

PENGEMBANGAN VAKSIN HIV BERBASIS TANAMAN: PENDEKATAN BIOTEKNOLOGI DALAM PRODUKSI DAN TANTANGANNYA

Laili Fitri^{1*}, Norina Shaumy Putri Rayes², Acyuta Pramesthi Asmara Sayyidina Syahputri³, Nurulfaaidzah⁴, Rifqi Rizqullah⁵

Program Studi S1 Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Mataram, Indonesia^{1,2,3,4,5}

*Corresponding Author : lalalilili698@gmail.com

ABSTRAK

Permasalahan utama dalam pengembangan vaksin HIV adalah belum tersedianya vaksin yang efektif meskipun penelitian telah berlangsung selama lebih dari tiga dekade. Tantangan utama produksi vaksin konvensional antara lain biaya tinggi, risiko kontaminasi patogen, serta keterbatasan dalam skala produksi. Oleh karena itu, pendekatan bioteknologi berbasis tanaman menjadi alternatif inovatif yang menawarkan biaya produksi lebih rendah dan keamanan yang lebih baik. Penelitian ini bertujuan untuk meninjau perkembangan vaksin HIV berbasis tanaman, keunggulan, tantangan, serta potensi aplikasinya. Metode yang digunakan adalah studi literatur deskriptif kualitatif dengan pengumpulan data dari berbagai database elektronik seperti Google Scholar, PubMed, Scopus, dan Scispace pada periode Januari hingga April 2023. Hasil penelitian menunjukkan bahwa beberapa spesies tanaman seperti *Nicotiana benthamiana*, *Nicotiana tabacum*, *Physcomitrella patens*, dan *Arabidopsis thaliana* telah berhasil direkayasa untuk mengekspresikan antigen atau antibodi HIV, seperti gp120, gp41, dan p24, melalui metode ekspresi transient, transformasi genetik kloroplas, dan rekayasa genetika. Vaksin yang dihasilkan mampu menginduksi respons imun humoral dan seluler pada hewan uji. Namun, tantangan yang dihadapi meliputi stabilitas antigen, keragaman genetik HIV, regulasi, dan penerimaan masyarakat. Vaksin HIV berbasis tanaman memiliki potensi besar sebagai solusi inovatif, namun masih memerlukan penelitian lanjutan untuk mengatasi tantangan teknis dan regulasi sebelum dapat diimplementasikan secara luas.

Kata kunci : bioteknologi, HIV, tanaman, tantangan, vaksin

ABSTRACT

The main challenge in developing an HIV vaccine lies in the absence of an effective prophylactic vaccine, despite over three decades of research. Conventional vaccine production faces significant obstacles, including high costs, risk of pathogen contamination, and limitations in production scale. Therefore, plant-based biotechnology approaches have emerged as innovative alternatives, offering lower production costs and improved safety. This review aims to examine the progress of plant-based HIV vaccine development, its advantages, challenges, and potential applications. The research method used is a descriptive qualitative literature study, with data systematically collected from electronic databases such as Google Scholar, PubMed, Scopus, and Scispace between January and April 2023. The analysis was conducted qualitatively by grouping and summarizing findings based on plant species, biotechnology methods, research outcomes, and challenges in developing plant-based HIV vaccines. The results show that several plant species, including *Nicotiana benthamiana*, *Nicotiana tabacum*, *Physcomitrella patens*, and *Arabidopsis thaliana*, have been successfully engineered to express specific HIV antigens or antibodies, such as gp120, gp41, and p24, using transient expression, chloroplast genetic transformation, and genetic engineering methods. The resulting vaccines are capable of inducing both humoral and cellular immune responses in animal models. However, challenges remain, including antigen stability, HIV genetic diversity, regulatory issues, and public acceptance. Plant-based HIV vaccines hold great promise as innovative solutions, but further research is needed to address technical and regulatory challenges before widespread implementation.

Keywords : biotechnology, HIV, plants, challenges, vaccines

PENDAHULUAN

HIV yang juga dikenal sebagai Human Immunodeficiency Virus (HIV) adalah virus yang menyebabkan penurunan kekebalan tubuh manusia dengan menyerang Limfosit. Seseorang yang memiliki HIV dalam darahnya mungkin tampak normal dan tidak memerlukan perawatan. Meskipun demikian, virus tersebut dapat ditularkan kepada orang lain melalui aktivitas seksual yang berisiko dan pertukaran peralatan suntik (Gunawan et al, 2017). Meskipun vaksin HIV masih sulit ditemukan, kemajuan besar telah dicapai selama sepuluh tahun terakhir dalam mengembangkan vaksin profilaksis yang dapat menginduksi antibodi protektif terhadap HIV (Andrabi et al., 2018). Vaksin adalah obat biologis yang meningkatkan kekebalan tubuh dengan mendorong produksi antibodi pada hewan dan manusia. Perkembangannya sangat membantu mengatasi krisis terbesar dalam sistem perawatan kesehatan akibat penyakit menular (Lebel et al., 2015).

Produksi vaksin memiliki beberapa tantangan seperti volume media kultur yang relatif besar diperlukan untuk menghasilkan biomassa dan biaya yang sangat mahal. Oleh karena itu, vaksin yang diperoleh dalam bioreaktor berbasis tanaman yang diproduksi oleh sistem ekspresi tanaman dapat menjadi pilihan yang lebih baik, tidak hanya biaya yang rendah, tetapi juga karena kontaminasi patogen yang lebih rendah (Rahimian et al, 2021). Secara global terdapat banyak orang yang terkena HIV yaitu sekitar 34 juta orang yang terinfeksi oleh HIV juga memiliki potensi untuk menginfeksi jutaan orang lainnya. Meskipun telah dilakukan berbagai upaya penelitian selama hampir 30 tahun, vaksin HIV yang bersifat protektif masih belum tersedia. Dengan demikian, menjadi penting untuk mengembangkan strategi lain untuk pencegahan penyakit, seperti mikrobisida yang secara efektif akan memblokir penularan awal virus (Lotter-Stark et al, 2012).

Bioteknologi memiliki peran penting dalam pengembangan vaksin, meningkatkan keamanan, kemajuan dan metode penyebarannya. Dengan menggunakan teknik-teknik canggih seperti rekayasa genetika dan teknologi DNA rekombinan, dapat diciptakan strategi imunisasi yang ditargetkan untuk mengatasi penyakit yang memiliki kondisi-kondisi kompleks seperti HIV. Dengan rekayasa genetika memungkinkan modifikasi patogen secara tepat untuk menciptakan kandidat vaksin yang lebih aman (Dewangan, 2024). Pada tahun 1990 pertama kali dilakukan produksi vaksin berbasis tanaman menggunakan tanaman tembakau yang ditransformasikan untuk mengekspresikan antigen protein dari *Streptococcus mutans*. Kemudian dilakukan pengembangan lagi dengan melakukan rekayasa beberapa spesies tanaman untuk mengandung sistem ekspresi yang stabil atau sementara, sehingga menghasilkan produksi protein antigenik yang terkait dengan patogen enterik dan non-enterik, virus dan bakteri, bersama dengan antigen terkait tumor (Rahimian et al, 2021).

Dengan menggunakan teknologi rekayasa genetika, semakin banyak tanaman digunakan sebagai biofaktori vaksin untuk mengekspresikan antigen dan antibodi asing. Karena mudah untuk ditanam dalam skala besar di rumah kaca atau bioreaktor, tanaman secara inheren menguntungkan dalam pembuatan vaksin. Karena biomassa tanaman dapat dikonsumsi secara langsung untuk memberikan kekebalan, vaksin yang diberikan secara oral tidak membutuhkan banyak biaya dan waktu untuk memurnikan antigen. Tanaman dapat mengekspresikan antigen kompleks sambil menghindari membawa endotoksin atau patogen manusia ke sistem sel bakteri, serangga, atau mamalia (Venkataraman et al., 2021). Untuk membuat antigen rekombinan, vaksin berbasis tanaman menggunakan sel tanaman yang direkayasa secara genetika sebagai biofaktor. Secara ideal, biomassa tanaman digunakan sebagai cara untuk memberikan vaksin secara oral (Hernández et al., 2014).

Salah satu kesulitan bagi vaksin yang diberikan secara oral adalah untuk menghindari lingkungan yang berbahaya di mana setiap produk yang diberikan secara oral terpapar. Faktor-faktor ini termasuk pH yang rendah, penghancuran antigen oleh enzim pencernaan, transportasi

antigen yang tidak efisien dari lumen usus ke jaringan limfoid yang terkait dengan usus, dan penciptaan toleransi kekebalan lokal dan sistemik. Tanaman dapat meningkatkan hasil vaksin oral dan memiliki beberapa keuntungan dibandingkan dengan metode produksi konvensional dalam hal ini. Memang, penggunaan tanaman untuk mengekspresikan molekul antigenik dapat mempertahankan imunogenisitas epitop karena berhasil menginduksi respons imun mukosa dan sistemik; kadar IgA dan IgG yang tinggi diamati, dan kadang-kadang kekebalan seluler ditimbulkan (Mathew & Thomas, 2023)

Artikel review ini bertujuan untuk meninjau kemampuan terkini dalam pengembangan vaksin HIV berbasis tanaman melalui pendekatan bioteknologi, dan mengidentifikasi kelebihan, tantangan, dan potensi dari pendekatan ini.

METODE

Metode penelitian ini merupakan studi literatur dengan desain deskriptif kualitatif, yang dilakukan pada periode Januari hingga April 2023. Data dikumpulkan secara sistematis dari berbagai database elektronik seperti Google Scholar, PubMed, Scopus, dan Scispace menggunakan kata kunci yang relevan, serta melalui penelusuran manual referensi dari artikel yang telah ditemukan. Instrumen penelitian berupa daftar kata kunci dan kriteria inklusi untuk menyeleksi artikel yang sesuai. Analisis data dilakukan secara kualitatif dengan mengelompokkan dan merangkum temuan berdasarkan jenis tanaman, metode bioteknologi, hasil penelitian, serta tantangan yang dihadapi dalam pengembangan vaksin HIV berbasis tanaman.

HASIL

Tabel 1. Hasil Penelitian Dalam Pengembangan Vaksin HIV dengan Bioteknologi Berbasis Tanaman

Tanaman	Bioteknologi	Hasil	Jurnal
<i>Nicotiana benthamiana</i>	Tanaman transgenik	Produksi antibodi spesifik terhadap antigen HIV, Aktivasi sel T, antigen gp41, p24, dan gp120	“A Plant-Derived Multi-HIV Antigen Induces Broad Immune Responses in Orally Immunized Mice”(Rubio-Infante et al., 2015)
<i>Nicotiana tabacum</i>	Transformasi genetik kloroplas tanaman	Ekspresi protein multiepitope gp41 dan gp120	“Chloroplast Expression of an HIV Envelope-Derived Multiepitope Protein: Towards a Multivalent Plant-Based Vaccine”(Rosales-Mendoza et al., 2014)
<i>Nicotiana benthamiana</i>	Ekspresi Transient	Antibodi yang diekspresikan oleh tanaman ini memiliki aktivitas yang signifikan dan mampu menetralkan virus HIV	“A plant-biotechnology approach for producing highly potent anti-HIV antibodies for antiretroviral therapy consideration”(Singh et al., 2021)
<i>Nicotiana benthamiana</i>	Rekayasa genetika	VLPs HIV-1 berbasis tanaman dari protein Gag dan gp41	“Immunological Characterization of Plant Based HIV-1 Gag/Dgp41 Virus-Like Particles”(Kessans et al., 2016)
<i>Physcomitrella patens</i>	Rekayasa genetika	Ekspresi protein chimeric multi-epitope	“An Env-derived multi-epitope HIV chimeric protein produced in the moss <i>Physcomitrella patens</i> is immunogenic in mice”(Orellana-Escobedo et al., 2015)
<i>Arabidopsis thaliana</i>	Rekayasa genetika	Antigen p24 HIV-1	“Oral Delivery of Plant-Derived HIV-1 p24 Antigen in Low Doses Shows a Superior Priming Effect in Mice Compared to High Doses”(Lindh et al., 2014)

Beragam spesies tanaman seperti *Nicotiana benthamiana*, *Nicotiana tabacum*, *Physcomitrella patens*, dan *Arabidopsis thaliana* telah berhasil direkayasa untuk mengekspresikan antigen atau antibodi spesifik HIV, seperti gp120, gp41, dan p24. Metode yang digunakan meliputi ekspresi transien, transformasi genetik kloroplas, dan rekayasa genetika, yang masing-masing memiliki keunggulan dalam menghasilkan protein rekombinan dengan potensi imunogenik yang baik. Hasil penelitian menunjukkan bahwa vaksin yang dihasilkan dari tanaman mampu menginduksi respons imun, baik berupa pembentukan antibodi spesifik maupun aktivasi sel T pada hewan uji.

PEMBAHASAN

Berdasarkan klasifikasi pemanfaatan tanaman sebagai produk vaksin untuk penanganan HIV digunakan pengembangan berdasarkan teknik bioteknologi seperti tanaman transgenik, transformasi genetik kloroplas tanaman, agroinfiltrasi, serta rekayasa genetika. Dalam pemanfaatan tanaman *Nicotiana benthamiana* menggunakan teknologi ekspresi transien, tanaman ini menghasilkan antibodi berupa CAP256-VRC26 yang berpotensi sebagai profilaksis saat terpapar virus HIV. Kemampuan tanaman ini dalam memproduksi protein tersebut telah teruji secara preklinis dengan efektivitas memproduksi antibodi HIV seperti 2G12, VRC01, dan PG9. Tikus yang diberi vaksin Multi-HIV dari tembakau memiliki kemampuan untuk menghasilkan antibodi khusus terhadap epitope V3 gp120 dan ELDKWA gp41, serta protein gp120 asli. Selain itu, ketika sel T distimulasi dengan antigen HIV, terjadi proliferasi sel T yang besar, dan ada peningkatan produksi IFN- γ pada sel T CD4⁺ dan CD8⁺, yang menunjukkan aktivasi respons imun seluler khusus. Kelompok kontrol tidak menunjukkan respons imun apa pun. Secara keseluruhan menunjukkan bahwa imunisasi oral yang menggunakan protein Multi-HIV yang berasal dari tanaman tembakau memiliki kemampuan untuk mengaktifkan sistem kekebalan tikus yang luas, baik humoral maupun seluler (Rubio-Infante et al., 2015).

Penggunaan tanaman *Nicotiana benthamiana* pada bioteknologi yang berbeda seperti tanaman transgenik dan rekayasa genetika untuk vaksin HIV memiliki kemampuan yang berbeda. Pembuatan vaksin pada tanaman *Nicotiana benthamiana* menggunakan bioteknologi tanaman transgenik dimanfaatkan dalam respon antibodi terhadap multi HIV. Tanaman ini menginduksi sel T helper spesifik melalui imunisasi secara oral. Adanya potensiasi ini menyebabkan adanya pendekatan imunisasi dengan biaya yang rendah. Sedangkan, pada tanaman yang sama dengan pengembangan vaksin yang berbeda yakni menggunakan teknologi rekayasa genetika untuk menghasilkan partikel mirip virus HIV-1 yang diproduksi oleh tanaman cles (VLP) yang terdiri dari Gag dan bentuk dekontruksi gp41 yang terdiri dari MPER, transmembran, dan domain sitoplasma (Dgp41) untuk digunakan sebagai kandidat vaksin HIV (Kessans et al., 2016).

Pada tanaman *Nicotiana tabacum* dengan teknologi transformasi genetik kloroplas tanaman menghasilkan desain multipitopik protein (Multi HIV) dengan membawa beberapa epitop penetral yakni gp120 dan gp41. Transplantasi ini membawa gen multi HIV dikembangkan dan diverifikasi dengan analisis PCR. Protein rekombinan multi HIV terlokalisasi di kloroplast dan dianalisis menggunakan western blot. Uji Western blot membuktikan bahwa protein yang dihasilkan bersifat antigenik, mampu dikenali oleh antibodi dari serum pasien HIV. Pada uji imunisasi, protein Multi-HIV yang dihasilkan dari tembakau dan diberikan secara oral pada tikus tanpa adjuvan mampu menstimulasi respons imun humoral (pembentukan antibodi). Penelitian ini membuktikan bahwa platform ekspresi kloroplas tanaman dapat digunakan untuk memproduksi kandidat vaksin HIV multiepitope dengan biaya rendah dan potensi aplikasi luas, terutama untuk negara berkembang (Rosales-Mendoza et al., 2014).

Penggunaan teknologi yang sama yakni rekayasa genetika pada tanaman *Physcomitrella patens* dan *Arabidopsis thaliana*. Rekayasa genetika pada *Physcomitrella patens* menghasilkan antigen protein berupa gp120 dan gp41. Antigen ini membawa transgen poly-HIV rekombinan sehingga menyebabkan peningkatan antibodi spesifik yang mencerminkan potensi imunogenik dari antigen HIV dari tanaman ini. Ekspresi dan akumulasi protein poly-HIV pada *Physcomitrella patens* dianalisis melalui ekstraksi protein total dari jaringan *Physcomitrella patens* dan deteksi dengan Western blot menggunakan antibodi anti-His dan serum hiperimun anti-epitop HIV. Selain itu, antigenisitas protein diuji dengan ELISA menggunakan serum hiperimun yang dihasilkan dari imunisasi tikus dengan peptida sintetik HIV. Hasil menunjukkan bahwa protein poly-HIV berhasil diproduksi dalam jaringan lumut dengan akumulasi hingga 3,7 µg per gram berat segar. Western blot dan ELISA membuktikan bahwa protein ini bersifat antigenik, karena dapat dikenali oleh antibodi spesifik terhadap epitope HIV (Orellana-Escobedo et al., 2015).

Pada tanaman *Arabidopsis thaliana* penerapan teknologi ini mengekspresikan antigen HIV-1 yakni p24 HIV-4 dalam penggunaan imunisasi oral yang menunjukkan efek induksi respon imun humoral pada IgG spesifik anti-p24 dalam serum. Pemberian antigen p24 HIV-1 dari tanaman transgenik secara oral mampu memberikan efek priming yang baik pada tikus, yang dibuktikan dengan meningkatnya kadar antibodi IgG anti-p24 setelah booster intramuskular. Dosis rendah antigen p24 yang diberikan secara oral justru menghasilkan respons priming imun yang lebih baik dibandingkan dosis tinggi. Hal ini terlihat dari titer antibodi yang lebih tinggi pada kelompok yang menerima dosis rendah setelah booster, dibandingkan kelompok dosis tinggi. Selain itu, baik *Arabidopsis* maupun wortel transgenik yang digunakan sebagai sumber antigen sama-sama mampu memicu respons imun. Penelitian ini memberikan bukti bahwa vaksin oral berbasis tanaman transgenik sangat potensial untuk memicu kekebalan sistemik terhadap HIV-1, dan penggunaan dosis rendah lebih efektif dalam strategi imunisasi oral. (Lindh et al., 2014).

Produk vaksin di Indonesia memiliki tantangan tersendiri yakni mengenai klaim sehat dan halal. Dibandingkan dengan vaksin hewani, aplikasi pemanfaatan tanaman sebagai produk vaksin lebih diprioritaskan kehalalannya. Hal ini disebabkan oleh penggunaan DNA hewan dalam produk vaksin (Fadhilah et al., 2021). Salah satu tantangan yang akan dihadapi dalam pembuatan vaksin HIV berbasis tanaman yakni stabilitas antigen yang diekspresikan dalam tanaman untuk produksi protein rekombinan dalam skala besar. Hal ini dikarenakan keragaman genetik dari virus HIV-1 dan lebih khusus lagi, tingkat variabilitas yang tinggi dalam glikoprotein selubung virus (Env) yang menjadi target antibodi penetral. Tingkat mutasi virus HIV-1 dapat mencapai sekitar 1–10 mutasi per siklus replikasi genom (Tremouillaux-Guiller et al., 2020).

Selain dari stabilitas dan skala produksi vaksin HIV berbasis tanaman, ada juga tantangan regulasi dan keberterimaan vaksin baru di masyarakat. Perlu adanya transparansi terkait proses dalam regulasi dan komunikasi yang jelas kepada masyarakat untuk membangun kepercayaan kepada masyarakat (Kennedy et al., 2020). Pemahaman biologis baru, dan perlunya mencegah kejadian buruk vaksin yang serius, sangat penting untuk meningkatkan dan mengembalikan kepercayaan masyarakat terhadap keamanan vaksin, dan untuk menciptakan pengetahuan baru yang diterapkan untuk mengembangkan vaksin baru yang aman dan efektif (Kennedy et al., 2020). Secara teknis, sistem tanaman yang dikembangkan harus dapat mengendalikan risiko lingkungan, seperti risiko varietas tanaman konvensional menerima serbuk sari dari spesies tanaman transgenik. Otoritas pengatur perlu mempertimbangkan tantangan ekspresi antigen pada tanaman. Produk protein yang diekspresikan pada jaringan tanaman tertentu akan lebih meningkatkan paparan lingkungan, dibandingkan dengan protein bebas. Tantangan regulasi dapat diatasi melalui penggunaan promotor spesifik jaringan yang mendorong ekspresi transgen. Selain itu, tanaman yang dipilih harus dapat menyediakan biomassa yang cukup

untuk memungkinkan jumlah protein antigenik yang sesuai untuk diisolasi. Masalah utama yang harus dipertimbangkan terlepas dari jenis tanaman yang digunakan, adalah transkripsi, lokalisasi intraseluler, spesifisitas jaringan, jumlah genecopies yang cukup, dan metabolisme dan perakitan protein akhir (Kwon & Daniell, 2016).

Salah satu keunggulan dari vaksin berbasis tanaman adalah kemampuan dalam memproduksi secara massal dalam waktu singkat dikarenakan tanaman dapat ditanam dan dipanen dengan mudah dalam skala lebih besar (Su et al., 2023). Dibandingkan dengan vaksin yang diproduksi secara konvensional yang memanfaatkan mikroorganisme secara inaktif atau vaksin hidup yang dilemahkan atau toksoid, vaksin dalam teknologi ini memerlukan biaya produksi yang mahal serta memerlukan percobaan beberapa kali untuk mencapai kekebalan yang optimal (Jorge & Dellagostin, 2017). Selain itu vaksin yang berasal dari tanaman memiliki beberapa keuntungan termasuk, keamanan yang tinggi karena tidak adanya patogen pada tanaman, risiko rendah, kepatuhan pasien yang baik dengan pemberian oral non-invasif, menstimulasi lapisan mukosa mulut sebagai garis pertama pertahanan kekebalan tubuh, masa simpan yang lebih lama, dan produksi skala besar yang lebih ekonomis (Rahimian et al., 2021).

Pemanfaatan tanaman sebagai produk vaksin menggunakan metode transformasi genetik tanaman telah dikembangkan semenjak 30 tahun terakhir (Lotter-Stark et al., 2012). Tanaman direkayasa secara genetik melalui transformasi nuklear yang dimediasi agrobakterium dan melalui kloroplas dengan metode biolistik. Metode ini membentuk dasar pengembangan yang diterapkan sebagai vaksin yang diproduksi pada tanaman (organisme utuh, jaringan spesifik, dan kultur sel) serta mikroalga. Pendekatan produksi vaksin berbasis tanaman berdasarkan partikel mirip virus (VLP) pada tanaman yang digunakan sebagai vaksin subunit. Strategi ini dimanfaatkan untuk memproduksi tanaman guna melawan penyakit menular pada skala industri (Monreal et al., 2022).

KESIMPULAN

Beberapa studi menunjukkan keberhasilan dalam menghasilkan antibodi spesifik dan aktivasi sel T terhadap antigen HIV menggunakan tanaman seperti *Nicotiana benthamiana* dan *Arabidopsis thaliana*. Strategi ini mengurangi biaya produksi dan risiko kontaminasi patogen dibandingkan metode konvensional. Teknologi ini memiliki potensi signifikan dalam mencegah penyebaran HIV, terutama di wilayah yang membutuhkan alternatif vaksin yang terjangkau. Namun, tantangan seperti stabilitas antigen dan variasi genetik HIV menuntut adanya pengembangan lanjutan agar vaksin dapat diterapkan dalam skala industri. Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk memperbaiki stabilitas antigen dan meningkatkan efektivitas imunisasi berbasis tanaman. Selain itu, langkah-langkah praktis seperti peningkatan fasilitas riset dan transparansi dalam proses regulasi vaksin dapat mempercepat pengembangan dan penerimaan vaksin HIV berbasis tanaman.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis berterimakasih kepada seluruh pihak yang terlibat dan berkontribusi dalam penyusunan artikel review ini, baik secara langsung maupun tidak langsung. Berkat kontribusi tersebut penulis dapat menyelesaikan artikel penelitian ini dengan baik.

DAFTAR PUSTAKA

Ajbani, S. P. (2016). HIV Vaccine Development: Current Scenario and Future Prospects. *Journal of AIDS & Clinical Research*, 7(11). <https://doi.org/10.4172/2155-6113.1000626>

- Andrabi, R., Bhiman, J. N., & Burton, D. R. (2018). *Strategies for a multi-stage neutralizing antibody-based HIV vaccine*. In *Current Opinion in Immunology* (Vol. 53, pp. 143–151). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2018.04.025>
- Behbahani, M. (2014). *Evaluation of anti-HIV-1 activity of a new iridoid glycoside isolated from Avicenna marina, in vitro*. *International Immunopharmacology*, 23(1), 262–266. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2014.09.003>
- Excler, J. L., Robb, M. L., & Kim, J. H. (2015). *Prospects for a globally effective HIV-1 vaccine*. In *Vaccine* (Vol. 33, pp. D4–D12). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.03.059>
- Grandits, M., Grünwald-Gruber, C., Gastine, S., Standing, J. F., Reljic, R., Teh, A. Y. H., & Ma, J. K. C. (2023). *Improving the efficacy of plant-made anti-HIV monoclonal antibodies for clinical use*. *Frontiers in Plant Science*, 14. <https://doi.org/10.3389/fpls.2023.1126470>
- Haynes, B. F. (2015). *New approaches to HIV vaccine development*. In *Current Opinion in Immunology* (Vol. 35, pp. 39–47). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2015.05.007>
- Haynes, B. F., Moody, M. A., Alam, M., Bonsignori, M., Verkoczy, L., Ferrari, G., Gao, F., Tomaras, G. D., Liao, H. X., & Kelsoe, G. (2014). *Progress in HIV-1 vaccine development*. In *Journal of Allergy and Clinical Immunology* (Vol. 134, Issue 1, pp. 3–10). Mosby Inc. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.04.025>
- Hernández, M., Rosas, G., Cervantes, J., Frago, G., Rosales-Mendoza, S., & Sciutto, E. (2014). *Transgenic plants: A 5-year update on oral antipathogen vaccine development*. In *Expert Review of Vaccines* (Vol. 13, Issue 12, pp. 1523–1536). Expert Reviews Ltd. <https://doi.org/10.1586/14760584.2014.953064>
- Hsu, D. C., & O'Connell, R. J. (2017). *Progress in HIV vaccine development*. In *Human Vaccines and Immunotherapeutics* (Vol. 13, Issue 5, pp. 1018–1030). Taylor and Francis Inc. <https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1276138>
- Jorge, S., & Dellagostin, O. A. (2017). *The development of veterinary vaccines: a review of traditional methods and modern biotechnology approaches*. *Biotechnology Research and Innovation*, 1(1), 6–13. <https://doi.org/10.1016/j.biori.2017.10.001>
- Kessans, S. A., Linhart, M. D., Matoba, N., & Mor, T. (2013). *Biological and biochemical characterization of HIV-1 Gag/dgp41 virus-like particles expressed in Nicotiana benthamiana*. *Plant Biotechnology Journal*, 11(6), 681–690. <https://doi.org/10.1111/pbi.12058>
- Kwon, K. C., & Daniell, H. (2016). *Oral Delivery of Protein Drugs Bioencapsulated in Plant Cells*. *Molecular Therapy*, 24(8), 1342–1350. <https://doi.org/10.1038/mt.2016.115>
- Lebel, M. ève, Chartrand, K., Leclerc, D., & Lamarre, A. (2015). *Plant viruses as nanoparticle-based vaccines and adjuvants*. In *Vaccines* (Vol. 3, Issue 3, pp. 620–637). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/vaccines3030620>
- Lindh, I., Bråve, A., Hallengård, D., Hadad, R., Kalbina, I., Strid, Å., & Andersson, S. (2014). *Oral delivery of plant-derived HIV-1 p24 antigen in low doses shows a superior priming effect in mice compared to high doses*. *Vaccine*, 32(20), 2288–2293. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.02.073>
- Liu, Y., & Chen, C. (2016). *Role of nanotechnology in HIV/AIDS vaccine development*. In *Advanced Drug Delivery Reviews* (Vol. 103, pp. 76–89). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.02.010>
- Lotter-Stark, H. C. T., Rybicki, E. P., & Chikwamba, R. K. (2012). *Plant made anti-HIV microbicides-A field of opportunity*. In *Biotechnology Advances* (Vol. 30, Issue 6, pp. 1614–1626). <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2012.06.002>
- Margolin, E., Chapman, R., Meyers, A. E., van Diepen, M. T., Ximba, P., Hermanus, T., Crowther, C., Weber, B., Morris, L., Williamson, A. L., & Rybicki, E. P. (2019). *Production and Immunogenicity of Soluble Plant-Produced HIV-1 Subtype C Envelope*

- gp140 Immunogens. *Frontiers in Plant Science*, 10. <https://doi.org/10.3389/fpls.2019.01378>
- Mathew, M., & Thomas, J. (2023). *Tobacco-Based Vaccines, Hopes, and Concerns: A Systematic Review*. In *Molecular Biotechnology* (Vol. 65, Issue 7, pp. 1023–1051). Springer. <https://doi.org/10.1007/s12033-022-00627-5>
- Monreal-Escalante, E., Ramos-Vega, A., Angulo, C., & Bañuelos-Hernández, B. (2022). *Plant-Based Vaccines: Antigen Design, Diversity, and Strategies for High Level Production*. In *Vaccines* (Vol. 10, Issue 1). MDPI. <https://doi.org/10.3390/vaccines10010100>
- Orellana-Escobedo, L., Rosales-Mendoza, S., Romero-Maldonado, A., Parsons, J., Decker, E. L., Monreal-Escalante, E., Moreno-Fierros, L., & Reski, R. (2015). *An Env-derived multi-epitope HIV chimeric protein produced in the moss Physcomitrella patens is immunogenic in mice*. *Plant Cell Reports*, 34(3), 425–433. <https://doi.org/10.1007/s00299-014-1720-6>
- Oyarzún, P., & Kobe, B. (2016). *Recombinant and epitope-based vaccines on the road to the market and implications for vaccine design and production*. *Human Vaccines and Immunotherapeutics*, 12(3), 763–767. <https://doi.org/10.1080/21645515.2015.1094595>
- Pandey, A., & Tripathi, S. (n.d.). *A review on Anti-HIV activities of compounds isolated from the medicinal plant and advantage of plant tissue culture in development of Anti-HIV 1* (Vol. 2, Issue 2).
- Rahimian, N., Miraei, H. R., Amiri, A., Ebrahimi, M. S., Nahand, J. S., Tarrahimofrad, H., Hamblin, M. R., Khan, H., & Mirzaei, H. (2021). *Plant-based vaccines and cancer therapy: Where are we now and where are we going?* In *Pharmacological Research* (Vol. 169). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105655>
- Rezaei, T., Khalili, S., Baradaran, B., Mosafar, J., Rezaei, S., Mokhtarzadeh, A., & de la Guardia, M. (2019). *Recent advances on HIV DNA vaccines development: Stepwise improvements to clinical trials*. In *Journal of Controlled Release* (Vol. 316, pp. 116–137). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2019.10.045>
- Rios, A. (2018). *Fundamental challenges to the development of a preventive HIV vaccine*. In *Current Opinion in Virology* (Vol. 29, pp. 26–32). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2018.02.004>
- Rosales-Mendoza, S., Rubio-Infante, N., Govea-Alonso, D. O., & Moreno-Fierros, L. (2012). *Current status and perspectives of plant-based candidate vaccines against the human immunodeficiency virus (HIV)*. In *Plant Cell Reports* (Vol. 31, Issue 3, pp. 495–511). <https://doi.org/10.1007/s00299-011-1194-8>
- Rosales-Mendoza, S., Rubio-Infante, N., Monreal-Escalante, E., Govea-Alonso, D. O., García-Hernández, A. L., Salazar-González, J. A., González-Ortega, O., Paz-Maldonado, L. M. T., & Moreno-Fierros, L. (2014). *Chloroplast expression of an HIV envelop-derived multiepitope protein: Towards a multivalent plant-based vaccine*. *Plant Cell, Tissue and Organ Culture*, 116(1), 111–123. <https://doi.org/10.1007/s11240-013-0387-y>
- Rubio-Infante, N., Govea-Alonso, D. O., Romero-Maldonado, A., García-Hernández, A. L., Ilhuicatz-Alvarado, D., Salazar-González, J. A., Korban, S. S., Rosales-Mendoza, S., & Moreno-Fierros, L. (2015). *A Plant-Derived Multi-HIV Antigen Induces Broad Immune Responses in Orally Immunized Mice*. *Molecular Biotechnology*, 57(7), 662–674. <https://doi.org/10.1007/s12033-015-9856-3>
- Salehi, B., Anil Kumar, N. V., Şener, B., Sharifi-Rad, M., Kılıç, M., Mahady, G. B., Vlaisavljevic, S., Iriti, M., Kobarfard, F., Setzer, W. N., Ayatollahi, S. A., Ata, A., & Sharifi-Rad, J. (2018). *Medicinal plants used in the treatment of human immunodeficiency virus*. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 19, Issue 5). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms19051459>

- Sharma, B., Singh, S., & Goel, M. (2022). *Evaluation of phytochemicals from Indian traditional medicinal plants as antihiv-1 Drugs*. *Journal of Human Virology & Retrovirology*, 9(3), 84–87. <https://doi.org/10.15406/jhvr.2022.09.00254>
- Singh, A. A., Pillay, P., Kwezi, L., & Tsekoa, T. L. (2021). *A plant-biotechnology approach for producing highly potent anti-HIV antibodies for antiretroviral therapy consideration*. *Journal of Genetic Engineering and Biotechnology*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s43141-021-00279-z>
- Su, H., van Eerde, A., Rimstad, E., Bock, R., Branza-Nichita, N., Yakovlev, I. A., & Clarke, J. L. (2023). *Plant-made vaccines against viral diseases in humans and farm animals*. In *Frontiers in Plant Science* (Vol. 14). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fpls.2023.1170815>
- Takeyama, N., Kiyono, H., & Yuki, Y. (2015). *Plant-based vaccines for animals and humans: recent advances in technology and clinical trials*. *Therapeutic Advances in Vaccines*, 3(5–6), 139–154. <https://doi.org/10.1177/2051013615613272>
- Tremouillaux-Guiller, J., Moustafa, K., Hefferon, K., Gaobotse, G., & Makhzoum, A. (2020). *Plant-made HIV vaccines and potential candidates*. In *Current Opinion in Biotechnology* (Vol. 61, pp. 209–216). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2020.01.004>
- Venkataraman, S., Hefferon, K., Makhzoum, A., & Abouhaidar, M. (2021). *Combating human viral diseases: Will plant-based vaccines be the answer?* In *Vaccines* (Vol. 9, Issue 7). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/vaccines9070761>