SKRIPSI

DESAIN VAKSIN PROFILAKSIS DAN TERAPEUTIK MULTIEPITOPE TERHADAP EPSTEIN-BARR VIRUS-POSITIVE DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA

INGRID WEGIA APRIANANDA
I1011221087

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS TANJUNGPURA
PONTIANAK
2025

DESAIN VAKSIN PROFILAKSIS DAN TERAPEUTIK MULTIEPITOPE TERHADAP EPSTEIN-BARR VIRUS-POSITIVE DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA

INGRID WEGIA APRIANANDA
I1011221087

Skripsi
disusun sebagai salah satu syarat untuk
memperoleh gelar Sarjana Kedokteran

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS TANJUNGPURA
PONTIANAK
2025

DESAIN VAKSIN PROFILAKSIS DAN TERAPEUTIK MULTIEPITOPE TERHADAP EPSTEIN-BARR VIRUS-POSITIVE DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA

Tanggung Jawab Yuridis Material Pada

INGRID WEGIA APRIANANDA

I1011221087

Disetujui oleh:

Pembimbing I	Pembimbing II
dr. Sari Eka Pratiwi, M.Biomed	dr. Syarifah Nurul Yanti R.S.A., M.Biomed
NIP. 198707012014042001	NIP. 198602112012122003

Penguji I	Penguji II
dr. Mistika Zakiāh, M.Biomed	dr. Delima Fajar Liana, Sp.MK
NIP. 198806032015042003	NIP. 198612052012122001

Mengetahui,

Dekan Fakultas Kedokteran

Universitas Tanjungpura

dr. Ita Armyanti, M.Pd.Ked

NIP. 198110042008012011

SURAT KEPUTUSAN

DEKAN FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS TANJUNGPURA
NOMOR 0310/UN22.9/TD.06/2025

Tentang:

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

Atas Nama: Ingrid Wegia Aprianandа
Tanggal: 17 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. Syarifah Nurul Yanti R.S.A., M.Biomed NIP. 198602112012122003	III/d	
3. PENGUJI I	dr. Mistika Zakiah, M.Biomed NIP. 198806032015042003	III/b	
4. PENGUJI II	dr. Delima Fajar Liana, Sp.MK NIP. 198612052012122001	III/b	

DESAIN VAKSIN PROFILAKSIS DAN TERAPEUTIK MULTIEPITOPE TERHADAP EPSTEIN-BARR VIRUS-POSITIVE DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA

Ingrid Wegia Aprianandа[1]; Sari Eka Pratiwi[2]; Syarifah Nurul Yanti Rizki Syahab Asseggaf[3]

Intisari

Latar Belakang. *Epstein-Barr Virus-Positive Diffuse Large B-Cell Lymphoma* (EBV+DLBCL) merupakan sub-tipe limfoma non-Hodgkin. Aktivitas onkogenik EBV yang memodulasi ekspresi gen pada sel tumor, menyebabkan resistensi terhadap kemoterapi. Saat ini, obat farmakologis maupun vaksin yang efektif dalam mencegah dan mengobati EBV+DLBCL belum tersedia. Oleh karena itu, protein gp350, LMP1, LMP2A, dan EBNA2 EBV-1 digunakan dalam pengembangan vaksin profilaksis dan terapeutik *multiepitope* terhadap EBV+DLBCL dengan pendekatan imunoinformatika.
Tujuan. Penelitian ini bertujuan mengetahui desain vaksin *multiepitope* berbasis protein gp350, LMP1, LMP2A, dan EBNA2 EBV-1 sebagai profilaksis dan terapeutik terhadap EBV+DLBCL melalui pendekatan imunoinformatika.
Metode. Penelitian ini merupakan studi eksperimental berbasis analisis *in silico* dengan pendekatan imunoinformatika. Vaksin *multiepitope* menargetkan protein gp350, LMP1, LMP2A, dan EBNA2 EBV-1. Alat-alat imunoinformatika digunakan untuk menganalisis desain vaksin *multiepitope* potensial yang mampu merangsang respons imun adaptif.
Hasil. Pada penelitian ini dirancang 20 desain vaksin *multiepitope*, tanpa menggunakan *adjuvant* maupun menggunakan tiga *adjuvant* yang berbeda, yaitu 50S *ribosomal protein* L7/L12, Ov-ASP-1, dan *Beta-defensin*-3. Didapatkan dua desain vaksin *multiepitope* menggunakan *adjuvant* Ov-ASP-1, yaitu O2 dan O3 yang memiliki sifat antigenik, non-alergen, non-toksin, serta menunjukkan karakteristik fisikokimia yang memenuhi standar penelitian. Kedua desain ini memiliki cakupan populasi 97,89% secara global dan 83,39% di Indonesia. Vaksinasi desain vaksin *multiepitope* O3 memiliki kemampuan yang lebih efektif dalam menginduksi respons imun adaptif, dengan injeksi sebanyak tiga kali dalam interval 28 hari.
Kesimpulan. Desain vaksin *multiepitope* O3 berpotensi menjadi kandidat vaksin profilaksis dan terapeutik terhadap EBV+DLBCL, dibuktikan melalui karakteristiknya yang sesuai dengan kriteria pengembangan vaksin serta kemampuannya dalam memicu respons imun adaptif yang lebih optimal.

Kata kunci: Imunoinformatika, Vaksin virus, Vaksin kanker, *Epitopes*, *Epstein-Barr Virus*, *Diffuse Large B-Cell Lymphoma*

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 Farmakologi, Program Studi Kedokteran, Universitas Tanjungpura, Pontianak, Kalimantan Barat

DESIGN OF A MULTIEPITOPE PROPHYLACTIC AND THERAPEUTIC VACCINE AGAINST EPSTEIN-BARR VIRUS-POSITIVE DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA

Ingrid Wegia Aprianandа[1]; Sari Eka Pratiwi[2]; Syarifah Nurul Yanti Rizki Syahab Asseggaf[3]

Abstract

Background. *Epstein–Barr Virus-Positive Diffuse Large B-Cell Lymphoma (EBV+DLBCL) is a subtype of non-Hodgkin lymphoma. The oncogenic activity of EBV, which modulates gene expression in tumor cells, contributes to chemotherapy resistance. Currently, there is no effective pharmacological agent or vaccine to prevent and treat EBV+DLBCL. Therefore, the EBV-1 proteins gp350, LMP1, LMP2A, and EBNA2 were utilized in the development of a prophylactic and therapeutic multiepitope vaccine against EBV+DLBCL using an immunoinformatics approach.*

Objective. *This study aimed to determine the design of a multiepitope vaccine based on the EBV-1 proteins gp350, LMP1, LMP2A, and EBNA2 for prophylactic and therapeutic purposes against EBV+DLBCL using immunoinformatics methods.*

Methods. *This experimental study was conducted through in silico analyses employing an immunoinformatics approach. The multiepitope vaccine was designed to target the EBV-1 proteins gp350, LMP1, LMP2A, and EBNA2. Various immunoinformatics tools were used to analyze potential vaccine designs capable of stimulating the adaptive immune response.*

Results. *Twenty multiepitope vaccine designs were formulated, both without an adjuvant and using three different adjuvants, 50S ribosomal protein L7/L12, Ov-ASP-1, and Beta-defensin-3. Two vaccine designs using the Ov-ASP-1 adjuvant, referred to as O2 and O3, were found to be antigenic, non-allergenic, and non-toxic, while also exhibiting physicochemical characteristics that meet research standards. Both designs demonstrated a global population coverage of 97.89% and 83.39% in Indonesia. The O3 vaccine design showed a more effective ability to induce an adaptive immune response with three injections administered at 28-day intervals.*

Conclusion. *The O3 multiepitope vaccine design has the potential to serve as a prophylactic and therapeutic vaccine candidate against EBV+DLBCL, as evidenced by its compliance with vaccine development criteria and its superior capacity to elicit an optimal adaptive immune response.*

Keywords: *Immunoinformatics, Viral Vaccines, Cancer Vaccines, Epitopes, Epstein-Barr Virus, Diffuse Large B-Cell Lymphoma*

---

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

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kehadirat Tuhan Yesus Kristus atas segala berkat dan karunia yang telah diberikan-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan tugas skripsi yang berjudul "Desain Vaksin Profilaksis Dan Terapeutik *Multiepitope* Terhadap *Epstein-Barr Virus-Positive Diffuse Large B-Cell Lymphoma*" sebagai syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura. Penulis menyadari bahwa, penyusunan skripsi ini tidak terlepas dari doa, dukungan, serta bimbingan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, dengan hormat penulis menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. dr. Ita Armyanti, M. Pd. Ked., selaku Dekan Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura.
2. dr. Iit Fitrianingrum, M. Biomed, selaku Ketua Bagian Kedokteran, Universitas Tanjungpura.
3. dr. Sari Eka Pratiwi, M. Biomed, selaku Koordinator Program Studi S1 Kedokteran Universitas Tanjungpura dan dosen pembimbing utama yang dengan penuh dedikasi telah memberikan ilmu, bimbingan, motivasi, masukan, serta saran yang sangat berharga, sehingga penulis dapat memahami dan menyelesaikan penelitian ini dengan baik.
4. dr. Syarifah Nurul Yanti Rizki Syahab Asseggaf, M.Biomed, selaku dosen pembimbing kedua yang dengan penuh dedikasi telah memberikan ilmu, bimbingan, motivasi, masukan, serta saran yang sangat berharga, sehingga penulis dapat memahami dan menyelesaikan penelitian ini dengan baik.
5. dr. Mistika Zakiah, M.Biomed, selaku dosen penguji pertama yang dengan penuh kesabaran telah memberikan saran, masukan, motivasi, serta dukungan yang sangat berharga, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan baik.
6. dr. Delima Fajar Liana, Sp.MK, selaku dosen penguji kedua yang dengan penuh kesabaran telah memberikan saran, masukan, motivasi, serta dukungan yang sangat berharga, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan baik.

7. Dr. dr. Tri Wahyudi, Sp.OG(K).Obginsos, selaku dosen pembimbing akademik yang telah memberikan bimbingan, dan motivasi selama masa perkuliahan, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan baik dan lancar.
8. Kepada seluruh dosen, staf, dan tenaga administrasi Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura yang dengan penuh dedikasi telah memberikan dukungan dan bantuan selama proses penyusunan skripsi ini.
9. Ibu Maria Victoria dan Alm. Bapak Apollonius Ateng, selaku orang tua tercinta yang dengan penuh kasih dan sayang selalu memberikan doa, dukungan, semangat, serta motivasi kepada penulis selama proses penyusunan skripsi ini, sekaligus mendukung perjalanan penulis dalam menyelesaikan pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura.
10. Gracia Aprianty, selaku saudara kandung yang dengan penuh kasih dan ketulusan senantiasa memberikan doa, dukungan, semangat, serta motivasi kepada penulis selama proses penyusunan skripsi ini, sekaligus mendukung perjalanan penulis dalam menyelesaikan pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura.
11. Keluarga besar penulis, yang senantiasa mendoakan dan memberikan dukungan penuh, sehingga penyusunan skripsi dapat terselesaikan dengan baik dan lancar.
12. Sahabat-sahabat seperjuangan, Gavrilla Jayantri Henvistha Sihotang, Fransiska Nakita Remilang, dan Raymuntika Feli Petranadia, yang selalu memberikan dukungan, semangat dan motivasi kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi dengan baik dan lancar.
13. Rekan penelitian *in silico* vaksin, Jesika Trimurti, Siti Safira Andita, Kaisar Eben Rafael Pardede, Muhammad Fachri Al'farizi, Caecilia Terry Ambarwati Tefa, dan Careen Rivadeneira Yusak Lerrick, yang selalu membersamai dan memberikan dukungan serta semangat kepada penulis.
14. Seluruh teman sejawat Arteries dari Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura Angkatan 2022, yang telah memberikan dukungan serta semangat kepada penulis selama proses penyusunan skripsi.
15. Seluruh pihak yang telah memberikan doa, dukungan, semangat, dan bantuan selama penyusunan skripsi ini, yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

Penulis menyadari skripsi ini masih jauh dari kata sempurna. Oleh karena itu, saran dan kritik yang membangun sangat diharapkan oleh penulis. Akhir kata, penulis berharap skripsi ini dapat memberikan kontribusi dalam memperluas wawasan, serta mendukung pengembangan vaksin profilaksis dan terapeutik terhadap *Epstein-Barr Virus-Positive Diffuse Large B-Cell Lymphoma* (EBV+DLBCL), sehingga dapat memberikan manfaat yang luas bagi pengembangan ilmu, khususnya di bidang kedokteran.

Pontianak, 17 Januari 2025

Penulis



Ingrid Wegia Aprianandа

NIM. I1011221087

DAFTAR ISI

Halaman

HALAMAN JUDUL i
HALAMAN PENGESAHAN ii
INTISARI iv
ABSTRACT v
KATA PENGANTAR vi
DAFTAR ISI ix
DAFTAR TABEL xiii
DAFTAR GAMBAR xvi
DAFTAR LAMPIRAN xviii
DAFTAR SINGKATAN xix
BAB I PENDAHULUAN 1
1.1 Latar Belakang 1
1.2 Rumusan Masalah 4
1.3 Tujuan Penelitian 4
1.3.1 Tujuan Umum 4
1.3.2 Tujuan Khusus 4
1.4 Manfaat Penelitian 5
1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti 5
1.4.2 Manfaat Bagi Institusi Kesehatan 5
1.4.3 Manfaat Bagi Masyarakat 6
1.4.4 Manfaat Bagi Pemerintah 6
1.5 Keaslian Penelitian 6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA 10
2.1 *Epstein-Barr Virus* 10
2.1.1 Karakteristik 10
2.1.2 Genom 11
2.1.3 Patogenesis 15

2.1.4 Imunitas 21
2.1.5 Keganasan Terkait EBV 23
2.1.6 Prevalensi 24
2.1.7 Perkembangan Vaksin EBV 25
2.2 *Epstein-Barr Virus-Positive Diffuse Large B-Cell Lymphoma* 26
2.2.1 Definisi 26
2.2.2 Epidemiologi 28
2.2.3 Faktor Risiko 28
2.2.4 Patogenesis 29
2.2.5 Histopatologi 36
2.2.6 Pencegahan 37
2.2.7 Terapi 38
2.3 Jenis Vaksin Kanker 40
2.3.1 Vaksin Profilaksis 40
2.3.2 Vaksin Terapeutik 41
2.4 Pengembangan Vaksin 43
2.4.1 Imunoinformatika 43
2.4.2 *Reverse Vaccinology* 43
2.4.3 Vaksin *Multiepitope* 44
2.5 Kerangka Teori 46
2.6 Kerangka Konsep 47
2.7 Hipotesis 47
BAB III METODE PENELITIAN 48
3.1 Rancangan Penelitian 48
3.1.1 Desain Penelitian 48
3.1.2 Waktu dan Tempat Penelitian 48
3.2 Subjek Penelitian 48
3.2.1 Populasi Penelitian 48
3.2.2 Sampel Penelitian 48
3.3 Kriteria Inklusi dan Eksklusi 49
3.3.1 Kriteria Inklusi 49

3.3.2 Kriteria Eksklusi 49
3.4 Variabel Penelitian 50
3.5 Definisi Operasional 50
3.6 Instrumen Penelitian 55
3.7 Tahapan Penelitian 57
3.8 Alur Penelitian 75
3.9 Etika Penelitian 76
3.10 Jadwal Penelitian 76
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN 77
4.1 Hasil 77
4.1.1 Pengambilan Data Sampel Protein EBV-1 77
4.1.2 Prediksi Karakteristik Sampel Protein EBV-1 79
4.1.3 Prediksi *Epitope* Limfosit T Sitotoksik (CTL) 81
4.1.4 Prediksi *Epitope* Limfosit *T Helper* (HTL) 91
4.1.5 Prediksi *Epitope* Limfosit B Linier (LBL) 96
4.1.6 Desain Vaksin *Multiepitope* 100
4.1.7 Prediksi Sifat Vaksin *Multiepitope* 110
4.1.8 Prediksi Cakupan Populasi *Epitope* CTL dan HTL 117
4.1.9 Analisis Pengikatan Transporter TAP 118
4.1.10 Prediksi Struktur Desain Vaksin *Multiepitope* 119
4.1.11 Penyempurnaan dan Evaluasi Kualitas Struktur Tiga Dimensi Desain Vaksin *Multiepitope* 122
4.1.12 Prediksi *Docking* Molekuler Vaksin *Multiepitope* 127
4.1.13 Seleksi Desain Vaksin *Multiepitope* 131
4.1.14 Simulasi Dinamika Molekuler 133
4.1.15 Optimasi Kodon dan Kloning *In Silico* Vaksin *Multiepitope* 134
4.1.16 Prediksi Modifikasi Pasca-Translasi Vaksin *Multiepitope* 136
4.1.17 Simulasi Respons Imun Pasca Pemberian Vaksin *Multiepitope* . 138
4.2 Pembahasan 141
4.2.1 Pengambilan Data Sampel Protein EBV-1 141
4.2.2 Prediksi Karakteristik Sampel Protein EBV-1 143

4.2.3 Prediksi *Epitope* Limfosit T Sitotoksik (CTL)..... 146
4.2.4 Prediksi *Epitope* Limfosit *T Helper* (HTL)..... 150
4.2.5 Prediksi *Epitope* Limfosit B Linier (LBL)..... 155
4.2.6 Desain Vaksin *Multiepitope*..... 158
4.2.7 Prediksi Sifat Vaksin *Multiepitope*..... 164
4.2.8 Prediksi Cakupan Populasi *Epitope* CTL dan HTL..... 168
4.2.9 Analisis Pengikatan Transporter TAP..... 171
4.2.10 Prediksi Struktur Desain Vaksin *Multiepitope*..... 172
4.2.11 Penyempurnaan dan Evaluasi Kualitas Struktur Tiga Dimensi Desain Vaksin *Multiepitope*..... 176
4.2.12 Prediksi *Docking* Molekuler Vaksin *Multiepitope*..... 181
4.2.13 Seleksi Desain Vaksin *Multiepitope*..... 184
4.2.14 Simulasi Dinamika Molekuler..... 186
4.2.15 Optimasi Kodon dan Kloning *In Silico* Vaksin *Multiepitope*..... 187
4.2.16 Prediksi Modifikasi Pasca-Translasi Vaksin *Multiepitope*..... 191
4.2.17 Simulasi Respons Imun Pasca Pemberian Vaksin *Multiepitope*. 195
BAB V PENUTUP..... 214
5.1 Kesimpulan..... 214
5.2 Saran..... 215
DAFTAR PUSTAKA..... 216
LAMPIRAN..... 242

DAFTAR TABEL

Halaman

Tabel 1.1 Keaslian Penelitian 6
Tabel 2.1 Protein EBV dan fungsinya 11
Tabel 2.2 Fungsi protein EBV pada infeksi laten 13
Tabel 2.3 Peran gen litik EBV dalam onkogenesis 14
Tabel 2.4 Keganasan terkait EBV 24
Tabel 3.1 Definisi Operasional 50
Tabel 3.2 Daftar *Adjuvant* 65
Tabel 3.3 Jadwal Penelitian 76
Tabel 4.1 Urutan asam amino protein EBV-1 77
Tabel 4.2 Karakteristik sampel protein EBV-1 80
Tabel 4.3 Hasil Prediksi *Epitope* CTL Protein gp350 82
Tabel 4.4 Hasil Prediksi *Epitope* CTL Protein LMP1 84
Tabel 4.5 Hasil Prediksi *Epitope* CTL Protein LMP2A 86
Tabel 4.6 Hasil Prediksi *Epitope* CTL Protein EBNA2 90
Tabel 4.7 Hasil Prediksi *Epitope* HTL Protein gp350 93
Tabel 4.8 Hasil Prediksi *Epitope* HTL Protein LMP1 93
Tabel 4.9 Hasil Prediksi *Epitope* HTL Protein LMP2A 94
Tabel 4.10 Hasil Prediksi *Epitope* HTL Protein EBNA2 95
Tabel 4.11 Hasil Prediksi *Epitope* LBL Protein gp350 97
Tabel 4.12 Hasil Prediksi *Epitope* LBL Protein LMP1 98
Tabel 4.13 Hasil Prediksi *Epitope* LBL Protein LMP2A 98
Tabel 4.14 Hasil Prediksi *Epitope* LBL Protein EBNA2 99
Tabel 4.15 Susunan desain vaksin *multiepitope* dengan menggunakan *adjuvant* 103
Tabel 4.16 Daftar *epitope* imunodominan yang digunakan 103
Tabel 4.17 Urutan asam amino desain vaksin multiepitope *Non Adjuvant* 104

Tabel 4.18 Urutan asam amino desain vaksin multiepitope *adjuvant Ribosomal* 105
Tabel 4.19 Urutan asam amino desain vaksin multiepitope *adjuvant Ov-ASP-1* 107
Tabel 4.20 Urutan asam amino desain vaksin multiepitope adjuvant *Beta-defensin 3* 109
Tabel 4.21 Prediksi sifat vaksin *multiepitope* tanpa menggunakan *adjuvant* 111
Tabel 4.22 Prediksi sifat vaksin *multiepitope* menggunakan *adjuvant 50S ribosomal protein L7/L12* (*Locus* RL7_MYCTU) 113
Tabel 4.23 Prediksi sifat vaksin *multiepitope* menggunakan *adjuvant* Ov-ASP-1 114
Tabel 4.24 Prediksi sifat vaksin *multiepitope* menggunakan *adjuvant Beta-defensin 3* 115
Tabel 4.25 Cakupan Populasi *Epitop*e Sel T 117
Tabel 4.26 Analisis pengikatan transporter TAP desain vaksin *multiepitope* O2 dan O3 119
Tabel 4.27 Prediksi struktur 2 dimensi vaksin *multiepitope* O2 dan O3 menggunakan PSIPRED 120
Tabel 4.28 Prediksi struktur 2 dimensi vaksin *multiepitope* O2 dan O3 menggunakan SOPMA 120
Tabel 4.29 *TM-Score* vaksin *multiepitope* O2 dan O3 121
Tabel 4.30 Hasil perbaikan struktur 3D desain vaksin *multiepitope* O2 123
Tabel 4.31 Hasil perbaikan struktur 3D desain vaksin *multiepitope* O3 124
Tabel 4.32 Evaluasi kualitas desain vaksin *multiepitope* O2 dan O3 125
Tabel 4.33 Rata-rata nilai RMSF CABS-Flex 2.0 desain vaksin *multiepitope* ... 126
Tabel 4.34 Hasil prediksi ClusPro 2.0 desain vaksin *multiepitop*e O2 dan O3 .. 128
Tabel 4.35 Hasil prediksi afinitas vaksin *multiepitope* O2 dan O3 terhadap TLR2 dan TLR4 menggunakan server HDOCK 130
Tabel 4.36 Seleksi desain vaksin *multiepitop*e 132
Tabel 4.37 *Eigenvalue* ikatan desain vaksin *multiepitope* O3 dengan TLR2 dan TLR4 133

Tabel 4.38 Hasil simulasi respons imun mekanisme pertama dan kedua 139

DAFTAR GAMBAR

Halaman

Gambar 2.1 Struktur EBV 10
Gambar 2.2 Genom infeksi laten EBV 12
Gambar 2.3 Proses masuknya EBV ke dalam sel inang 16
Gambar 2.4 Patogenesis EBV 18
Gambar 2.5 Kekebalan bawaan terhadap EBV 21
Gambar 2.6 Mekanisme vaksin profilaksis EBV 25
Gambar 2.7 Tahap awal patogenesis EBV 29
Gambar 2.8 Patogenesis EBV+DLBCL 30
Gambar 2.9 Patogenesis LMP1 31
Gambar 2.10 Jalur pensinyalan diaktifkan oleh EBV di DLBCL 32
Gambar 2.11 Onkogenesis yang diinduksi oleh LMP1 dan LMP2A 33
Gambar 2.12 Patogenesis EBNA2 35
Gambar 2.13 Imunohistokimia EBV+DLBCL 37
Gambar 2.14 Respons sistem kekebalan terhadap pemberian vaksin profilaksis kanker 40
Gambar 2.15 Siklus respons imun yang diinduksi oleh vaksin terapeutik kanker. 42
Gambar 2.16 Kerangka Teori 46
Gambar 2.17 Kerangka Konsep 47
Gambar 3.1 Konsep Desain Vaksin *Multiepitope* 64
Gambar 3.2 Alur Penelitian 75
Gambar 4.1 Skema perancangan desain vaksin *multiepitope* 102
Gambar 4.2 Visualisasi desain vaksin *multiepitope*: a) O2; b) O3 122
Gambar 4.3 Model 1 hasil perbaikan struktur tersier desain vaksin *multiepitope* O2 123
Gambar 4.4 Model 4 hasil perbaikan struktur tersier desain vaksin *multiepitope* O3 124
Gambar 4.5 Struktur molekul a) TLR2 b) TLR4 128

Gambar 4.6 Afinitas desain vaksin *multiepitope* O2 dengan TLR2 dan TLR4 .. 129
Gambar 4.7 Afinitas desain vaksin *multiepitope* O3 dengan TLR2 dan TLR4 .. 129
Gambar 4.8 Afinitas desain vaksin *multiepitope* O2 dengan TLR2 dan TLR4 .. 130
Gambar 4.9 Afinitas desain vaksin *multiepitope* O3 dengan TLR2 dan TLR4 .. 131
Gambar 4.10 *Eigenvalue* desain vaksin *multiepitope* O3 dengan TLR2 dan TLR4 133
Gambar 4.11 Kloning *in silico* vaksin *multiepitope* EBV+DLBCL 136
Gambar 4.12 Modifikasi pasca-translasi vaksin *multiepitope* O3 137
Gambar 4.13 Populasi sel TH 197
Gambar 4.14 Populasi sel TC 200
Gambar 4.15 Populasi sel B 202
Gambar 4.16 Antigen dan Antibodi 205
Gambar 4.17 Sitokin dan Interleukin 209

DAFTAR LAMPIRAN

Halaman

Lampiran 1. Surat Keterangan Lolos Kaji Etik..... 242
Lampiran 2. Tampilan Instrumen Penelitian..... 243
Lampiran 3. Data Penelitian..... 243

DAFTAR SINGKATAN

2D	: Struktur dua dimensi
3D	: Struktur tiga dimensi
6x *His-tag*	: HHHHHH
AAY	: Ala-Ala-Tyr
ABC	: *Activated B-cell*
ADCC	: *Antibody-dependent cellular cytotoxicity*
APC	: *Antigen-presenting cell*
BCR	: *B-cell receptor*
CD	: *Cluster of differentiation*
CDC	: *Complement-dependent cytotoxicity*
CR	: *Complement receptor*
CTL	: Limfosit T sitotoksik
DAMPs	: *Damage-Associated Molecular Patterns*
DC	: *Dendritic cells*/ sel dendritik
DLBCL	: *Diffuse Large B-Cell Lymphoma*
EAAAK	: Glu-Ala-Ala-Ala-Lys
EBNA	: *Epstein-Barr nuclear antigen*
EBNA-LP	: *Epstein-Barr nuclear antigen leader protein*
EBV	: *Epstein-Barr Virus*
EBV-1	: *Epstein-Barr Virus* tipe 1
EBV+DLBCL	: *Epstein-Barr Virus-Positive Diffuse Large B-Cell Lymphoma*
GCB	: *Germinal center B-cell*
GC	: *Germinal center*/ pusat germinal
gp	: glikoprotein
GPGPG	: Gly-Pro-Gly-Pro-Gly
GRAVY	: *Grand average of hydropathicity*
HLA	: *Human leukocyte antigen*
HHV	: *Human herpes virus*
HTL	: Limfosit *T Helper*

IFN : Interferon
Ig : Imunoglobulin
IL : Interleukin
IRF : *Interferon regulatory factor*
KK : Lys-Lys
LBL : Limfosit B linier
LMP : *Latent membrane protein*
LNH : Limfoma non-Hodgkin
MHC : *Major histocompatibility complex*
mTOR : *Mammalian target of rapamycin*
NCBI : *National Center for Biotechnology Information*
NF-κB : *Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*
NK : *Natural killer cells*
ORF : *Open reading frame*
PAMPs : *Pathogen-Associated Molecular Patterns*
PD-L1 : *Programmed death-ligand 1*
PI3K : *Phosphatidyl-inositol 3-kinase*
SVM : *Support vector machine*
TAP : *Transporter associated with antigen processing*
Th : *T helper*
TLR : *Toll-like receptor*
TME : *Tumor microenvironment*
TRAF : *Tumor necrosis factor receptors*
VCA : *Viral capsid antigen*

BAB I
PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker terjadi ketika sel-sel abnormal dalam tubuh tumbuh tidak terkendali dan dapat menyerang hampir di semua organ dan jaringan tubuh.[1] Saat ini, kanker menjadi penyebab kematian tertinggi nomor dua di dunia.[2] Berdasarkan data *Global Burden Of Cancer* (GLOBOCAN) yang diterbitkan oleh *International Agency for Research on Cancer* (IARC) pada tahun 2022, insiden kasus baru kanker di seluruh dunia mencapai angka 19.964.811 dan menyebabkan kematian hingga 9.736.779 jiwa. Pada tahun 2022, limfoma non-Hodgkin (LNH) berada pada peringkat kesepuluh kasus kanker tertinggi di dunia, dengan 553.010 kasus baru dan persentase kematian mencapai 45,29%. Melalui data GLOBOCAN pada tahun 2022, LNH tercatat sebagai kanker dengan jumlah kasus terbanyak ketujuh di Indonesia, dengan insiden mencapai 16.175 dan memiliki tingkat mortalitas sebesar 58,36%.[3] Jenis LNH yang paling umum adalah *Diffuse Large B-Cell Lymphoma* (DLBCL) dan *Folicular Lymphoma* (FL).[4] DLBCL merupakan sub-tipe LNH yang mewakili sekitar 25% hingga 30% dari seluruh kasus LNH dan mempunyai insiden sekitar 68,2% di Indonesia.[5]

Dalam klasifikasi limfoma terbaru, pada edisi ke-5 *World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms* yang diterbitkan pada tahun 2022, terdapat sub-tipe baru yang terkait dengan *Epstein-Barr Virus* (EBV), yaitu *Epstein-Barr Virus-Positive Diffuse Large B-Cell Lymphoma* (EBV+DLBCL) yang mana sebagian besar sel neoplastik menyimpan EBV tanpa riwayat imunodefisiensi atau disregulasi.[6,7] Sekitar 10% dari DLBCL dikaitkan dengan infeksi EBV, dengan proporsi tingkat positif EBV pada DLBCL relatif lebih tinggi di Asia dan Amerika Latin dengan kasus sekitar 8,7%-11,4%, daripada negara-negara Barat yang memiliki kasus <5%.[8,9]

Epstein-Barr Virus (EBV) merupakan virus DNA untai ganda yang terdiri dari dua tipe, yaitu EBV tipe 1 (EBV-1) dan EBV tipe 2 yang dapat dibedakan berdasarkan gen EBNA2 dan EBNA3. EBV-1 tersebar luas di seluruh dunia dan memiliki kemampuan transformasi sel B yang lebih tinggi, sementara EBV-2 lebih umum ditemukan di Afrika.[10] Selama masa infeksi aktif, *viral envelope glycoprotein 350* (gp350) merupakan glikoprotein yang berperan penting dalam penempelan virus ke sel B dengan berikatan pada *cluster of differentiation 21* (CD21) dan CD35.[11] Setelah menginfeksi, virus akan memicu program latensi, yang mendorong proliferasi sel B. EBV+DLBCL biasanya mengekspresikan gen virus latensi II atau latensi III.[12]

Mekanisme onkogenik EBV+DLBCL terutama disebabkan oleh LMP1.[13] LMP1 memainkan peran kunci dalam tumorigenesis, dengan merekrut faktor terkait *tumor necrosis factor receptors* (TRAF) yang mengarah pada aktivasi jalur *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells* (NF-κB). Jalur ini kemudian menginduksi transkripsi sitokin proinflamasi, kemokin, dan mediator lain dalam berbagai jenis sel imun bawaan.[14] Selain LMP1, LMP2A juga berperan penting dalam patogenesis EBV+DLBCL. LMP2A mengaktifkan jalur *Bruton's tyrosine kinase* (BTK) dalam limfosit B dan meniru sinyal dari *B-cell receptor* (BCR), bekerja sama dengan onkogen MYC dan mutan siklin D3 untuk mendukung kelangsungan hidup dan proliferasi sel.[8] LMP1 dan LMP2A dapat mengaktifkan STAT3 yang berperan dalam mengganggu diferensiasi sel dan menghambat apoptosis. Selain itu, jalur JAK/STAT juga mengatur ekspresi *programmed death-ligand 1* (PD-L1), yang memungkinkan sel kanker menghindari pengawasan imun.[15]

Protein EBNA2 adalah faktor transkripsi kunci yang dapat meningkatkan resistensi sel tumor terhadap respons imun melalui peningkatan ekspresi PD-L1 dan *microRNA-34a* (miR-34a), serta mengaktivasi jalur mTOR dan *Toll-like receptors* (TLR).[16] Selain itu, mutasi pada *Notch* yang dimediasi oleh EBNA2 berkontribusi pada perkembangan sel B yang ganas dan kelangsungan hidup tumor.[17] Dengan demikian, mekanisme onkogenik yang melibatkan LMP1, LMP2A, dan EBNA2 memberikan pemahaman penting

untuk pengembangan strategi terapi yang menargetkan jalur pensinyalan seperti NF-κB, JAK-STAT, PD-L1, dan *Notch* dalam terapi terapeutik EBV+DLBCL.[13]

Sifat onkogen EBV secara signifikan mengubah ekspresi gen sel tumor dan menginduksi resistensi kemoterapi.[8,18] Selain itu, hingga saat ini tidak terdapat obat farmakologis dan vaksinasi pencegahan maupun terapeutik yang tersedia untuk infeksi EBV.[19] Oleh karena itu, pengembangan vaksin profilaksis merupakan strategi utama dalam pencegahan infeksi EBV, untuk mengembangkan antibodi penetral yang akan menghambat infeksi EBV pada sel inang, terutama limfosit B dan sel epitel. Vaksin EBV profilaksis sedang dikembangkan dengan target utamanya adalah glikoprotein gp350.[20] Vaksin EBV terapeutik dirancang untuk digunakan setelah infeksi primer terjadi, dengan tujuan meringankan dan menghambat penyebaran lebih lanjut.[21] Uji klinis awal vaksin terapeutik dengan target vaksin, yaitu EBNA1, LMP1 dan LMP2, dengan hasil semua pasien karsinoma nasofaring toleran terhadap pengobatan dan tidak memiliki efek samping yang buruk.[9]

Perkembangan genomik memicu revolusi dalam pengembangan vaksin dengan metode *reverse vaccinology*.[22] Pendekatan imunoinformatika digunakan untuk menyaring genom patogen untuk mengidentifikasi *epitope* berkualitas.[23] Vaksin berbasis *epitope* unggul dalam spesifisitas, keamanan, dan kemudahan produksi, dengan risiko autoimun dan penularan yang rendah.[24] Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa vaksin *multiepitope* efektif dalam pencegahan dan terapi kanker.[25,26]

Berdasarkan tingginya morbiditas, mortalitas, resistensi kemoterapi, serta ketiadaan obat farmakologis maupun vaksin profilaksis dan terapeutik EBV+DLBCL, mendorong penelitian terbaru pengembangan vaksin *multiepitope* melalui pendekatan imunoinformatika. Vaksin dirancang dengan menargetkan protein EBV-1, yaitu gp350 sebagai target profilaksis, serta LMP1, LMP2A, dan EBNA2 sebagai target terapeutik. Dengan demikian, vaksin *multiepitope* ini dapat menginduksi respons imun seluler dan humoral, yang memiliki efek profilaksis sekaligus terapeutik terhadap EBV+DLBCL.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana desain vaksin *multiepitope* berbasis protein gp350, LMP1, LMP2A, dan EBNA2 *Epstein-Barr Virus* sebagai profilaksis dan terapeutik terhadap *Epstein-Barr Virus-Positive Diffuse Large B-Cell Lymphoma* (EBV+DLBCL) melalui pendekatan imunoinformatika?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui desain vaksin *multiepitope* berbasis protein gp350, LMP1, LMP2A, dan EBNA2 *Epstein-Barr Virus* tipe 1 (EBV-1) sebagai profilaksis dan terapeutik terhadap *Epstein-Barr Virus-Positive Diffuse Large B-Cell Lymphoma* (EBV+DLBCL) melalui pendekatan imunoinformatika.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui urutan asam amino vaksin *multiepitope* berbasis protein gp350, LMP1, LMP2A, dan EBNA2 *Epstein-Barr Virus* tipe 1 (EBV-1) sebagai profilaksis dan terapeutik terhadap *Epstein-Barr Virus-Positive Diffuse Large B-Cell Lymphoma* (EBV+DLBCL) melalui pendekatan imunoinformatika.
2. Menemukan *epitope* limfosit T sitotoksik (CTL) protein gp350, LMP1, LMP2A, dan EBNA2 EBV-1 yang bergantung tiga kualitas utama, yaitu afinitas pengikatan MHC-I, terminal *proteasomal C*, dan efisiensi *transport Transporter associated with antigen processing* (TAP), sehingga bersifat imunogenik, antigenik, tidak alergen, dan tidak toksik sebagai vaksin *multiepitope* terhadap EBV+DLBCL melalui pendekatan imunoinformatika.
3. Menemukan *epitope* limfosit *T helper* (HTL) protein gp350, LMP1, LMP2A, dan EBNA2 EBV-1 yang bersifat antigenik, tidak alergen, tidak toksik, serta dapat menginduksi IFN-γ, IL-4, dan IL-10 sebagai vaksin *multiepitope* terhadap EBV+DLBCL melalui pendekatan imunoinformatika.

4. Menemukan *epitope* limfosit B linear (LBL) protein gp350, LMP1, LMP2A, dan EBNA2 EBV-1 yang bersifat antigenik, tidak alergen, tidak toksik, dan dapat menginduksi imunoglobulin G (IgG), IgE, atau IgA sebagai vaksin *multiepitope* terhadap EBV+DLBCL melalui pendekatan imunoinformatika.
5. Mendapatkan desain vaksin *multiepitope* berbasis protein gp350, LMP1, LMP2A, dan EBNA2 EBV-1 yang bersifat antigenik, tidak alergen, tidak toksik, dan sifat fisikokimianya dapat diterima, sesuai standar penelitian serta memiliki cakupan populasi yang tinggi di seluruh dunia melalui pendekatan imunoinformatika.
6. Mendapatkan struktur dua dimensi (2D) dan tiga dimensi (3D) vaksin *multiepitope* berbasis protein gp350, LMP1, LMP2A, dan EBNA2 EBV-1 melalui pendekatan imunoinformatika.
7. Mendapatkan hasil penambatan molekuler, optimasi kodon dan simulasi imun vaksin *multiepitope* berbasis protein gp350, LMP1, LMP2A, dan EBNA2 EBV-1 melalui pendekatan imunoinformatika.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti

1. Melatih peneliti untuk berpikir kritis dan menambah wawasan mengenai *Epstein-Barr Virus-Positive Diffuse Large B-Cell Lymphoma* (EBV+DLBCL).
2. Menambah pengalaman peneliti dalam melakukan penelitian di bidang kedokteran.
3. Melatih dan meningkatkan kemampuan peneliti dalam membuat karya ilmiah.

1.4.2 Manfaat Bagi Institusi Kesehatan

1. Menambah wawasan dan ilmu pengetahuan baru mengenai kanker limfoma non-Hodgkin, khususnya dalam pengembangan vaksin profilaksis dan terapeutik terhadap *Epstein-Barr Virus-Positive Diffuse Large B-Cell Lymphoma* (EBV+DLBCL).

2. Memberikan inovasi terbaru dalam pengembangan pencegahan dan terapi pada kanker melalui pendekatan imunoinformatika.
3. Memberikan referensi untuk pengembangan vaksin profilaksis dan terapeutik terhadap EBV+DLBCL secara *in vitro* dan *in vivo*, melalui vaksin yang dirancang secara *in silico*.

1.4.3 Manfaat Bagi Masyarakat

1. Menambah wawasan masyarakat mengenai penyakit *Epstein-Barr Virus-Positive Diffuse Large B-Cell Lymphoma* (EBV+DLBCL).
2. Memberikan inovasi baru bagi masyarakat mengenai pencegahan dan terapi terhadap *Epstein-Barr Virus-Positive Diffuse Large B-Cell Lymphoma* (EBV+DLBCL).

1.4.4 Manfaat Bagi Pemerintah

Penelitian ini diharapkan dapat membantu dan mendukung pemerintah dalam upaya pencegahan dan terapi pada kanker, khususnya *Epstein-Barr Virus-Positive Diffuse Large B-Cell Lymphoma* (EBV+DLBCL), demi tercapainya penekanan angka morbiditas dan mortalitas di Indonesia, dengan cara mengembangkan inovasi baru mengenai vaksin profilaksis sekaligus terapeutik *Epstein-Barr Virus-Positive Diffuse Large B-Cell Lymphoma* (EBV+DLBCL) melalui pendekatan imunoinformatika.

1.5 Keaslian Penelitian

Tabel 1.1 Keaslian Penelitian

No.	Peneliti/Tahun	Judul Penelitian	Perbedaan	
			Penelitian Sebelumnya	**Penelitian Sekarang**
1.	Naveed Ahmed, Ali A. Rabaan, Ameen S. S. Alwashmi, Hawra Albayat, Mutaib	*Immuno-informatic Execution and Design of an Anti-Epstein–Barr*	Variabel penelitian: Protein gp350 EBV.	Variabel penelitian: Protein gp350, LMP1, LMP2A, dan

No.	Peneliti/Tahun	Judul Penelitian	Perbedaan	
			Penelitian Sebelumnya	**Penelitian Sekarang**
	M. Mashraqi, Ahmad A. Alshehri, Mohammed Garout, Wesam A. Abduljabbar, Nik Yusnoraini Yusof, dan Chan Yean Yean. (2023)	*Virus Vaccine with Multiple Epitopes Triggering Innate and Adaptive Immune Responses*[27]	Tujuan vaksin: Profilaksis terhadap infeksi EBV.	EBNA2 *Epstein-Barr Virus* tipe 1 (EBV-1). Tujuan vaksin: Profilaksis dan terapeutik terhadap EBV+DLBCL.
2.	Amirhossein Larijani, Ali Kia-Karimi, dan Davoud Roostaei. (2023)	*Design of a multi-epitope vaccine against computer-based methods*[19]	Variabel penelitian: *Capsid protein* P40*,* EBNA3A, gp350, *major capsid scaffold protein*, EBNA2, gH dan gp85 EBV. Tujuan vaksin: Profilaksis terhadap infeksi EBV.	Variabel penelitian: Protein gp350, LMP1, LMP2A, dan EBNA2 EBV-1. Tujuan vaksin: Profilaksis dan terapeutik terhadap EBV+DLBCL.
3.	Abu Tayab Moin, Rajesh B. Patil, Tahani Tabassum, Yusha Araf, Md. Asad Ullah, Hafsa Jarin Snigdha,	*Immuno-informatics Approach to Design Novel Subunit Vaccine against the*	Variabel penelitian: Protein gB, gH, dan gM EBV.	Variabel penelitian: Protein gp350, LMP1, LMP2A, dan EBNA2 EBV-1.

No.	Peneliti/Tahun	Judul Penelitian	Perbedaan	
			Penelitian Sebelumnya	**Penelitian Sekarang**
	Tawfiq Alam, Safwan Araf Alvey, Bashudev Rudra, Sohana Akter Mina, Yasmin Akter, Jingbo Zhai, dan Chunfu Zheng. (2022)	*Epstein-Barr Virus*[28]	Tujuan vaksin: Profilaksis terhadap infeksi EBV.	Tujuan vaksin: Profilaksis dan terapeutik terhadap EBV+DLBCL.
4.	Sari Eka Pratiwi, Ysrafil, Mardhia, Mahyarudin, Muhammad Inam Ilmiawan, Heru Fajar Trianto, Delima Fajar Liana, dan Yuri Amia. (2024)	*A novel therapeutic multiepitope vaccine based on oncoprotein E6 and E7 of HPV 16 and 18: An in silico approach*[26]	Variabel penelitian: Onkoprotein E6 dan E7 *Human papillomavirus* (HPV) 16 dan HPV 18. Tujuan vaksin: Terapeutik terhadap kanker serviks.	Variabel penelitian: Protein gp350, LMP1, LMP2A, dan EBNA2 EBV-1. Tujuan vaksin: Profilaksis dan terapeutik terhadap EBV+DLBCL.
5.	Nicholas Ryan, Sari Eka Pratiwi, Mardhia, Ysrafil, Delima Fajar Liana, dan Mahyarudin. (2024)	*Immuno-informatics approach for design novel multiepitope prophylactic and therapeutic vaccine based on capsid proteins L1*	Variabel penelitian: Protein kapsid L1, L2 dan onkoprotein E5, E6, E7 HPV 16 dan HPV 18.	Variabel penelitian: Protein gp350, LMP1, LMP2A, dan EBNA2 EBV-1.

No.	Peneliti/Tahun	Judul Penelitian	Perbedaan	
			Penelitian Sebelumnya	**Penelitian Sekarang**
		and L2 and oncoproteins E6 and E7 of human papillomavirus 16 and human papillomavirus 18 against cervical cancer[25]	Tujuan vaksin: Profilaksis dan terapeutik terhadap kanker serviks.	Tujuan vaksin: Profilaksis dan terapeutik terhadap EBV+DLBCL.
6.	Arsila Nurizati. (2023)	Analisis Imuno-informatika Determinasi Epitop Protein Kapsid L1, L2 dan Onkoprotein E6, E7 HPV 16 Untuk Pengembangan Vaksin Profilaksis dan Terapeutik *Human Papilomavirus* (HPV) Terhadap Kanker Serviks[29]	Variabel penelitian: Protein kapsid L1, L2 dan onkoprotein E6, E7 HPV 16. Tujuan vaksin: Profilaksis dan terapeutik terhadap kanker serviks.	Variabel penelitian: Protein gp350, LMP1, LMP2A, dan EBNA2 EBV-1. Tujuan vaksin: Profilaksis dan terapeutik terhadap EBV+DLBCL.