SKRIPSI

ANALISIS IN SILICO PENGEMBANGAN VAKSIN PROFILAKSIS DAN TERAPEUTIK TERHADAP *HEPATOCELLULAR CARCINOMA* BERBASIS PROTEIN L-HBSAG, HBX, DAN HBCAG

CAECILIA TERRY AMBARWATI TEFA
I1011221050

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS TANJUNGPURA
PONTIANAK
2025

ANALISIS IN SILICO PENGEMBANGAN VAKSIN PROFILAKSIS DAN TERAPEUTIK TERHADAP *HEPATOCELLULAR CARCINOMA* BERBASIS PROTEIN L-HBSAG, HBX, DAN HBCAG

CAECILIA TERRY AMBARWATI TEFA

I1011221050

Skripsi

Disusun sebagai salah satu syarat untuk

Memperoleh gelar Sarjana Kedokteran

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS TANJUNGPURA

PONTIANAK

2025

HALAMAN PENGESAHAN

ANALISIS IN SILICO PENGEMBANGAN VAKSIN PROFILAKSIS DAN TERAPEUTIK TERHADAP *HEPATOCELLULAR CARCINOMA* BERBASIS PROTEIN L-HBsAg, HBx, DAN HBcAg

Tanggung Jawab Yuridis Material Pada

CAECILIA TERRY AMBARWATI TEFA

I1011221050

Disetujui Oleh :

Pembimbing I	Pembimbing II
dr. Sari Eka Pratiwi, M.Biomed	dr. Mardhia, M. Biomed
NIP. 198707012014042001	NIP. 198504172010122004

Penguji I	Penguji II
dr. Joni Tampe Parinding, Sp.PK,M.Sc	dr. Ambar Rialita, Sp.KK
NIP. 196402181997031005	NIP. 196910252008122002

Mengetahui,

Dekan Fakultas Kedokteran

Universitas Tanjungpura

dr. Ita Armyanti, M.Pd.Ked

NIP. 198110042008012011

SURAT KEPUTUSAN
DEKAN FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS TANJUNGPURA
NOMOR 0467/UN22.9/TD.06/2025

Tentang:

Penetapan Dosen Penguji Tugas Akhir (Skripsi)
Mahasiswa Program Studi Kedokteran
Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura

Atas Nama: Caecilia Terry Ambarwati Tefa
Tanggal: 22 Januari 2025

TIM PENGUJI SKRIPSI

JABATAN	NAMA	GOL	TANDA TANGAN
1. KETUA	dr. Sari Eka Pratiwi, M. Biomed NIP. 198707012014042001	III/C	
2. SEKRETARIS	dr. Mardhia, M.Biomed NIP. 198504172010122004	III/D	
3. PENGUJI I	dr. Joni Tampe Parinding, Sp.PK, M.Sc NIP. 196402181997031005	IV/C	
4. PENGUJI II	dr. Ambar Rialita, Sp.KK NIP. 196910252008122002	III/B	

ANALISIS IN SILICO PENGEMBANGAN VAKSIN PROFILAKSIS DAN TERAPEUTIK TERHADAP *HEPATOCELLULAR CARCINOMA* BERBASIS PROTEIN L-HBSAG, HBX, DAN HBCAG

Caecilia Terry Ambarwati Tefa[1], Sari Eka Pratiwi[2], Mardhia[3]

Intisari

Latar belakang. *Hepatocellular carcinoma* merupakan jenis kanker hepar primer yang paling sering terjadi. Kanker hepar ini menempati posisi ke-6 sebagai kejadian kanker terbanyak di dunia. Infeksi HBV adalah penyebab utama terjadinya kanker hepar. Oleh karena itu, penggunaan protein L-HBsAg, HBx, dan HBcAg diharapkan dapat mengembangkan vaksin profilaksis dan terapeutik multiepitop terhadap *hepatocellular carcinoma* dengan analisis *in silico*.

Tujuan. Mengetahui konstruksi protein yang tepat sebagai epitop L-HBsAg, HBx, dan HBcAg untuk desain vaksin multiepitop terhadap *hepatocellular carcinoma* dengan analisis in silico.

Metode. Penelitian ini adalah penelitian eksperimental analisis in silico dengan pendekatan imunoinformatika. Protein L-HBsAg, HBx, dan HBcAg dianalisis untuk membentuk konstruk vaksin multiepitop.

Hasil. Didapatkan 2 konstruk vaksin yang memiliki semua karakteristik yang diinginkan seperti bersifat antigen, non alergen, non toksik, non homolog, memenuhi sifat fisikokimia vaksin yang ideal, serta dapat menginduksi sistem imun seluler dan humoral, namun vaksin dengan tambahan adjuvan CTB dinilai lebih potensial untuk dikembangkan lebih lanjut.

Kesimpulan. Konstruk vaksin multiepitop dengan tambahan adjuvan CTB memenuhi kriteria pengembangan vaksin. Akan tetapi, eksperimen *in vitro* dan *in vivo* perlu dilakukan untuk validasi hasil penelitian.

Kata Kunci : *In Silico*, Imunoinformatika, vaksin, *hepatocellular carcinoma,* L-HBsAg, HBx, HBcAg

---

1) Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura, Pontianak, Kalimantan Barat
2) Departemen Biologi dan Patobiologi, Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura, Pontianak, Kalimantan Barat
3) Departemen Mikrobiologi, Program Studi Kedokteran, Universitas Tanjungpura, Pontianak, Kalimantan Barat

IN SILICO ANALYSIS OF PROPHYLACTIC AND THERAPEUTIC VACCINE DEVELOPMENT AGAINST HEPATOCELLULAR CARCINOMA BASED ON L-HBSAG, HBX, AND HBCAG PROTEINS

Caecilia Terry Ambarwati Tefa[1], Sari Eka Pratiwi[2], Mardhia[3]

Abstract

Background. *Hepatocellular carcinoma is the most common type of primary liver cancer. Liver cancer is in the 6th position as the most common cancer in the world. HBV infection is the main cause of liver cancer. Therefore, the use of L-HBsAg, HBx, and HBcAg proteins is expected to develop a multiepitope prophylactic and therapeutic vaccine against hepatocellular carcinoma using in silico analysis.*

Objective. *This study aims to use in silico analysis to determine the correct protein construction as L-HBsAg, HBx, and HBcAg epitopes for the design of a multiepitope vaccine against hepatocellular carcinoma.*

Method. *This research is an experimental in silico analysis research using an immunoinformatics approach. The L-HBsAg, HBx, and HBcAg proteins were analyzed to form a multiepitope vaccine construct.*

Result. *Two vaccine constructs were obtained that had all the desired characteristics such as being antigenic, non-allergenic, non-toxic, non-homologous, meeting the ideal physicochemical properties of the vaccine, and being able to induce the cellular and humoral immune systems, but the vaccine with the addition of CTB adjuvant was considered to have more potential for further development.*

Kesimpulan. *The multiepitope vaccine construct with the addition of CTB adjuvant meets the criteria for vaccine development. However, in vitro and in vivo experiments need to be conducted to validate the research results.*

Keywords *: In Silico, Immunoinformatics, vaccine, hepatocellular carcinoma, L-HBsAg, HBx, HBcAg*

---

1) *Medical Study Program, Faculty of Medicine, Tanjungpura University, Pontianak, West Kalimantan*
2) *Department of Biology and Pathobiology, Medical Study Program, Faculty of Medicine, Tanjungpura University, Pontianak, West Kalimantan*
3) *Department of Microbiology, Medical Study Program, Tanjungpura University, Pontianak, West Kalimantan*

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kepada Tuhan Yesus Kristus, sehingga penulis dapat menyelesaikan tugas skripsi yang berjudul "Analisis In Silico Pengembangan Vaksin Profilaksis Dan Terapeutik Terhadap *Hepatocellular Carcinoma* Berbasis Protein L-HBsAg, HBx, Dan HBcAg" sebagai syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran. Penulisan skripsi ini tidak dapat selesai tanpa doa, dukungan, dan bimbingan berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Kedua orang tua dan adik-adik tercinta. Bapak Yakobus Tefa, Ibu Raden Rara Sri Haryanti, Archangela Girlani Sekarwangi Tefa, dan Giacinta Marescotti Ayuningtyas Tefa yang senantiasa memberikan doa, dukungan, motivasi, dan fasilitas yang dibutuhkan kepada penulis.
2. dr. Ita Armyanti, M. Pd. Ked., selaku Dekan Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura.
3. dr. Sari Eka Pratiwi, M.Biomed, selaku Ketua Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura dan dosen pembimbing utama yang senantiasa memberi saran, masukan, motivasi, dan dukungan kepada penulis untuk menyelesaikan skripsi.
4. dr. Mardhia, M.Biomed, selaku dosen pembimbing kedua yang telah bersabar dalam memberi saran, masukan, motivasi, dan dukungan kepada penulis untuk menyelesaikan skripsi.
5. dr. Joni Tampe Parinding, Sp. PK, M. Sc selaku dosen penguji pertama yang senantiasa memberi saran, masukan, motivasi, dan dukungan kepada penulis untuk menyelesaikan skripsi.
6. dr. Ambar Rialita, Sp. KK selaku dosen penguji kedua dan dosen pembimbing akademik yang senantiasa memberi saran, masukan, motivasi, dan dukungan kepada penulis untuk menyelesaikan skripsi.
7. Para dosen, staf, dan administrasi Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura yang telah memberikan bantuan selama proses penyusunan skripsi.

8. Teman-teman penelitian in silico vaksin, Fachri, Eben, Jesika, Ingrid, Safira, dan Careen yang membantu dalam proses penelitian dan penyusunan skripsi.
9. Benny dan Radhya yang membantu penulis dalam memberikan motivasi selama penyusunan skripsi.
10. Teman-teman Angkatan 2022 (Arteries) yang membersamai dan memotivasi peneliti selama penyusunan skripsi.

Akhir kata, penulis berharap informasi dalam skripsi ini dapat menambah ilmu pengetahuan pembaca dan bermanfaat bagi banyak pihak.

Pontianak, 22 Januari 2025

Penulis,

Caecilia Terry Ambarwati Tefa

I1011221050

DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN ..... **iii**
SURAT KEPUTUSAN ..... **iv**
INTISARI ..... **v**
ABSTRACT ..... **vi**
KATA PENGANTAR ..... **vii**
DAFTAR ISI ..... **ix**
DAFTAR TABEL ..... **xiv**
DAFTAR GAMBAR ..... **xv**
DAFTAR SINGKATAN ..... **xvi**
BAB I PENDAHULUAN **1**
1.1 Latar Belakang 1
1.2 Rumusan Masalah 3
1.3 Tujuan Penelitian 3
1.3.1 Tujuan Umum 3
1.3.2 Tujuan Khusus 3
1.4 Manfaat Penelitian 4
1.4.1 Bagi Peneliti 4
1.4.2 Bagi Ilmu Pengetahuan 4
1.4.3 Bagi Instansi Kesehatan 5
1.4.4 Bagi Pemerintah 5
1.5 Keaslian Penelitian 5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA **8**
2.1 Virus Hepatitis B 8
2.1.1 Definisi 8
2.1.2 Struktur Virus 8
2.1.3 Epidemiologi 10
2.1.4 Siklus Replikasi 10
2.2 Protein HBV 12
2.2.1 HBsAg 12
2.2.2 *Small Hepatitis B Surface Antigen* (S-HBsAg) 12

2.2.3 *Medium Hepatitis B Surface Antigen* (M-HBsAg) 13
2.2.4 *Large Hepatitis B Surface Antigen* (L-HBsAg) 13
2.2.5 HBx 13
2.2.6 HBcAg 14
2.2.7 HBeAg 14
2.3 Vaksin HBV 15
2.3.1 Vaksin Profilaksis 15
2.3.2 Vaksin Terapeutik 15
2.4 *Hepatocellular Carcinoma (HCC)* 16
2.4.1 Definisi 16
2.4.2 Etiologi 16
2.4.3 Epidemiologi 17
2.4.4 Patogenesis 18
2.5 Imunoinformatika 21
2.5.1 *Reverse Vaccinology* 21
2.5.2 Sel T Sitotoksik 24
2.5.3 Sel T Helper 24
2.5.4 Sel B Linear 24
2.5.5 Antigenisitas 25
2.5.6 Imunogenisitas 25
2.5.7 Alergenisitas 25
2.5.7 Toksisitas 26
2.5.8 Sifat Fisikokimia 26
2.6 Kerangka Teori 28
2.7 Kerangka Konsep 29
2.8 Hipotesis 29
BAB III METODE PENELITIAN 30
3.1 Rancangan Penelitian 30
3.1.1 Desain Penelitian 30
3.1.2 Waktu dan Tempat Penelitian 30
3.2 Subjek Penelitian 30

3.2.1 Populasi Penelitian 30
3.2.2 Sampel Penelitian 30
3.3 Kriteria Inklusi dan Eksklusi 30
3.3.1 Kriteria Inklusi 30
3.3.2 Kriteria Eksklusi 31
3.4 Variabel Penelitian 31
3.5 Definisi Operasional 31
3.6 Instrumen Penelitian 35
3.7 Tahapan Penelitian 36
3.7.1 Pengambilan Data Sampel Protein HBx, HBcAg, dan L-HBsAg 36
3.7.2 Prediksi Sifat Antigenesitas dan Karakteristik Sampel Protein Hbx, HBcAg, dan L-HBsAg 37
3.7.3 Prediksi Epitop Sel T Sitotoksik (CTL) dan Sel T Helper (HTL) 37
3.7.4 Prediksi Epitop Sel B 38
3.7.5 Prediksi epitop CTL, HTL, dan sel B 38
3.7.6 Prediksi Cakupan Populasi Epitop CTL dan HTL 38
3.7.7 Konstruksi Vaksin Multiepitop 39
3.7.8 Prediksi Sifat Vaksin Multiepitop 40
3.7.9 Prediksi Afinitas Vaksin Multiepitop terhadap Molekul TAP 40
3.7.10 Prediksi Struktur Vaksin Multiepitop 40
3.7.11 Perbaikan Struktur Tersier Vaksin Multiepitop 41
3.7.12 Prediksi Afinitas Vaksin terhadap TLR2 dan TLR4 41
3.7.13 Dinamika Molekular Ikatan Vaksin Multiepitop dengan TLR2 dan TLR4 41
3.7.14 Optimasi Kodon dan Kloning In-Silico Vaksin Multiepitop 41
3.7.15 Prediksi Proses Modifikasi Paska Translasi Vaksin 42
3.7.16 Simulasi Imun Paska Injeksi 42

3.8 Alur Penelitian 43
3.9 Etika Penelitian 44
3.10 Rencana Jadwal Penelitian 44
BAB IV HASIL 45
4.1 Hasil 45
4.1.1 Pemilihan dan Evaluasi Karakteristik Protein HBV 45
4.1.2 Prediksi Epitop Sel T Sitotoksik (CTL) 46
4.1.3 Prediksi Epitop Sel T Helper (HTL) 48
4.1.4 Prediksi Epitop Sel B 50
4.1.5 Konstruksi Vaksin Multiepitop 52
4.1.6 Prediksi Cakupan Populasi Epitop Sel T 56
4.1.7 Prediksi Afinitas Vaksin Multiepitop terhadap Molekul TAP 58
4.1.8 Prediksi Struktur Sekunder & Tersier Vaksin Multiepitop 58
4.1.9 Perbaikan Struktur Tersier Vaksin Multiepitop 60
4.1.10 Prediksi Afinitas Vaksin terhadap TLR2 dan TLR4 62
4.1.11 Seleksi Konstruk Vaksin Multiepitop A dan B 64
4.1.12 Prediksi Dinamika Molekuler Vaksin Multiepitop 64
4.1.13 Optimasi Kodon dan Kloning In-Siliko Vaksin Multiepitop 64
4.1.14 Prediksi Modifikasi Paska Translasi Vaksin 65
4.1.15 Simulasi Imun Paska Injeksi 66
4.2 Pembahasan 68
4.2.1 Pemilihan dan Evaluasi Karakteristik Protein HBV 68
4.2.2 Prediksi Epitop Sel T Sitotoksik (CTL) 70
4.2.3 Prediksi Epitop Sel T Helper (HTL) 71
4.2.4 Prediksi Epitop Sel B 72
4.2.5 Prediksi Cakupan Populasi Epitop Sel T 73
4.2.6 Konstruksi Vaksin Multiepitop 73
4.2.7 Prediksi Afinitas Vaksin Multiepitop terhadap Molekul TAP 75

4.2.8 Prediksi Struktur Vaksin Multiepitop 75
4.2.9 Perbaikan Struktur Tersier Vaksin Multiepitop..... 76
4.2.10 Prediksi Afinitas Vaksin terhadap TLR2 dan TLR4..... 78
4.2.11 Seleksi Konstruk Vaksin Multiepitop B dan D 79
4.1.12 Prediksi Dinamika Molekuler Vaksin Multiepitop..... 79
4.1.13 Optimasi Kodon dan Kloning In-Siliko Vaksin Multiepitop..... 80
4.1.14 Prediksi Modifikasi Paska Translasi Vaksin 80
4.1.15 Simulasi Imun Paska Injeksi..... 81
BAB V PENUTUP 87
DAFTAR PUSTAKA..... 88
LAMPIRAN 99

DAFTAR TABEL

Tabel 1.1 Keaslian Penelitian 5
Tabel 3.1 Definisi operasional 31
Tabel 3.2 Rencana Jadwal Penelitian 44
Tabel 4.1 Sekuens Asam Amino HBV 45
Tabel 4.2 Antigenisitas dan karakteristik fisikokimia protein 46
Tabel 4.3 Prediksi epitop CTL protein L-HBsAg 47
Tabel 4.4 Prediksi epitop CTL protein HBx 48
Tabel 4.5 Prediksi epitop CTL protein HBcAg 48
Tabel 4.6 Prediksi epitop HTL protein L-HBsAg 49
Tabel 4.7 Prediksi epitop HTL protein HBx 50
Tabel 4.8 Prediksi epitop HTL protein HBcAg 50
Tabel 4.9 Prediksi epitop sel B protein L-HBsAg 51
Tabel 4.10 Prediksi epitop sel B protein HBx 51
Tabel 4.11 Daftar adjuvan, linkers, dan his-tag 52
Tabel 4.12 Karakteristik konstruksi vaksin 54
Tabel 4.13 Format epitop dan alel 56
Tabel 4.14 Cakupan populasi epitop sel T 57
Tabel 4.15 Perbandingan prediksi molekul TAP 58
Tabel 4.16 Perbandingan struktur sekunder PSIPRED dan SOPMA 58
Tabel 4.17 Hasil Perbaikan struktur tersier konstruk vaksin multiepitop B 60
Tabel 4.18 Hasil Perbaikan struktur tersier konstruk vaksin multiepitop D 60
Tabel 4.19 Kualitas konstruk vaksin multiepitop B dan D 61
Tabel 4.20 Hasil prediksi Cluspro konstruk vaksin multiepitop B dan D 62
Tabel 4.21 Hasil prediksi HDOCK konstruk vaksin multiepitop B dan D 63
Tabel 4.22 Perbandingan konstruk vaksin multiepitop B dan D 64

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Struktur HBV 9
Gambar 2.2 Genom HBV.....9
Gambar 2.3 Siklus Replikasi HBV 11
Gambar 2.4 Minikromosom cccDNA.....12
Gambar 2.5 Epidemiologi Kanker Hepar.....18
Gambar 2.6 Patogenesis *Hepatocellular carcinoma* 20
Gambar 2.7 Kerangka Teori 28
Gambar 2.8 Kerangka Konsep 29
Gambar 3.1 Alur Penelitian.....43
Gambar 4.1 Konstruksi Vaksin Multiepitop B.....55
Gambar 4.2 Konstruksi Vaksin Multiepitop D.....55
Gambar 4.4 Cakupan Populasi Epitop Sel T konstruk B dan D.....58
Gambar 4.5 Visualisasi konstruksi vaksin multiepitop B 59
Gambar 4.6 Visualisasi konstruksi vaksin multiepitop D.....59
Gambar 4.7 Hasil prediksi fleksibilitas konstruk vaksin multiepitop B 61
Gambar 4.8 Hasil prediksi fleksibilitas konstruk vaksin multiepitop D.....61
Gambar 4.9 Ikatan konstruk vaksin multiepitop B dengan TLR2 & TLR4.....62
Gambar 4.10 Ikatan konstruk vaksin multiepitop D dengan TLR2 & TLR4 63
Gambar 4.11 Hasil cloning in silico 65
Gambar 4.12 Proses modifikasi paska translasi konstruk vaksin D 66
Gambar 4.13 Simulasi imun paska injeksi.....68
Gambar 4.14 Konsentrasi antigen dan imunoglobulin 82
Gambar 4.15 Konsentrasi subtipe imunoglobulin 83
Gambar 4.16 Konsentrasi sel B per kondisi.....83
Gambar 4.17 Konsentrasi dan status sel T *helper* 84
Gambar 4.18 Kondisi sel T *helper* per kondisi.....84
Gambar 4.19 Konsentrasi dan status sel T sitotoksik 85
Gambar 4.20 Konsentrasi sitokin dan interleukin 85

DAFTAR SINGKATAN

HBV	: *Hepatitis B Virus*
L-HBsAg	: *Large Hepatitis B Surface Antigen*
HBx	: Hepatitis B X
HBcAg	: *Hepatitis B Core Antigen*
HCC	: *Hepatocellular Carcinoma*
Globocan	: *Global Cancer Observatory*
cccDNA	: *Covalently Closed Circular DNA*
rcDNA	: *Relaxed Circular DNA*
RBD	: *Receptor Binding Domain*
CTL	: *Cytotoxic T Lymphocyte*
HTL	: *Helper T Lymphocyte*
IFN	: Interferon
IL	: Interleukin
PTM	: Modifikasi Pasca-Translasi
ER	: *Endoplasma Reticulum*
NCBI	: *National Center for Biotechnology Information*
GRAVY	: *Grand Average Hydropathy*
HLA	: *Human Leukocyte Antigen*
TAP	: *Transporters associated with Antigen Processing*
MHC	: *Major Histocompability Complex*
TLR	: Toll-like Receptor

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hingga tahun 2022, data epidemiologi dari laporan Global Cancer Observatory (Globocan) menyebutkan bahwa terdapat 866.136 kasus kanker hepar baru di seluruh dunia. Kanker hepar ini menempati posisi ke-6 sebagai kejadian kanker terbanyak. Dari data tersebut juga diketahui bahwa terdapat 758.725 kasus mortalitas kanker hepar, ini merupakan mortalitas kanker terbanyak ke-3 setelah kanker paru dan kolorektal. Di Indonesia sendiri terdapat 23.805 kasus kanker hepar baru pada 2022 serta 23.383 kasus kematian kanker hepar, ini merupakan kasus mortalitas terbanyak ke-2 Indonesia setelah kanker paru.[1] Berdasarkan data globocan juga diketahui bahwa hingga 2020, virus Hepatitis B (HBV) merupakan penyebab terbanyak ke-3 insiden kanker yang disebabkan oleh infeksi.[2] Infeksi HBV sendiri menyumbang 56% kematian akibat kanker hepar di seluruh dunia.[3]

Virus Hepatitis B atau *Dane Particle* adalah virus beruntai ganda yang berasal dari *family Hepadnaviridae* dan genus *Hepadnavirus.* HBV dapat masuk ke dalam tubuh melalui luka di kulit, selaput lendir, atau suntikan ke dalam aliran darah. Ibu dengan HBV juga dapat menularkan infeksi pada janin secara transplasenta.[4] HBV akan memulai infeksi hepatosit dengan mengikat reseptor *natrium taurocholate cotransporting polypeptide* (NTCP) pada permukaan sel, dengan bantuan reseptor *epidermal growth factor* (EGF-R). Kemudian DNA genom HBV *relaxed circular DNA* (rcDNA) akan diubah menjadi *covalently closed circular DNA* (cccDNA) dan kemudian membentuk minikromosom yang berfungsi sebagai *template* untuk sintesis masing-masing HBeAg, protein inti, polimerase, protein L, M, dan S HBsAg, dan HBx.[5] Setelah berhasil masuk, ia berkembang biak dan kembali melepaskan virus ke dalam darah dengan masa inkubasi 4 hingga 24 minggu.[4]

Pada penelitian sebelumnya diketahui bahwa beragam obat terapeutik, yaitu analog nukleos(t)ida (NUCs) seperti lamivudine atau entecavir serta interferon (IFN) telah digunakan untuk menekan replikasi virus dan memperlambat perkembangan penyakit, tetapi penyembuhan HBV masih sulit dicapai dan tidak menghilangkan risiko HCC.[6,7] Hal ini disebabkan oleh ketidakmampuan obat terapeutik tersebut dalam memberantas atau menonaktifkan cccDNA. CccDNA adalah templat episomal stabil untuk replikasi dan transkripsi HBV yang aktivasinya difasilitasi oleh HBx. Hingga saat ini pengobatan anti-virus yang menargetkan cccDNA HBV masih dalam tahap pengembangan praklinis atau klinis awal, sehingga belum dapat memberikan efek yang signifikan.[7]

HBx memiliki banyak fungsi pada berbagai peristiwa seluler, seperti transaktivator virus dan promotor seluler, modifikasi epigenetik, ubiquitinasi, *autophagy,* stabilisasi, aktivasi cccDNA dan regulasi RNA non-coding yang pada akhirnya berkontribusi pada persistensi virus, peradangan, fibrosis, serta hepatokarsinogenesis. Sehingga dalam upaya penyembuhan hepatitis B kronis, dibutuhkan kemampuan untuk mengeliminasi cccDNA atau penghentian fungsional cccDNA dengan memberhentikan aktivitas cccDNA tersebut.[7] Pada penelitian sebelumnya diketahui bahwa HBx merupakan target yang penting karena berkontribusi terhadap replikasi HBV, melindungi sel yang terinfeksi dari kerusakan yang dimediasi oleh sistem kekebalan tubuh serta berkontribusi pula pada perkembangan *hepatocellular carcinoma* (HCC).[8]

Infeksi HBV kronis ditandai dengan persistensi antigen permukaan virus hepatitis B (HBsAg) yang terdiri dari antigen permukaan besar (L-HBsAg), sedang (M-HBsAg), dan kecil (S-HBsAg).[5] Dari ketiga protein *envelope*, L-HBsAg diperlukan untuk masuknya HBV ke dalam hepatosit dan sekresi partikel virus dari hepatosit.[9] L-HBsAg juga sangat penting dalam pembentukan partikel virus yang menular karena mengandung *receptor binding domain* (RBD) di wilayah preS1.[10]

Pada penelitian sebelumnya HBcAg merupakan salah satu gen struktural yang digunakan sebagai sumber vaksin terapeutik HBV kronis.

HBcAg dipilih sebagai kandidat vaksin karena dinilai lebih spesifik untuk limfosit T sitotoksik (CTL) dalam hepar. CTL mensekresi sitokin TNF-α dan interferon γ, dimana keduanya akan mempengaruhi hepatosit yang terinfeksi, dan akhirnya menghambat replikasi HBV dalam sel-sel ini.[11] HBcAg bertindak sebagai adjuvan untuk HBsAg dan memperkuat respon imun spesifik HBsAg. Dalam percobaan pada hewan, ditemukan bahwa titer anti-HBs lebih tinggi ketika HBsAg disuntikkan bersamaan dengan HBcAg daripada hanya HBsAg yang disuntikkan.[12]

Hingga saat ini sebagian besar penelitian dan pengembangan vaksin untuk hepatoseluler karsinoma ialah vaksin terapeutik. Oleh karena itu, peneliti bermaksud untuk melakukan penelitian yang bertujuan mengembangkan vaksin profilaksis dan terapeutik yang menargetkan protein L-HBsAg, HBx, dan HBcAg dengan harapan melalui dikembangkannya vaksin profilaksis dan terapeutik ini dapat memberikan efek yang lebih baik.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana konstruksi protein L-HBsAg, HBx, dan HBcAg untuk desain vaksin profilaksis dan terapeutik multiepitop terhadap *hepatocellular carcinoma* dengan analisis in silico?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Mengetahui konstruksi protein L-HBsAg, HBx, dan HBcAg yang tepat untuk desain vaksin multiepitop terhadap *hepatocellular carcinoma* dengan analisis in silico.

1.3.2 Tujuan khusus

a. Menemukan *epitope* sel T sitotoksik (CTL) protein L-HBsAg, HBx, dan HBcAg dari virus HBV yang bergantung pada tiga kualitas utama yaitu afinitas pengikatan MHC-I, terminal *proteasomal* C, dan efisiensi *transport* TAP (*Transporter Associated with Anti gene Processing*) sehingga bersifat antigen, imunogen, tidak alergen, dan tidak toksik

sebagai vaksin *multiepitope* terhadap *hepatocellular carcinoma* dengan analisis in silico.

b. Menemukan *epitope* sel T helper (HTL) protein L-HBsAg, HBx, dan HBcAg dari virus HBV yang bersifat antigen, tidak alergen, tidak toksik, serta dapat menginduksi IFN-γ, IL-4, dan IL-10 sebagai vaksin *multiepitope* terhadap *hepatocellular carcinoma* dengan analisis in silico.
c. Menemukan *epitope* limfosit B linear (LBL) protein L-HBsAg, HBx, dan HBcAg virus HBV yang bersifat antigen, tidak alergen, tidak toksik, dan dapat menginduksi imunoglobulin sebagai vaksin *multiepitope* terhadap *hepatocellular carcinoma* dengan analisis in silico.
d. Mendapatkan konstruksi vaksin *multiepitope* yang bersifat antigen, imunogen, tidak alergen, tidak toksik, dan sifat fisikokimianya dapat diterima, sesuai standar riset serta memiliki cakupan populasi yang tinggi di seluruh dunia dengan analisis in silico.
e. Mendapatkan struktur sekunder (2D) dan tersier (3D) vaksin *multiepitope* dengan analisis in silico.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat bagi peneliti

Penelitian ini dilaksanakan guna mengetahui dan menemukan konstruksi vaksin profilaksis dan terapeutik terhadap *hepatocellular carcinoma* berbasis protein L-HBsAg, HBx, dan HBcAg sehingga dapat menjadi pembelajaran tersendiri bagi peneliti sekaligus menambah wawasan peneliti mengenai topik penelitian yang dikaji.

1.4.2 Manfaat bagi ilmu pengetahuan

Penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai bahan kepustakaan serta acuan dalam melakukan penelitian lebih lanjut yang berkaitan dengan analisis vaksin profilaksis dan terapeutik *hepatocellular carcinoma*.

1.4.3 Manfaat bagi instansi kesehatan

Penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai bahan pertimbangan terkait pengembangan vaksin profilaksis dan terapeutik *hepatocellular carcinoma*.

1.4.4 Manfaat bagi pemerintah

Penelitian ini bermanfaat untuk mendukung program strategis pemerintah dalam upaya pencegahan dan pengendalian penyakit menular (hepatitis B) dengan cara mengembangkan inovasi baru mengenai vaksin profilaksis dan terapeutik terhadap *hepatocellular carcinoma* melalui analisis in silico.

1.5 Keaslian Penelitian

Tabel 1.1 Keaslian Penelitian

No	Peneliti	Judul Penelitian	Perbandingan	
			Penelitian Sebelumnya	Penelitian Sekarang
1.	Ibrahim Ahmed Shaikh, Uday M.Muddapur, Krithika C, Shrikanth Badiger, Madhura Kulkarni, Mater H. Mahnashi, et al. (2022)	*In Silico Molecular Docking and Simulation Studies of Protein HBx Involved in the Pathogenesis of Hepatitis B Virus-HBV*	1. Variabel penelitian : Protein HBx	1. Variabel penelitian : Protein HBx, L-HBsAg dan HBcAg

No	Peneliti	Judul Penelitian	Perbandingan	
			Penelitian Sebelumnya	**Penelitian Sekarang**
2.	Arvin Medhat, Alla Arzumanyan dan Mark A. Feitelson (2021)	*Hepatitis Bx Antigen (Hbx) Is An Important Therapeutic Target In The Pathogenesis Of Hepatocellular Carcinoma*	1. Metode penelitian : *Literature Review* 2. Variabel penelitian : Protein HBx	1. Metode penelitian: *In Silico* 2. Variabel penelitian : Protein HBx, L-HBsAg, dan HBcAg
3.	Ayaka Washizaki, Asako Murayama, Megumi Murata, Tomoko Kiyohara, Keigo Yato, et al. (2022)	*Neutralization Of Hepatitis B Virus With Vaccine-Escape Mutations By Hepatitis B Vaccine With Large-Hbs Antigen*	*1.* Metode penelitian: *In Vivo* 2. Variabel penelitian : Protein L-HBsAg	*1.* Metode penelitian : *In Silico* 2. Variabel penelitian : Protein HBx, L-HBsAg dan HBcAg
4.	Julio Cesar Aguilar, Jorge Agustin Aguiar, Sheikh Mohammad Fazle Akbar (2022)	*Action Mechanism and Scientific Rationale of Using Nasal Vaccine (Heber Nasvac) for the Treatment of Chronic Hepatitis B*	*1.* Metode penelitian : *In Vivo* 2. Variabel penelitian : Protein HBsAg dan HBcAg	1. Metode penelitian: *In Silico* 2. Variabel penelitian : Protein HBx, L-HBsAg, dan HBcAg

No	Peneliti	Judul Penelitian	Perbandingan	
			Penelitian Sebelumnya	**Penelitian Sekarang**
5.	Nicholas Ryan, Sari Eka Pratiwi, Mardhia, Ysrafil, Delima Fajar Liana, Mahyarudin (2024)	*A Novel Multi-Epitope Prophylactic and Therapeutic Vaccine based on Capsid Protein L1, L2, and Oncoprotein E6, E7 of HPV 16 and HPV 18 against Cervical Cancer*	1. Variabel Penelitian: Protein L1, L2, E6, E7 dari HPV 16 dan 18	1. Variabel Penelitian: Protein HBx, L-HBSAg, dan HBcAg