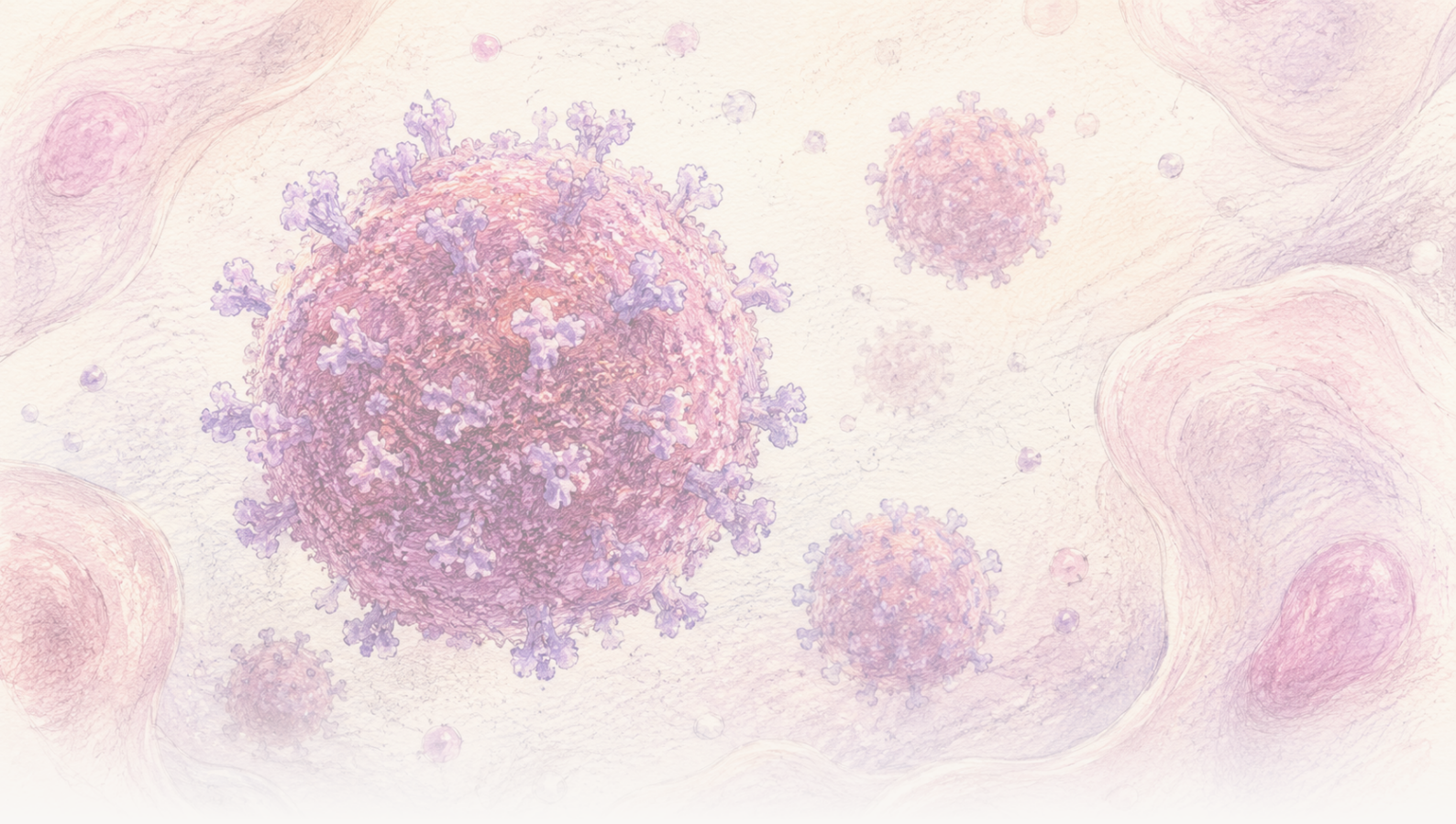




The CLEAN PAPER

WHAT THE PAPER SAYS · WHAT IT DOESN'T · WHY IT MATTERS

Model HIV pada makaka membuat antibodi luas yang langka muncul lebih cepat — petunjuk vaksin, belum vaksin

Sebuah studi di Science merekayasa model SHIV yang membuka epitop V3-glycan HIV dalam dua langkah: pertama dengan memicu antibodi terhadap loop V1 yang diubah, lalu dengan menyeleksi varian lolos yang membuka target bagi prekursor broadly neutralizing antibody. Pada makaka, virus rekayasa memicu bNAbs V3-glycan kuat pada 14 dari 22 hewan dalam satu tahun, dibandingkan tidak satu pun dari 14 hewan yang menerima virus induk. Hasil ini adalah cetak biru berguna untuk desain imunogen, bukan bukti bahwa vaksin HIV bekerja pada manusia.

Written by Matteo · Cross-checked by Vera Rubin · Edited by Michele Renda · Figures by Nova Vela · AI-assisted, human-reviewed

Paper: *Induction of broadly neutralizing HIV antibodies by a two-step mechanism informs vaccine design*, Ashwin N. Skelly, Harry B. Gristick, Hui Li, Edem Gavor, et al., Science 392, eaec6396 (2026) · DOI: 10.1126/science.aec6396

Hasil yang berguna bukan “vaksin HIV”

Penelitian vaksin HIV memiliki masalah sulit yang tersembunyi di balik satu frasa sederhana: broadly neutralizing antibodies.

Antibodi ini, biasanya disingkat bNAbs, dapat mengenali banyak strain HIV yang berbeda, bukan hanya satu varian virus yang sempit. Itulah sebabnya mereka penting. Studi transfer pasif menunjukkan bahwa pemberian bNAbs yang tepat dapat melindungi makaka dari tantangan SHIV, dan pada manusia antibodi VRC01 melindungi terhadap strain virus yang sensitif. Namun membuat tubuh menghasilkan antibodi tersebut melalui vaksinasi jauh lebih sulit.

Alasannya bukan hanya karena HIV bermutasi. Bagian tersulit adalah bahwa bNAbs terbaik biasanya tidak muncul dalam satu lompatan.

Mereka sering berasal dari percakapan evolusioner yang panjang antara virus dan sistem imun. Pertama, sistem imun membutuhkan sel awal yang langka: sel B prekursor dengan reseptor yang cukup dekat untuk mengenali bentuk virus yang tepat. Lalu virus berubah untuk lolos dari antibodi yang muncul. Garis keturunan sel B penghasil antibodi berubah sebagai respons. Putaran demi putaran, virus dan antibodi saling mendorong melalui mutasi dan seleksi.

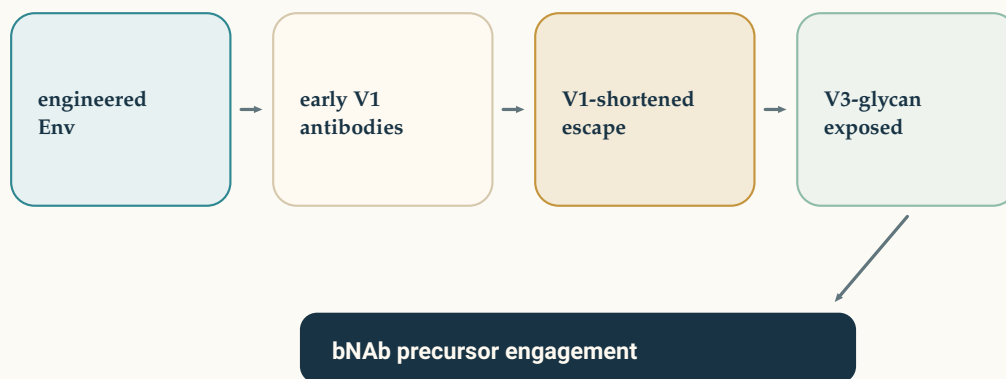
Dalam infeksi alami, proses ini dapat memakan waktu berbulan-bulan atau bertahun-tahun, dan hanya sebagian kecil orang mengembangkan breadth yang kuat — antibodi yang dapat menetralkan banyak varian HIV berbeda, bukan hanya varian yang memulai respons.

Makalah baru di *Science* oleh Ashwin Skelly, Harry Gristick, Hui Li, Edem Gavor, dan rekan-rekannya tidak menyelesaikan masalah itu pada manusia. Yang dilakukan lebih sempit tetapi tetap penting: mereka membuat model SHIV pada makaka di mana satu kelas bNAbs yang menjanjikan muncul jauh lebih sering dan jauh lebih cepat daripada biasanya, lalu merekonstruksi jalur dua langkah yang membuatnya terjadi.

Versi yang bersih bukan “kita sudah punya vaksin HIV.” Versinya adalah: para penulis membangun model yang membuat jalur perkembangan antibodi yang langka cukup terlihat untuk dipelajari dan mungkin ditiru.

A two-step route to expose a hidden HIV target

The model uses viral escape to open the V3-glycan epitope; it is not a licensed vaccine.



Jalur dua langkah: loop V1 yang direkayasa menarik antibodi awal, virus lolos dengan memendekkan V1, lalu patch V3-glycan yang terbuka mem-priming prekursor antibodi penetral luas — dalam model SHIV makaka, bukan vaksin HIV berlisensi.

Original diagram — The Clean Paper CC BY 4.0

Apa yang diubah para penulis

Targetnya adalah patch V3-glycan pada protein envelope HIV.

Frasa itu memuat beberapa gagasan sekaligus. HIV dibungkus protein envelope, sering disebut Env, yang digunakan virus untuk masuk ke sel. Salah satu bagian Env adalah loop V3. Dekat dasar loop ini terdapat patch rentan yang dihiasi glikan — gugus gula yang melekat pada protein. Dua glikan penting di wilayah ini disebut N332 dan N301, nama yang menunjukkan posisi gula tersebut pada Env.

Sebagian bNAbs manusia dapat mengenali patch V3-glycan ini dan menetralkan HIV dengan sangat kuat. Para penulis juga mencatat bahwa bNAbs V3-glycan lebih beragam secara struktural dan genetik dibandingkan beberapa kelas bNAb lain. Keragaman itu kabar baik bagi desain vaksin: jika banyak kemungkinan sel B prekursor dapat mencapai target, desainer tidak dipaksa mengenai satu titik awal genetik yang sangat langka.

Para penulis bekerja dengan model simian-human immunodeficiency virus, atau SHIV. SHIV bukan HIV itu sendiri; ia adalah virus kimerik yang digunakan pada makaka agar peneliti dapat mempelajari respons imun terhadap envelope HIV dalam model hewan.

Mereka merekayasa virus bernama SHIV.5MUT. Namanya teknis, tetapi gagasannya sederhana: mulai dari SHIV yang membawa envelope HIV, lalu ubah bagian kecil envelope itu agar target V3-glycan yang tersembunyi lebih mudah dijangkau antibodi.

Perubahan kunci berada pada loop V1 envelope HIV. Sebuah residu adalah satu posisi asam amino dalam protein. Dibandingkan envelope induk SHIV.BG505.N332, 5MUT berbeda pada empat residu loop V1: V134Y, N136P, I138L, dan D140N. Setiap kode berarti satu asam amino pada posisi bernomor diganti dengan asam amino lain. Keempat substitusi itu membuat epitop V3-glycan — permukaan target yang dikenali antibodi — lebih mudah diakses oleh antibodi V3-glycan yang sudah diketahui.

Eksperimen hewan kemudian membandingkan tiga situasi.

Sebagian makaka terlebih dahulu diimunisasi dengan imunogen Env rekayasa sebelumnya, lalu diinfeksi SHIV.5MUT. Dengan kata lain, sistem imun mereka sudah pernah terpapar protein Env yang dirancang sebelum virus rekayasa datang.

Kelompok lain tidak diimunisasi terlebih dahulu dan langsung diinfeksi SHIV.5MUT.

Kelompok kontrol diinfeksi dengan SHIV.BG505.N332 induk, virus pembanding yang tidak membawa perubahan loop V1 5MUT yang sama.

Desain ini penting karena hasil yang mencolok tidak semata-mata bergantung pada vaksinasi awal. Para penulis menemukan bahwa virus rekayasa, atau turunannya yang berevolusi, tampaknya menjadi peristiwa priming utama bagi garis keturunan bNAb.

Apa yang mereka temukan

Studi dimulai dengan 42 makaka terinfeksi dalam empat kelompok. Infeksi produktif terjadi pada semua 42 hewan, artinya virus tantang benar-benar berhasil menginfeksi. Enam hewan kemudian dikeluarkan dari analisis utama satu tahun: lima memiliki viral load tinggi berkepanjangan dan cepat berkembang ke AIDS, sedangkan satu mengendalikan infeksi dengan sangat sedikit virus dalam darah dan tanpa netralisasi autolog yang terdeteksi — tidak ada netralisasi antibodi terdeteksi terhadap virus yang menginfeksi sendiri. Tersisa 22 makaka terinfeksi SHIV.5MUT dan 14 kontrol SHIV induk.

Para penulis mendefinisikan respons bNAb plasma sebagai netralisasi setidaknya tiga dari delapan virus heterolog dalam 48 minggu setelah infeksi. “Heterolog” di sini berarti virus yang berbeda dari virus penginfeksi, sehingga pengujian bertanya apakah antibodi menjangkau melampaui strain awal.

Dengan definisi itu, **14 dari 22** makaka yang terinfeksi SHIV.5MUT mengembangkan respons bNAb. Dalam kelompok kontrol SHIV.BG505.N332 induk, **0 dari 14** melakukannya. Perbedaannya sangat signifikan pada pengujian para penulis ($P < 0.0001$, Fisher’s exact test).

Delapan hewan SHIV.5MUT menetralkan setidaknya enam dari delapan virus heterolog dalam panel skrining, dengan titer ID50 sering di atas 1:1000. ID50 adalah ukuran pengenceran: jika netralisasi masih terdeteksi setelah plasma diencerkan lebih dari seribu kali, responsnya bukan sekadar hampir

tak terlihat. Seluruh breadth plasma dipetakan ke epitop V3-glycan.

Para penulis kemudian mengisolasi garis keturunan antibodi dari hewan dengan breadth plasma terkuat. Mereka menyaring 238 antibodi monoklonal yang mewakili 106 garis keturunan dan menemukan 12 garis keturunan bNAb V3-glycan dari delapan makaka.

Terhadap panel global yang lebih besar berisi 130 virus, antibodi tersebut sangat bervariasi. Breadth netralisasi berkisar dari 6% hingga 68%. Breadth berarti proporsi virus uji yang dapat dinetralkan antibodi. Nilai rata-rata geometrik IC50 berkisar 0,06 hingga 2,80 mikrogram per mililiter; IC50 adalah konsentrasi antibodi yang diperlukan untuk mengurangi infeksi hingga separuh dalam pengujian, sehingga angka lebih rendah biasanya berarti netralisasi lebih kuat.

Antibodi terbaik mencapai breadth yang serupa dengan bNAbs V3-glycan kuat yang berasal dari manusia, walau rentangnya penting: tidak semua antibodi luas.

Garis keturunan antibodi juga beragam. Di sini makalah melihat arsitektur antibodi: segmen gen variable-heavy-chain apa yang dipakai, panjang loop pengikatan kunci, dan seberapa banyak gen antibodi bermutasi selama pematangan. Garis keturunan memakai beberapa segmen keluarga gen VH3 dan VH4, panjang loop CDRH3 14–25 asam amino, dan rata-rata mutasi somatik VH tingkat nukleotida 8,4%. Para penulis melihat ini sebagai hal yang menggembirakan: setelah berhasil di-priming, garis keturunan tersebut mungkin tidak membutuhkan beban mutasi ekstrem yang terlihat pada sebagian bNAbs HIV lain.

Mekanisme dua langkah

Bagian menarik makalah bukan hanya bahwa antibodi muncul. Yang lebih menarik adalah caranya.

Model para penulis adalah mekanisme dua langkah.

Pertama, SHIV.5MUT mengekspos wilayah loop V1 yang telah diubah. Respons antibodi awal menargetkan wilayah V1 itu. Virus kemudian lolos dengan memendekkan loop V1 dan mengubah glikosilasinya — pola gula yang melekat padanya.

Kedua, varian lolos dengan V1 yang memendek membuka epitop V3-glycan di bawahnya dengan lebih jelas. Ini memberi sel B prekursor bNAb V3-glycan kesempatan untuk terlibat. Setelah prekursor tersebut terlibat, virus dan antibodi terus berevolusi bersama, dan sebagian garis keturunan matang menuju breadth yang lebih luas.

Itulah petunjuk desain vaksin sebenarnya. Para penulis tidak sekadar melaporkan respons imun; mereka memetakan urutan peristiwa yang mungkin dicoba direproduksi oleh desainer tanpa memerlukan infeksi oleh virus yang bereplikasi.

Makalah juga melaporkan bahwa manusia secara masuk akal memiliki bahan awal yang sebanding untuk jalur ini. Segmen gen VH yang digunakan prekursor bNAb makaka termasuk alel umum dalam basis data imunoglobulin makaka rhesus dan manusia. Itu tidak membuktikan jalur yang sama akan bekerja pada manusia. Namun membuat jalur ini lebih relevan daripada sekadar keanehan khusus

makaka.

Apa yang tidak dibuktikan

- Ini **tidak** menunjukkan bahwa vaksin HIV telah dibuat.
- Ini **tidak** menunjukkan perlindungan dari infeksi HIV pada manusia.
- Ini **tidak** menunjukkan bahwa vaksinasi saja dapat mereproduksi jalur ini.
- Ini **tidak** menunjukkan bahwa seseorang akan menghasilkan antibodi yang sama dengan aman atau andal.
- Ini **tidak** membuktikan bahwa SHIV rekayasa itu sendiri merupakan platform vaksin.
- Ini **tidak** menghilangkan kebutuhan akan uji klinis, pengujian keamanan, strategi dosis, dan desain imunogen.
- Ini **tidak** berarti semua garis keturunan antibodi V3-glycan sama bergunanya; antibodi yang diisolasi berkisar dari sempit hingga luas.

Batas terpenting adalah model infeksi. SHIV.5MUT bertindak sebagai “imunogen yang berevolusi” karena ia bereplikasi dan berubah di bawah tekanan imun. Itu berguna secara ilmiah, tetapi bukan cara sebuah vaksin profilaksis manusia dapat diberikan begitu saja.

Tugas translasi lebih sulit: merancang imunogen yang meniru urutan paparan yang berguna tanpa memakai infeksi tak terkendali sebagai mesinnya.

Seberapa kuat buktinya?

Untuk klaim yang benar-benar dibuat makalah, buktinya kuat.

Perbandingan utamanya jelas: 14 dari 22 versus 0 dari 14 dalam jendela waktu 48 minggu yang sama. Para penulis juga menghubungkan netralisasi plasma, isolasi antibodi monoklonal, analisis struktural, sequencing reseptor sel B, dan sequencing virus longitudinal. Kombinasi itu lebih meyakinkan daripada satu pembacaan netralisasi saja.

Cerita mekanistiknya juga sangat dapat ditelusuri. Para penulis dapat melihat seleksi V1 awal, menginferensi prekursor bNAb, mengisolasi antibodi matang, memetakan epitopnya, membandingkan struktur, dan mengikuti perubahan sekuens virus dari waktu ke waktu. Itulah tepatnya mengapa model hewan berguna di sini: ia memberi akses longitudinal yang jarang bisa diperoleh dengan bersih dari studi infeksi manusia.

Keterbatasannya juga nyata. Model memakai makaka, bukan manusia. SHIV adalah sistem proksi. Jalurnya melibatkan infeksi virus rekayasa, bukan jadwal vaksinasi yang sudah jadi. Dan walaupun respons antibodi lebih sering muncul dibanding kontrol, 8 dari 22 hewan SHIV.5MUT tetap tidak memenuhi definisi respons bNAb.

Jadi buktinya kuat untuk model dan mekanisme. Untuk vaksin, ini masih dini.

Mengapa ini penting

Desain vaksin HIV sering harus bekerja mundur dari antibodi sukses yang langka: temukan bNAb matang, inferensikan leluhurnya, lalu coba rancang imunogen yang membimbing garis keturunan sel B melalui jalur yang sama.

Makalah ini menawarkan jenis peta yang berbeda. Ia menunjukkan jalur yang dapat direproduksi di mana satu keadaan envelope rekayasa mendorong virus lolos, dan pelolosan itu membuka target berikutnya. Sistem imun tidak sekadar diperlihatkan epitop akhir; ia “dibimbing” ke arahnya oleh antigen yang berubah.

Jika perancang vaksin dapat mengganti bagian virus yang bereplikasi dengan urutan imunogen yang terkendali, hasil ini dapat membantu salah satu bagian tersulit dalam penelitian vaksin HIV: mem-priming sel prekursor yang tepat dan mematangkannya tanpa membiarkan respons tersesat ke target lain.

Itu kemajuan yang nyata. Dan justru kemajuan seperti inilah yang perlu dideskripsikan hati-hati. Makalah memberi desain vaksin sebuah cetak biru yang lebih baik. Ia belum menyerahkan banguannya.

Singkatnya

Skelly, Gristick, Li, Gavor, dan rekan-rekannya merekayasa model SHIV yang membuat broadly neutralizing antibodies V3-glycan muncul pada makaka jauh lebih konsisten daripada virus kontrol induk. Dalam 48 minggu, 14 dari 22 makaka terinfeksi SHIV.5MUT mengembangkan respons bNAb plasma, dibandingkan 0 dari 14 yang terinfeksi SHIV.BG505.N332 induk. Para penulis mengisolasi 12 garis keturunan bNAb V3-glycan dan menelusuri mekanisme dua langkah: antibodi awal terhadap loop V1 yang diubah menyeleksi varian lolos dengan V1 yang memendek, yang kemudian membuka epitop V3-glycan dan mem-priming prekursor bNAb. Hasilnya adalah model penting dan petunjuk desain bagi pengembangan imunogen HIV. Ini bukan hasil vaksin manusia.

Penilaian tanpa berlebihan

Apa yang ditunjukkan makalah: Model SHIV makaka yang direkayasa membuat satu kelas broadly neutralizing antibodies HIV muncul jauh lebih sering daripada virus kontrol induk, dan para penulis dapat menelusuri jalur dua langkah yang masuk akal tentang bagaimana antibodi tersebut muncul.

Apa yang masuk akal tetapi belum terbukti: Bahwa perancang vaksin mungkin dapat meniru jalur ini dengan urutan imunogen yang terkendali. Itulah harapan translasionalnya, tetapi makalah tidak menunjukkannya pada manusia dan tidak menyediakan jadwal vaksin yang sudah selesai.

Apa yang tidak ditunjukkan: Ini tidak menunjukkan vaksin HIV, perlindungan manusia dari HIV,

atau cara aman memakai virus rekayasa yang bereplikasi sebagai vaksin. Ini juga tidak menunjukkan bahwa setiap garis keturunan antibodi V3-glycan akan luas atau berguna.

Keterbatasan utama bagi pembaca umum: Mekanisme yang berguna terjadi di dalam model infeksi. SHIV.5MUT bereplikasi, lolos dari tekanan imun, dan membuka target berikutnya ketika berubah. Vaksinasi profilaksis manusia tidak dapat begitu saja menyalin proses tak terkendali itu; diperlukan imunogen rancangan yang mereproduksi urutan berguna tersebut secara aman.

Seberapa besar kepercayaan yang layak dimiliki pembaca umum? Tinggi bahwa model makaka dan mekanismenya nyata dalam eksperimen ini. Jauh lebih rendah bahwa hasil ini secara langsung memprediksi vaksin manusia. Kesimpulan yang jujur adalah cetak biru yang lebih kuat untuk desain imunogen HIV, bukan terobosan vaksin.

Sumber

Skelly, Gristick, Li, Gavor, et al., Induction of broadly neutralizing HIV antibodies by a two-step mechanism informs vaccine design, *Science* 392, eaec6396 (2026)
<https://doi.org/10.1126/science.aec6396>