
STI Brief

■ 제3호 | 뎅기열 백신과 치료제의 최신 동향

I 배경 및 필요성 1

II 덴기열의 유행과 글로벌 대응 동향 4

- 1. 덴기열의 글로벌 발생 현황과 확산 추세 4
- 2. 덴기열 확산의 복합 요인과 유행 양상 7
- 3. 덴기열의 질병부담 현황과 지역·계층별 불균형 9
- 4. 기후 변화에 따른 국내 덴기열 전파 위험과 토착화 가능성 10
- 5. WHO의 덴기열 퇴치 전략 11

III 항체 의존성 증강 기전(ADE)과 덴기열 백신 전략 13

- 1. 항체 의존성 증강 기전(ADE)의 분자적 메커니즘 13
- 2. 항체 의존성 증강 기전(ADE)과 덴기열 중증화의 연관성 15
- 3. 항체 의존성 증강 기전(ADE)을 극복하기 위한 백신 설계 전략 17

IV 덴기열 백신 개발 현황과 한계 및 향후 과제 18

- 1. 덴기열 승인 백신 현황 18
- 2. 면역학적 요인 기반 백신 효능 및 안전성 한계 20
- 3. 차세대 백신 개발 동향 및 주요 고려사항 21

V 뎡기열 치료 현황과 연구 동향 **24**

- 1. 뎡기열 치료 표준 및 한계 24
- 2. 뎡기열 항바이러스제 개발 진행 경과와 한계 25
- 3. 새로운 치료제 후보와 연구 동향 26

VI 결론 및 향후 과제 **28**

- 1. 뎡기열 예방·치료의 면역학적 한계와 향후 백신개발 전략 28
- 2. 뎡기열 연구 공백 및 향후 과제 30

참고문헌 **31**

I 배경 및 필요성

1 개요

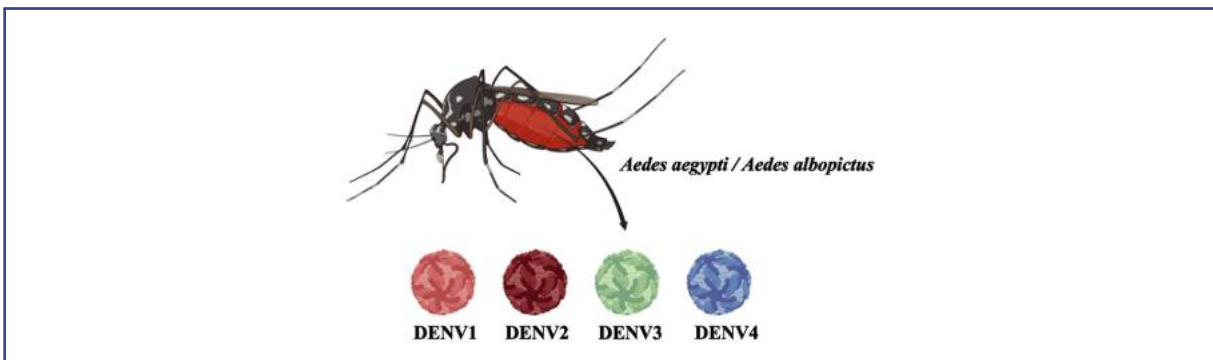
❖ 뎅기열은 기후변화, 도시화, 인구 이동 및 보건·감시 체계의 구조적 취약성이 복합적으로 작용하며 전 세계적으로 급속히 확산되고 있는 대표적 모기 매개 감염병

- 뎅기열은 오늘날 인류가 직면한 가장 광범위하고 빠르게 확산되는 모기 매개 바이러스 감염병 중 하나이며, 전 세계 인구의 약 절반 가량이 감염 위험 지역에 거주
- 최근 수십 년간 뎅기열은 남·동남아시아, 라틴아메리카, 아프리카 등 열대 및 아열대 지역을 중심으로 폭발적으로 증가
- 세계보건기구는 매년 약 1억~4억 명의 뎅기열 감염이 발생하고, 이 중 2천만 명 이상이 임상적으로 유의미한 증상을 경험하며, 수만 명이 사망하는 것으로 추산
- 이러한 급증세는 단순히 기후변화의 결과가 아니라, 도시화의 가속, 인구 이동의 확대, 취약한 보건 체계, 그리고 감시 체계의 불균형이 복합적으로 작용한 결과

❖ 혈청형 다양성(DENV1~4)에 따른 항체 의존성 증강 기전(ADE)으로 뎅기 중증질환 발생 위험 확대

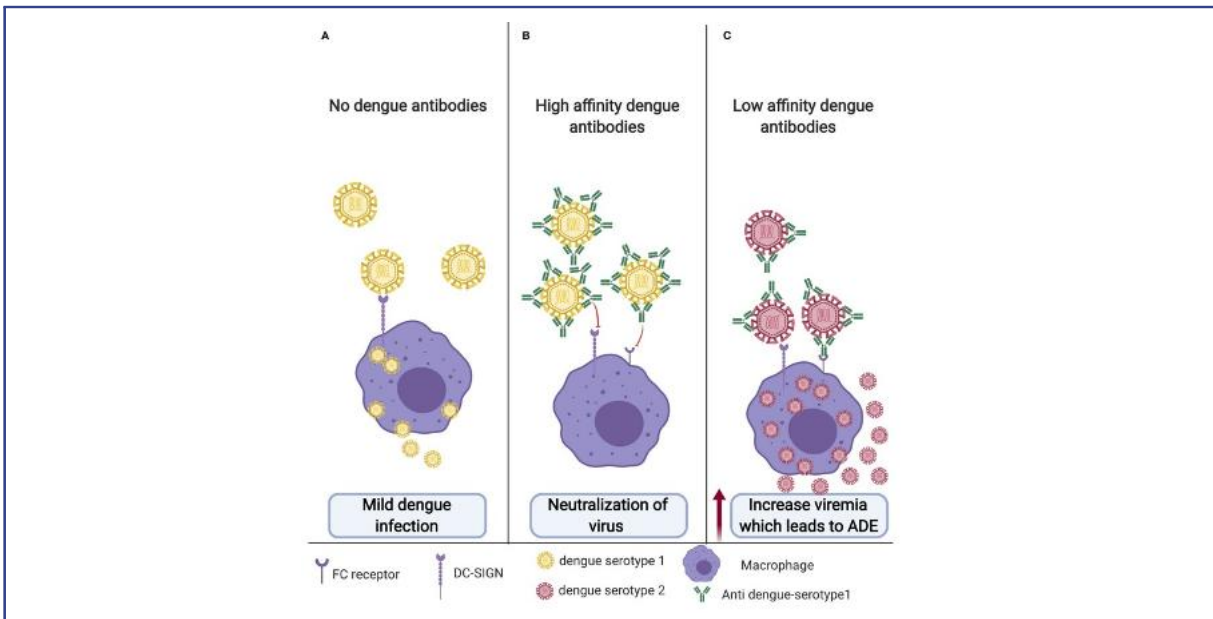
- 뎅기열 바이러스는 플라비바이러스 속에 속하는 RNA 바이러스로, 항원으로 구분되는 4개 혈청형(DENV-1~4)이 존재
- 각 혈청형 간에는 상당한 유전적·면역학적 차이가 존재하며, 동일 혈청형 감염 이후 장기적인 보호면역이 형성되는 반면 다른 혈청형에 대한 교차면역은 일시적이고 불완전
- 이로 인해 다른 혈청형에 재감염시 오히려 뎅기출혈열(DHF)이나 뎅기쇼크증후군(DSS)으로 진행될 위험 상승
 - 특히 여러 개의 뎅기 바이러스 혈청형이 공동 순환하고 있고, 주요 혈청형이 변경되는 환경에서는 다른 혈청형의 재감염과 불완전한 교차 면역에 의해 뎅기출혈열(DHF)이나 뎅기쇼크증후군(DSS)의 비율이 지속적으로 높게 관찰

- 중증 뎅기열은 항체 의존성 증강 기전(ADE)로 설명 가능하며, 이는 아중화 또는 비중화 항체가 바이러스를 완전히 중화하지 못할 때, 해당 항체가 오히려 바이러스 표면 단백질에 결합하여 숙주 세포로 침투를 유도함으로써 바이러스 감염률을 증가시키는 현상
- 항체 의존성 증강 기전(ADE)은 뎅기열 백신 개발에 있어 가장 큰 난관이며, 백신 접종 후 예상치 못한 부작용의 원인이 되며 뎅기열 중증화의 핵심 면역기전으로 부각
 - * 원숭이 질병 모델에서 RNA혈증 및 바이러스 혈증이 인간과 유사하게 나타나지만, 임상적 질환은 발현되지 않아 뎅기 바이러스를 구현할 수 있는 적절한 동물 모델이 부재
 - * 주로 인간 감염 연구와 중증 환자의 제한된 검체 분석을 통해 병원체의 분포나 면역반응에 대한 정보가 보고되고 있으나 경증 감염은 병리학적 정보가 부족



출처 : Community Acquired Infection, A Mini Review of Antiviral Compounds against Dengue Virus (2024)

| 뎅기 바이러스의 4개 혈청형 |



출처 : Community Acquired Infection, A Mini Review of Antiviral Compounds against Dengue Virus (2024)

| 항체 의존성 증강 기전 |1)

1) (A) 백신 접종 전 초기 감염 (B) 고농도의 항체 주입시 항체가 바이러스를 중화시켜 세포의 감염이 일어나지 않음 (C)항체의 농도가 낮은 아중화항체의 경우, 바이러스는 세포 안에 들어가 항체 의존성 증강 기전(ADE)을 일으킴

❖ 뎅기열은 승인된 범용 백신과 특이적 항바이러스 치료제가 없어 예방·치료 수단의 한계가 지속되고 있어 치료제 개발 필요

- 현재까지 뎅기열을 치료·예방에 승인된 항바이러스제나 범용 백신은 부재한 상황
 - Dengvaxia®은 2015년 이후 여러 국가에서 도입되었으나, 뎅기 감염력이 없는 사람에게 투여 시 오히려 입원율과 중증 뎅기열 발생 위험이 높아지는 현상이 보고되면서, 뎅기열 백신 개발의 필요성 대두
 - * 현재 시판 중인 유일한 뎅기열 백신은 사노피 파스퇴르(Sanofi Pasteur)가 개발한 생약독화 백신
 - * CYD-TDV(상품명 Dengvaxia®)로, 라틴아메리카, 아시아, 호주 등 20개국에서 승인되어 사용
 - * CYD-TDV는 뎅기 바이러스에 감염된 이력이 있는 사람의 경우 중증 감염 예방 효과가 확인되었으나, 뎅기 감염력이 없는 사람(혈청 음성자, dengue-naïve individuals)에게 접종시 오히려 중증 뎅기열 발생 위험 증가
 - * 이러한 한계로 인해 CYD-TDV의 사용은 혈청 양성자에 한정되며, 특히 소아를 포함한 혈청 음성자를 보호할 수 있는 범용 백신 개발의 필요성 제기
- 뎅기 바이러스 표적 항바이러스 후보물질 개발이 지속되고 있으나, 임상 단계에서 뎅기 감염을 효과적으로 치료할 수 있는 치료제는 아직 확보되지 않은 상황
 - 현재 뎅기열 치료는 진통제 사용, 수액 보충, 해열제 투여, 혈액학적 모니터링, 수액 보충 등 보존적 치료에 의존 중이며 치료제 개발이 필요
 - * 아세트아미노펜(파라세타몰)을 치료에 이용하며, 아스피린·이부프로펜 등 NSAIDs는 출혈 위험으로 인해 사용 금지
- 이러한 상황은 뎅기열 대응을 위한 새로운 백신 및 항바이러스 치료제 개발을 포함한 연구개발 추진이 필수적임을 시사

II

뎅기열의 유행 현황과 글로벌 대응 동향

1

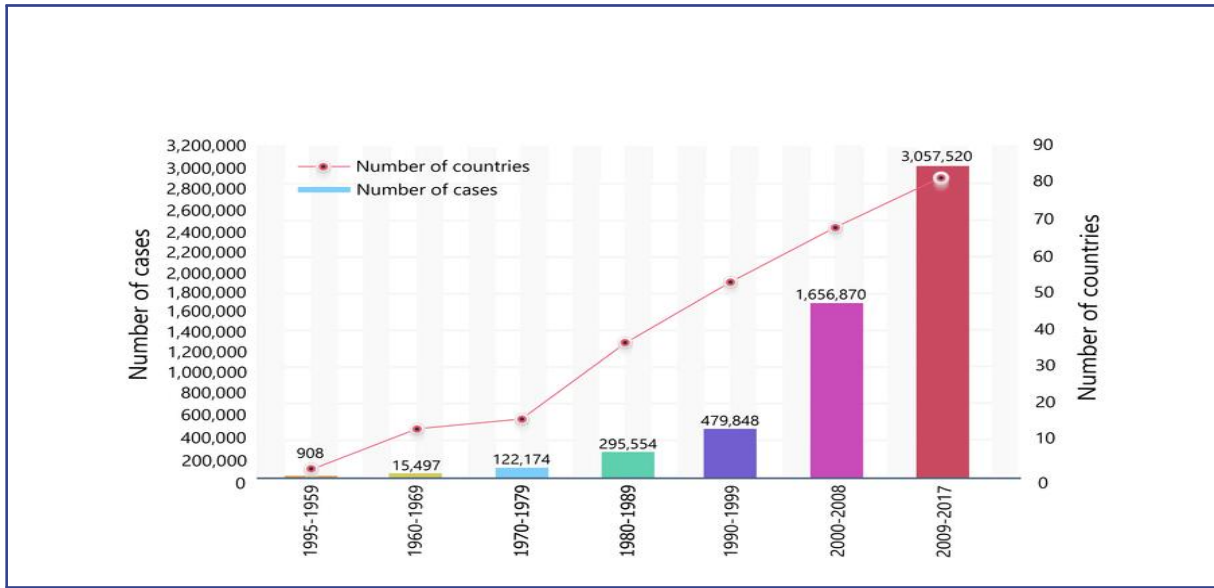
뎅기열의 글로벌 발생 현황과 확산 추세

전 세계적으로 뎅기열 발생 규모가 급증하며 지역적 확산 범위가 빠르게 확대

- 1990년대 이후 전 세계 발생 뎅기열 발생 건수는 급증세를 보였으며, WHO 통계에 따르면 2000년 50만 건 미만이던 연간 보고 수가 2023년에는 1,300만 건 이상으로 늘어나 사상 최고치를 기록
 - * 현재 100개국 이상에서 풍토병화 및 약 40억 명이 거주하는 지역이 감염 위험지대
- 전세계적으로 뎅기열 발생은 지속적인 증가 추세를 보이며, 특히 미주·동남아·서태평양 지역이 전체 사례의 90% 이상을 차지, 이러한 양상은 뎅기열이 더 이상 열대성 풍토병에 국한되지 않고 온대권으로 확산되고 있음을 시사
 - (미국) 플로리다·텍사스·캘리포니아에서 2024년 한 해에만 100건 이상의 국내 감염이 확인
 - * 미주 지역 역시 2019년 이후 급격한 증가세를 보이고 있으며, 2024년에는 1,260만 건 이상의 확진과 7,700건 이상의 사망이 보고
 - (유럽) 프랑스 남부, 스페인, 이탈리아, 크로아티아, 마데이라 등을 중심으로 2010년 이후 매년 국지적 감염 사례가 보고
 - (아시아) 세계 최대의 뎅기열 발생지로, 태국·인도네시아·베트남·필리핀·방글라데시 등이 매년 세계 상위 10위권에 포함
 - * 방글라데시는 2023년에 32만 건 이상의 확진과 1,700건 이상의 사망이 보고되며 역대 최악의 유행을 기록

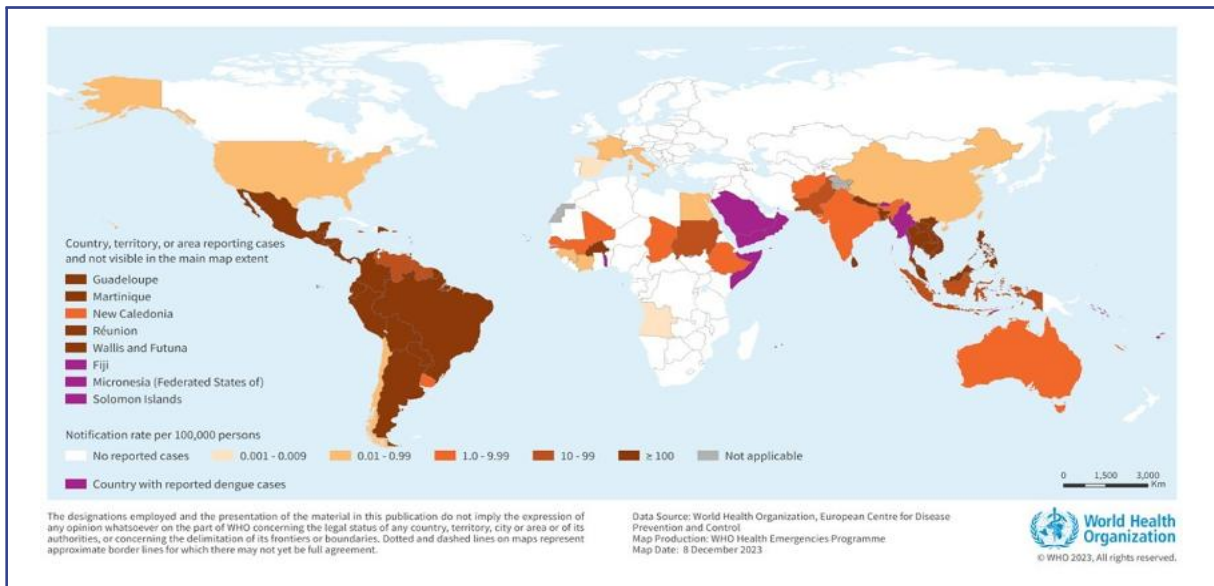
기후 변화와 인구 이동, 감시 체계의 한계로 향후 뎅기열 감염 위험이 더욱 확대될 것으로 전망

- WHO는 2030년까지 현재보다 약 20억 명 이상의 인구가 추가로 위험권에 포함될 가능성이 있다고 평가
- 최근의 역학 모델링 연구는 기온 상승, 강수량 변화, 인간 이동량 증가가 상호작용하면서 감염 가능 지역이 지속적으로 확장될 것이라 예측
- 국가 간 감시 체계의 불균형으로 인해 실제 발생 수는 공식 통계보다 10배 이상 많을 것으로 추정되며, 특히 아프리카 지역에서 감시 역량 미비로 인한 과소 보고가 지속적인 문제로 지적



출처 : IEEE Access, vol. 6, pp. 53757-53795, 2018

| 전 세계 보고된 뎅기 증례 수와 국가 수 |



출처 : Adapted from WHO Disease Outbreak News

| 세계 토착형 뎅기열 사례 보고 |

| 연도별·국가별 뎅기열 총 발생 건수 |

지역	국가	발생건수('19)	발생건수('20)	조사기관
Indian Ocean	Mayotte	9	904	French Regional Health Agency (ARS)
	Reunion	3,048	353	French Regional Health Agency (ARS)
Pacific Islands Countries and Australia	Australia	1,038	54	Department of Health, Australia
	French Polynesia	3,496	168	Center for Occupational Health and Public Safety, French Polynesia
	New Caledonia	319	11	Network of sentinel physicians, New Caledonia
Asia	Cambodia	56,000	330	Ministry of Health, Cambodia
	China	20,000	268	National Health Commission, China
	Viet Nam	370,702	NA	General Department of Preventative Medicine, Ministry of Health, Viet Nam
	Lao PDR	2,300	285	National Centre for Laboratory and Epidemiology, Ministry of Health, Lao PDR
	Malaysia	100,803	18,473	Department of Health, Malaysia
	The Philippines	27,245	15,817	N/A
	Singapore	2,506	1,729	Communicable Diseases Division, Ministry of Health, Singapore
	Tailand	136,000	2,097	Bureau of Epidemiology, Department of Disease Control, Ministry of Public Health
	Indonesia	110,000	NA	WHO
	Sri Lanka	99,120	14,730	Epidemiology Unit of the Ministry of Health, Sri
Americas and the Caribbean	North America	1,158	35	Pan American Health Organization (PAHO)
	Central America, the Caribbean and Mexico	672,168	30,460	
	Andean Subregion	185,320	56,077	
	Southern Cone (incl Brazil)	2,241,974	273,565	
	Latin Caribbean	23,472	1,267	
	Non-Latin Caribbean	16,557	3,401	
Europe	N/A	N/A	European Centre for Disease Prevention and Control	

출처 : World Health Organization (WHO). Dengue and severe dengue – Global epidemiological update (2019–2020)

2 뎅기열 확산의 복합 요인과 유행 양상

❖ 뎅기열의 급속한 확산은 기후 변화, 도시화, 인구 이동, 벡터 생태의 변화, 보건 체계의 취약성이 상호작용한 복합적 결과에 기인

- **(기후변화)** 지구 평균 기온 상승은 모기 매개 감염병의 지리적 확산을 가속화하는 가장 중요한 환경 요인
 - 뎅기 바이러스의 주요 매개체인 *Aedes aegypti*와 *Aedes albopictus*는 온도·습도에 매우 민감하며, 온도가 26~29°C 범위에서 가장 활발히 번식하고 바이러스 복제 극대화
 - 강수량의 불규칙성은 인공 용기와 고인 물의 증가를 유도하여 도시 내 산란지 확장
 - 남유럽과 북미 남부에서 최근 보고된 토착 감염은, 기온 상승으로 인해 모기 생존 기간이 길어지고 겨울철 휴면이 짧아진 결과와 밀접한 관련
- **(도시화와 인구밀도)** 급속한 도시화로 인한 인구밀도 증가로 *Aedes* 모기와 인간의 접촉률이 급격히 증가하며, 인공 산란지가 풍부하게 형성
 - 특히 대규모의 비인가 정착지와 빈민가 지역에서는 물 저장 습관과 위생, 인프라 부족이 결합되어 전파가 집중
 - 빈곤, 불안정한 주거 환경, 상하수도 인프라의 부재, 그리고 공공 위생 관리의 미비는 뎅기열의 구조적 취약성 심화
 - 도시 내 불평등이 심화될수록, 고위험군은 감염뿐 아니라 치료 접근성에서도 불리
 - * 방글라데시 다카, 인도 델리, 브라질 리우데자네이루는 도시형 전파 구조의 대표적인 사례
- **(국제 여행과 인구 이동)** 국제 항공망의 증가는 뎅기 바이러스의 장거리 전파 촉진
 - 감염자의 비행 이동으로 새로운 지역에 바이러스가 유입되고, 지역 내에 감염 가능한 모기가 존재할 경우 국지적 유행 가능
 - 매년 수천 건의 '여행 관련 뎅기열(travel-associated dengue)' 사례가 보고되고 있으며, 이 중 일부가 미국, 유럽, 일본 등 비풍토 지역의 토착 감염
 - 코로나19 팬데믹 이후 국제 여행이 회복되면서 위험은 재상승
- **(보건의료체계와 감시의 한계)** 뎅기 유행 지역의 많은 저소득 및 중간 소득국에서는 감시 체계가 미비하여 유행 초기의 감염 확산 조기 차단에 한계 존재
 - 실험실 진단 능력 부족, 보고 지연, 의료 접근성 제약은 실제 유행 규모를 신속하게 파악하지 못하고 과소평가 초래
 - 각국의 질병 감시 시스템은 혈청형 별 세분화된 감염 현황 추적에 제약이 있으며 새로운 혈청형 유입과 유행에 따른 폭발적 유행의 조기 경보 한계 존재

❖ 혈청형의 순환 패턴은 지역별로 상이, 유행의 주기성과 중증도에 직접적인 영향

- 뎅기열의 역학은 단순히 ‘어느 지역에 얼마나 많은 감염이 발생하는가’가 아닌 ‘어떤 혈청형 조합이 언제, 어떤 면역 배경을 가진 인구에서 순환하는가’에 의해 결정
- 각 혈청형의 순환 패턴은 바이러스의 지역적 생태와 지역 인구가 가진 면역의 양상에 따라 달라지며, 이러한 동적 관계에 따라 중증화와 사망률에도 차이
 - (태국·베트남·인도네시아) 4개 혈청형이 동시에 순환하는 hyperendemic 형태가 오래전부터 확립되었으며, 특정 혈청형이 3~5년 주기로 우세종을 교체하며 재등장하여 중증 환자 증가로 이어지는 경향
 - (남아시아) 2010년대 초반 DENV-1이 우세하였으나, 2017년 이후 DENV-2 및 DENV-3이 증가 추세로 전환, 2023~2024년 대규모 유행의 주요 원인으로 지목
 - (미주 지역) 1980년대 말까지는 DENV-1과 DENV-4가 주로 순환, 1995년 이후 DENV-2와 DENV-3의 도입으로 다혈청형 유행이 정착
 - (브라질과 콜롬비아) 2024년 대규모 유행은 DENV-3의 재출현과 강한 연관성을 보여주며, 이는 혈청형 교체에 따른 인구 면역의 변동이 유행폭을 결정하는 대표적 사례
 - (아프리카) 국가 간 감시 체계의 불균형으로 혈청형 정보가 제한적이나 최근 서아프리카와 중앙아프리카 일부 지역에서 DENV-2와 DENV-3의 공순환 보고

3 뎅기열의 질병부담 현황과 지역·계층별 불균형

✚ 전세계 뎅기열 질병부담은 확대되고 있으며, 특정 지역과 연령에서 질병부담이 증가

- 2017년 기준 연간 약 4만 명이 뎅기열로 사망하며, 장애보정생존연수(DALYs)²⁾는 292만 건이며, 1990년 대비 DALYs는 2배 이상 증가로 질병부담 증가 추세
 - (지역별) 남아시아, 동남아시아, 열대 라틴아메리카가 가장 큰 질병부담을 겪고 있으며, 발생률은 오세아니아, 남아시아, 동남아시아 순
 - (연령별) 14세 미만 아동과 70세 이상 고령층에서 질병 부담이 특히 높으며, 5세 미만 아동에서 DALYs가 가장 높은 수치 기록

✚ 뎅기열로 인한 의료비 부담과 생산성 손실이 저소득 국가를 중심으로 확대되며 국가 경제에 영향 초래

- 소득 수준이 낮을수록 예방·치료 접근성이 떨어져 부담이 더 크게 나타나는 것도 중요한 사회적 문제
 - 입원 1건당 141385달러, 외래 40158달러(베트남, 태국, 콜롬비아 기준)로, 연간 국가별 총 비용은 수억 달러
- 2019년 태국에서는 관광산업 손실로 GDP의 0.33%(18억 달러), 브라질에서는 노동력 손실로 GDP의 0.05%(8억 7,600만 달러) 감소 추정

2) 장애보정생명연수(Disability-adjusted life year, DALY)는 전체 질병부담을 측정하는 지표로, 질병, 장애 또는 조기 사망으로 인해 손실된 연수

4 기후 변화에 따른 국내 뎅기열 전파 위험과 토착화 가능성

❖ 국내 뎅기열 발생은 해외 유입에 국한되나, 매개체 분포 측면에서 전파 가능성은 존재

- 2024년 기준, 한국에서 보고된 뎅기열 환자는 모두 해외 유입(주로 동남아 여행자) 사례이며, 국내에서 감염된 토착 사례는 미발생
- 주요 매개체 생존에는 제약이 있으나, 부차적 매개체의 전국적 분포로 잠재적 전파 기반은 이미 형성
 - 뎅기 바이러스의 주 매개체인 이집트숲모기(*Aedes aegypti*)는 한국의 겨울(평균 10°C 이하)에서 생존에 제약이 존재하나, 부차적 매개체인 흰줄숲모기는 이미 전국적으로 분포

❖ 한반도 기온 상승이 지속될 경우 남부 지역을 중심으로 뎅기열 전파에 유리한 환경이 확대될 가능성 존재

- 최근 30~50년간 한반도, 특히 제주도의 평균기온이 1.4~2.0°C 상승했으며, 향후 온난화가 지속시 모기 생존 및 바이러스 전파 환경이 더욱 좋아질 전망
- 제주도 등 남부 지역의 연평균 기온이 16~18°C도 이상으로 상승할 경우, 숲모기의 생존과 번식이 용이해지고, 21°C로 상승 시 뎅기 바이러스 전파에 적합한 기간과 지역이 확대될 것으로 예상
- 여름철(6~9월)에는 국내에서도 2014년 도쿄 요요기 공원 주변에서 발생한 국지적 유행처럼 해외 유입으로 인한 국지적인 뎅기열 유행이 가능

❖ 해외 유입 환자 증가와 기후변화에 따른 뎅기열 위험확대에 대비해 감시·예방 중심의 중장기 대응체계 강화 필요

- 매년 수백 명의 해외 유입 환자가 발생하고, 이 중 일부는 무증상 감염자로 국내 바이러스 유입 가능성이 존재하나, 현재 대응은 해외 유입 환자 감시, 여행자 교육, 모기 방제에 집중
- 기후변화에 따른 매개체 확산과 국내 유입 증가에 대비해, 매개체 모기 감시 및 통제 강화, 조기진단 체계 확립, 백신 및 치료제 개발 또는 도입이 중장기적으로 필요

5 WHO의 뎅기열 퇴치 전략

WHO(세계보건기구)는 2024년 뎅기열 퇴치를 위해 다각적이고 통합적인 전략을 제시하며 주요 전략으로 5c를 제시

- (비상 대응 조정) 보건 비상사태 대응을 위한 인력 역량 강화, 보건 비상사태에 대한 대비·준비도·회복탄력성 강화, 보건 비상사태 경보 및 대응 조정
- (협력적 감시) 국가 차원의 통합 질병·위험·취약성 감시 체계 강화, 병원체 및 유전체 감시를 위한 효과적인 진단·검사실 역량 확보, 사건 탐지, 위험 평가 및 대응 모니터링을 위한 협력적 접근
- (지역사회 보호) 지역사회 참여, 위험소통, 인포데믹 관련, 인구 및 환경 수준의 공중보건 개입, 사회적·경제적 보호를 위한 다부분 통합 행동
- (안전하고 확대 가능한 진료) 비상 상황에서도 확대 가능한 임상 진료 체계 구축, 보건의료인과 환자 보호. 위기 시에도 필수 보건의료 서비스 유지
- (대응수단 접근성) 백신·치료제 등 대응수단에 대한 신속한 연구개발 (R&D), 수요 증가에 대응할 수 있는 확장 가능한 생산 플랫폼, 위기 상황에서 작동하는 조정된 공급망 및 비상 물자 공급 체계

구체적인 퇴치 방법은 ①모기의 관리·감시, ②임상 관리 및 조기 진단, ③백신 및 신기술 개발, ④지역사회 참여 및 건강 교육 그리고 ⑤다부처·국제 협력이 핵심 요소

- 통합 벡터(모기)관리(IVM, Integrated Vector Management)를 통한 모기 서식지 제거, 화학적 생물학적 방제 및 지역 맞춤형 접근
 - (모기 서식지 제거) 고인 물 제거, 배수로 청소, 쓰레기 관리 등 환경 개선을 통한 모기 번식지 감소
 - (화학적, 생물학적 방제) WHO 승인 살충제, 생물학적 제제(예: *Bacillus thuringiensis israelensis*), *Wolbachia* 감염 모기 방출 등 다양한 방법을 병행
 - (지역 맞춤형 접근) 지역별 모기 생태와 전파 양상에 맞춘 방제 전략 수립
- 감시 및 조기 경보 시스템 강화를 통한 신속한 감염병 발생 파악과 긴급 대응을 통한 뎅기열 퇴치
 - (질병 감시) 임상, 실험실, 모기 감시를 통합해 뎅기 발생을 신속히 파악
 - (신속 대응) 조기 경보 체계 구축으로 집단 발생 시 빠른 방역 조치 마련

- 조기 진단 및 의료진 교육을 통한 임상 관리 체계 방안 수립
 - (조기 진단·치료) 중증 환자 사망률을 낮추기 위해 조기 진단과 적절한 수액 치료 등 임상 관리 지침 제공
 - (의료진 교육) 임상 진단, 중증도 분류, 치료법에 대한 지속적 교육을 통한 관리 체계 마련
- 백신 및 신기술 개발과 진단법 연구를 통한 감염병 대응 기술 개발
 - (백신 개발·도입) 효과적이고 안전한 백신의 개발과 고위험군 우선 접종 권고
 - (진단법 연구) 유전자 변형 모기, 생물정보학 등 신기술 활용: 혁신적 방제법과 진단법 연구
- 지역사회 참여 및 건강 교육을 통한 지역 기반 예방 체계 강화
 - (주민 참여) 모기 서식지 제거, 예방 행동 실천 등 지역사회 주도 방제 활동 장려
 - (교육 캠페인) 예방수칙, 모기 회피법, 증상 인지 등 대중 교육 강화
- 다부처·국제 협력 기반 구축을 통한 글로벌 감염병 대응 역량 강화
 - (One Health 접근) 보건, 환경, 농업, 교육 등 다양한 부문이 협력하는 다학제적 전략
 - (국제 협력) 국가 간 정보 공유, 정책 조율, 연구 협력 강화



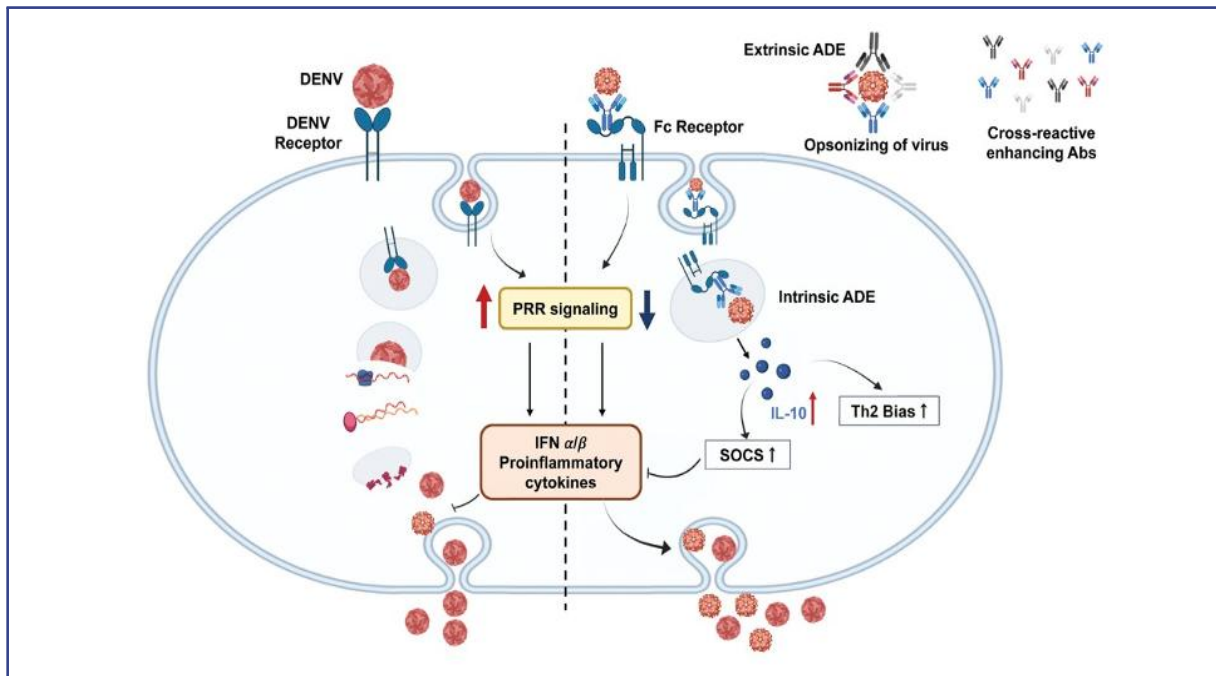
출처 : Global strategic preparedness, readiness and response plan for dengue and other Aedes-borne arboviruses (2024)

III 항체 의존성 증강 기전(ADE)과 뎅기열 백신전략

1 항체 의존성 증강 기전(ADE)의 분자적 메커니즘

✚ 항체 의존성 증강 기전(ADE)은 2개 경로로 일어나며, 면역 세포 표면 Fc γ R에 바이러스-항체 복합체가 결합하도록 매개하여 바이러스의 감염 효율이 비약적 증가

- 외인성 항체 의존성 증강 기전(ADE)은 항체가 Fc 수용체를 매개로 바이러스의 세포 내 진입을 강화하는 물리적 과정이며, 내인성 항체 의존성 증강 기전(ADE)은 감염된 면역세포 내부에서 선천면역 신호전달이 억제되어 바이러스 복제에 유리한 환경을 조성하는 면역조절적 현상
- 항체 의존성 증강 기전(ADE)은 ①이중화 항체 형성, ②바이러스-항체 복합체 형성, ③Fc-R매개 감염, ④세포 내 침투 증가, ⑤바이러스 복제 증강 및 면역 반응 교란과 같은 분자적 단계를 거쳐 발생 추정



출처 : Trop Dis Travel Med Vaccines.2024;10(1):22

| ADE의 분자적 메커니즘 |

분자적 단계	기작 설명
이중화 항체 형성	<ul style="list-style-type: none"> • 이전 감염이나 불완전한 백신 접종으로 인해 Dengue 바이러스 혈청형에 대한 이중화 또는 이중화 항체가 형성 • 항체는 바이러스의 표면 단백질에 결합하나, 바이러스의 세포 진입을 효과적으로 차단 불가
바이러스-항체 복합체 형성	<ul style="list-style-type: none"> • 바이러스 입자가 이중화 항체와 결합하여, 바이러스-항체 복합체를 형성
Fc-R 매개 감염	<ul style="list-style-type: none"> • 형성된 바이러스-항체 복합체는 Fc부위를 통해 단핵구, 대식세포 등 Fc-R을 발현하는 숙주 세포 표면의 Fc-R에 결합
세포 내 침투 증가	<ul style="list-style-type: none"> • Fc-R에 결합한 엔도사이토시스(endocytosis)를 통해 세포 내로 쉽게 침투 • 이는 바이러스가 중화 항체가 없는 상태보다 훨씬 효율적으로 면역 세포를 감염시키는 결과를 초래
바이러스 복제 증강 및 면역 반응 교란	<ul style="list-style-type: none"> • 면역 세포 내로 진입한 바이러스는 활발히 복제하여 바이러스 부하 증가 • 감염된 면역세포는 사이토카인 폭풍과 같은 과도한 염증 반응 유발 • 혈관 투과성 증가, 혈소판 감소, 출혈 경향 등 중증 Dengue열의 주요 병태 야기

2 항체 의존성 증강 기전(ADE)과 뎅기열 중증화의 연관성

✦ 항체 의존성 증강 기전(ADE)은 뎅기열에서 중증 질환 발생을 결정짓는 핵심 병인기전으로 작용

- 항체 의존성 증강 기전(ADE)은 뎅기열의 병인론에서 핵심적인 면역학적 기전으로, 특히 두 번째 감염 시 중증 뎅기열(DHF/DSS) 발생 위험을 현저히 증가시키는 주요 원인으로 간주
- 중화항체가 충분히 형성되지 않은 ‘부분 면역’ 상태에서, 비중화 항체가 Fc 수용체를 매개로 바이러스의 세포 내 유입과 증식을 촉진하여 ADE가 가장 활발히 작용

✦ 2차 감염과 연령별 역학 연구는 항체 의존성 증강 기전(ADE)이 중증 뎅기열 위험을 유의하게 증폭시키는 주요 요인임을 입증

- 1970~1980년대 태국·베트남 대규모 코호트 연구에서 2차 감염자의 DSS 발생률이 1차 감염자 대비 5~80배 높게 보고
- 태국 장기 코호트 연구에서는 초회 감염 후 9개월~2년 사이 다른 혈청형에 재감염된 소아에서 중증 뎅기열 발생 위험이 1.6~2.1배 증가
- 필리핀·대만 등 아시아 전반에서도 2차 감염이 중증 뎅기열 위험을 약 2~3배 높이는 주요 요인으로 확인
- 1차 감염 후 중화항체 역가가 1:21~1:80 수준으로 감소한 상태에서 2차 감염이 발생한 소아의 중증 위험이 1.75배 증가하여, 부분면역 상태에서 항체 의존성 증강 기전(ADE)이 가장 활발히 유도됨을 시사
- 모체 항체를 보유한 신생아는 출생 초기에는 보호 효과가 존재하나, 생후 6~9개월경 항체 역가가 중화 역치 이하로 감소하면서 항체 의존성 증강 기전(ADE)에 취약해져 중증 뎅기열 발생률이 항체 음성 영아보다 높아지는 ‘영아형(infant-type) ADE’ 관찰

✦ 항체 의존성 증강 기전(ADE)에 의한 바이러스 증식 및 염증 반응이 뎅기 중증화에 기여하나, 단일 기전으로의 설명에는 한계 존재

- 임상적으로 항체 의존성 증강 기전(ADE)이 유발된 감염에서는 혈장 내 바이러스 역가가 높고, TNF- α -IL-8등의 염증성 사이토카인이 급격히 상승하여, 내피세포에서 VEGF 발현 증가

- 실험실 연구에서도 항체 의존성 증강 기전(ADE)조건 하에서 단핵세포 감염 시 바이러스 복제량이 최대 100배까지 증가, Interleukin과 chemokine의 과도한 방출로 사이토카인 폭풍(cytokine storm)이 관찰
- 다만 ADE 외에도 T세포 교차반응, NS1 단백질에 의한 혈관 누출 등 다른 병리기전이 함께 작용함을 고려할 필요성 존재

3 항체 의존성 증강 기전(ADE)을 극복하기 위한 백신 설계 전략

❖ 세계 최초의 상용 백신CYD-TDV(Dengvaxia)는 혈청음성자에서 ADE 위험이 확인됨에 따라 접종 대상이 제한

- 세계 최초의 상용 백신 CYD-TDV(Dengvaxia)는 2015년 허가 당시 9~16세 청소년에서 예방효과를 보였으나, 이후 혈청음성자(과거 감염 이력이 없는 대상자)에게 접종 후 중증 뎅기열과 입원율이 증가하는 현상이 보고
- 이는 백신 유래 항체가 중화능이 약한 상태에서 새로운 감염에 노출될 경우 항체 의존성 증강 기전(ADE)이 촉진될 수 있음을 의미
- 이에 따라 WHO는 2018년 이후 Dengvaxia 접종 전 혈청학적 선별검사를 권고하고, 기존 감염력이 확인된 항체 양성자에게만 접종하도록 지침을 수정

❖ 차세대 뎅기열 백신은 혈청형 간 균등한 중화항체 유도과 NS1 표적 전략을 통해 항체 의존성 증강 기전(ADE) 위험 최소화를 목표로 개발

- TAK-003 백신은 DENV-2 혈청형을 기반으로 4개 혈청형의 균등한 면역반응을 유도하도록 설계, 특정 혈청형에 편중된 면역 반응으로 인한 항체 의존성 증강 기전(ADE) 위험을 최소화
- mRNA 플랫폼 등 최신 기술을 이용한 백신 후보들은 각 혈청형에 대해 고르게 강력한 중화항체 반응을 목표로 하여 비중화 항체의 형성을 억제, 항체 의존성 증강 기전(ADE)방지에 집중
- NS1 표적 백신은 ADE를 회피하면서 중증 뎅기열의 핵심 병리인 혈관 누출을 억제할 수 있는 차세대 전략으로 주목
 - NS1은 바이러스 입자 표면에 존재하지 않으며 감염된 세포에서 분비되어 혈액 속을 순환하며 혈관 내피세포 손상과 혈관 누출을 직접 유발
 - NS1을 표적으로 하는 백신은 바이러스에 직접 결합하지 않기 때문에 항체 의존성 증강 기전(ADE)을 회피하면서 혈관 누출을 억제
 - NS1 기반 백신은 중증 뎅기 질환의 주요 원인 중 하나인 혈관 투과성 증가를 방지하여 백신의 안전성과 효능을 높일 것으로 기대
 - 이러한 관점은 뎅기뿐 아니라 지카, 황열, 웨스트나일 등 다른 플라비바이러스 백신 개발에도 적용 가능

IV

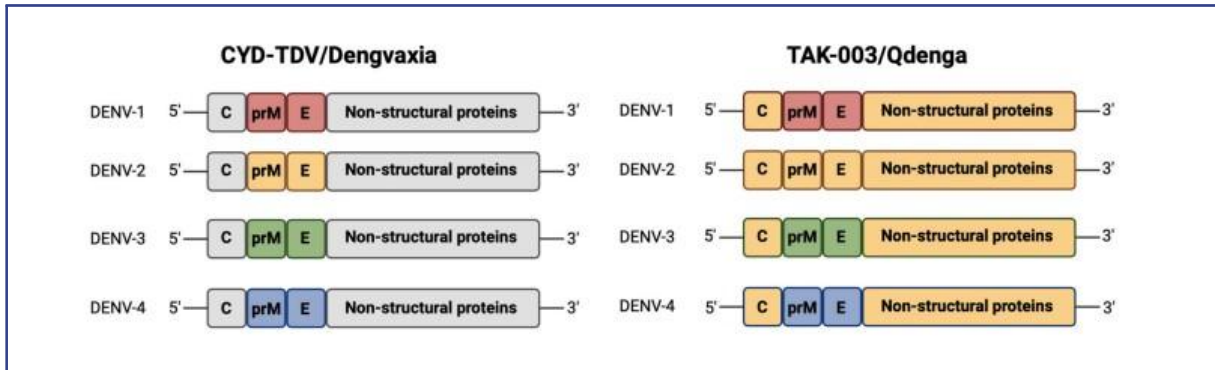
뎅기열 백신 개발 현황과 한계 및 향후 과제

1

뎅기열 승인 백신 현황

현재 사용 승인을 받은 뎅기열 백신은 CYD-TDV(Dengvaxia®)와 TAK-003(Qdenga®) 2개로 분류

- CYD-TDV(Dengvaxia®)는 황열 백신을 기반으로 한 생약 독화 4가 백신으로 2015년에 최초로 승인
 - * 황열 백신 기반이란 백신의 구조 단백질은 뎅기바이러스 유래이며 비구조 단백질은 황열 바이러스 기반을 의미
 - * 생약독화 백신이란 병원체의 병원성을 약화시켜 개발한 백신을 의미
 - 3회 접종 후 약 60% 수준의 중간 정도 예방 효과가 확인되었으나, 혈청형 면역 반응의 불균형이 관찰
 - 특히 DENV 비감염자(혈청 음성자)에게 접종 시 중증 뎅기열 발생 위험 증가 보고
 - * 비구조단백질의 경우 황열 바이러스 유래이므로 뎅기바이러스 비구조 단백질에 대한 T세포 면역 반응 결여
 - 현재 Dengvaxia는 기저 감염력이 있는 9~45세 연령층에 한해 제한적으로 사용되고, 항체 음성군이나 소아에서는 사용이 금지
- TAK-003(Qdenga®)*은 2022년 승인된 약독화 4가 생약독화 백신으로, 초기 임상시험에서 약 80%의 예방 효능을 보이며 혈청형-비감염자 모두에게 효과가 확인되어 유럽, 일부 아시아·남미 국가에서 4세 이상 대상으로 허가
 - * TAK-003 백신의 경우, 구조 단백질은 뎅기 바이러스 DENV 1~4 유래이며, 비구조 단백질은 뎅기 바이러스 DENV2 유래
 - 장기 추적 관찰 결과 수년 내 예방 효과가 감소하여 4.5년 시점에서는 전체 예방 효능이 약 60% 수준으로 감소하므로 관찰이 필요
 - 현재까지 TAK-003 접종 후 심각한 항체 의존성 증강 기전(ADE) 현상이나 중증 질환 증가 신호는 관찰되지 않았으나, 일부 국가는 보수적으로 이전 감염 기록이 있는 사람에게 우선 접종하는 정책을 유지 중



출처 : Vaccine, 「Current status of the development of dengue vaccines」, 2019.10.

| CYD-TDV (Dengvaxia®)와 TAK-003 (Qdenga®)의 구조 |

| Dengvaxia와 Qdenga 백신의 특성 비교 |

특성	Dengvaxia	Qdenga
개발 기반	황열 백신 백본	DENV-2 백본
승인 연도	2015년	2022년
접종 대상	9~45세, 기저 감염력 확인된 자	4세 이상, 기저 감염력 무관 (국가별 정책에 따라 상이)
예방 효능	약60% (전체), 혈청 음성자 위험 증가	초기 약80%, 4.5년 후 약 60% (장기 추적 필요)
ADE 우려	혈청 음성자에게 백신접종후 ADE로 인한 중증감염사례가 보고됨	현재까지 심각한 ADE 보고 없음
주요 한계	혈청형 편중 면역, 혈청 음성자 위험 증가	장기 지속 효과 및 일부 혈청형에 대한 효과 변동성

2 면역학적 요인 기반 백신 효능 및 안전성 한계

덴기열 백신의 제한적 효능과 안전성 논란은 혈청형 면역 불균형, 연령별 면역 반응 차이, 백신 설계상의 면역학적 한계에 기인

- (혈청형별 면역 불균형) 4개 혈청형에 대한 동일한 수준의 면역 유도에 한계 존재 및 특정 혈청형에 대한 항체 반응이 우세할 경우 나머지 혈청형에 대해서는 돌파 감염 시 항체 의존성 증강 기전(ADE) 발생 위험이 증가
 - Dengvaxia 접종 시 DENV-4 중화 항체가 우세한 반면 DENV-2 등에 대한 면역은 불충분하여, 후속 감염 시 항체 의존성 증강 기전(ADE)으로 인한 중증 감염 사례가 증가
- (연령대별 면역 반응 차이) 면역 체계 발달 정도와 이전 노출력에 따라 연령대별 백신 면역 반응과 부작용 프로파일이 상이
 - 실제 Dengvaxia 임상에서 2~5세 소아에서 백신 효과가 낮고 입원 위험이 높았던 반면, 청소년 이상에서는 상대적으로 우수한 효과 확인
- (백신 설계상의 한계) 백신 바이러스 백본의 차이에 따라 비구조 단백질에 대한 면역 유도 여부가 달라질 가능성 존재
 - 특히 혈관 누출을 유발하는 DENV 고유 NS1에 대한 면역이 생기지 않는 경우 중증도에 영향을 줄 가능성이 제기

3 차세대 백신 개발 동향 및 주요 고려사항

❖ 차세대 Dengue 백신 개발의 기본 방향은 항체 의존성 증강 기전(ADE) 회피와 혈청형 간 균등 보호와 보편적 접종 가능성을 동시에 확보하는 방향으로 전개

- 차세대 백신들은 항체 의존성 증강 기전(ADE)을 회피하고 모든 혈청형에 균등 보호를 줄 수 있도록 고안되고 있으며, 일부 후보는 NS1 등 비구조 단백 항원을 포함하여 중증도 경감을 노리는 전략이 검토 중
- 또한 새로 개발되는 혁신적 백신들은 저비용, 1회 접종 형태로 개발되어야 저소득국가가 대부분인 풍토병 지역에 보급 가능

| 임상 개발 중인 주요 Dengue 백신 후보 |

백신 유형	주요 후보	개발 단계	특징 및 목표
생약독화 백신	Butantan-DV	3상	균형 잡힌 4가 면역 유도, Dengvaxia 한계 보완
불활화 백신	TDEN PIV	1상	안전성 프로파일 확인 (면역원성 다소 낮음)
재조합 단백질 서브유닛 백신	V180	임상 초기	면역증강제 첨가로 항체 반응 증대 시도
mRNA 백신	LNP-포몰레이션 mRNA 백신	전임상	강력한 면역 반응, 새로운 플랫폼

❖ 생약독화 백신 기반 차세대 백신은 기존 백신의 한계를 보완하며 임상적 유효성을 입증

- 브라질 Butantan 연구소와 미NIH가 공동 개발한 Butantan-DV 약독화 4가 생약독화 백신은 기존 Dengvaxia의 한계를 보완하기 위해 개발
 - 혈청형 2를 포함한 4개 약독화 바이러스를 이용하여 균등 면역을 유도하는 것이 목표
 - 현재 17,000명 규모의 3상 임상시험에서 1회 접종으로 DENV-1은 89.5%, DENV-2는 69.6%로 유의미한 예방 효과가 있었으며 3.7년의 추가 추적 기간 동안 약 67.3% 예방 효과가 유지
 - * DENV-3/DENV-4는 임상시험 기간동안 유행이 없어 효과분석의 한계

❖ 불활화 백신은 안전성과 면역원성이 평가중이며 항체 의존성 증강 기전(ADE) 가능성에 대한 추가 검증 필요성 제기

- TDEN PIV는 4개 Dengue 바이러스 혈청형을 모두 포함한 정제 불활화 백신으로, 다양한 임상시험에서 안전성과 면역원성 평가
 - 단독 접종시 사람 대상 바이러스 감염 유발 백신효과연구에서 항체 의존성 증강 기전(ADE)을 의심하게 하는 증상이 발현

유전자재조합 백신은 1상 임상에서 면역원성이 확인되었으나, 생약독화 백신 접종 이력에 따라 면역 증강 효과가 제한적

- 면역증강제가 포함된 유전자재조합 백신인 V180은 Flavivirus-naive 성인 대상 1상 임상에서 ISCOMATRIX™ 보조제를 사용한 6개 V180 제형 모두에서 4개 혈청형에 대해 강한 중화 항체 반응이 유도
 - * Flavivirus-naive란 뎅기열, 황열 등 플라비바이러스에 대한 감염 또는 예방접종 이력이 없는 상태를 의미
 - 항체가는 6개월까지 유지되고, 1년 이후 점차 감소, ISCOMATRIX™ 면역증강제 포함 사용군에서 이상반응(주사부위 통증 등)이 더 많았으나 대부분 경미
- 한편, 생약독화 백신(LATV) 접종 경험자 대상 1상 임상은 생약독화 백신으로 유도된 중화항체가 일시적으로 증가하였지만, 프로토콜 기준의 부스터 반응 결과는 미흡하였고 시간이 지나며 항체는 다시 감소
- 모든 제형에서 중대한 이상반응, 사망, 중도탈락은 발생하지 않았으며 주사부위 통증, 피로, 두통 등 경미한 이상 반응이 주로 보고

뎅기열 mRNA 백신은 전임상 단계에서 높은 면역원성을 보이나, 임상 적용을 위해 안정성·다가 설계·제조 공정 개선이 요구

- 뎅기열 mRNA 백신은 사람대상 임상시험 단계에 진입한 후보는 없으나 대부분 동물실험 및 전임상 연구가 진행
 - DENV-1, DENV-2 mRNA 백신 후보는 쥐 모델에서 강력한 중화항체와 T세포 반응을 유도하여 사망 감소 효과를 입증
 - E80-mRNA, prME-mRNA, NS1-mRNA 등 다양한 항원 조합이 연구 진행중
 - * E80-mRNA 단독 또는 NS1-mRNA와 병용 시 높은 중화 항체가와 항원 특이적 T세포 반응이 확인
 - mRNA 백신은 주로 투여된 혈청형에 대해 강한 면역반응을 유도하며, 타 혈청형에 대한 교차 중화능은 상대적으로 낮아서 항체 의존성 증강 기전(ADE) 위험을 줄이는 데 유리
 - * E 단백질의 특정 부위(퓨전 루프 등) 변이를 통해 항체 의존성 증강 기전(ADE) 유발 항체 생성을 억제하는 mRNA 백신 설계가 시도중
 - N8R-mRNA-LNP와 같은 변형 항원 백신은 기존 백신 대비 항체 의존성 증강 기전(ADE)발생 가능성이 낮고, 더 높은 중화 항체가를 유도
 - * 동물실험에서 안전성은 양호하였으며 심각한 이상반응 미발생
- 상온 또는 냉장 조건에서도 안정성을 유지할 수 있는 제형 및 전달 기술의 개선의 필요성 존재
 - 현재 mRNA 백신은 초저온 보관이 필요하여, 뎅기열이 주로 유행하는 열대·아열대 지역에서의 현장 활용에 제약이 존재

- 다만 코로나19 mRNA 백신이 초기에는 냉동 보관을 전제로 개발되었으나, 이후 제형·안정화 기술의 발전을 통해 냉장 보관으로 단계적으로 전환된 사례를 고려할 때, 보관 조건과 관련한 기술적 한계는 중장기적으로 극복 가능할 것으로 평가

❖ 뎅기열 백신 개발은 전임상·임상 단계에서 진전을 보이고 있으나, 장기 면역 지속성, 4가 백신 설계, 안전성 확보 및 사후 감시를 포함한 고려사항 존재

- 현재 여러 유망한 뎅기열 백신 후보들이 전임상 및 임상 단계에서 평가되고 있으며, 신규 플랫폼(예:mRNA)의 도입을 통해 효과적이고 안전한 백신 개발에 대한 기대가 점차 높아지는 추세
- 실제 임상 적용과 보급을 위해서는 장기 면역 지속성 확보, 4개 혈청형을 포괄하는 다가(4가) 백신 설계, 대규모 생산 공정의 확립과 비용 절감 등 해결해야 할 기술적 과제 존재
- 혈청형별 면역 반응의 차이와 균등한 면역 효과 확보의 어려움, 특히 과거 뎅기 감염 이력이 없는 인구집단에서의 안전성 문제는 백신 개발 전 과정에서 지속적으로 고려되어야 할 핵심 쟁점
- 성공적인 백신 도입을 위해서는 질병의 실제 부담에 대한 명확한 이해와 사전 준비가 필수적
- 허가 이후 단계에서도 백신의 안전성과 효과를 지속적으로 평가할 수 있는 감시 체계 유지 중요

V 뎅기열 치료 현황과 연구 동향

1 뎅기열 치료 표준 및 한계

❖ 뎅기열의 임상 치료는 현재까지 증상 완화와 합병증 관리에 국한되어 있으며, 중증 환자의 사망 위험을 근본적으로 낮추기 위해서는 항바이러스제 개발이 필요

- 뎅기열의 임상 치료는 주로 증상 경감이 목표로 고열, 통증 등에 대해 해열진통제를 사용하고, 탈수를 막기 위해 적극적 수액 요법으로 수분· 전해질을 보충
- 중증환자는 혈액학적 모니터링과 쇼크에 대한 적극적인 입원 치료가 필요하며, 혈장 누출에 따른 쇼크 예방을 위해 정맥 수액을 단계적 조절 및 필요한 경우 수혈이나 산소 공급 등의 집중 치료를 시행
 - 비스테로이드성 소염제나 아스피린 등은 출혈 위험을 높일 수 있어 사용시 주의 필요
- 중증 뎅기열의 사망률은 적절한 치료에도 불구하고 일정 수준 존재하므로, 근본적인 치료제인 항바이러스제의 개발이 필요

| WHO와 국내외 가이드라인이 권고하는 뎅기열 환자 분류별 치료 원칙 |

환자 분류	주요 증상 및 특징	권고 치료
뎅기열	발열, 두통, 근육통, 발진 등 경증	경구 수액 보충, 해열진통제 (아세트 아미노펜) 복용 충분한 휴식 NSAIDs 등 아스피린 금지
경고 징후를 동반한 뎅기열	복통, 지속적인 구토, 임상적 체액 축적 점막 출혈, 기면, 불안정, 간 비대 혈액 검사상 혈구 용적률 증가 및 혈소판 감소	즉각적인 입원 및 면밀한 모니터링 정맥 수액 요법 시작
중증 뎅기열	심한 혈장 누출로 인한 쇼크, 중증 출혈, 장기 손상(심근염, 뇌염 등)	응급 입원, 집중 치료 공격적인 정맥 수액요법 필요시 혈액 제제 수혈, 산소 공급혈압 상승제 사용

2 Dengue antiviral development progress and limitations

✚ **현재까지 개발된 Dengue 항바이러스 후보물질들은 임상시험에서 유의미한 치료 효과를 입증하지 못했으며, 바이러스 및 질환 특성에 따른 구조적 한계가 확인**

- Favipiravir, Celgosivir, Chloroquine 등이 2상 임상까지 평가되었으나, 임상적으로 유의미한 효과 입증에는 실패
 - 바이러스 증식 억제 효능의 한계와 독성 우려, 투약 시점 설정의 제약이 복합적으로 작용
- Dengue 바이러스의 생물학적 특성은 단일 기전 기반 항바이러스제 개발을 어렵게 하는 요인으로 작용
 - 4개 혈청형 사이에 다양한 유전적 다양성, 빠른 증식 속도, 단일 기전 약물에 대한 내성 문제 발생 가능성 존재
- 비특이적 항바이러스제 기반 병용 요법은 임상적 유효성 입증에 한계

| 주요 항바이러스 후보들의 작용 기전 및 임상시험 결과 |

약물명	작용 기전	임상시험 단계	주요 결과 및 실패 요인
Favipiravir	RNA 복제효소 억제	2상	유의미한 임상 효과 미입증, 바이러스량 감소 효과 미미
Celgosivir	숙주 당화 효소 억제	2상	임상적 효과 미흡, 2차 감염일 때 효과가 기대
Chloroquine	바이러스 진입 억제, 면역 조절	2상	임상 효과 미흡, 효능 불확실

3 새로운 치료제 후보와 연구 동향

✚ 현재 뎅기열 치료제 개발은 일부 항바이러스 후보에서 임상적 가능성이 확인되고 있으며, 다양한 치료적 접근이 초기 검증 단계에 머물러 있어 추가 연구가 필요

- JNJ-1802는 뎅기열 항바이러스제 후보로서 항바이러스 효과를 입증하였으나, 후속 2상 임상은 중단되어 최종 유효성 평가는 진행 중
 - Janssen이 개발한 JNJ-1802는 모든 혈청형에 효과를 보이는 최초의 범용 경구 뎅기열 항바이러스제 후보
 - 2023년 보고된 인체 감염 유발 실험에서 JNJ-1802 투여군은 위약군 대비 DENV-3에 대한 바이러스 혈증 억제 효과를 입증
 - 해당 약물은 인간에서 항바이러스 효과를 입증한 최초의 뎅기열 항바이러스제로 기록
 - 이후 지역사회 기반 대규모 2상 임상이 진행되었으나, 2024년 회사의 연구 전략 재편에 따라 임상이 중단, 현재 최종 데이터 분석이 진행 중
- AT-752 (Atea Pharmaceuticals)와 같은 일부 항바이러스 후보물질은 임상 2상에서 제한적인 효과를 보고
 - 미국 Atea 제약이 개발한 AT-752는 뎅기열 항바이러스 후보로 임상 2상 결과, 일부 환자군에서 바이러스량 감소 효과가 관찰되었으나 임상적 유효성 및 적용 범위에 대해서는 추가 검증이 필요
- 항체 기반 치료제는 전임상 단계에서 활발히 가능성이 탐색 중
 - 항체 치료제로는 뎅기 바이러스의 E 단백질을 표적하는 단클론 항체 또는 NS1 단백질을 표적한 항체가 동물 모델에서 효과 입증 단계
 - 중증 환자에서 정맥 면역글로불린(IVIG)을 투여하여 항체 의존성 증강 기전(ADE)을 중화하는 전략도 거론
- 재창출 약물은 시험관 수준에서 항바이러스 가능성이 탐색
 - 항말라리아제, 항기생충제 등 기존 승인 약물의 뎅기 바이러스 억제 효과가 시험관(in vitro) 수준에서 연구되고 있으나, 임상적 유효성에 대한 근거는 아직 제한적
- 전통 의학 기반 치료는 보조적 접근으로 제한적으로 연구
 - 파파야 잎 추출물이 뎅기열 환자의 혈소판 수치를 개선할 수 있다는 연구 결과가 일부 보고
 - 다만, 치료 효과의 일관성과 작용 기전에 대해서는 추가적인 임상 검증이 필요한 상황

| 임상 시험 중이거나 전임상 단계의 주요 항바이러스제 후보 리스트 |

약물명/유형	표적/ 작용 기전	개발 단계	특징 및 목표
JNJ-1802	바이러스 복제 억제(범용)	2상 (중단, 데이터 분석 중)	모든 혈청형에 대한 활성, 최초의 인체 효능 입증
AT-752	RNA 복제효소 억제	2상 완료	일부 환자에서 바이러스량 감소 효과 보고
단클론 항체 (E 단백질 표적)	바이러스 중화	전임상/임상 초기	바이러스 감염 차단
단클론 항체 (NS1 단백질 표적)	NS1 관련 병리 억제	전임상	중증도 경감 목표
면역글로불린	ADE 중화, 면역 조절	이론적/탐색적	중증 환자 면역 반응 조절

- 중증 뎅기열의 병태생리를 표적으로 하는 면역 조절 치료 및 항체 의존성 증강 기전(ADE)을 완화하기 위한 치료 전략 모색
 - 중증 뎅기열의 주요 병태인 혈관 누출과 과염증 반응을 억제하기 위해 스테로이드나 항사이토카인제 투여 가능성이 소규모 임상에서 탐색
 - 중화 항체 유도 백신과 치료용 단클론 항체를 병행하여 감염 초기 바이러스를 중화하는 전략 등이 제안
 - 항체 의존성 증강 기전(ADE)을 억제하기 위해 항-FcγR 단백질로 수용체 매개 감염을 차단하는 실험적 접근 모색

VI 결론 및 향후 과제

1 뎅기열 예방·치료의 면역학적 한계와 향후 백신개발 전략

❖ 뎅기열은 전 세계적 확산 중이나 효과적인 치료제와 범용 백신이 부재한 상황

- 항체 의존성 증강(ADE)과 혈청형 간 면역학적 복잡성은 뎅기열 예방·치료 전략 전반에서 구조적 한계 요인으로 작용
 - 항체 의존성 증강 기전(ADE)은 일부 환자에서 중증화를 유발하는 핵심 면역병리 기전으로 간주되나, 세부 기전과 임상적 예측 인자에 대한 이해는 여전히 제한적
 - 특히 일부 환자만 항체 의존성 증강 기전(ADE)로 중증화되는 원인과, 이를 사전에 예측하거나 차단할 수 있는 면역 표지자 규명은 안전한 백신·치료제 개발을 위한 핵심 연구 과제로 존재
- 현재 뎅기열 치료는 대증요법과 중증 환자 관리에 국한되어 있으며, 승인된 특이적 항바이러스 치료제는 부재한 상황
 - 해열·진통제 사용과 수액 요법을 중심으로 한 증상 완화 및 합병증 관리에 의존
 - Favipiravir, Chloroquine, JNJ-1802 등 여러 항바이러스 후보가 임상 단계까지 평가되었으나, 일부 사례를 제외하면 임상적 유효성 입증에는 한계가 존재
- 백신은 일부 허가 사례가 있으나, 항체 의존성 증강 기전(ADE) 위험과 제한된 효과로 인해 보편적 예방 수단으로 활용하는 데 제약이 존재
 - Dengvaxia, Qdenga 등 일부 뎅기열 백신이 허가되었으나, 혈청 상태에 따른 안전성 문제와 장기 예방 효과의 제한으로 접종 대상이 제한적으로 운영
 - 특히 Dengvaxia 사례에서 확인된 백신 유발 항체 의존성 증강 기전(ADE) 위험은 현실적인 안전성 문제로 대두되었으며, Qdenga 역시 장기 보호 효과에 대한 추가 검증이 요구

❖ 항체 의존성 증강 기전(ADE)과 면역학적 불확실성이 Dengue 예방·치료의 주요 한계 요인으로 부각됨에 따라 바이러스-숙주 면역 상호작용에 기반한 차세대 백신 및 치료 전략 필요

- Dengue 바이러스(DENV)의 독특한 증식 방식과 생활사 각 단계는 치료제 개발의 중요한 표적
 - NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS5 등 다양한 비구조 단백질은 바이러스 복제와 병리 기전에 핵심적인 역할 수행 및 억제제(inhibitor) 개발의 잠재적 표적으로 주목받는 중
 - * 현재 대부분의 Dengue 백신은 바이러스 표면의 외피 단백질 또는 비구조 단백질인 NS1이 주요 표적이거나, 안전성 측면의 우려 존재
- 최근 CD8⁺ 및 CD4⁺ T세포 에피토프를 포함하고 특정 HLA 유형을 표적으로 하는 다중 에피토프 펩타이드 백신 개발 전략
 - Dengue 바이러스의 일관된 강한 CD8⁺ T세포 반응 유도와 특정 HLA class I 변이가 Dengue 출혈열(DHF) 발생의 주요 위험 인자로 확인
 - 인간 백혈구 항원(HLA) 유전자형과 Dengue 감염에 대한 감수성 및 중증도 간의 연관성이 지속적으로 보고
 - * 다양한 인구 집단에서 HLA class I 및 II 대립유전자뿐만 아니라 MICA, MICB, LTA와 같은 단백질들이 Dengue 감염에 대한 감수성 또는 보호 요인으로 작용 확인
 - * 1차 단핵세포가 Dengue 바이러스에 감염될 경우 급성기 동안 HLA class I 분자의 발현이 증가하여 자연살해세포(NK cell)의 활성이 억제되는 현상 관찰
- Dengue 백신 연구의 주요 목표 중 하나는 4개 DENV 혈청형 모두에 대해 장기간 보호 효과가 가능한 범용 백신(universal vaccine)의 개발 전략
 - 대부분의 백신이 표적으로 삼는 바이러스 E 단백질은 4개 혈청형 간에 매우 큰 변이를 보이는 것으로 보고
 - 이러한 변이는 혈청형 특이적 면역 형성의 원인이며 백신 개발에 어려움 초래
 - 유행 중인 Dengue 바이러스 계통 간 유전적 다양성을 고려한 합의 서열(consensus) 기반 백신 설계는 혈청형 간 변이를 최소화할 수 있는 전략으로 제시
- 항체 의존성 증강 기전(ADE)을 유발하지 않으면서 4개 혈청형 모두에 대해 충분한 면역을 유도할 수 있는 차세대 백신 개발 전략
 - mRNA, 바이러스 벡터, 나노입자와 같은 새로운 백신 플랫폼은 면역원성을 강화하고 면역 반응을 최적화
 - 더불어 면역정보학(immuno-informatics) 기반 계산 기술의 발전은 항원 부위 예측과 바이러스 진화 분석의 정확도를 향상시켜 보다 정교한 백신 설계의 가능성 제시

2 뎅기열 연구 공백 및 향후 과제

중증 환자 관리와 뎅기열의 장기적 영향에 대한 연구는 상대적으로 부족하여 연구 공백이 존재

- 뎅기열 연구는 주로 일반 환자 대상의 예방과 치료에 집중되어 왔으며, 중증 환자에 대한 치료 전략과 장기적 후유증에 대한 연구는 제한적
- 향후에는 중환자에서의 최적 수액 치료 전략, 중증 진행을 예측할 수 있는 바이오마커 발굴, 회복 후 만성 피로 등 장기적 면역학적 영향에 대한 체계적 연구가 필요

백신과 치료제가 제한적인 현 시점에서 매개 모기 통제는 여전히 핵심 예방 전략이나 지속 가능성에는 한계 존재

- 백신과 치료제가 충분하지 않은 상황에서 매개 모기 통제는 뎅기열 예방의 핵심 전략이나 살충제 사용과 같은 환경 관리 중심의 기존 방식은 장기적 유지 측면에서 한계 존재
- 이에 따라 감염 저항성 모기 방사, 유전자 변형 모기 등 새로운 매개체 제어 전략이 연구 단계에서 탐색되어야 하며 이러한 접근의 효과와 안전성 평가가 필요
- 기후 변화에 따른 모기 분포 변화 예측 모델링과 지역사회 참여 기반의 지속 가능한 방역 전략 수립 역시 중요한 미해결 과제

결론적으로 뎅기열 대응을 위해서는 백신·치료제·진단·매개체 관리가 결합된 포괄적이고 통합적인 접근 필요

- 뎅기열 퇴치를 위해서는 단일 수단에 의존하는 접근을 넘어, 백신, 치료제, 진단 기술, 매개체 통제가 유기적으로 결합된 종합 전략이 필요
- 이를 위해 연구자와 공중보건 전문가 간의 긴밀한 협력, 국제적 공동 연구, 지속적인 연구 투자 확대가 필수적이며, 풍토병 지역의 접근성과 보건 역량 강화를 위한 노력 병행 요구
- 이러한 다분야적 접근이 뎅기열로 인한 공중보건 부담을 실질적으로 경감시킬 수 있을 것으로 판단



참고문헌

1. Alghsham RS, Shariq A, Rasheed Z. Dengue: A global health concern. PubMed [Internet] 2023 [cited 2025 Aug];17(4):1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37416844>
2. Messina JP, Brady OJ, Golding N, et al. The current and future global distribution and population at risk of dengue. Nature Microbiology [Internet] 2019 [cited 2025 Aug];4(9):1508. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41564-019-0476-8>
3. Nakase T, Giovanetti M, Obolski U, Lourenço J. Population at risk of dengue virus transmission has increased due to coupled climate factors and population growth. Communications Earth & Environment [Internet] 2024 [cited 2025 Aug];5(1). Available from: <https://doi.org/10.1038/s43247-024-01639-6>
4. Zhang W, Zhao T, Wang C, et al. Assessing the global dengue burden: Incidence, mortality, and disability trends over three decades. PLoS neglected tropical diseases [Internet] 2025 [cited 2025 Oct];19(3). Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0012932>
5. Cucunawangsih C, Lugito NPH. Trends of Dengue Disease Epidemiology [Internet]. Virology Research and Treatment. 2017 [cited 2025 Sep];8. Available from: <https://doi.org/10.1177/1178122x17695836>
6. Stanaway JD, Shepard DS, Undurraga EA, et al. The global burden of dengue: an analysis from the Global Burden of Disease Study 2013. The Lancet Infectious Diseases [Internet] 2016 [cited 2025 Aug];16(6):712. Available from: [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(16\)00026-8](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(16)00026-8)
7. Leandro A de S, Lopes RD, Martins CA, Delai RM, Villela DAM, Maciel-de-Freitas R. Entomo-virological surveillance followed by serological active survey of symptomatic individuals is helpful to identify hotspots of early arbovirus transmission. Frontiers in Public Health [Internet] 2022 [cited 2025 Aug];10. Available from: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.1024187>
8. Zheng J, Tong H, Chen M, et al. Global burden of dengue from 1990 to 2021: a systematic analysis from the Global Burden of Disease study 2021. 2025 [cited 2025 Nov]; Available from: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-6434758/v1>
9. Gubler DJ. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever [Internet]. In: Elsevier eBooks. Elsevier BV; 1997 [cited 2025 Aug]. p. 813. Available from: <https://doi.org/10.1016/b978-0-443-06668-9.50077-6>
10. Balière C, Calvez E, Thiberge J, et al. A Six Years (2010–2016) Longitudinal Survey of the Four Serotypes of Dengue Viruses in Lao PDR. Microorganisms [Internet] 2023 [cited 2025 Sep];11(2):243. Available from: <https://doi.org/10.3390/microorganisms11020243>
11. Vo HTM, Upasani V, Auerswald H, et al. Temporal patterns of functional anti-dengue antibodies in dengue infected individuals with different disease outcome or infection history. Scientific Reports [Internet] 2022 [cited 2025 Aug];12(1). Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-21722-2>
12. Dieng I, Ndione MHD, Fall C, et al. Multifoci and multiserotypes circulation of dengue virus in Senegal between 2017 and 2018. BMC Infectious Diseases [Internet] 2021 [cited 2025 Aug];21(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06580-z>

13. Shao L, Pang Z, Bi Y, et al. A dose-response study in mice of a tetravalent recombinant dengue envelope domain III protein secreted from insect cells. *Infection Genetics and Evolution* [Internet] 2020 [cited 2025 Feb];85:104427. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104427>
14. Perez MM, Álvarez M, Pérez L, et al. Establishing a Dengue Genomic Monitoring in Cuba: Uncovering Virus Dynamics to Enhance Local Response. *IJID Regions* [Internet] 2025 [cited 2025 Aug];16:100683. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijregi.2025.100683>
15. Anam V, Guerrero BV, Srivastav AK, Stollenwerk N, Aguiar M. Within-host models unravelling the dynamics of dengue reinfections. *medRxiv (Cold Spring Harbor Laboratory)* [Internet] 2023 [cited 2025 Aug]; Available from: <https://doi.org/10.1101/2023.09.21.23295910>
16. Wang L, Huang AT, Katzelnick LC, et al. Antigenic distance between primary and secondary dengue infections correlates with disease risk. *Science Translational Medicine* [Internet] 2024 [cited 2025 Aug];16(744). Available from: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adk3259>
17. Young E, Yount BL, Pantoja P, et al. A live dengue virus vaccine carrying a chimeric envelope glycoprotein elicits dual DENV2-DENV4 serotype-specific immunity. *Carolina Digital Repository (University of North Carolina at Chapel Hill)* [Internet] 2023 [cited 2025 Aug]; Available from: <https://doi.org/10.17615/bjqj-mw08>
18. OhAinle M, Balmaseda Á, Macalalad AR, et al. Dynamics of Dengue Disease Severity Determined by the Interplay Between Viral Genetics and Serotype-Specific Immunity. *Science Translational Medicine* [Internet] 2011 [cited 2025 Aug];3(114). Available from: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003084>
19. Aguás R, Dorigatti I, Coudeville L, Luxemburger C, Ferguson NM. Cross-serotype interactions and disease outcome prediction of dengue infections in Vietnam. *Scientific Reports* [Internet] 2019 [cited 2025 Aug];9(1). Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-45816-6>
20. Guzmán MG, Vázquez S. The Complexity of Antibody-Dependent Enhancement of Dengue Virus Infection. *Viruses* [Internet] 2010 [cited 2025 Oct];2(12):2649. Available from: <https://doi.org/10.3390/v2122649>
21. Teo A, Tan HD, Loy T, Chia PY, Chua CLL. Understanding antibody-dependent enhancement in dengue: Are afucosylated IgG1s a concern? *PLoS Pathogens* [Internet] 2023 [cited 2025 Oct];19(3). Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1011223>
22. Bhatt P, Sabeena S, Varma M, Arunkumar G. Current Understanding of the Pathogenesis of Dengue Virus Infection [Internet]. *Current Microbiology*. 2020 [cited 2025 Aug];78(1):17. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00284-020-02284-w>
23. Wegman AD, Waldran MJ, Bahr LE, et al. DENV-specific IgA contributes protective and non-pathologic function during antibody-dependent enhancement of DENV infection. *PLoS Pathogens* [Internet] 2023 [cited 2025 Aug];19(8). Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1011616>
24. Wegman AD, Fang H, Rothman AL, et al. Monomeric IgA Antagonizes IgG-Mediated Enhancement of DENV Infection. *Frontiers in Immunology* [Internet] 2021 [cited 2025 Aug];12. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.777672>
25. Phanthanawiboon S, Ekalaksananan T, Chuerduangphui J, et al. Prevalence and characteristics of dengue virus co-infection in patients and mosquitoes collected from patients' houses. *PLoS ONE* [Internet] 2025 [cited 2025 Sep];20(3). Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0314553>

26. Rocha BAM da, Guilarde AO, Argolo AFLT, et al. Dengue-specific serotype related to clinical severity during the 2012/2013 epidemic in centre of Brazil. *Infectious Diseases of Poverty* [Internet] 2017 [cited 2025 Aug];6(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s40249-017-0328-9>
27. Rimal S, Shrestha S, Pandey K, et al. Co-Circulation of Dengue Virus Serotypes 1, 2, and 3 during the 2022 Dengue Outbreak in Nepal: A Cross-Sectional Study. *Viruses* [Internet] 2023 [cited 2025 Nov];15(2):507. Available from: <https://doi.org/10.3390/v15020507>
28. Ariyaratne D, Senadheera B, Kuruppu H, et al. Simultaneous co-circulation of two genotypes of dengue virus serotype 3 causing a large outbreak in Sri Lanka in year 2023. *bioRxiv* (Cold Spring Harbor Laboratory) [Internet] 2024 [cited 2025 Nov]; Available from: <https://doi.org/10.1101/2024.05.09.24307112>
29. Verma P, Baskey U, Choudhury KR, et al. Changing pattern of circulating dengue serotypes in the endemic region: An alarming risk to the healthcare system during the pandemic. *Journal of Infection and Public Health* [Internet] 2023 [cited 2025 Nov];16(12):2046. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2023.10.014>
30. Aggarwal CC, Ahmed H, Sharma P, et al. Severe disease during both primary and secondary dengue virus infections in pediatric populations. *Nature Medicine* [Internet] 2024 [cited 2025 Nov];30(3):670. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41591-024-02798-x>
31. Chew M-F, Poh K, Poh CL. Peptides as Therapeutic Agents for Dengue Virus [Internet]. *International Journal of Medical Sciences*. 2017 [cited 2025 Aug];14(13):1342. Available from: <https://doi.org/10.7150/ijms.21875>
32. Lee MF, Wu YS, Poh CL. Molecular Mechanisms of Antiviral Agents against Dengue Virus [Internet]. *Viruses*. 2023 [cited 2025 Nov];15(3):705. Available from: <https://doi.org/10.3390/v15030705>
33. Yong YK, Wong WF, Vignesh R, et al. Dengue Infection - Recent Advances in Disease Pathogenesis in the Era of COVID-19 [Internet]. *Frontiers in Immunology*. 2022 [cited 2025 Aug];13. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.889196>
34. Kala MP, John ALSt, Rathore APS. Dengue: Update on Clinically Relevant Therapeutic Strategies and Vaccines [Internet]. *Current treatment options in infectious diseases/Current treatment options in infectious disease*. 2023 [cited 2025 Oct];15(2):27. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40506-023-00263-w>
35. Jasamai M, Yap WB, Sakulpanich A, Jaleel A. Current prevention and potential treatment options for dengue infection [Internet]. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*. 2019 [cited 2025 Aug];22:440. Available from: <https://doi.org/10.18433/jpps30216>
36. Rakotoarimanana AK, Richez PC, Ramanandraibe V, Gauvin-Bialecki A, Kalamouni CE. Antiviral Strategies Against Dengue Virus: Recent Insights into Compounds Targeting Viral and Host Factors. *Current topics in microbiology and immunology* [Internet] 2025 [cited 2025 Nov]; Available from: https://doi.org/10.1007/82_2025_322
37. Troost B, Smit JM. Recent advances in antiviral drug development towards dengue virus [Internet]. *Current Opinion in Virology*. 2020 [cited 2025 Nov];43:9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2020.07.009>

38. Juliet O, Gutiérrez-Barbosa H, Chua JV, Deredge D. Current Trends and Limitations in Dengue Antiviral Research [Internet]. *Tropical Medicine and Infectious Disease*. 2021 [cited 2025 Nov];6(4):180. Available from: <https://doi.org/10.3390/tropicalmed6040180>
39. Gunawardana S, Shaw RH. Cross-reactive dengue virus-derived monoclonal antibodies to Zika virus envelope protein: Panacea or Pandora's box? [Internet]. *BMC Infectious Diseases*. 2018 [cited 2025 Aug];18(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3572-0>
40. Shukla R, Ramasamy V, Shanmugam RK, Ahuja R, Khanna N. Antibody-Dependent Enhancement: A Challenge for Developing a Safe Dengue Vaccine [Internet]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2020 [cited 2025 Sep];10. Available from: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.572681>
41. Hou J, Ye W, Chen J. Current Development and Challenges of Tetravalent Live-Attenuated Dengue Vaccines [Internet]. *Frontiers in Immunology*. 2022 [cited 2025 Sep];13. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.840104>
42. Mersha D, Sterren I van der, Leeuwen LPM van, et al. The role of antibody-dependent enhancement in dengue vaccination. *Tropical Diseases Travel Medicine and Vaccines* [Internet] 2024 [cited 2025 Nov];10(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s40794-024-00231-2>
43. Izmirly AM, Alturki SO, Alturki SO, Connors J, Haddad EK. Challenges in Dengue Vaccines Development: Pre-existing Infections and Cross-Reactivity [Internet]. *Frontiers in Immunology*. 2020 [cited 2025 Sep];11. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01055>
44. Miauton A, Audran R, Besson J, et al. Safety and immunogenicity of a synthetic nanoparticle-based, T cell priming peptide vaccine against dengue in healthy adults in Switzerland: a double-blind, randomized, vehicle-controlled, phase 1 study. *EBioMedicine* [Internet] 2023 [cited 2025 Aug];99:104922. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104922>
45. Halstead SB. Dengvaxia sensitizes seronegatives to vaccine enhanced disease regardless of age. *Vaccine* [Internet] 2017 [cited 2025 Sep];35(47):6355. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.09.089>
46. Halstead SB. Safety issues from a Phase 3 clinical trial of a live-attenuated chimeric yellow fever tetravalent dengue vaccine. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* [Internet] 2018 [cited 2025 Sep];14(9):2158. Available from: <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1445448>
47. Tang B, Huo X, Xiao Y, Ruan S, Wu J. A conceptual model for optimizing vaccine coverage to reduce vector-borne infections in the presence of antibody-dependent enhancement. *Theoretical Biology and Medical Modelling* [Internet] 2018 [cited 2025 Sep];15(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s12976-018-0085-x>
48. Young E, Yount BL, Pantoja P, et al. A live dengue virus vaccine carrying a chimeric envelope glycoprotein elicits dual DENV2-DENV4 serotype-specific immunity. *Nature Communications* [Internet] 2023 [cited 2025 Nov];14(1):1371. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41467-023-36702-x>
49. Katzelnick LC, Harris E, Baric RS, et al. Immune correlates of protection for dengue: State of the art and research agenda. *Vaccine* [Internet] 2017 [cited 2025 Aug];35(36):4659. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.07.045>
50. Hou J, Shrivastava S, Loo HL, Wong LH, Ooi EE, Chen J. Sequential immunization induces strong and broad immunity against all four dengue virus serotypes. *npj Vaccines* [Internet] 2020 [cited 2025 Nov];5(1):68. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41541-020-00216-0>

51. John ALSt, Rathore APS. Adaptive immune responses to primary and secondary dengue virus infections [Internet]. *Nature reviews. Immunology*. 2019 [cited 2025 Nov];19(4):218. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0123-x>
52. Idris F, Ting DHR, Alonso S. An update on dengue vaccine development, challenges, and future perspectives [Internet]. *Expert Opinion on Drug Discovery*. 2020 [cited 2025 Nov];16(1):47. Available from: <https://doi.org/10.1080/17460441.2020.1811675>
53. Liu X. Opportunities and challenges of mRNA technologies in development of dengue virus vaccine [Internet]. *Frontiers in Immunology*. 2025 [cited 2025 Aug];16. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1520968>
54. Silva JP, Fernandez-Sesma A. Challenges on the development of a dengue vaccine: a comprehensive review of the state of the art [Internet]. *Journal of General Virology*. 2023 [cited 2025 Sep];104(3). Available from: <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001831>
55. Schmitz J, Roehrig JT, Barrett ADT, Hombach J. Next generation dengue vaccines: A review of candidates in preclinical development [Internet]. *Vaccine*. 2011 [cited 2025 Sep];29(42):7276. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.07.017>
56. Rahman NAA, Fuaad AA-HA, Azami NAM, Amin MCIM, Azmi F. Next-generation Dengue Vaccines: Leveraging Peptide-Based Immunogens and Advanced Nanoparticles as Delivery Platforms [Internet]. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2024 [cited 2025 Nov];113(8):2044. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2024.05.010>
57. Bello MB, Alsaadi A, Naeem A, Almahboub SA, Bosaeed M, Aljedani S. Development of nucleic acid-based vaccines against dengue and other mosquito-borne flaviviruses: the past, present, and future [Internet]. *Frontiers in Immunology*. 2025 [cited 2025 Nov];15:1475886. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1475886>
58. Natsrita P, Charoenkwan P, Shoombuatong W, et al. Machine-learning-assisted high-throughput identification of potent and stable neutralizing antibodies against all four dengue virus serotypes. *Scientific Reports* [Internet] 2024 [cited 2025 Jul];14(1). Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-67487-8>
59. Tricou V, Biswal S, Liu M, et al. 97. Tetravalent Dengue Vaccine (TAK-003) Development Program: A Bird's Eye View. *Open Forum Infectious Diseases* [Internet] 2021 [cited 2025 Mar];8. Available from: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab466.097>
60. Adikari T, Riaz N, Sigera C, et al. Single molecule, near full-length genome sequencing of dengue virus. *Scientific Reports* [Internet] 2020 [cited 2025 Aug];10(1). Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-75374-1>
61. Krishna G, Sreedevi S, Thrimothi D. Dengue Virus Infection: Etiology, Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis, and Prevention [Internet]. In: *Infectious diseases*. IntechOpen; 2024 [cited 2025 Oct]. Available from: <https://doi.org/10.5772/intechopen.114323>
62. Malik S, Ahsan O, Mumtaz H, Khan MT, Sah R, Waheed Y. Tracing down the Updates on Dengue Virus—Molecular Biology, Antivirals, and Vaccine Strategies [Internet]. *Vaccines*. 2023 [cited 2025 Nov];11(8):1328. Available from: <https://doi.org/10.3390/vaccines11081328>

63. Sarker A, Dhama N, Gupta T. Dengue virus neutralizing antibody: a review of targets, cross-reactivity, and antibody-dependent enhancement [Internet]. *Frontiers in Immunology*. 2023 [cited 2025 Nov];14:1200195. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1200195>
64. Okoye EC, Mitra AK, Lomax T, Nunaley C. Dengue Fever Epidemics and the Prospect of Vaccines: A Systematic Review and Meta-Analysis Using Clinical Trials in Children [Internet]. *Diseases*. 2024 [cited 2025 Nov];12(2):32. Available from: <https://doi.org/10.3390/diseases12020032>
65. See KC. Dengue Vaccination: A Practical Guide for Clinicians [Internet]. *Vaccines*. 2025 [cited 2025 Aug];13(2):145. Available from: <https://doi.org/10.3390/vaccines13020145>
66. Kamath V, Aishwarya A. Dengue Vaccines: Current Status and Future Perspectives. *APIK Journal of Internal Medicine* [Internet] 2024 [cited 2025 Nov];12(4):199. Available from: https://doi.org/10.4103/ajim.ajim_108_23
67. Wilder-Smith A, Hombach J, Ferguson NM, et al. Deliberations of the Strategic Advisory Group of Experts on Immunization on the use of CYD-TDV dengue vaccine [Internet]. *The Lancet Infectious Diseases*. 2018 [cited 2025 Aug];19(1). Available from: [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(18\)30494-8](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(18)30494-8)
68. Borja-Tabora C, Fernando L, López-Medina E, et al. Immunogenicity, Safety, and Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Children and Adolescents: An Analysis by Age Group. *Clinical Infectious Diseases* [Internet] 2024 [cited 2025 Nov];80(1):199. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/ciae369>
69. Patel SS, Rauscher M, Kudela M, Pang H. Clinical Safety Experience of TAK-003 for Dengue Fever: A New Tetravalent Live Attenuated Vaccine Candidate. *Clinical Infectious Diseases* [Internet] 2022 [cited 2025 Sep];76(3). Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/ciac418>
70. López-Medina E, Biswal S, Sáez-Llorens X, et al. Efficacy of a Dengue Vaccine Candidate (TAK-003) in Healthy Children and Adolescents 2 Years after Vaccination. *The Journal of Infectious Diseases* [Internet] 2020 [cited 2025 Sep];225(9):1521. Available from: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa761>
71. Rivera L, Biswal S, Sáez-Llorens X, et al. Three-year Efficacy and Safety of Takeda's Dengue Vaccine Candidate (TAK-003). *Clinical Infectious Diseases* [Internet] 2021 [cited 2025 Sep];75(1):107. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/ciab864>
72. Balingit JC, Oh Y, Suzuki R, et al. Cross-genotype immunogenicity and antibody-dependent enhancement of KD-382 dengue vaccine in flavivirus-naïve adults. *npj Vaccines* [Internet] 2025 [cited 2025 Nov];10(1):148. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41541-025-01204-y>
73. Passi GR. News in Brief. *Indian Pediatrics* [Internet] 2024 [cited 2025 Aug];61(4):394. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13312-024-3171-7>
74. Maier SB, Huang X, Massad E, Amaku M, Burattini MN, Greenhalgh D. Analysis of the optimal vaccination age for dengue in Brazil with a tetravalent dengue vaccine. *Mathematical Biosciences* [Internet] 2017 [cited 2025 Aug];294:15. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mbs.2017.09.004>
75. Akter R, Tasneem F, Das S, et al. Approaches of dengue control: vaccine strategies and future aspects. *Frontiers in Immunology* [Internet] 2024 [cited 2025 Nov];15:1362780. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1362780>

76. Anumanthan G, Sahay B, Mergia A. Current Dengue Virus Vaccine Developments and Future Directions [Internet]. *Viruses*. 2025 [cited 2025 Nov];17(2):212. Available from: <https://doi.org/10.3390/v17020212>
77. Durbin AP, Whitehead SS. Next-Generation Dengue Vaccines: Novel Strategies Currently Under Development. *Viruses* [Internet] 2011 [cited 2025 Feb];3(10):1800. Available from: <https://doi.org/10.3390/v3101800>
78. Tayal A, Kabra SK, Lodha R. Management of Dengue: An Updated Review [Internet]. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2022 [cited 2025 Oct];90(2):168. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12098-022-04394-8>
79. Gan VC. Dengue: Moving from Current Standard of Care to State-of-the-Art Treatment [Internet]. *Current treatment options in infectious diseases/Current treatment options in infectious disease*. 2014 [cited 2025 Sep];6(3):208. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40506-014-0025-1>