



Vaksin ETEC: Solusi Baru Pencegahan *Foodborne Disease*

Ninda Nurul Inayah¹, Fajria Shofa Rahma Uswah¹, Tiara Alfiattutthoyibah¹, Fitria Mahrunnisa²

¹Kedokteran UIN Syarif Hidayatullah, ²Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran UIN Syarif Hidayatullah, Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Diare tetap menjadi penyebab utama kematian anak balita secara global dan di Indonesia. Pada tahun 2020, angka kematian anak balita usia 12-59 bulan akibat diare sebesar 4,55%. *Enterotoxigenic Escherichia coli* (ETEC) dapat menyebabkan sekitar 220 juta episode diare secara global. Vaksin ETEC dikembangkan untuk mencegah beban penyakit akut dan dampak jangka panjang, seperti gangguan pertumbuhan dan kognitif terkait infeksi berulang. Pemodelan kesehatan masyarakat menunjukkan vaksin ETEC berpotensi mengurangi 4,2%–6,0% kematian akibat diare terutama pada bayi dan anak-anak di negara berkembang, serta vaksin ETEC juga menurunkan kebutuhan antibiotik sehingga dapat meningkatkan efisiensi biaya pengobatan. Makalah ini merangkum struktur dan patogenesis ETEC, manifestasi klinis, serta lanskap pengembangan vaksin terkini dengan fokus pada antigen faktor kolonisasi (CFs) dan toksin LT/ST. Kandidat utama yang ditinjau termasuk ETVAX (vaksin oral sel utuh diinaktivasi yang saat ini pada fase 2b) dan pendekatan multivalen yang menargetkan CFs paling umum, yang secara teoritis dapat melindungi terhadap 70%–80% *strain* penyebab penyakit pada populasi berisiko.

Kata Kunci: ETEC, *foodborne disease*, vaksin.

ABSTRACT

Diarrhea remains a leading cause of under-five mortality globally and in Indonesia. In 2020, the mortality rate for children aged 12-59 months due to diarrhea was 4.55%. *Enterotoxigenic Escherichia coli* (ETEC) is estimated to cause approximately 220 million episodes of diarrhea annually worldwide. ETEC vaccines are being developed to prevent the acute disease burden and long-term sequelae such as growth and cognitive impairment linked to repeated infections. Public health models suggest that an ETEC vaccine has the potential to reduce 4.2%–6.0% of deaths due to diarrhea, particularly among infants and children in low-resource settings, and decrease antibiotic use, thereby improving treatment cost efficiency. This paper reviews ETEC structure and pathogenesis, clinical features, and the current vaccine pipeline focused on colonization factor (CF) antigens and LT/ST toxins. The highlighted leading candidates, including ETVAX (an oral inactivated whole-cell vaccine currently in phase 2b), and multivalent approaches targeting the most prevalent CFs, which could theoretically protect against 70%-80% of circulating disease-causing strains in at-risk populations. **Ninda Nurul Inayah, Fajria Shofa Rahma Uswah, Tiara Alfiattutthoyibah, Fitria Mahrunnisa. ETEC Vaccine: A New Solution for Foodborne Disease Prevention.**

Keywords: ETEC, *foodborne disease*, vaccine.



Cermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

PENDAHULUAN

Diare merupakan salah satu penyebab utama kematian di seluruh dunia terutama di kalangan anak-anak di bawah usia 5 tahun dengan rata-rata 42.000 kasus setiap tahun.¹ WHO melaporkan setiap tahun jumlah kematian diare akibat ETEC adalah sekitar 157.000 orang. Pada tahun 2020 di Indonesia, angka kematian anak balita usia 12–59 bulan akibat diare sebesar 4,55%. Prevalensi diare yang disebabkan oleh *Escherichia coli* sangat tinggi di daerah dengan tingkat kesehatan yang rendah.^{1–3}

Bakteri *Enterobacteriaceae* dapat bertahan dalam saluran pencernaan dan pada media miskin nutrisi. *Escherichia coli* (*E. coli*) merupakan bakteri Gram negatif, berbentuk batang dengan ukuran 1,0–1,5 µm x 2,0–6,0 µm, fakultatif anaerob, tidak membentuk spora, dan termasuk famili *Enterobacteriaceae*. Biakan *E. coli* pada agar MacConkey yang diuji menghasilkan indol.^{4,5} Berdasarkan perbedaan antigenik dan mekanisme patogenitasnya, *Escherichia coli* penyebab diare dibagi menjadi 6 grup: *Enteraggregative Escherichia coli* (EAEC), *Enterohemorrhagic Escherichia coli*

(EHEC), *Enteroinvasive Escherichia coli* (EIEC), *Enteropathogenic Escherichia coli* (EPEC), *Enterotoxigenic Escherichia coli* (ETEC), dan *Diffusely Adherent Escherichia coli* (DAEC). Prevalensi diare yang disebabkan oleh ETEC cukup tinggi, terutama di daerah yang kurang berkembang dan di kalangan wisatawan yang berkunjung ke daerah tersebut. ETEC diperkirakan menyebabkan sekitar 220 juta episode diare secara global.^{1,6}

Enterotoxigenic Escherichia coli (ETEC) merupakan penyebab diare yang umumnya

Alamat Korespondensi email: inayahninda01@gmail.com



disebabkan oleh kontaminasi bakteri pada makanan dan minuman dengan sanitasi rendah. Gejala khas ETEC adalah *watery diarrhea* yang bisa menyebabkan dehidrasi cepat dalam beberapa jam. Karakteristik tersebut sama dengan gejala diare yang disebabkan oleh kolera. Gejala lain ETEC adalah muntah, nyeri kepala, dan nyeri perut.^{7,8}

Vaksin ETEC dikembangkan untuk menghindari dampak jangka pendek dan jangka panjang patogen ini. Vaksin dinilai berpotensi jangka pendek mengurangi 4,2%–6,0% kematian akibat diare terutama pada bayi dan anak-anak di daerah berkembang. Sedangkan dalam jangka panjang, vaksin dapat mengurangi kejadian infeksi yang berhubungan dengan kekurangan gizi yang berimbas pada penurunan perkembangan fisik dan kognitif anak.² Selain itu, vaksin ETEC diharapkan mengurangi peningkatan kejadian resistensi ETEC terhadap antimikroba.⁹

STRUKTUR ETEC

Famili *Enterobacteriaceae* adalah famili bakteri terbesar yang terdiri dari beragam bakteri batang Gram negatif. Famili tersebut

dibedakan berdasarkan sifat biokimia, struktur antigenik, dan analisis molekuler genom. *E. coli* memiliki genom dengan panjang 4,5 hingga 5,5 juta pasang basa (Mbp) yang mengkode sekitar 4.500–5.500 gen. Kromosom *E. coli* berukuran 1.000 kali lebih panjang daripada ukuran selnya. Tiap-tiap *strain E. coli* memiliki deretan gen berbeda. *Strain E. coli* patogen memiliki genom 20% lebih besar dibandingkan dengan *strain non-patogen E. coli* K-12. Kromosom ETEC *strain* H10407 berukuran 5.153.435 pb.^{4,10}

Informasi genetik *E. coli* didapatkan dari kromosom dan plasmidnya. Informasi patogenitas *E. coli* berada pada bagian kromosom atau plasmid yang mengode sifat virulensi atau disebut *pathogenicity island*. Faktor virulensi *strain E. coli* secara umum terbagi atas 2 kategori, yaitu adhesi dan eksotoksin. Faktor virulensi ETEC berdasarkan adhesi yaitu faktor kolonisasi (CFs), sedangkan eksotoksin ETEC yaitu *heat-labile enterotoxin* (LT) dan *heat-stable enterotoxin* (ST).

Enterotoxigenic Escherichia coli (ETEC) merupakan varian patogenik *E. coli*. ETEC

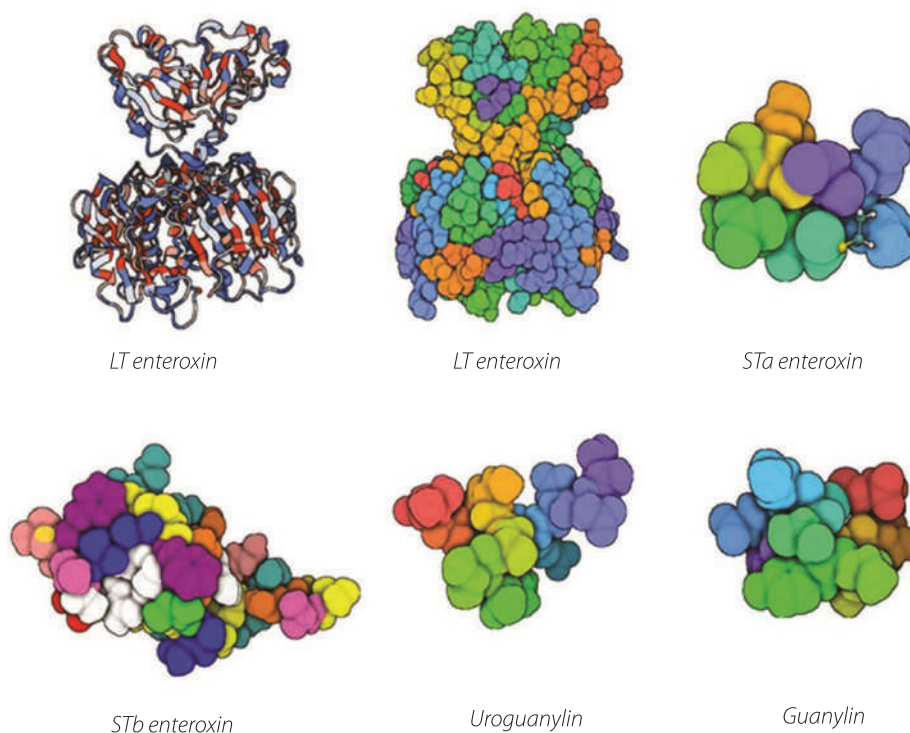
mampu menghasilkan 2 jenis enterotoksin, yaitu *heat-labile enterotoxin* (LT) dan *heat-stable enterotoxin* (ST). *Heat-labile enterotoxin* (LT) merupakan jenis enterotoksin yang rentan terhadap panas, mudah terdenaturasi saat dipanaskan pada suhu tertentu. Enterotoksin tersebut berbobot molekul tinggi (84 kDa) dengan subunit alfa aktif yang dikelilingi oleh lima subunit beta. Sedangkan *heat-stable* (ST) adalah enterotoksin yang stabil terhadap panas atau tidak mudah terdenaturasi saat dipanaskan pada suhu tertentu. Enterotoksin ini merupakan peptida berbobot molekul rendah yang terdiri dari 18 hingga 19 residu asam amino.¹¹

Berdasarkan proses pembentukan struktur dalam melakukan kolonisasi, ETEC terbagi atas jalur *chaperone-ushe* (CU) yang membentuk pili dengan bantuan protein *chaperone* periplasma dan protein membran luar yang disebut “*usher*” dan jalur lain yaitu pili T4P seperti CS8 (CFA/III) dan CS21 (longus) dibentuk oleh subunit pilin dan berperan dalam berbagai proses biologis seperti adhesi dan motilitas.¹¹

PATOGENESIS ETEC

Enterotoxigenic Escherichia coli (ETEC) ditularkan dan masuk ke sistem pencernaan secara fekal-oral. Setelah memasuki saluran cerna, ETEC menempel pada sel lapisan mukosa usus dengan mediasi *colonization factors* (CFs). Mediator kolonisasi ini berupa protein filamen ekstraseluler yang berkaitan dengan *fimbriae* atau pili yang terletak di permukaan bakteri, dan hingga saat ini ditemukan lebih dari 25 jenis CFs yang berbeda. Setelah itu ETEC menghasilkan enterotoksin berupa *heat labile toxin* (LT) dan *heat stable toxin* (ST).^{4,11}

LT adalah enterotoksin berat molekul tinggi yang secara struktural dan fungsional mirip toksin kolera. Dua kategori LT yaitu LT tipe 1 isolat ETEC yang sering ditemukan pada manusia dan LT tipe 2 *porcine* (LT-Ip) yang dominan ditemukan pada hewan. Enterotoksin LT lalu berikatan dengan ganglioside GM1, glikoprotein yang berperan sebagai reseptor LT1. Toksin LT kemudian masuk ke retikulum endoplasma sel usus dan berikatan dengan ribosa adenosin difosfat (ADP) untuk menghambat aktivitas GTPase (enzim pemecah protein G), hal tersebut akan menstimulasi enzim adenilil siklase sel



Gambar 1. Struktur ETEC 3 dimensi berbagai molekul yang dibuat menggunakan perangkat lunak BioRender. a dan b merupakan struktur LT, c dan d merupakan struktur ST.¹¹

Keterangan: LT: *Heat-labile enterotoxin*; ST: *Heat-stable enterotoxin*.



epitel, sehingga meningkatkan jumlah adenil monofosfat (AMP). Peningkatan AMP ini akan meningkatkan sekresi air dan elektrolit ke lumen usus. Penelitian terbaru menyatakan bahwa LT tidak hanya berperan sebagai toksin, namun juga memainkan peran dalam memfasilitasi ikatan bakteri dalam proses kolonisasi di usus dan menginduksi apoptosis epitel usus. Selain itu, ditemukan bahwa LT menghambat pertumbuhan bakteri intestinal. Peneliti juga mengungkapkan bahwa LT dapat menghambat penyerapan vitamin C di usus dan membuat usus lebih rentan terhadap infeksi.^{4,11}

ST adalah penyebab utama diare di negara-negara yang kurang berkembang. ST adalah peptida kecil, non-imunogenik dan berlawanan dengan LT. Toksin ST diklasifikasikan menjadi 2 kategori, yaitu STa dan STb. STa dibagi menjadi 2 tipe, yaitu STaH (19aa) isolat ETEC yang sering ditemukan pada manusia dan STaP (18aa) yang banyak ditemukan pada hewan, sedangkan STb hanya ditemukan pada isolat hewan. ST berperan dalam aktivasi guanilat siklase C (GC-C), yang menyebabkan peningkatan *cyclic guanosine 3', 5'-monophosphate* (cGMP), dan aktivasi protein kinase, sehingga terjadi

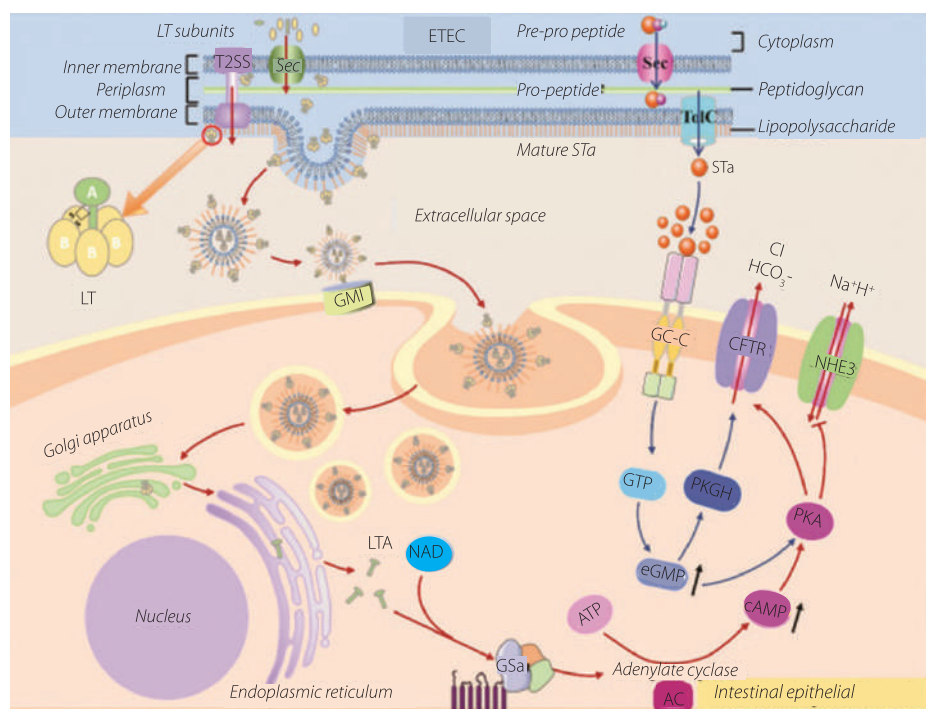
akumulasi cairan dan elektrolit di dalam lumen usus dan menghentikan proses absorpsi, mengakibatkan kadar air dan elektrolit dalam lumen usus meningkat sehingga menimbulkan *watery diarrhea*.^{4,11}

KLINIS

Karakteristik diare akibat ETEC adalah *watery diarrhea*, sehingga berisiko dehidrasi, tersering pada anak-anak. Dehidrasi dapat menyebabkan hiponatremia, hipokalemia, asidosis metabolik, gangguan sensorik, hingga kejang serta anuria. Dehidrasi berat dapat menyebabkan syok hipovolemik yang dalam jangka waktu lama akan menyebabkan nekrosis tubular ginjal, asidosis metabolik memberat, peredaran darah otak terganggu menyebabkan penurunan kesadaran yang dapat mengakibatkan kematian.^{12,13} Muntah dan diare juga dapat menyebabkan gangguan gizi anak, yang diperparah oleh tindakan orang tua dengan tidak memberikan makanan kepada anak, karena takut gejalanya menjadi lebih parah, hal ini dapat menyebabkan hipoglikemia. Jika hipoglikemia tidak teratasi dapat menyebabkan edema otak, kejang, serta koma. Hipoglikemia lebih sering pada bayi dengan berat badan kurang atau anak malnutrisi.^{12,13}

Perbaikan air dan sanitasi, pendidikan kesehatan, dan pola hidup sehat dapat dipertimbangkan sebagai cara pengendalian infeksi ETEC yang paling berkelanjutan, namun perubahan iklim global dapat berdampak negatif pada akses air minum dan sanitasi, sehingga vaksinasi dianggap efektif dalam pencegahan dan pengendalian infeksi ETEC.^{9,14} Meningkatnya kejadian resistensi ETEC terhadap antibiotik menjadikan vaksinasi menjadi pilihan intervensi dengan efektivitas biaya atau manfaat biaya yang lebih baik.¹⁵

Penelitian Akhtar, *et al.*, Zheng, *et al.*, dan Zhang, *et al.*, menyebutkan bahwa infeksi ETEC baik secara natural maupun eksperimental menghasilkan proteksi imun terhadap ETEC, sehingga vaksinasi dapat diupayakan untuk membentuk imunitas terhadap ETEC.^{8,11,16} Pengembangan vaksin ETEC telah menjadi prioritas WHO sejak 20 tahun terakhir.⁹ Tahun 2006 WHO menerbitkan pedoman pengembangan vaksin ETEC.^{2,17} Kemudian WHO pada PDVAC (*Product Development for Vaccines Advisory Committee*) tahun 2020 mengafirmasi kembali bahwa vaksin ETEC masih merupakan vaksin prioritas.⁹ Hingga saat ini beberapa produk vaksin ETEC sedang dalam proses pengembangan.^{9,14}



Gambar 2. Patogenesis ETEC.¹¹

Keterangan: LT: Heat-labile enterotoxin; T2SS: Type II secretion system; ETEC: Enterotoxigenic *Escherichia coli*; GM1: Monosialotetrahexosylganglioside; STa: Heat-stable; GC-C: Guanylate cyclase C; CFTR: Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator; NHE3: Sodium-hydrogen exchanger isoform 3; GTP: Guanosine triphosphate; PKA: Protein kinase A; cAMP: Cyclic adenosine monophosphate; ATP: Adenosin trifosfat; LTA: Heat-labile enterotoxin A subunit; NAD: Nicotinamide adenine dinucleotide; Gsa: G protein α subunit; CA: Adenylate cyclase.

PROSES PENGEMBANGAN VAKSIN ETEC

Pengembangan vaksin ETEC saat ini berfokus pada respons imun terhadap CFs dan salah satu atau kedua toksin ETEC yang terbukti berkontribusi dalam pembentukan imunitas protektif.^{9,18} Antigen CFs memiliki sangat banyak variasi, sehingga vaksin-vaksin dirancang untuk mengekspresikan beberapa antigen CFs dan komponen toksin yang paling umum secara epidemiologis.^{9,14,18} Vaksin formulasi 4 hingga 5 faktor ETEC mampu menghasilkan imunitas 70%–80% *strain virus* yang paling umum menyebabkan penyakit pada bayi, anak-anak, dan wisatawan.^{9,19}

Berdasarkan data epidemiologi, toksin, dan faktor kolonisasi ETEC yang ditemukan menginfeksi wisatawan, militer, bayi dan anak-anak di negara miskin dan berkembang memiliki banyak kesamaan, sehingga dapat dikatakan bahwa kandidat vaksin yang menggunakan faktor kolonisasi atau antigen permukaan ETEC (CFs) yang paling umum ditemukan secara epidemiologi akan efektif pada sebagian besar populasi-populasi berisiko.^{9,14} Dua kandidat vaksin ETEC, yaitu



Tabel. Pengembangan kandidat vaksin ETEC.⁹

Tipe Vaksin	Kandidat	Deskripsi	Fase Pengembangan	Rute Pemberian, Dosis, Jadwal
Vaksin sel utuh yang diinaktivasi	Sel ETEC dengan komponen LT (ETVAX)	<i>E. coli</i> rekombinan (satu <i>strain E. coli</i> K12 dan tiga <i>E. coli</i> positif O78) yang mengekspresikan antigen CFA/I, CS3, CS5, dan CS6 dikombinasikan dengan LT/CTB hibrid, ditambah dengan dmlT	Fase 2b	Oral, 2 dosis, 2 minggu antar dosis
Vektor hidup dilemahkan	Hibrida toksin Shigella yang ShigETEC	Sel bebas LPS ShigETEC yang mengekspresikan antigen ETEC dan Shigella yang dilestarikan	Fase 1	Oral, 4 dosis, 3 hari antar dosis
	Hibrida Shigella (1208S-122)	<i>Strain</i> vaksin Shigella yang dilemahkan direayasa untuk mengekspresikan ETEC CFs dan LT	Fase 1	Oral, 2 dosis, 28 hari antar dosis
Subunit	<i>Fimbrial adhesin</i> (FTA)	<i>Fimbriae</i> kelas 5 dikombinasikan dengan CFs lainnya, dirancang untuk memblokir adhesi ETEC ke epitel usus dengan menginduksi antibodi ke ujung <i>fimbriae</i>	Fase ½b	TCI (<i>target controlled infusion</i>), injeksi ID (<i>intradermal</i>), injeksi IM (<i>intramuskular</i>) semua dosis berjarak 3 minggu
	Antigen fusi multi-epitope (MEFA) (MecVax)	Pada tulang punggung CFA/I <i>express</i> CS1-CS6, peptida konsensus menyatu dengan toksoid 3xST-dmLTa-1LTb dmlT-ST	Preklinik	
Subunit potensial	Alternatif atau p e l e n g k a p terhadap faktor virulensi yang diketahui	YghJ, protein yang disekresikan melalui jalur yang sama dengan ETEC LT; EatA, protease serin yang mendegradasi musin dan meningkatkan akses ETEC ke permukaan mukosa, EtpA, faktor adhesin sekunder	Preklinik	
	ST	Berbagai konstruksi dirancang untuk meningkatkan imunogenisitas tanpa toksisitas atau autoreaktivitas	Preklinik	

ShigETEC dan Hibrida Shigella (1208S-122), dirancang untuk memberikan efek proteksi terhadap infeksi ETEC dan Shigella, yang juga merupakan patogen penyebab diare.^{9-17,20,21} Namun, hingga saat ini belum ada literatur mengenai potensi proteksi silang kandidat vaksin ETEC terhadap *strain E. coli* lainnya.

ETVAX (vaksin oral sel utuh diinaktivasi yang saat ini pada fase 2b) merupakan kandidat produk vaksin yang paling maju.^{9,9} ETVAX adalah vaksin oral yang mengandung sel utuh empat *strain* ETEC yang sudah inaktif dan *heat-labile*

enterotoxin B (LTB). ETVAX saat ini sedang dalam fase 2b.²¹ Vaksin ShigETEC dan Hibrida Shigella (1208S-122), mengandung vektor *Shigella* hidup yang dilemahkan, keduanya merupakan kandidat produk vaksin untuk infeksi *Shigella* spp. dan ETEC, saat ini sedang pada fase 1.^{9,20}

SIMPULAN

Vaksin ETEC merupakan terobosan baru untuk menghadapi kejadian diare, terutama pada anak-anak dan wisatawan di negara berpendapatan rendah.² Vaksin formula 4 hingga 5 faktor ETEC mampu

menghasilkan imunitas hingga 70%-80%, sehingga pengembangan vaksin ETEC menjadi prioritas WHO sejak 20 tahun terakhir.^{9,21} ETVAX merupakan kandidat produk vaksin yang paling maju.^{9,15} Vaksin ETEC diharapkan menjadi solusi dalam efisiensi biaya pengobatan dengan pertimbangan dapat mengurangi kebutuhan penggunaan antibiotik dalam penanganan diare.¹⁶

DAFTAR PUSTAKA

1. Mirhoseini A, Amani J, Nazarian S. Review on pathogenicity mechanism of enterotoxigenic *Escherichia coli* and vaccines against it. *Microb Pathog*. 2018;117:162-9. doi: 10.1016/j.micpath.2018.02.032.
2. World Health Organization (WHO). WHO preferred product characteristics for vaccines against enterotoxigenic *Escherichia coli* [Internet]. Geneva: WHO; 2021. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/who-preferred-product-characteristics-for-vaccines-against-enterotoxigenic-escherichia-coli>.
3. Kementerian Kesehatan RI. Laporan kinerja Kementerian Kesehatan tahun 2022 [Internet]. Jakarta: Kemenkes; 2023. Available from: https://ppid.kemkes.go.id/toapsoot/2022/06/LAKIP-KEMENKES-2022_compressed-2-242.pdf.



4. P Rahayu W, Nurjannah S, Komalasari E. *Escherichia coli*: patogenitas, analisis dan kajian risiko. Bogor: Penerbit ITB Press; 2018.
5. Mueller M, Tainter CR. *Escherichia coli* infection [Internet]. 2023. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33231968/>.
6. World Health Organization. Diarrhoeal disease [Internet]. Geneva: WHO; 2024. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diarrhoeal-disease>.
7. Fleckenstein JM, Kuhlmann FM. Enterotoxigenic *Escherichia coli* infections. *Curr Infect Dis Rep*. 2019;21(3):9. doi: 10.1007/s11908-019-0665-x.
8. Zheng Y, Han F, Ho A, Xue Y, Wu Z, Chen X, et al. Role of MAIT cells in gastrointestinal tract bacterial infections in humans: more than a gut feeling. *Mucosal Immunol*. 2023;16(5):740-52. doi:10.1016/j.mucimm.2023.06.005.
9. Khalil I, Walker R, Porter CK, Muhib F, Chilengi R, Cravioto A, et al. Enterotoxigenic *Escherichia coli* (ETEC) vaccines: priority activities to enable product development, licensure, and global access. *Vaccine*. 2021;39(31):4266-77. doi:10.1016/j.vaccine.2021.04.018
10. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Medical Microbiology*. 8th ed. Elsevier; 2016.
11. Zhang Y, Tan P, Zhao Y, Ma X. Enterotoxigenic *Escherichia coli*: intestinal pathogenesis mechanisms and colonization resistance by gut microbiota. *Gut Microbes*. 2022;14(1):2055943. doi: 10.1080/19490976.2022.2055943.
12. Radlovic N, Lekovic Z, Vuletic B, Radlovic V, Simic D. Acute diarrhea in children. *Srp Arh Celok Lek*. 2015;143(11-12):755-62. doi: 10.2298/sarh1512755r.
13. Anggraini D, Kumala O. Diare pada anak. *Scient. J*. 2022;1(4):311-2. <https://doi.org/10.56260/sciena.v1i4.60>.
14. Akhtar M, Basher SR, Nizam NN, Hossain L, Bhuiyan TR, Qadri F, et al. T helper cell responses in adult diarrheal patients following natural infection with enterotoxigenic *Escherichia coli* are primarily of the Th17 type. *Front Immunol*. 2023;14: 1220130. doi: 10.3389/fimmu.2023.1220130.
15. Khalil I, Anderson JD, Bagamian KH, Baqar S, Giersing B, Hausdorff WP, et al. Vaccine value profile for enterotoxigenic *Escherichia coli* (ETEC). *Vaccine*. 2023;41 Suppl 2:S95-113. doi:10.1016/j.vaccine.2023.02.011.
16. Anderson JD, Bagamian KH, Muhib F, Baral R, Laytner LA, Amaya M, et al. Potential impact and cost-effectiveness of future ETEC and *Shigella* vaccines in 79 low- and lower middle-income countries. *Vaccine X*. 2019; 2:100024. doi:10.1016/j.jvacx.2019.100024.
17. World Health Organization. Future directions for research on Enterotoxigenic *Escherichia coli* vaccines for developing countries [Internet]. Geneva: WHO; 2006. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/233043>.
18. Kantele A, Riekkinen M, Jokiranta TS, Pakkanen SH, Pietila J, Patjas A, et al. Safety and immunogenicity of ETVAX®, an oral inactivated vaccine against enterotoxigenic *Escherichia coli* diarrhoea: a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial amongst Finnish travellers to Benin, West Africa. *J Travel Med*. 2023;30(7): taad045. doi:10.1093/jtm/taad045.
19. Harutyunyan S, Neuhauser I, Mayer A, Aichinger M, Szijarto V, Nagy G, et al. Characterization of ShigETEC, a novel live attenuated combined vaccine against *Shigellae* and ETEC. *Vaccines (Basel)*. 2020;8(4):689. doi: 10.3390/vaccines8040689.
20. Barry E, Cassels F, Riddle M, Walker R, Wierzbza T. Vaccines against *Shigella* and Enterotoxigenic *Escherichia coli*: a summary of the 2018 VASE conference. *Vaccine*. 2019;37(34):4768-4774. doi:10.1016/j.vaccine.2019.02.070.
21. Vidal RM, Muhsen K, Tennant SM, Svennerholm A, Sow SO, Sur D, et al. Colonization factors among enterotoxigenic *Escherichia coli* isolates from children with moderate-to-severe diarrhea and from matched controls in the Global Enteric Multicenter Study (GEMS). *PLoS Negl Trop Dis*. 2019;13(1):22. doi:10.1371/journal.pntd.0007037