein sel kanker yang berbeda dengan sel normal (sumber: www.cancerresearchuk.org).

Tabel 2. Beberapa contoh antibodi monoklonal dan kanker targetnya.

Nama	Tujuan Terapi
Alemtuzumab	Kanker sel limfosit B
Bevacizumab	Blioblastoma
Cetuximab	Kanker usus besar
Imatinib	Leukemia
Trastuzumab	Kanker payudara

(Elting et al, 2013)

Menurut WHO, kanker merupakan penyebab kematian kedua terbesar pada tahun 2018, yaitu sekitar 9,8 juta kematian. Hal ini setara dengan 1 di antara 6 kematian. Kasus kanker yang paling sering terjadi adalah kanker paru, payudara, usus besar, prostat, kanker kulit (non melanoma) dan perut. Semakin berkembangnya jumlah penduduk dunia dan perubahan gaya hidup serta adanya beberapa faktor lingkungan yang berpotensi menyebabkan kanker menjadikan antibodi monoklonal sebagai terapi kanker harus banyak tersedia untuk memenuhi kebutuhan. Contoh kebutuhan terapi antibodi monoklonal terhadap kanker diperlihatkan pada Gambar 7 yang diprediksi terus meningkat.



Gambar 7. Kebutuhan akan terapi kanker melanoma berdasarkan jenisnya dan prediksi kebutuhannya hingga 2025 (sumber: www.grandviewresearch.com).

2. Produksi vaksin dan Biofarmasetika

Produksi vaksin dan biofarmasetika merupakan industri yang cukup ketat pengontrolannya. Hal ini disebabkan karena penggunaannya yang cukup spesifik dan harus memperhatikan keamanan penggunaannya.

a. Vaksin

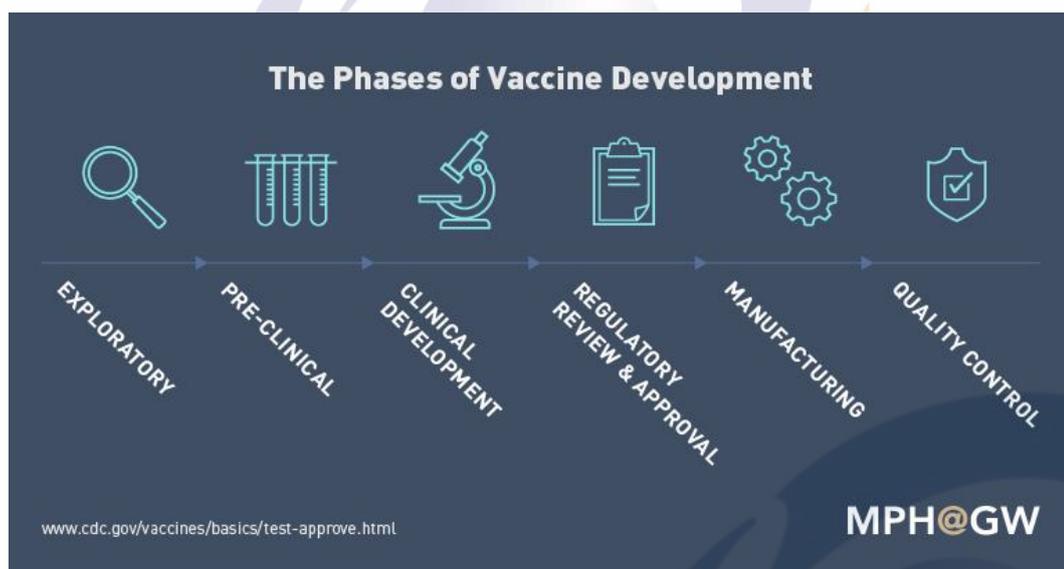
Vaksin diproduksi melalui beberapa pendekatan. Saat ini, pendekatan vaksin cukup beragam. Beberapa pendekatan itu antara lain :

- Berasal dari bakteri atau virus hidup yang dilemahkan (*live-attenuated*)
- Berasal dari bakteri atau virus mati (*Killed or Inactivated*)
- Berasal dari antigen mikroba (*subunit vaccine*)
- Menggunakan racun bakteri (*toxoid* atau *inactivated toxin*)
- Menggunakan struktur virus utuh tanpa materi genetik (*Viral-Like Particles*)

Beberapa pendekatan vaksin sedang dalam proses penelitian dan dicoba untuk dilakukan untuk proses pembuatan vaksin COVID-19, antara lain :

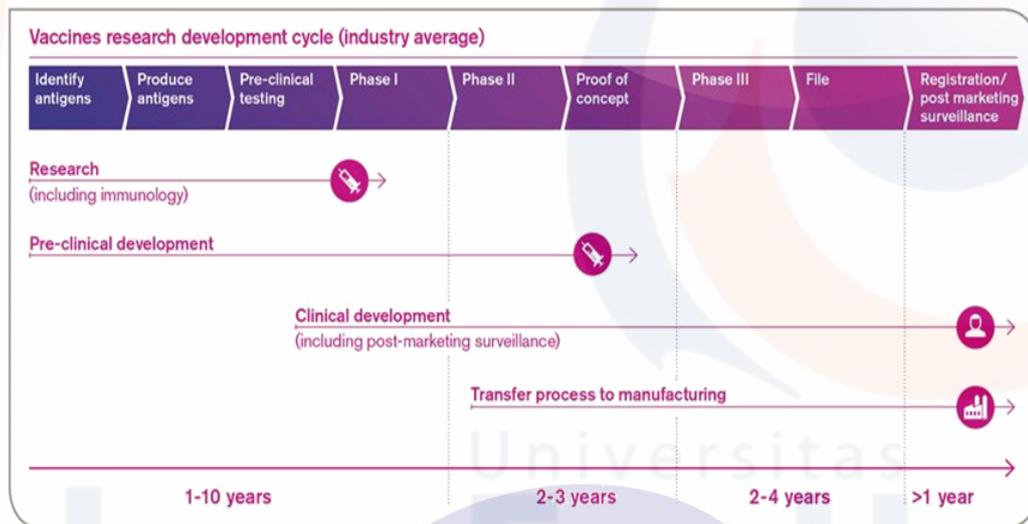
- Menggunakan vektor bakteri atau virus (*bacterial or viral vectors*).
- Menggunakan DNA bakteri atau virus (*DNA vaccine*).
- Menggunakan RNA bakteri atau virus (*RNA vaccine*).

Proses produksi vaksin, merupakan proses yang panjang dimulai dengan penelitian, menemukan kandidat yang sesuai hingga pada proses hilirnya yaitu pemasaran kepada konsumen. Proses yang panjang ini disebabkan bukan hanya karena proses penelitian yang lama, tetapi juga proses uji yang harus dilalui oleh kandidat vaksin. Uji yang diberikan bukan hanya uji mengenai kemampuannya dalam menghasilkan respon imunitas tubuh, tetapi juga uji keamanannya.



Gambar 8. Fase-fase yang harus dilalui untuk produksi vaksin.

Oleh karena fase produksi yang sangat panjang, maka secara ideal vaksin dapat diproduksi dalam waktu lebih dari 15 tahun. Pun setelah diproduksi, vaksin harus dievaluasi keamanannya secara rutin. Hal ini dilakukan untuk memastikan bahwa vaksin yang digunakan tetap dapat meningkatkan repon kekebalan tubuh dan juga sangat aman, tidak menimbulkan efek samping yang buruk, seperti menimbulkan penyakit tubuh atau bahkan kematian.



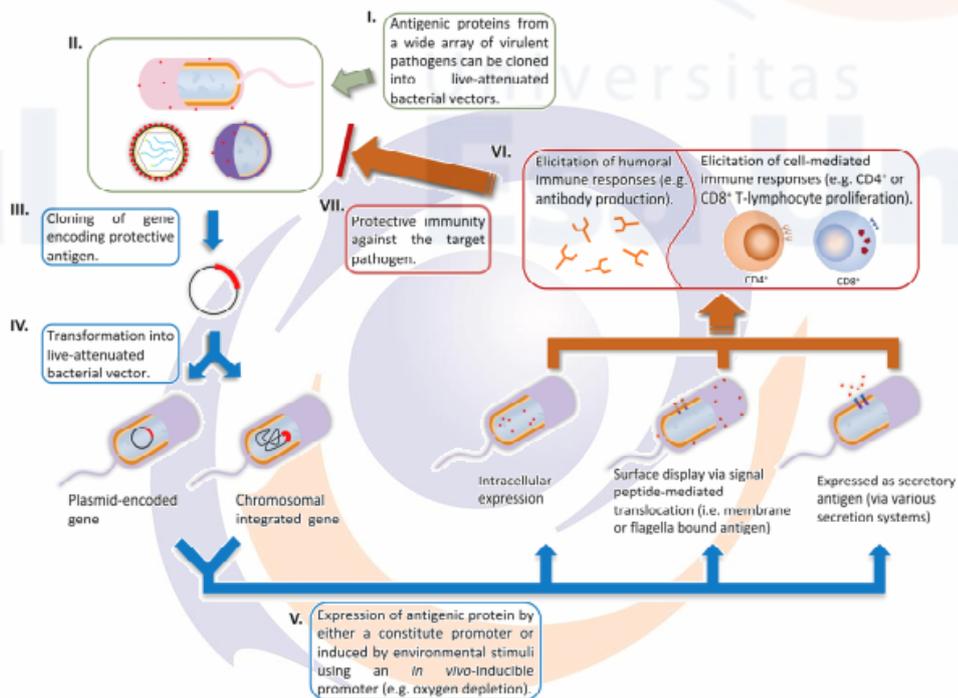
Gambar 9. Durasi waktu yang diperlukan untuk produksi vaksin (sumber: GlaxoSmithKline).

Penggunaan mikroba dalam produksi vaksin sangat diperlukan. Seperti telah disebutkan sebelumnya bahwa vaksin diperlukan untuk meningkatkan respon kekebalan tubuh individu terhadap infeksi mikroba tertentu.

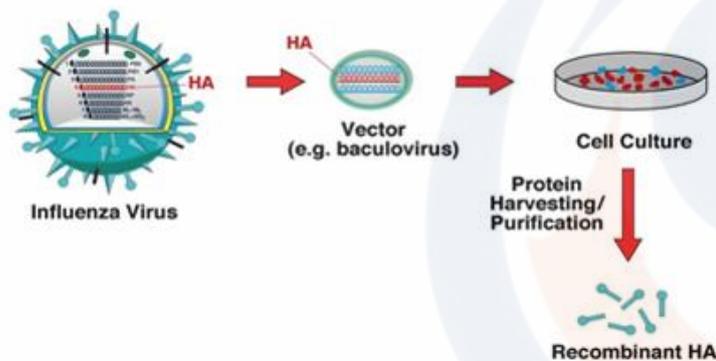
Pada vaksin dengan pendekatan *live-attenuated vaccine*, maka yang diperlukan adalah bakteri atau virus utuh yang dilemahkan atau menghilangkan faktor virulensinya. Faktor virulensi adalah hal-hal yang menyebabkan patogen dapat menimbulkan penyakit. Pelemahan patogen bisa dilakukan dengan pemanasan atau penambahan bahan kimia tertentu. Perkembangan bioteknologi modern ikut berperan dalam perkembangan pembuatan vaksin ini yaitu dengan penghilangan gen yang berperan dalam faktor virulensi mikroba, seperti contohnya pada pembuatan vaksin untuk vaksin Salmonella (Lin et al, 2015). Cara lain yang bisa digunakan adalah dengan menggunakan mikroba dilemahkan untuk membawa gen tertentu (antigen) dari mikroba lain, sehingga dapat digunakan untuk menstimulasi kekebalan tubuh (Gambar 10).

Pendekatan vaksin yang lain adalah *sub-unit vaccine*, dimana pada vaksin jenis ini digunakan sebagian protein dari mikroba (bakteri atau virus) yang dapat menimbulkan respon imun/kekebalan tubuh. Contohnya adalah vaksin influenza yang dibuat dengan menggunakan protein HA (Hemaglutinasi). Gen HA yang terdapat pada genom virus influenza diambil dan dikloning pada plasmid

Baculovirus. Setelah itu dilakukan ekspresi gen sehingga terbentuklah protein HA yang cukup banyak dan dapat digunakan dalam produksi vaksin (Gambar 11). Langkah-langkah yang digunakan ini merupakan metode biologi molekuler. Perbanyakan protein HA dapat dilaksanakan dalam waktu cepat karena proses ekspresi gennya dilakukan di mikroba (bakteri). Hal ini tentu sangat menguntungkan dalam skala industri.



Gambar 10. Penggunaan bakteri yang telah dilemahkan untuk proses *delivery gene* dalam vaksinasi (sumber: Lin et al, 2015).

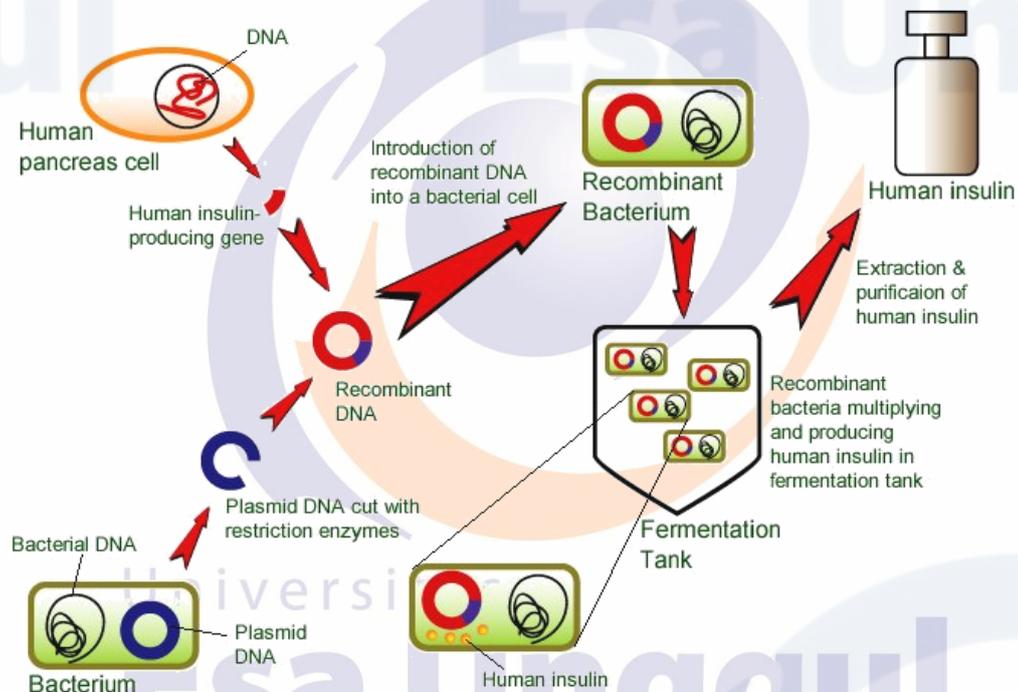


Gambar 11. Proses pembuatan vaksin influenza berbasis subunit vaccine (sumber: niaid.nih.gov)

b. Biofarmasetika

Produksi insulin sintetis telah dimulai pada akhir 1970-an. Hingga sekarang, produk biofarmasetika ini masih sangat dibutuhkan seiring dengan semakin meningkatnya jumlah penderita diabetes. Teknologi yang digunakan untuk produksi insulin sintetis adalah dengan teknik DNA rekombinan, dimana gen insulin direkombinasikan dengan plasmid vektor yang kemudian ditransformasikan ke dalam sel bakteri agar dapat diproduksi dalam jumlah banyak dan dalam waktu singkat.

Human Insulin Production

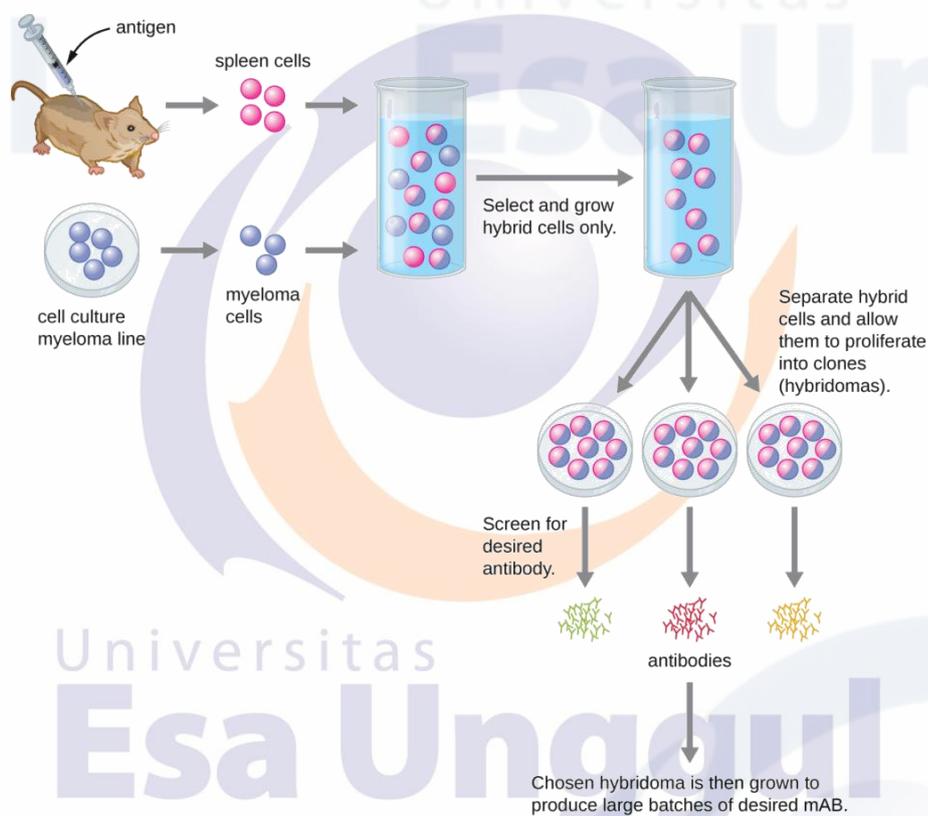


Gambar 12. Proses pembuatan insulin sintetis menggunakan teknik rekayasa genetika (sumber: <https://www.eduhk.hk/>).

Produksi antibodi monoklonal tidak menggunakan mikroba, akan tetapi merupakan salah satu produk biofarmasetika yang masih sangat dibutuhkan. Beberapa kelemahan pembuatan antibodi monoklonal yang dilakukan saat ini memicu para peneliti untuk mencari cara produksi antibodi monoklonal yang lain. Metode lain yang bisa digunakan adalah dengan penggunaan mikroba, karena memiliki kelebihan seperti mudah dan murah dalam produksinya serta dapat

dilakukan manipulasi pada mikroba (Spadiut et al, 2014). Metode lain yang bisa digunakan adalah penggunaan sel-sel tanaman untuk menghasilkan antibodi monoklonal (plantibodies) (Moussavu et al, 2015).

Proses pembuatan antibodi monoklonal dilakukan dengan cara memfusi atau menggabungkan sel-sel limfosit B limpa dari tikus yang telah disuntik dengan antigen dengan sel myeloma. Hasilnya adalah sel-sel hibridoma yang akan melalui seleksi berkelanjutan untuk menghasilkan antibodi monoklonal yang diinginkan.



Gambar 13. Proses pembentukan antibodi monoklonal (sumber: www.courses.lumenlearning.com).

Hal yang perlu diperhatikan dalam produksi antibodi monoklonal ini adalah kondisi medium kultur yang digunakan. Dikarenakan kultur medium menggunakan sel mamalia, maka nutrisi dalam medium harus diperhatikan. Kondisi kultur secara garis besar adalah sebagai berikut: suhu 37°C, pH 7,15 dan kadar O₂ terlarut sebesar 30-60%.

C. Latihan

- a. Mengapa vaksin perlu diproduksi dalam skala industri?
- b. Metode apa sajakah yang digunakan dalam produksi vaksin menggunakan mikroba?
- c. Apa yang dimaksud dengan biofarmasetika?.

D. Kunci Jawaban

- a. Karena kebutuhan akan vaksin untuk pencegahan penyakit-penyakit berbahaya yang semakin meningkat.
- b. Hampir semua pendekatan vaksin menggunakan mikroba utuh atau bagian tertentu dari mikroba, mulai mikroba yang dilemahkan hingga penggunaan material genetiknya.
- c. Adalah produk farmasi/obat-obatan yang menggunakan bagian dari makhluk hidup untuk tujuan terapi.

E. Daftar Pustaka

1. Smith, E.E. (2009). *Biotechnology*. Cambridge. Cambridge University Press.
2. Moussavou, G, K.Ko, J.H Lee, Y.K Choo. 2015. Production of Monoclonal Antibodies in Plants for Cancer Immunotherapy. *BioMed Res.Int*.
3. Spadiut, O., S. Capone, F. Krainer, A. Glieder, C. Herwig. 2014. Microbials for the Production of Monoclonal Antibodies and Antibody Fragments. *Trends Biotechnol.* 32(1): 54-60.
4. Lin, I.Y.C., T.T.H Van, P.M. Smooker. 2015. Live-Attenuated Bacterial Vectors: Tools for Vaccine and Therapeutic Agent Delivery. *Vaccines.* 3. 940-972.
5. Elting, L.S. et al. 2013. Risk of Oral and Gastrointestinal mucosal Injury among Patients Receiving Selected Targeted Agents: a Meta-analysis. *Support Care Cancer.* 21(11): 3243-54.
6. Pento, J.T. 2017. Monoclonal Antibodies for the Treatment of Cancer. *Anticancer Research.* 37: 5935-5939.

7. Woo, A.S.J., R. Kwok, T. Ahmed. 2017. Alpha-interferon treatment in Hepatitis B. *Ann Transl Med.* 5(7): 159.
8. Chen, Y.C, M.K. Yeh. 2018. Introductory Chapter: Biopharmaceutical. In *Biopharmaceuticals*. Intech Open. 3-12.
9. Carvalho, L.S., et al. 2017. Production Processes for Monoclonal Antibodies. In *Fermentation Processes*. Intech Open. 181-198.
10. World Health Organization. (2019). Global vaccine market report. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/311278>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
11. Singh, R.S. Industrial Biotechnology: An Overview. In *Advances in Industrial Biotechnology*. IK International Publishing House PVT. Ltd. India. pp 1-35.