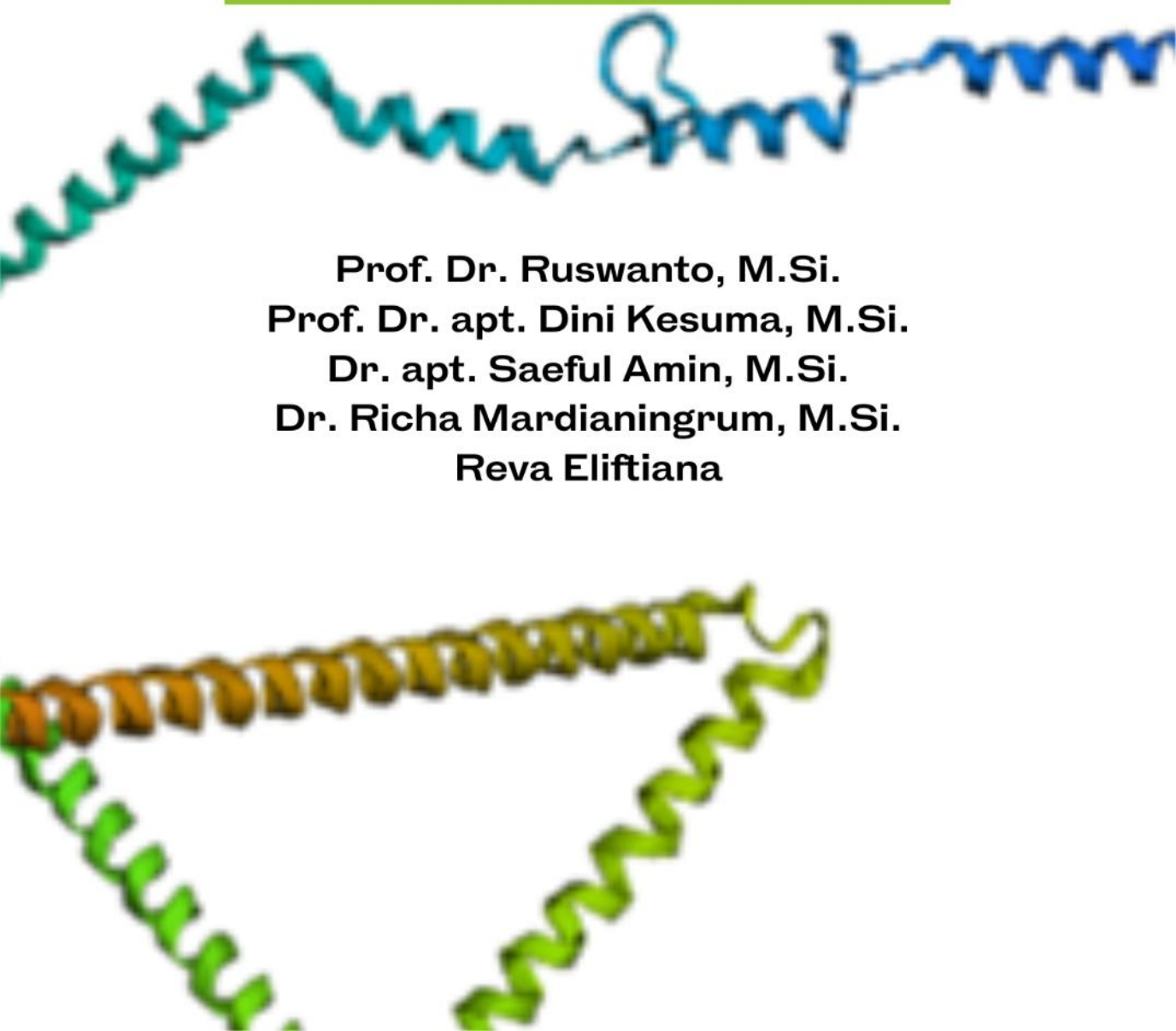

IMMUNOINFORMATICS: DESAIN VAKSIN VARICELLA ZOSTER VIRUS (VZV) STRAIN DUMAS P09257



**Prof. Dr. Ruswanto, M.Si.
Prof. Dr. apt. Dini Kesuma, M.Si.
Dr. apt. Saeful Amin, M.Si.
Dr. Richa Mardianingrum, M.Si.
Reva Eliftiana**

**IMMUNOINFORMATICS: DESAIN VAKSIN
VARICELLA ZOSTER VIRUS (VZV)
STRAIN DUMAS P09257**

Prof. Dr. Ruswanto, M.Si.
Prof. Dr. apt. Dini Kesuma, M.Si.
Dr. apt. Saeful Amin, M.Si.
Dr. Richa Mardianingrum, M.Si.
Reva Eliftiana



IMMUNOINFORMATICS: DESAIN VAKSIN VARICELLA ZOSTER VIRUS (VZV) STRAIN DUMAS P09257

Penulis:

Prof. Dr. Ruswanto, M.Si.
Prof. Dr. apt. Dini Kesuma, M.Si.
Dr. apt. Saeful Amin, M.Si.
Dr. Richa Mardianingrum, M.Si.
Reva Eliftiana

Editor:

Syifa Ismayanti

Layouter :

Tim Kreatif PRCI

Cover:

Rusli

Cetakan Pertama : April 2025

Hak Cipta 2025, pada Penulis. Diterbitkan pertama kali oleh:

**Perkumpulan Rumah Cemerlang Indonesia
ANGGOTA IKAPI JAWA BARAT**

Pondok Karisma Residence Jalan Raflesia VI D.151
Panglayungan, Cipedes Tasikmalaya – 085223186009

Website : www.rcipress.rcipublisher.org
E-mail : rumahcemerlangindonesia@gmail.com

Copyright © 2025 by Perkumpulan Rumah Cemerlang Indonesia
All Right Reserved

- Cet. I – : Perkumpulan Rumah Cemerlang Indonesia, 2025
; 18 x 25cm
ISBN

Hak cipta dilindungi undang-undang
Dilarang memperbanyak buku ini dalam bentuk dan dengan
cara apapun tanpa izin tertulis dari penulis dan penerbit

Undang-undang No.19 Tahun 2002 Tentang
Hak Cipta Pasal 72

Undang-undang No.19 Tahun 2002 Tentang Hak Cipta
Pasal 72

Barang siapa dengan sengaja melanggar dan tanpa hak melakukan perbuatan sebagaimana dimaksud dalam pasal ayat (1) atau pasal 49 ayat (1) dan ayat (2) dipidana dengan pidana penjara masing-masing paling sedikit 1 (satu) bulan dan/atau denda paling sedikit Rp.1.000.000,00 (satu juta rupiah), atau pidana penjara paling lama 7 (tujuh) tahun dan/atau denda paling banyak Rp.5.000.000.000,00 (lima miliar rupiah).

Barang siapa dengan sengaja menyiarkan, memamerkan, mengedarkan, atau menjual kepada umum suatu ciptaan atau barang hasil pelanggaran hak cipta terkait sebagai dimaksud pada ayat (1) dipidana dengan pidana penjara paling lama 5 (lima) tahun dan/atau denda paling banyak Rp.500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah)

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT atas segala limpahan rahmat dan karunia-Nya sehingga buku ini dapat terselesaikan dengan baik. Buku ini berjudul “Immunoinformatics: Desain Vaksin Varicella Zoster Virus (VZV) Strain Dumas P09257”, disusun sebagai bentuk kontribusi ilmiah di bidang bioinformatika dan pengembangan vaksin berbasis pendekatan imunoinformatika.

Inspirasi penyusunan buku ini berangkat dari urgensi pengembangan vaksin yang lebih efektif dan spesifik dalam menghadapi penyakit menular, salah satunya adalah infeksi virus Varicella Zoster (VZV). Dengan pendekatan in-silico, buku ini mencoba memaparkan proses perancangan vaksin subunit multiepitop berbasis data molekuler dan bioinformatika yang terintegrasi, menggunakan strain Dumas sebagai model utama. Harapannya, buku ini dapat menjadi referensi penting bagi para peneliti, akademisi, dan mahasiswa yang tertarik pada bidang imunologi komputasi, vaksinologi, dan bioinformatika.

Terima kasih juga kepada semua pihak yang telah memberikan dukungan moral maupun teknis sehingga buku ini dapat diterbitkan.

Penulis menyadari bahwa buku ini masih memiliki kekurangan. Oleh karena itu, saran dan kritik yang membangun dari pembaca sangat diharapkan demi perbaikan dan penyempurnaan di masa yang akan datang.

Akhir kata, semoga buku ini dapat memberikan manfaat dan menjadi sumbangsih nyata dalam pengembangan ilmu pengetahuan dan teknologi, khususnya dalam bidang bioinformatika dan pengembangan vaksin.

Tasikmalaya, April 2025

Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	I
DAFTAR ISI	II
BAB I URGENSI DESAIN VAKSIN VARICELLA ZOSTER BERBASIS IMUNOINFORMATIKA	1
BAB II DASAR TEORI DESAIN VAKSIN VARICELLA ZOSTER BERBASIS BIOINFORMATIKA	4
A. Varicella	4
B. Fondasi Vaksinasi Modern Berbasis Komputasi: Immunologi, Imunoinformatika, dan Bioinformatika	6
1. Strain Dumas	9
2. Toll-Like Receptor 3 (TLR3)	10
3. 50S Ribosomal Protein L7/L12	10
4. Major Histocompatibility Complex-1 (MHC-I)	11
5. Major Histocompatibility Complex-II (MHC-II)	11
6. Aplikasi yang Digunakan	12
BAB III STRATEGI DAN TAHAPAN DESAIN VAKSIN	25
A. Diagram Alir Desain Vaksin	25
B. Metodologi Bioinformatika dan Immunoinformatika	27
BAB IV ANALISIS BIOINFORMATIKA DAN DESAIN VAKSIN EPITOPE VZV STRAIN DUMAS	33
A. Pencarian Data Protein	33
B. Prediksi Antigenitas dan Pemilihan Skuens Protein	33
C. Prediksi Epitop Sel T	34
D. Prediksi Epitop Sel B	55
E. Prediksi Population Coverage	59
F. Kontruksi Vaksin dan Visualisasi 3D Desain Vaksin	60

G.	Analisis Struktur Primer, Sekunder, Tersier dan Validasi	61
H.	Analisis Interaksi antara Desain Vaksin dengan Sistem Imun	64
I.	Simulasi Dinamika Molekuler	66
J.	Evaluasi dan Penilaian Immunogenisitas Desain Vaksin	68
BAB V TANTANGAN DAN ARAH MASA DEPAN IMUNOINFORMATIKA		
DALAM DESAIN VAKSIN VZV		70
DAFTAR PUSTAKA		72
LAMPIRAN – LAMPIRAN		79

BAB I

Urgensi Desain Vaksin Varicella Zoster Berbasis Imunoinformatika

Vaksinasi merupakan salah satu intervensi kesehatan masyarakat paling efektif dalam menurunkan angka kesakitan dan kematian akibat penyakit menular. Namun, dalam dekade terakhir, tantangan global terhadap efektivitas vaksin semakin kompleks. Mutasi virus yang cepat, ketimpangan distribusi vaksin antar negara, serta munculnya keraguan masyarakat terhadap keamanan vaksin menjadi isu krusial yang harus ditangani secara ilmiah. Contohnya, pada tahun 2022, cakupan vaksinasi global mengalami penurunan signifikan akibat pandemi COVID-19, yang juga menyebabkan terhambatnya vaksinasi rutin untuk penyakit seperti campak, polio, dan varicella zoster. WHO mencatat lebih dari 25 juta anak tidak mendapatkan imunisasi dasar pada tahun tersebut, angka tertinggi sejak 2009. Di sisi lain, pendekatan berbasis bioinformatika seperti imunoinformatika dinilai dapat mempercepat penemuan vaksin generasi baru dengan efisiensi tinggi, keamanan lebih baik, dan respons imun yang lebih spesifik, terutama untuk virus-virus dengan tingkat mutasi tinggi seperti VZV (WHO, 2023; Orenstein & Ahmed, 2017).

Virus ialah makhluk hidup berukuran sangat kecil (mikroskopis) penyebab penyakit atau bisa disebut patogen yang hanya dapat tumbuh sendiri karena tidak memiliki struktur seluler yang diperlukan. Virus memiliki kemampuan untuk menginfeksi semua bentuk kehidupan, termasuk manusia, hewan, bakteri, dan archaea. Untuk mengidentifikasi virus yang menginfeksi eukariotik (sel dengan inti sel yang jelas), biasanya dilakukan isolasi terhadap virus (O'Brien & Nolan, 2019).

Varicella Zoster Virus ini merupakan virus herpes terhadap manusia, yang menjadi penyebab isu kesehatan terbesar di seluruh dunia karena manifestasi klinis ganda varicella dan herpes zoster. Virus yang sangat menular ini ditularkan terutama melalui penularan *droplet* dan kontak langsung (Lee et al., 2020). Infeksi pertama atau biasa disebut infeksi primer terjadi pada tahap laten di dalam sel saraf ganglion. Selama periode ini, virus tidak berkembang biak dan tidak ada masalah saraf yang muncul. Namun, ketika virus aktif kembali, virus mulai berkembang biak dan dapat menyebabkan herpes zoster pada sel saraf di sekitarnya (pada jaringan di dekat neuron yang terlibat). Aktivasi virus ini menimbulkan peradangan atau rasa sakit pembengkakan dan bisa menyebabkan kerusakan saraf yang berlangsung lama dapat disebut neuralgia pasca herpes (*neuralgia postherpetic*). Virus ini tetap laten di ganglia sensorik dan kemudian menjadi VZV karena penurunan imunitas seluler (CMI)

(akibat penuaan atau kondisi immunosupresif). VZV dapat aktif kembali dan menyebabkan herpes zoster. (Khasana et al., 2023).

Saat ini, kesehatan masyarakat Indonesia ditandai dengan tingginya prevalensi penyakit kolera dan varicella. Informasi mengenai varicella di Indonesia, hanya terdapat dalam bentuk statistik epidemiologi untuk wilayah tertentu. Dengan kasus lebih dari 100 dalam 1.000 anak setiap tahunnya. Akibatnya lebih dari 90% orang terinfeksi sebelum mencapai usia remaja, dan hanya sebagian kecil (5–10%) orang yang tidak terinfeksi (Sinaga, 2020). Herpes zoster terjadi secara tidak teratur (*sporadic*) dalam jangka waktu beberapa tahun. Frekuensi dan tingkat keparahan penyakit ini cenderung meningkat, khususnya pada lansia. Melebihi setengah kasus dilaporkan dialami oleh lansia di atas 60 tahun, dan sebagian besar komplikasi muncul pada kelompok usia ini. Peristiwa ini juga dapat menimpa anak-anak dan individu dewasa. Jika terjadi pada bayi, kemungkinan ada kaitannya dengan cacar air pada ibu saat hamil. Kejadian herpes zoster rata-rata, wanita memiliki tingkat ketidakmampuan dan angka kematian yang lebih tinggi daripada pria (Panonsih et al., 2024).

Dalam penelitian yang dilakukan sebelumnya oleh Amin Rani et al., (2023) Virus Varicella Zoster (VZV) dalam penelitian tersebut dilakukan beberapa pendekatan untuk mengembangkan vaksin melawan Virus Varicella Zoster (VZV). Perancangan dan pengembangan vaksin peptida berbasis imunoinformatika dan dinamika yang canggih, telah mengembangkan kandidat vaksin subunit multiepitop polivalen. Menyoroti subunit vaksin polivalen multiepitop yang menargetkan glikoprotein pada strain Oka dan Dumas. Teridentifikasi glikoprotein yang penting untuk infeksi virus. Identifikasi epitop T sitotoksik (CTL), T pembantu (HTL), dan sel B linier (LBL) merupakan hasil pemetaan epitop. Dengan penggunaan imunostimulus yang kuat, melakukan konstruksi vaksin yang menunjukkan antigenisitas tinggi, stabilitas, kelarutan, dan kompatibilitas dengan *Tolllike receptor* (TLR). Penelitian ini penting untuk memastikan efektivitas dan potensi vaksin untuk mendukung VZV.

Mengintegrasikan imunoinformatika dan dinamika molekul sangat penting bagi perancangan vaksin rekombinan. Strategi ini melibatkan studi komputasi. Dalam hal tersebut, strain Dumas merupakan salah isolat awal dari VZV yang digunakan untuk menentukan urutan genetik lengkap virus. Memainkan peran yang lebih maju dalam pemetaan epitop, dengan fokus pada protein virus. Strain Dumas mengandung glikoprotein B, yang merupakan antigen utama dalam respon imun terhadap VZV. Glikoprotein B berperan penting dalam infeksi virus dan mengikat sel inang, serta menjadi target untuk vaksin dan imunoterapi (Bateman et al., 2021). Strain Dumas merupakan salah satu isolat VZV pertama yang digunakan untuk menentukan struktur genetik

virus. Ini merupakan referensi penting untuk penelitian virologi dan pengembangan vaksin.

Berdasarkan latar belakang yang telah dijelaskan, terdapat beberapa masalah yang perlu ditangani dalam pengembangan vaksin untuk virus varicella zoster (VZV) strain Dumas: (1) Virus varicella zoster (VZV) strain Dumas memiliki struktur protein yang kompleks, sehingga diperlukan analisis yang spesifik untuk pengembangan vaksin; (2) Untuk mengetahui imunogenisitas protein, perlu dilakukan identifikasi interaksi antara epitop virus varicella zoster dengan protein target TLR-3, MHC I, dan II; dan (3) Saat ini belum ada penelitian komprehensif menggunakan metode *in-silico* yang meneliti interaksi antara epitop virus varicella zoster strain Dumas dengan protein TLR-3, MHC I, dan II.

Berdasarkan uraian sebelumnya, ada beberapa masalah yang perlu diatasi dalam pengembangan vaksin penelitian ini mengidentifikasi permasalahan diantaranya: (1) Bagaimana hasil identifikasi epitop peptida potensial dari virus varicella zoster strain Dumas menggunakan pendekatan *in-silico*? (2) Bagaimana interaksi molekuler antara epitop peptida virus varicella zoster strain dumas dengan protein targer TLR-3, MHC I dan II? Dan (3) Bagaimana potensi imunogenitas dari epitop peptida terpilih berdasarkan hasil analisis penambatan molekuler?

Selaras dengan perumusan masalah yang telah disampaikan, penelitian ini bertujuan untuk: (1) Mengetahui hasil identifikasi epitop peptida potensial dari virus varicella zoster strain Dumas menggunakan pendekatan *in-silico*; (2) Mengetahui interaksi molekuler antara epitop peptida virus varicella zoster strain Dumas dengan protein targer TLR-3, MHC I dan II; dan (3) Untuk mengetahui potensi imunogenitas dari epitop peptida terpilih berdasarkan hasil analisis penambatan molekuler.

BAB II

Dasar Teori Desain Vaksin Varicella Zoster Berbasis BIOINFORMATIKA

A. Varicella

Varicella ialah kerusakan atau gangguan pada jaringan tubuh manusia dimana disebabkan oleh Virus Varicella Zoster (VZV), sehingga berakibat pada timbulnya kemerahan, bengkak, hingga munculnya bitnik-bintik dan selaput lendir, serta pembentukan vesikel. Human herpes virus-3 (HHV-3) yang lebih sering dikenal sebagai dengan varicella atau cacar air. Kondisi infeksi tersebut dapat menyerang semua orang (Apriani & Saftarina, 2022). Menurut WHO pada tahun 2020, jumlah kasus varicella mulai meningkat jumlah komplikasi bertambah menjadi 4,2 juta, hingga termasuk 4.200 kematian. Rata-rata, wanita memiliki tingkat ketidakmampuan dan tingkat kematian yang lebih besar daripada pria (Murtia Margha & Wardhana, 2021).

Varicella Zoster memasuki tubuh melalui saluran pernafasan bagian atas dan bawah (osofaring), menyebabkan virus yang berkembang biak melalui darah dan cairan di paru-paru dan usus (viremia pertama). Virus dapat menyebabkan masalah yang tidak spesifik. Selanjutnya, virus muncul kembali melalui darah pembuluh (viremia kedua), menginfeksi setiap bagian tubuh, terutama kulit dan mukosa (Gershon et al., 2015).

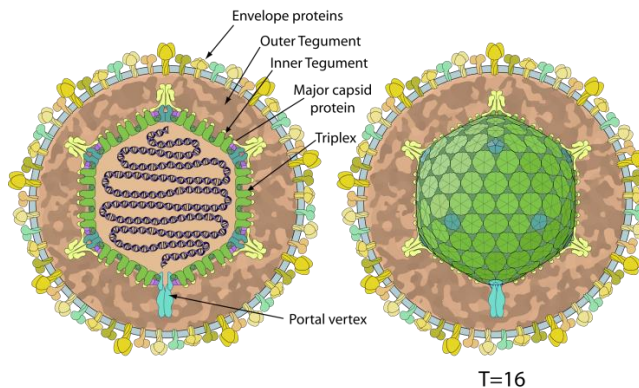
Kesehatan masyarakat Indonesia ditandai dengan tingginya prevalensi penyakit kolera dan varicella. Pada tahun 1958, varicella atau dapat dikenal cacar air tiba di Indonesia melalui Singapura dan menyebar ke seluruh negeri, sehingga pemerintah Belanda saat itu melakukan beberapa tindakan untuk meningkatkan kesehatan masyarakat, seperti memberikan pendidikan dan dukungan (Ayoade, 2022). Di Indonesia, istilah “cacar air” biasanya digunakan untuk menggambarkan varicella. Varicella adalah infeksi primer yang pertama kali dapat menginfeksi seseorang. Virus varicella zoster menunjukkan reaktivitas yang mengakibatkan infeksi terulang, setelah itu disebut sebagai cacar air (Ayoade, 2022). Cacar air merupakan penyakit yang paling umum selain itu, varicella juga bisa menyebabkan infeksi sekunder atau infeksi lain. Infeksi varicella memiliki kemungkinan tinggi untuk dapat kambuh. Prevalensi infeksi ini meningkat, dengan 86% anak-anak berusia 6-11 tahun dan 99,9% individu dewasa berusia 40 tahun ke atas mengalaminya (Baljic, 2012). Secara khusus, hal ini berhubungan dengan munculnya luka berisi cairan pada satu sisi tubuh yang disebabkan oleh ganglion dermal (Avizena Ilhami et al., 2024). Ganglia menjadi nekrotik dan mengalami pendarahan ketika VZV reaktif. Protein VZV ditemukan pada sel saraf (neuron) dan sel lainnya (sel non-neuron).

Ganglionitis ditandai dengan peningkatan regulasi MHC kelas I dan II serta infiltrasi sel CD4+ dan CD8+ pada sel T49–51. CD8+ & Ganglionitis Setelah zoster, infiltrasi sel T dapat terjadi terdeteksi (Gershon et al., 2015).

Informasi mengenai varicella di Indonesia, hanya terdapat dalam bentuk statistik epidemiologi untuk wilayah tertentu. Dengan kasus lebih dari 100 dalam 1.000 anak setiap tahunnya. Akibatnya lebih dari 90% orang terinfeksi sebelum mencapai usia remaja, dan hanya sebagian kecil (5–10%) orang yang tidak terinfeksi (Sinaga, 2020). Berdasarkan penelitian yang dilakukan Indah Setiyani Ulum et al., (2023) di Tamalanrea Jaya Makassar terdapat 45 anak penderita varicella dengan usia di bawah 10 tahun (64,4%) pada tahun 2022, dengan prevalensi penyakit tersebut lebih tinggi daripada tahun 2020 (37,8%). Jenis pengobatan yang paling umum diterapkan diantaranya antivirus dan antipiretik (46,7%), meningkatnya kasus cacar air pada anak salah satunya diikuti dengan jumlah vaksinasi yang rendah (Muthmainnah et al., 2022).

Insiden cacar air, di negara Barat di pengaruhi oleh kondisi iklim. Musim panas adalah musim yang biasanya terjadi varicella (Avizena Ilhami et al., 2024). Angka kejadian di negara Eropa menurut Gabutti et al., (2019) Sebelum vaksinasi diterapkan, angka kejadian tahunan cacar air dengan 7,05 juta penduduk (Yunani) dan 16,1 juta penduduk (Belanda). Untuk setiap 100.000 anak yang lahir di Amerika, terdapat antara 3,1 dan 3,5 juta kasus yang dilaporkan setiap tahunnya. Varicella dapat mengidentifikasi semua anak, termasuk bayi baru lahir, 90% kasus mencakup anak-anak berusia 5 hingga 9 tahun (Muthmainnah et al., 2022). Penularan cacar air juga lebih sering terjadi di daerah tropis dengan angka kejadian lebih tinggi seperti di Sri Lanka, di mana rata-rata usia terinfeksi adalah 14,5 tahun (Sinaga, 2020). Perbedaan penyebaran penyakit di udara antara daerah perkotaan dan pedesaan mungkin terdapat kaitannya dengan VZV, seperti terhambatnya (inaktivasi) virus karena polusi atau factor lain yang bisa meningkatkan risiko penularan (Gabutti et al., 2019)

Kliegman RM mengatakan dalam *Nelson Essentials of Pediatrics*, edisi ke-5, bahwa virus ini ditemukan untuk pertama kalinya pada tahun 1956, dan manusia menjadi satu-satunya tempat berkembang biak virus ini (reservoir). Semua usia yang sering menderita diantaranya mereka yang lebih tua, dengan prevalensi sekitar 90%. Bahkan anak-anak dan remaja dengan tingkat kejadian pada rentang 65-86%, dengan waktu penularan 24-48 jam sebelum dan 3-7 hari setelah gejala penyakit muncul (Kurniawan et al., 2019). Berikut adalah gambaran struktur virus Varicella Zoster (VZV), tertera dalam Gambar 2.1.



Gambar 2.1 Struktur virus Varicella Zoster (VZV)
(Putri Dwi, 2022)

B. Fondasi Vaksinasi Modern Berbasis Komputasi: Immunologi, Immunoinformatika, dan Bioinformatika

Dalam tubuh manusia, sistem imun bekerja layaknya pasukan elit yang siaga 24 jam menjaga tubuh dari serangan berbagai agen asing—virus, bakteri, dan partikel berbahaya lain. Ilmu yang mempelajari mekanisme perlindungan kompleks ini disebut imunologi. Sistem imun tidak hanya mengenali dan menghancurkan patogen yang masuk, tetapi juga memiliki kemampuan untuk mengingatnya melalui pembentukan memori imun. Inilah dasar dari prinsip vaksinasi: melatih tubuh mengenali patogen tanpa harus mengalami penyakit terlebih dahulu (Flower et al., 2010).

Namun, dalam dunia nyata, pengembangan vaksin tidaklah sederhana. Merancang vaksin yang aman, efektif, dan cepat diproduksi memerlukan pemahaman mendalam tentang struktur virus, cara sistem imun meresponsnya, serta kemampuan untuk memprediksi kemungkinan mutasi dan efek samping. Proses ini sangat kompleks jika hanya dilakukan dengan pendekatan eksperimental di laboratorium. Oleh karena itu, muncul kebutuhan akan pendekatan baru yang lebih efisien—di sinilah peran bioinformatika dan imunoinformatika menjadi sangat krusial (Rappuoli et al., 2019).

Bioinformatika merupakan cabang ilmu interdisipliner yang menggabungkan biologi, ilmu komputer, matematika, dan statistik untuk menganalisis dan mengelola data biologis skala besar. Dalam konteks vaksin, bioinformatika digunakan untuk mengidentifikasi sekuens genetik virus, menyusun struktur protein target, serta mengelola jutaan informasi tentang interaksi molekuler. Misalnya, dengan menggunakan database seperti NCBI dan UniProt, peneliti dapat menelusuri protein dari virus tertentu dan mengevaluasi karakteristik struktural dan fungsionalnya dalam hitungan detik. Bioinformatika telah menjadi tulang punggung dari banyak inovasi di bidang bioteknologi dan pengobatan presisi (National Human Genome Research Institute, 2023).

Bioinformatika, yang berkaitan dengan genetika dan genomik, adalah cabang ilmu yang memanfaatkan teknologi komputer dalam pengumpulan, penyimpanan, analisis dan distribusi data biologi, seperti urutan DNA dan asam amino atau penjelasan tentang urutan tersebut. Para ilmuwan dan dokter menggunakan database yang mengatur dan mengindeks informasi biologi untuk menambah pengetahuan tentang Kesehatan dan gangguan penyakit, dalam kasus tertentu, sebagai bagian dari perawatan medis (Oluwagbemi et al., 2022). Menurut *National Human Genome – research Institute* (2023) Bioinformatika dalam penelitian biologi dapat dibandingkan dengan analisis data di era informasi dan internet. Sebelumnya, tujuan utama adalah memperoleh informasi. Kesulitan dalam memahami DNA telah berkurang secara signifikan. Pertanyaannya adalah bagaimana memahami dan menerapkan informasi yang telah dikumpulkan. Karena volume data yang besar, baik Anda mencari informasi saat menjelajahi web atau interaksi manusia, metode berbasis komputer adalah pilihan dasar. Pada akhirnya, bioinformatika yang bekerja dengan genom manusia bertujuan untuk memberikan pengetahuan praktis tentang kesehatan manusia dan biologi dengan segala kompleksitasnya.

Imunoinformatika merupakan bidang multidisiplin yang mencakup beberapa bidang studi, termasuk bioinformatika dan imunologi. Imunoinformatika berkembang dengan tujuan meningkatkan akses terhadap data genom, yaitu IEDB. Cara ini dapat membantu produksi peptida vaksin, yang terdiri dari antigen minor (8-15 asam amino) yang dapat merangsang sistem kekebalan tubuh. Jika dibandingkan dengan vaksin konvensional, vaksin peptida memiliki keunggulan dalam hal keakuratan diagnosis penyakit, kemampuan produksi, serta efisiensi biaya. (Taupiqurrohman et al., 2016).

Chatanaka et al., (2022) mengatakan bahwa imunoinformatika, disiplin ilmu yang menggabungkan imunologi dengan ilmu komputer, memiliki potensi untuk meningkatkan produktivitas penelitian dan manajemen penyakit secara signifikan. Imunoinformatika adalah cabang khusus dari bioinformatika yang memanfaatkan berbagai macam metode komputasi, matematika, dan statistik untuk lebih memahami dan memberikan interpretasi yang bermakna terhadap masalah imunologi. Dengan berkembangnya genomik, teknik imunoinformatika telah banyak digunakan dalam penulisan gen MHC, identifikasi epitop, dan analisis epitop untuk memprediksi alergi dan reaktivitas, memantau penyakit, dan mensimulasikan respons imun terhadap penyakit.

Lebih lanjut, imunoinformatika adalah cabang khusus dari bioinformatika yang fokus pada aplikasi teknologi informasi dalam memahami sistem imun dan mengembangkan solusi imunologis. Salah satu fungsi utama imunoinformatika adalah dalam desain vaksin berbasis peptida, yang kini menjadi tren dalam pengembangan vaksin generasi baru. Alih-alih

menyuntikkan virus hidup yang dilemahkan atau dimatikan seperti dalam vaksin konvensional, vaksin peptida hanya mengandung bagian kecil dari protein virus—disebut epitop—yang mampu merangsang sistem imun (Flower et al., 2010).

Melalui berbagai web server seperti VaxiJen, NetCTL, IEDB, hingga HDock, imunoinformatika memungkinkan peneliti untuk memprediksi epitop yang memiliki kemampuan antigenik tinggi, afinitas kuat terhadap molekul MHC, serta aman dan tidak menyebabkan alergi. Setelah itu, epitop tersebut diuji lebih lanjut melalui simulasi penambatan molekuler (molecular docking) dan simulasi dinamika molekul (molecular dynamics) untuk mengevaluasi kestabilan interaksi dan prediksi respon imun tubuh terhadap kandidat vaksin. Tahapan-tahapan ini yang dulunya memerlukan waktu bertahun-tahun dan biaya laboratorium yang sangat besar, kini bisa dilakukan secara *in silico* dalam waktu jauh lebih cepat (Parvizpour, et al., 2020).

Penerapan imunoinformatika tidak hanya mempercepat penemuan vaksin, tetapi juga memungkinkan pengembangan vaksin yang lebih personal dan spesifik terhadap populasi tertentu. Misalnya, dengan memanfaatkan informasi alel HLA yang umum pada penduduk Indonesia, vaksin yang dikembangkan bisa lebih cocok secara imunogenetik bagi masyarakat lokal, sehingga efektivitas dan cakupan imunisasinya meningkat. Inilah yang disebut sebagai pendekatan *population-specific vaccine design*, sebuah konsep revolusioner yang lahir dari kolaborasi imunologi dan informatika (Parvizpour, et al., 2020).

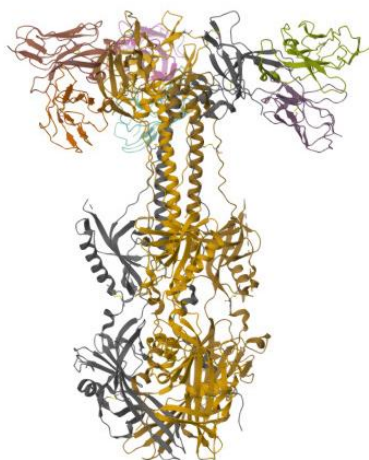
Tak kalah penting, pendekatan ini juga menjawab tantangan besar dalam era modern—yaitu kecepatan adaptasi virus akibat mutasi genetik. Virus seperti SARS-CoV-2, Influenza, dan Varicella Zoster memiliki kemampuan bermutasi cepat, yang membuat vaksin konvensional rentan menjadi tidak efektif dalam waktu singkat. Imunoinformatika memungkinkan pemantauan mutasi secara *real-time* dan perancangan ulang vaksin yang lebih responsif terhadap dinamika virus di lapangan (Rappuoli et al., 2019).

Dengan semua manfaat tersebut, integrasi imunologi, bioinformatika, dan imunoinformatika telah membawa paradigma baru dalam riset vaksin. Dari pemahaman mendalam tentang respon imun, pemetaan struktur protein, hingga prediksi potensi imunogenik epitop, semua kini bisa dilakukan melalui pendekatan komputasional yang terukur dan efisien. Buku ini hadir sebagai kontribusi kecil dalam gerakan besar menuju vaksinasi modern berbasis sains digital, dan diharapkan mampu menginspirasi peneliti muda untuk menjelajahi potensi besar imunoinformatika dalam menghadapi tantangan kesehatan global masa depan (Flower et al., 2010).

1. Strain Dumas

Strain Dumas merupakan salah satu isolat VZV pertama yang digunakan untuk menentukan struktur genetik virus. Ini merupakan referensi penting untuk penelitian virologi dan pengembangan vaksin. Genom Dumas terdiri dari 125.000 pasangan basa dan memiliki 70 kerangka baca terbuka (ORF) (Amin Rani et al., 2023). Menurut Bateman et al., (2021) strain Dumas memainkan peran yang lebih maju dalam pemetaan epitop, dengan fokus pada protein virus. Strain Dumas mengandung glikoprotein B, yang merupakan antigen utama dalam respon imun terhadap VZV. Glikoprotein B berperan penting dalam infeksi virus dan mengikat sel inang, serta menjadi target untuk vaksin dan imunoterapi. Protein target dari galur yang dipilih di hasilkan dalam format FASTA berdasarkan basis data UniProt kemudian melihat antigenitasnya. Strain Dumas juga terlihat pada genotipe E VZV. Genotipe ini berbeda dari genotipe lain (seperti A dan B), yang mengakibatkan variasi pada karakteristik genetik dan biologis. Dibandingkan dengan genotipe lain, genotipe E semakin umum pada beberapa populasi dan mungkin berbeda dalam kemampuannya untuk melawan infeksi atau merespons vaksin (Amin Rani et al., 2023).

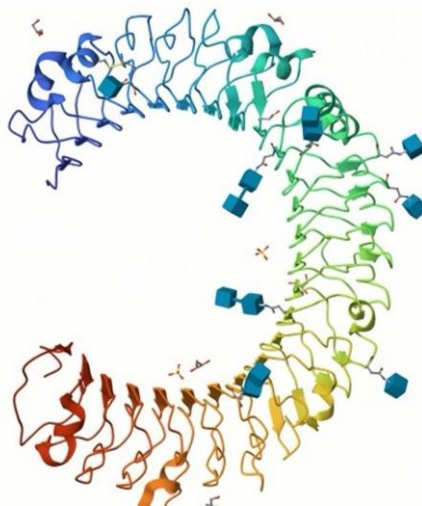
Dalam penelitian Alain Jacquet, et al (1998) ditemukan glikoprotein B dapat mengurangi replikasi virus. terbukti menghambat pembentukan plak VZV hingga 70% pada 40 menit awal penyerapan. Meskipun demikian, temuan peneliti menunjukkan bahwa glikoprotein B dapat berikatan dengan glikoprotein C, atau glikoprotein lain yang ditemukan pada permukaan virus, untuk membentuk HSPG serupa. Adapun struktur protein reseptor varicella zoster virus (VZV) strain Dumas amplop glikoprotein B P09257 yang digunakan berasal dari RCSB-PDB (<https://www.rcsb.org/structure/6VN1>) tertera dalam Gambar 2.2.



Gambar 2.2 PDB ID 6VN1 Struktur Protein Reseptor Varicella Zoster Virus P09257 RCSB-PDB, <https://www.rcsb.org/structure/6VN1>

2. Toll-Like Receptor 3 (TLR3)

Toll-Like Receptor 3 (TLR3) adalah anggota keluarga TLR yang memediasi produksi interferon tipe I (IFN), sitokin proinflamasi, dan kemokin, yang semuanya berkontribusi terhadap respons antivirus. Penelitian menunjukkan bahwa, tidak seperti anggota keluarga TLR lainnya, *Toll-Like Receptor 3* (TLR3) adalah sensor RNA unik yang sangat bergantung pada IFN- β (TRIF) dan memiliki domain *Toll-interleukin-1 receptor* (TIR) (Angues & Bustos, 2023). Selain itu, *Toll-Like Receptor* (TLR) berperan penting dalam mengaktifkan respon imun selama infeksi. TLR3 terutama terdiri dari karbohidrat, kecuali glikosilasi, yang menunjukkan potensinya untuk mengikat ligan dan oligomerisasi. Residu permukaan yang sangat terkonservasi dan penyisipan LRR spesifik TLR3 membentuk homodimer dalam kristal, dan dua patch residu menghasilkan positif dan penyisipan kedua akan menyediakan situs pengikatan yang ada untuk RNA beruntai ganda. *Toll-Like Receptor 3* (TLR3) dapat diakses melalui RCSB-PDB. Adapun struktur dari IZIW yang diperoleh pada web RCSB-PDB (<https://www.rcsb.org/structure/1ZIW>) disajikan dalam Gambar. 2.3.



Gambar 2.3 PDB ID 1ZIW Struktur Toll-Like Receptor 3 (TLR3)
RCSB PDB (<https://www.rcsb.org/structure/1ZIW>)

3. 50S Ribosomal Protein L7/L12

Menurut RCSB-PDB (2023), 50S Ribosomal Protein L7/L12 berasal dari bakteri *Escherichia coli*. Protein dipelajari dengan baik dalam sintesis protein kompleks ribonukleoprotein, dengan protein pertama yang diisolasi dari partikel ribosom 50S adalah L7/L12, yang memainkan peran penting dalam biosintesis. Rekombinasi subunit vaksin adalah satu-satunya terapi pencegahan yang dapat meningkatkan aktivitas vaksin. Secara fungsional, protein ribosom L7/L12 merupakan ribosom 50S yang dikodekan oleh gen 50S Ribosomal Protein L7/L12 dapat diakses melalui Uniprot ID P0A7K2 (Huy et al., 2021).

4. Major Histocompatibility Complex-1 (MHC-I)

Major histocompatibility complex (MHC) Kelas I adalah glikoprotein yang mengenali dan mengangkut peptida ke permukaan sel T. MHC-I memiliki fungsi utama mengenai virus dan sel dimana mengalami perubahan (Mahendra, 2012). (Janeway, 2001) dalam buku yang berjudul "*Immunobiology: The Immune System in Health and Disease. 5th edition.*" Peranan MHC ialah mengidentifikasi fragmen peptida dari patogen serta membantu pengenalannya oleh sel T yang sesuai. Sebagai respon, sel setelah terinfeksi virus akan dihancurkan, kemudian makrofag diaktifkan supaya dapat menghilangkan bakteri intraseluler, serta sel B diaktifkan supaya dapat menghasilkan antibodi guna menghancurkan bahkan menetralkan patogen ekstraseluler. Selain itu, terdapat mekanisme penyaringan efektif dalam meningkatkan efektivitas patogen apa pun yang telah berubah menjadi rupa dan dikenali oleh molekul MHC.

MHC manusia mengkode molekul *Human Leukocyte Antigen* (HLA) *class* I (HLA-A, -B, dan -C) dan kelas II (HLA-DR, -DQ, dan -DP) yang saat ini berperan penting dalam regulasi sistem imun. Molekul HLA kelas I dan II mengantarkan peptida ke sel T CD8+ dan CD4+. Area pengikatan peptida pada molekul HLA penting untuk menentukan antigen suatu virus, yang pada akhirnya akan dikirimkan ke sel T oleh setiap molekul HLA (Mahendra, 2012). Adapun alel HLA yang digunakan pada penambatan desain vaksin ialah HLA-A 11*01 PDB ID 1X7Q dengan struktur tertera dalam Gambar 2.4.



Gambar 2.4 PDB ID 1X7Q Struktur Alel HLA -A 11*01
RCSB-PDB (<https://www.rcsb.org/structure/1X7Q>)

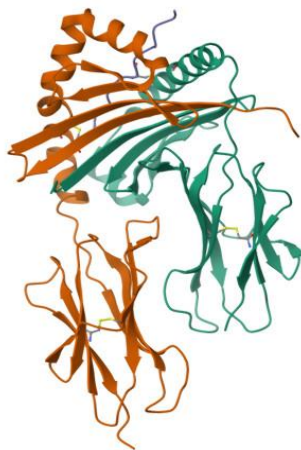
5. Major Histocompatibility Complex-II (MHC-II)

Presentasi peptida oleh *Major Histocompatibility Complex-II* (MHC-II) hal ini sangat penting untuk fungsi sel T CD4+. HLA-DM ditemukan di membran endosom dan mengatur repertoar peptida MHC kelas II, yang baru ditemukan sebelum kematian. HLA-DM memastikan bahwa molekul MHC kelas II mengenali

peptida berafinitas tinggi dengan mengidentifikasi kompleks glikopeptida MHC kelas II yang tidak stabil. (Schulze et al., 2013). MHC-II memiliki tiga gen untuk HLA α dan β , yang dikenal sebagai HLA-DR, -DP, dan -DQ. Namun, kompleks HLA-DR sering kali mengandung gen β tambahan yang dapat berinteraksi dengan DR α . Artinya ketiga set gen ini dapat menghasilkan empat molekul MHC kelas II yang berbeda. Molekul MHC kelas I dan kelas II dapat mengangkut peptida ke kelas T, namun setiap protein memiliki jenis peptida yang berbeda (Santoso & Sidarta, 2021).

MHC I dan MHC II berperan sebagai antigen dan berkontribusi pada subset sel T yang berbeda. MHC I akan meningkatkan jumlah sel T CD8+, sedangkan MHC II akan meningkatkan jumlah sel CD4+. Aktivasi sel T CD8+ akan mengakibatkan berkembangnya sistem imun yang bersifat antigen spesifik dan sitotoksik. Dalam kasus lain, aktivasi CD4+ dapat mengubah sel B naif menjadi sel B memori. Kedua imunokompleks tersebut kemudian akan mengekstrak protein S dan mRNA dari vaksin menggunakan antibodi. (Ananda & Paujiah, 2021).

Adapun menurut Syakuran (2020) PDB ID yang bisa digunakan untuk reseptor ini yaitu 4I5B yang diperoleh dari RCSB-PDB (<https://www.rcsb.org/structure/4I5B>) dengan struktur pada Gambar 2.5.



Gambar 2.5 PDB ID 4I5B Struktur Alel HLA-DR1
RCSB-PDB (<https://www.rcsb.org/structure/4I5B>)

6. Aplikasi yang Digunakan

Notepad

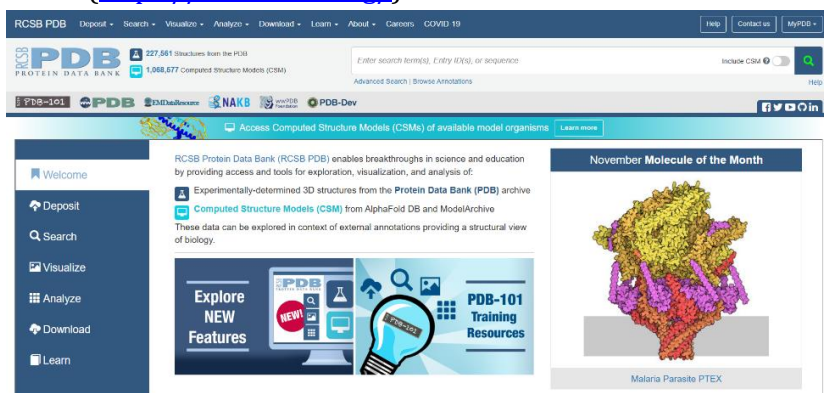
Notepad adalah alat sederhana untuk melihat, mengedit, dan mencari dokumen teks. Karena menyertakan editor yang cepat dan mudah digunakan, notepad memerankan komponen berupa *Scintilla* sehingga dapat menghasilkan sebuah teks bahkan kode dalam berbagai bahasa

program di sistem operasi Microsoft Windows. Terakhir, notepad adalah salah satu contoh aplikasi edit dalam bentuk teks (Prasasty & Istyastono, 2019).

Web Server dan Database

a. RSCB-PDB

Research Collaboratory for Structural Bioinformatics Protein Data Bank (RCSB PDB, [rcsb.org](https://www.rcsb.org/)), pusat data AS untuk arsip PDB global, melayani ribuan Penyimpan Data di Amerika dan Oseania dan menyediakan akses gratis dan terbuka ke data struktur makromolekul 3D terhadap 1 juta konsumen di seluruh dunia. Pengumpulan data PDB meliputi biologi struktur menggunakan kristalografi makromolekul, spektroskopi resonansi magnetik inti, dan mikroskop elektron tiga dimensi. Pengguna data PDB meliputi peneliti, siswa, dan guru yang mempelajari biologi, biomedis, bioteknologi, dan energi. Reorganisasi kegiatan PDB RCSB baru-baru ini menjadi layanan terintegrasi dan saling bergantung dijelaskan secara rinci, bersama dengan alat dan sumber daya yang ditambahkan selama 2 tahun terakhir ke portal online PDB RCSB untuk mendukung “Pandangan Struktural Biologi”. Selain itu, memberikan akses informasi berupa struktur makromolekul tiga dimensi (3D) (misalnya protein dan asam nukleat) dan molekul kecil (misalnya inhibitor, obat, dan kofaktor) di Bank Data Protein (PDB) (Burley et al., 2019). Dapat diakses melalui *web server* (<https://www.rcsb.org/>) tertera dalam Gambar 2.6.



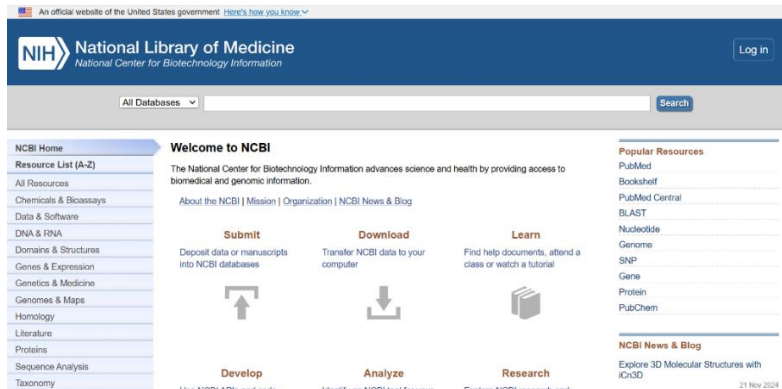
Gambar 2.6 Tampilan *Website* RSCB-PDB

RCSB-PDB (<https://www.rcsb.org/>)

b. NCBI

NCBI *Resource Coordinators*, Pusat Informasi Bioteknologi Nasional (NCBI) menyediakan sumber daya online yang luas untuk informasi dan data biologi, termasuk database asam nukleat GenBank dan PubMed untuk publikasi jurnal. 15 Informasi yang dapat diakses mencakup data genom,

data genom manusia, varian virus, OSIRIS, dan PubChem. Semua sumber daya ini dapat diakses melalui *website* NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) tertera dalam Gambar 2.7.

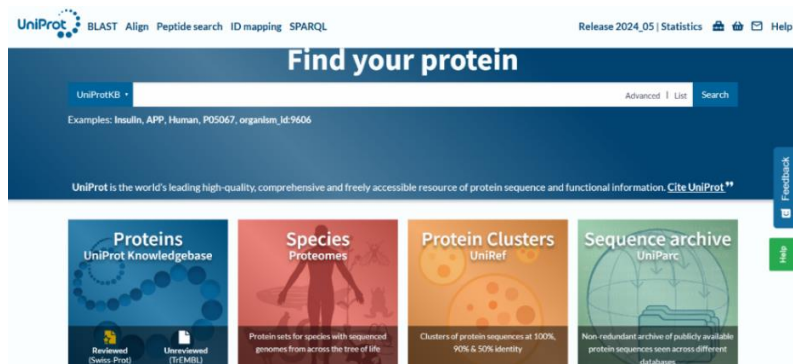


Gambar 2.7 Tampilan *website* NCBI
NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>)

c. UniProt

Data UniProt berperan dalam mendukung penelitian biologi dan biomedis melalui informasi menyeluruh tentang struktur protein yang teridentifikasi dan fungsi-fungsinya yang telah diuji secara eksperimen. Basis Pengetahuan UniProt (UniProtKB) menggabungkan entri UniProtKB/Swiss Prot yang diterbitkan sebelumnya oleh para ahli biokimia dengan entri UniProtKB/TrEMBL yang diterbitkan sebelumnya yang secara otomatis diperbarui oleh sistem. UniRef mendasarkan datanya pada berbagai tingkat identitas, sementara UniProt *Archive* (UniParc) menyediakan data yang lebih komprehensif, termasuk data yang telah digunakan secara historis.

Basis data UniProt (Universal Protein) berisi informasi komprehensif tentang semua rangkaian protein yang telah ditemukan melalui cara eksperimental atau komputasi. Informasi ini dapat digunakan untuk mendukung penelitian biologi dan biomedis (Bateman et al., 2021). Sumber dapat diakses melalui *web server* UniProt (<https://www.uniprot.org/>) tertera dalam Gambar 2.8.



Gambar 2.8 Tampilan *website* UniProt
UniProt (<https://www.uniprot.org/>)

d. BLASTp

Situs web *Basic Local Alignment Search Tool* (BLAST) di *National Center for Biotechnology* (NCBI) ialah *website* yang memiliki peranan utama dalam menemukan hingga menganalisis sekuens. Aplikasi BLAST baru memungkinkan pembelajaran lebih cepat, meningkatkan alat navigasi, memudahkan pembuatan subjek dan laporan, dan meningkatkan utilitas. Buku berjudul “Imunoinformatika: Memprediksi Immunogenisitas Secara *Silico*.” menjelaskan bahwa pemodelan komparatif biasanya dilakukan dengan melakukan 16 perbandingan antara urutan target dan struktur dalam PDB menggunakan BLAST (PSI-BLAST atau BLASTP) untuk mengidentifikasi struktur templat yang sesuai dalam suatu model. Struktur template merupakan suatu *sequence* yang memiliki hubungan signifikan dengan struktur *sequence* target atau penerima. Secara sederhana, alat ini adalah database yang memungkinkan untuk mencari rangkaian protein berdasarkan MHC atau peptida antigenik. BLAST (*Basic Local Alignment Search Tool*) mempunyai fungsi untuk menentukan apakah suatu rangkaian mengandung molekul MHC atau tidak. (Boratyn et al., 2013). *Web server* NCBI BLASTp pada halaman (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) tertera dalam Gambar 2.9.

Gambar 2.9 Tampilan *website* BLASTp pada NCBI
BLASTp NCBI (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/>)

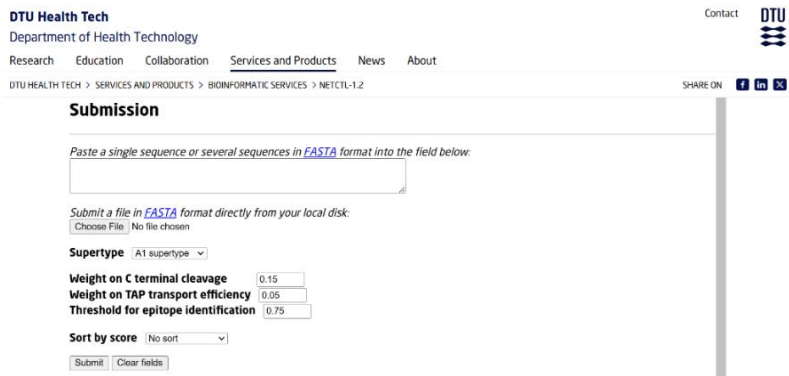
e. VaxiJen 2.0

VaxiJen 2.0 ialah *website* pertama, mampu untuk menentukan sekuens tanpa bergantung pada deteksi antigen dari bakteri, virus, dan tumor. Kemampuan model prediktif diuji menggunakan *One-Out Validation* pada training set dan validasi eksternal pada *test* set. *Persentase* validasi internal dan eksternal masing-masing model berkisar antara 70% hingga 89%. Temuan penelitian tersebut mencakup data antigen spesifik dan nonspesifik yang dianalisis menggunakan tingkat kepercayaan 0,5% (Khasana et al., 2023). *Web server* VaxiJen 2.0 dapat diakses melalui halaman web (<http://www.ddg-pharmfac.net/vaxijen/VaxiJen/VaxiJen.html>) tertera dalam Gambar 2.10.

Gambar 2.10 Tampilan *website* VaxiJen 2.0
VaxiJen 2.0 (<https://www.ddg-pharmfac.net/vaxijen/VaxiJen/VaxiJen.html>)

f. NeCTL 1.2

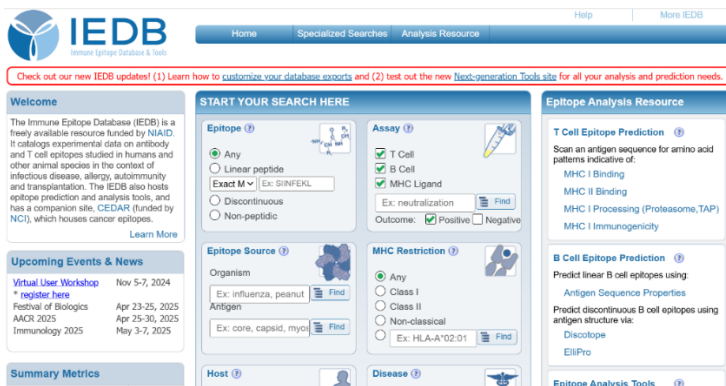
Server NetCTL 1.2 mengidentifikasi epitop CTI manusia (Limfosit T Sitotoksik) di dalam protein tertentu. Pola ini mengurangi integrasi prediksi proteasomal, efisiensi transpor TAP, dan afinitas MHC kelas I untuk membuat prediksi (Larsen et al., 2007). Versi 1.2 merupakan pembaruan dari versi 1.0. Keunggulan versi ini adalah meningkatkan prediksi MHC-1 menjadi 12 *supertype* MIC, termasuk *supertype* A26 dan B39, serta akurasi prediksi MHC-I dan prediksi pengikatan protein. (Tao et al., 2024). *Web server* NeCTL 1.2 dapat diakses melalui halaman web (<https://services.healthtech.dtu.dk/services/NetCTL-1.2/>) tertera dalam Gambar 2.11.

The image shows the web interface of the NetCTL 1.2 server. At the top, there is a header for 'DTU Health Tech' with navigation links for Research, Education, Collaboration, Services and Products, News, and About. The main heading is 'Submission'. Below this, there is a text input field for pasting sequences in FASTA format. There is also a file upload section with a 'Choose File' button and a 'No file chosen' status. Below the file upload, there are three input fields for 'Supertype' (set to 'A1 supertype'), 'Weight on C terminal cleavage' (0.15), 'Weight on TAP transport efficiency' (0.05), and 'Threshold for epitope identification' (0.75). At the bottom, there is a 'Sort by score' dropdown set to 'No sort', and 'Submit' and 'Clear fields' buttons.

Gambar 2.11 Tampilan *website* NetCTL
NetCTL (<https://services.healthtech.dtu.dk/services/NetCTL-1.2/>)

g. IEDBAR

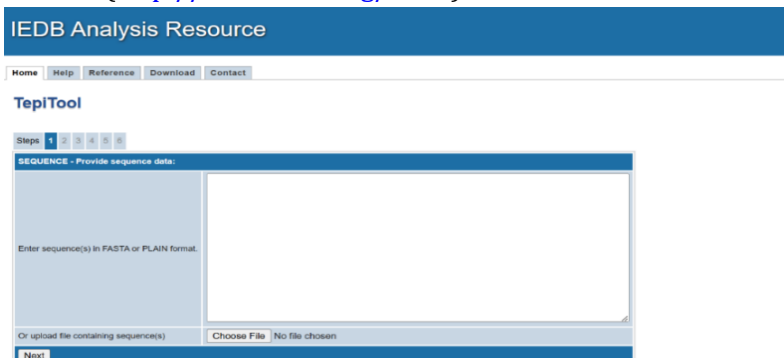
Immune Epitope Database (IEDB) adalah alat yang digunakan untuk membantu dalam prediksi dan analisis epitop. Basis data ini berisi data eksperimen antibodi dan epitop sel T pada primata non-manusia, manusia, dan spesies manusia lainnya dalam konteks alergi, autoimunitas, transplantasi, dan penyakit autoimun. Ini tersedia secara gratis dan dikelola oleh Institut Nasional Alergi dan Penyakit Menular. Server web IEDBAR dapat diakses melalui web (<http://tools.iedb.org/mhci>) tertera dalam Gambar 2.12.



Gambar 2.12 Tampilan *website* IEDBAR
IEDBAR (<https://www.iedb.org/>)

h. Tepitool IEDB

TepiTool adalah bagian dari *Immune Epitope Database* (IEDB). Terdapat beberapa algoritma yang tersedia untuk memprediksi MHC pada berbagai spesies, antara lain manusia, simpanse, sapi, gorila, kera, tikus, dan babi. Protokol ini menyediakan langkah-langkah yang diperlukan untuk menentukan kandidat sel T epitop terbaik menggunakan alat online. Metode 7 digunakan untuk memprediksi epitop sel T CD4 (Paul, 2016) Menurut *IEDB Analysis Resource*, (2023) Metode 7 alel merupakan prediksi berdasarkan median kenaikan konsensus untuk 7 alel DR (DRB1 07:01. DRB1 03:01, DRB1 15:01, DRB3 02:02, DRB3*01:01. DRBS 01.01. DRB4 01: 01). Peptida dengan median peningkatan konsensus $\leq 20,0$ dipilih sebagai prediktor terbaik. Database ini dapat diakses secara bebas melalui *website* (<http://tools.iedb.org/mhci>) tertera dalam Gambar 2.13.



Gambar 2.13 Tampilan *website* Tepitool IEDB
Tepitool IEDB (<http://tools.iedb.org/tepitool/>)

i. HDOCK

Docking berdasarkan algoritma hibrida *template-based modelling* dan *docking bebas ab initio* untuk penambatan protein-protein dan protein DNA/RNA ialah kegunaan dari HDOCK (Weng et al., 2019). HDOCK adalah