

Potensi Gen *Oncoprotein Human Papillomavirus* Tipe 16 Sebagai Kandidat Vaksin Kanker Serviks

Opik Taupiqurrohman,¹ Muhammad Yusuf,² Sukma Nuswantara,^{1,3} Toto Subroto^{1,2}

¹Program Studi Bioteknologi, Sekolah Pascasarjana, Universitas Padjadjaran, Bandung, ²Departemen Kimia, Fakultas MIPA, Universitas Padjadjaran, Sumedang, ³Pusat Penelitian Bioteknologi LIPI Cibinong Bogor

Abstrak

Kanker serviks menduduki peringkat dua besar penyebab kematian pada wanita dengan jumlah penderita meningkat setiap tahunnya. Kanker ini banyak diakibatkan oleh infeksi *human papillomavirus* (HPV) dan tipe prevalensi terbesar di Indonesia adalah tipe HPV 16. Vaksin HPV telah dikembangkan dan diproduksi secara komersial, namun perlu dicari alternatif lain vaksin dengan basis gen penyandi E (*early*) protein. Gen *E6* dan *E7* merupakan onkogen penting pada proses terjadinya kanker serviks. Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Kimia Komputasi dan Bioinformatika, Universitas Padjadjaran, dari bulan Desember 2015 sampai Februari 2016. Pada studi ini, penemuan kandidat vaksin peptida HPV dilakukan dengan pendekatan imunoinformatika. Analisis *in silico* HPV tipe 16 menunjukkan bahwa gen *E7* merupakan sumber kandidat vaksin yang potensial karena tidak homolog dengan genom manusia dan diprediksi memiliki afinitas yang baik terhadap *major histocompatibility complex* (MHC). Hasil analisis *in silico* menunjukkan bahwa kandidat vaksin HPV dari gen *E7* adalah peptida YMLDLQPET dan HVDIRTLEDLLMGTL. [MKB. 2016;48(2):84-91]

Kata kunci: HPV tipe 16, imunoinformatika, *in silico*, kanker serviks

Human Papillomavirus Type 16 Oncoprotein Genes as the Candidate of Cervical Cancer Vaccine

Abstract

Cervical cancer is the second largest cause of death for Indonesian women, with increasing number of cases every year. This cancer is mostly caused by human papillomavirus (HPV) infection, in which HPV 16 is the most prevalent type in Indonesia. Although HPV vaccine has been developed and commercially available, the other alternative of vaccine based on E (*early*) gene is required. Genes of *E6* and *E7* are important oncogenes in the development of cervical cancer. This study was conducted at the Laboratory of Computational Chemistry and Bioinformatics, Universitas Padjadjaran, from December 2015 to February 2016. In this study, the candidates of HPV peptide vaccine were discovered using immunoinformatics method. In silico-analysis of HPV type 16, it was shown gene *E7* is not homologous with human genome and it is predicted to have a good affinity with major histocompatibility complex (MHC). Hence, it was proposed as a potential source of peptide vaccine. It is concluded that the candidates for HPV vaccine from *E7* peptides are YMLDLQPET and HVDIRTLEDLLMGTL. [MKB. 2016;48(2):84-91]

Key words: Cervical cancer HPV 16, immunoinformatics, *in silico*

Korespondensi: Opik Taupiqurrohman, S.Si, Program Studi Bioteknologi, Sekolah Pascasarjana Universitas Padjadjaran, Jalan Dipatiukur No.35 Bandung, *mobile* 081312461370, *e-mail* opik.taupiqurrohman@yahoo.com

Pendahuluan

Kanker serviks merupakan salah satu penyakit dengan tingkat prevalensi tertinggi di dunia,¹ termasuk di Indonesia.² Di Indonesia kanker serviks saat ini menduduki peringkat dua terbesar penyebab kematian pada wanita dengan jumlah penderita meningkat setiap tahunnya.³ Penyakit ini cenderung menyerang wanita pada usia produktif 25–30 tahun.⁴ Saat ini upaya penanggulangan dan pencegahan kanker serviks yang paling efektif adalah vaksin.²

Secara epidemiologi, kanker serviks tersebut disebabkan oleh infeksi *human papillomavirus* (HPV).⁵ HPV tipe 16 merupakan penyebab utama kanker serviks di Indonesia (60%) dan di dunia (45,5%).¹ Oleh karena itu, HPV tipe 16 perlu diprioritaskan dalam pengembangan vaksinnya. Meskipun vaksin kanker serviks itu sudah diproduksi secara massal, penggunaannya di Indonesia masih terbatas dan juga belum disubsidi oleh pemerintah.⁶ Salah satu hal yang menyebabkan harga vaksin tinggi adalah lama proses pengembangannya yang dapat mencapai 5 sampai 15 tahun.⁷ Saat ini sudah berkembang penemuan kandidat vaksin memakai pendekatan imunoinformatika yang dapat mengefisienkan tahapan analisis genomik sampai penemuan kandidat vaksin menjadi 1 sampai 2 tahun saja.⁷ Keberhasilan imunoinformatika dalam menemukan peptida yang imunogenik secara *in vitro* dan *in vivo* telah dilaporkan.^{7,8}

Imunoinformatika merupakan suatu kajian multidisiplin yang telah melibatkan beberapa aspek keilmuan, di antaranya bioinformatika dan juga imunologi. Imunoinformatika tersebut berkembang pesat seiring dengan melimpahnya keterbukaan akses terhadap data genom, di antaranya *immunoepitope database* (IEDB)⁹ dan *Vaxign*.¹⁰ Metode ini dapat membantu penemuan vaksin peptida, yaitu vaksin yang terdiri atas bagian minimal antigen (8–15 asam amino) yang dapat menginduksi sistem imun.¹³ Vaksin peptida memiliki keunggulan dibanding dengan vaksin konvensional dari segi spesifisitas penyakit, kemurnian, kapasitas produksi, dan efisiensi biaya produksi.¹¹ Syarat utama pengembangan vaksin melalui imunoinformatika adalah telah tersedianya informasi genom dari patogen target. Saat ini hampir seluruh genom HPV sudah dapat diakses di IEDB. Genom HPV terbagi dalam tiga kategori, yaitu regulator (10%), *early* (50%), dan *late* (40%). Gen *early* terdiri atas *E1* sampai *E7*, sedangkan gen *late* terdiri atas *L1* dan *L2*.¹⁵ Vaksin kanker serviks yang ada saat ini (*Gardasil* dan *Cervarix*) berbasis

virus-like particle (VLP) yang dikembangkan dari gen *L1*¹³ karena tingkat imunogenisitasnya yang tinggi, sedangkan vaksin berbasis peptida, pengembangannya tidak dibatasi oleh bagian gen tertentu.⁷ Gen onkoprotein *E6* dan *E7* pada HPV berperan penting dalam inisiasi dan proliferasi sel kanker serviks. Oleh karena itu, *E6* dan *E7* merupakan target yang menarik dalam pengembangan vaksin HPV. Keunggulan lain dari vaksin peptida adalah hilangnya sifat onkoprotein pada komponen vaksin karena tidak mempergunakan subunit protein utuh.¹¹ Mekanisme vaksin peptida dalam menginduksi respons imun adalah melalui interaksinya dengan *major histocompatibility complex* (MHC), yaitu protein transpor yang bertugas membawa antigen spesifik internal atau eksternal menuju sel T.¹⁴ Antigen spesifik terdiri atas potongan protein antigen yang dikenal dengan istilah epitop. Sel T terdiri atas tiga jenis, yaitu sel T pembunuh (*cytotoxic lymphocytes*, CTL), sel T penolong, dan sel T regulator. CTL berfungsi dalam penghancuran sel yang terinfeksi patogen, sedangkan sel T penolong berfungsi dalam produksi sitokin yang berperan penting dalam sistem imun.¹⁰ Terdapat dua kelas MHC, yaitu MHC I dan II. Peptida yang terikat pada MHC I berfungsi mengaktifkan CTL, sementara yang terikat pada MHC II mengaktifkan sel T penolong. Berdasarkan hal tersebut maka prediksi ikatan/interaksi peptida-MHC perlu dilakukan dalam proses penemuan kandidat vaksin peptida.

Tujuan penelitian ini adalah menemukan kandidat vaksin HPV tipe 16 berbasis peptida/epitop dari gen *E6* dan *E7* mempergunakan pendekatan secara imunoinformatika. Analisis homologi gen *E6* dan *E7* terhadap genom manusia dilakukan untuk menyeleksi gen yang berpotensi menimbulkan autoimun. Setelah itu, dilakukan analisis potensi afinitas peptida terhadap MHC I/II yang diprediksi dapat mengaktifkan sistem imun. Kemudian, interaksi molekular antara peptida kandidat vaksin dan MHC I/II diprediksi dengan metode doking molekular. Penelitian ini diharapkan dapat membantu proses penemuan kandidat vaksin kanker serviks yang lebih efektif dan efisien.

Metode

Urutan gen *E6* dan *E7* HPV tipe 16 yang telah ditranslasikan menjadi urutan asam aminonya diperoleh dari Uniprot (<http://www.uniprot.org/>). Kemudian, analisis homologi urutan asam amino *E6* dan *E7* terhadap genom manusia

dilakukan menggunakan program TFASTY.¹⁸

Urutan asam amino yang tidak homolog dengan genom manusia diprediksi afinitasnya terhadap MHC menggunakan program IEDB-AR.⁹ Varian MHC yang digunakan untuk prediksi afinitas peptida terhadap MHC I dan II adalah alel HLA-A*02:01 dan alel HLA-DRB1*01:01.

Pada pemilihan templat struktur kompleks peptida-MHC dilakukan dengan cara analisis homologi peptida kandidat vaksin terhadap peptida yang terdapat pada struktur kristal di *Protein Data Bank* (PDB) menggunakan program T-Coffee dan BIOVIA *Discovery Studio Visualizer* 4.5. Doking molekular dilakukan menggunakan program *Cabsdock*.¹⁶ Validasi metode dan juga parameter *Cabsdock* dilakukan dengan doking ulang enam struktur kristal kompleks MHC-peptida yang diperoleh dari PDB. Dalam tahapan penyiapan struktur MHC, asam amino selain sisi aktif protein tidak dimasukkan pada perhitungan doking molekular.

Hasil

Analisis homologi gen onkoprotein E6 dan E7 menunjukkan bahwa E6 memiliki persentase keidentikan sebesar 28,91% dengan genom manusia sehingga gen *E6* diprediksi dapat menimbulkan respon autoimun apabila itu digunakan sebagai komponen vaksin peptida. Sementara, gen *E7* tidak homolog dengan genom manusia (0%). Oleh karena itu, hanya gen *E7* yang dipilih untuk analisis lebih lanjut dalam penelitian ini.

Prediksi peptida (epitop) yang dapat mengikat MHCI/II pada penelitian ini dilakukan menggunakan program IEDB-AR (*immune epitope database analysis resource*).⁹ Dalam hasil analisis, peptida dengan peringkat persentil (*percentile rank*) yang kecil diprediksi memiliki afinitas yang baik dengan MHC. Peringkat persentil mengacu pada persentase skor yang sama atau kurang dari nilai *the half maximal*

inhibitory concentration (IC_{50}), yaitu konsentrasi peptida yang menghasilkan nilai 50% inhibisi MHC.⁹ Pengklasifikasian afinitas hasil prediksi ikatan peptida-MHC pada program IEDB-AR adalah sebagai berikut: tinggi ($IC_{50} < 50$ nM), menengah (< 500 nM), dan rendah (< 5000 nM).⁹

Analisis epitop MHC I dengan IEDB-AR menghasilkan 5 (lima) peptida dengan nilai peringkat persentil terbaik yang ditunjukkan pada Tabel 1. Metode yang digunakan dalam studi ini merupakan konsensus dari tiga metode, yaitu *Artificial Neural Network* (ANN), *Stabilized Matrix Method* (SMM), dan juga *Combinatory Library Sidney 2008* (*comblib_sidney2008*).¹⁷ ANN merupakan algoritma yang terdiri atas kumpulan unit sederhana yang membentuk jaringan komunikasi seperti neuron dalam otak. Unit, yaitu residu MHC I akan memberi respons (nilai IC_{50}) apabila ada *input* signal, yaitu residu peptida. Sementara SMM merupakan metode untuk menghitung matriks afinitas peptida yang terikat pada MHC. *Comblib_sidney2008* merupakan metode pengukuran afinitas dari perpaduan berbagai peptida (residu protein yang diuji) terhadap MHC.¹⁷ Akurasi prediksi menggunakan tiga metode diketahui lebih baik jika dibanding dengan hanya satu metode.⁹

Tabel 1 menunjukkan bahwa peptida yang memiliki afinitas terbaik terhadap MHC I adalah YMLDLQPET dengan nilai peringkat persentil terendah 0,4 dan nilai IC_{50} 5 nM berdasarkan metode ANN; 20,56 nM berdasarkan metode SMM dan $8,41 \times 10^{-5}$ nM berdasarkan metode *comblib_sidney2008*.

Analisis epitop MHC II dengan IEDB-AR telah menghasilkan lima peptida dengan nilai peringkat persentil terbaik yang ditunjukkan pada Tabel 2. Dalam prediksi ikatan peptida-MHC II, metode yang dipergunakan adalah konsensus dari 3 metode, yaitu *Artificial Neural Network Alignment* atau NN-align, *Stabilization Matrix Alignment Method* (SMM-align), dan *Combinatorial Library* (*Comb.blib*).¹⁷ NN-align mampu memprediksi afinitas peptida terhadap

Tabel 1 Hasil Prediksi Ikatan Peptida-MHC I

Gen HPV	Alel	Posisi Residu		Panjang	Peptida	Peringkat Persentil	Nilai IC_{50} (nM)		
		Awal	Akhir				ANN	SMM	Comblib
E7	HLA-A*02:01	11	19	9	YMLDLQPET	0,4	5	20,56	$8,41 \times 10^{-5}$
E7	HLA-A*02:01	82	90	9	LLMGTLGIV	0,8	19	26,13	$2,37 \times 10^{-5}$
E7	HLA-A*02:01	7	15	9	TLHEYMLDL	2,1	48	136,18	497×10^{-6}
E7	HLA-A*02:01	85	93	9	GTLGIVCPI	4,4	155	426,69	139×10^{-6}
E7	HLA-A*02:01	66	74	9	RLCVQSTHV	4,7	781	208,02	532×10^{-6}

Tabel 2 Hasil Prediksi Ikatan Peptida-MHC II

Gen HPV	Alel	Posisi Residu		Panjang	Peptida	Peringkat Persentil	Nilai Penyejajaran		
		Awal	Akhir				NN	SMM	comb. lib
E7	HLA-DRB1*01:01	73	87	15	HVDIRTLEDLLMGTL	18,67	40,1	75	4.583,61
E7	HLA-DRB1*01:01	76	90	15	IRTLEDLLMGTLGIV	21,79	52,3	111	33,35
E7	HLA-DRB1*01:01	74	88	15	VDIRTLEDLLMGTLG	23,61	60,6	73	4.583,61
E7	HLA-DRB1*01:01	77	91	15	RTLEDLLMGTLGIVC	23,84	61,7	118	33,35
E7	HLA-DRB1*01:01	72	86	15	THVDIRTLEDLLMGT	23,88	61,9	92	26.863,95

MHC II dan mengidentifikasi peptida *binding-core*, yaitu fragmen peptida yang berinteraksi dengan kantong ikatan utama dari MHC II (*binding groove*).¹⁷ Sementara *SMM-align* merupakan metode prediksi ikatan peptida-MHC II dari pola urutan peptida tertentu yang berdasarkan matriks (*position specific weight matrix*). Metode *comb.lib* menggunakan pendekatan pemindaian posisi peptida pada suatu *database* kombinatorial (*positional scanning combinatorial libraries*) terhadap kolam peptida acak secara sistematis untuk menentukan kontribusi dari setiap asam amino per sembilan posisi peptida terhadap ikatan peptida-MHC II. Tabel 3 menunjukkan bahwa urutan peptida HVDIRTLEDLLMGTL memiliki afinitas tingkat menengah terhadap MHC II, yaitu dengan nilai $IC_{50} < 500$ nM ($NN-align = 40,1$ nM dan $SMM-align = 75$ nM).¹⁸ Bagaimanapun, berdasarkan peringkat persentil, urutan tersebut merupakan urutan peptida yang memiliki ikatan paling kuat dengan MHC II di antara urutan peptida hasil prediksi lainnya.

Prediksi epitop MHC berbasis sekuens asam amino sudah dilakukan memakai program IEDB-AR, menghasilkan kandidat urutan YMLDLQPET sebagai epitop MHC I dan HVDIRTLEDLLMGTL sebagai epitop MHC II. Interaksi molekular antara kedua kandidat epitop ini dengan MHC dianalisis lebih lanjut mempergunakan metode doking molekular.

Berdasarkan atas keidentikan urutan asam amino, diperoleh 9 (sembilan) struktur kristal MHC I dan tiga struktur kristal MHC II dari PDB. Perbedaan jenis asam amino epitop MHC dapat memengaruhi konformasi rantai samping residu pada sisi aktif MHC. Oleh karena itu, dilakukan analisis homologi peptida kandidat epitop MHC I/II terhadap peptida yang terkompleks dengan

struktur kristal MHC. Tahapan ini dilakukan untuk menyeleksi struktur templat terbaik yang dapat digunakan untuk doking molekular. Hasil homologi peptida kandidat epitop MHC I/II dengan peptida MHC I/II dalam struktur kristal menunjukkan bahwa struktur kristal MHC I/II yang paling sesuai untuk dijadikan templat doking dalam memprediksi interaksi molekular adalah kode PDB 1I4F dan 1AQD dengan persentase keidentikan 20%.

Validasi metode dan juga parameter doking molekular merupakan suatu tahapan yang perlu dilakukan sebelum analisis interaksi molekular antara kandidat epitop dan MHC I/II. Peptida yang ada dalam struktur kristal MHC I/II didoking ulang untuk mengetahui kemampuan program doking dalam mencari konformasi peptida yang telah ditemukan melalui eksperimen difraksi sinar-X. Suatu program doking dikatakan baik apabila mampu untuk menghasilkan konformasi peptida dengan nilai simpangan (*root mean square deviation*, RMSD) tidak lebih dari 3 Å terhadap struktur referensinya (struktur kristal peptida).¹⁶ Dalam penelitian ini, hasil validasi memperlihatkan bahwa nilai RMSD program *Cabsdock* untuk enam struktur kristal peptida-MHC berada pada rentang antara 0,85 sampai 2,61 Å dengan konformasi peptida hasil doking tersebut berada di *binding groove* yang sama dengan peptida hasil eksperimen sinar-X. Hal ini menunjukkan bahwa parameter dan metode *Cabsdock* yang dilakukan memiliki kualitas yang baik.¹⁶

Setelah metode dan parameter *Cabsdock* tervalidasi, kemudian dilakukan doking kandidat vaksin epitop terhadap struktur MHC I (kode PDB 1I4F) dan MHC II (kode PDB 1AQD). Interaksi molekular antara peptida kandidat vaksin dan

Tabel 3 Interaksi Non-Kovalen antara Asam Amino Peptida YMLDLQPET dan MHC I

Asam Amino		Jarak (Å)	Jenis Interaksi
Peptida	MHC		
D185	K66	3,22	Elektrostatik
D185	R97	4,70	Elektrostatik
Y182	D63	3,19	Elektrostatik
Y182	Y7	3,24	Ikatan hidrogen
L184	R97	3,14	Ikatan hidrogen
L184	R97	3,03	Ikatan hidrogen
Y182	Y99	3,13	Ikatan hidrogen
Q187	Y116	3,22	Ikatan hidrogen
L184	Y99	3,75	Ikatan hidrogen
Q187	H70	3,43	Ikatan hidrogen
M183	H70	3,39	Hidrofobik
Y182	Y7	5,42	Hidrofobik
M183	K66	5,12	Hidrofobik
M183	V67	5,39	Hidrofobik
L186	V152	5,34	Hidrofobik
P188	V152	4,87	Hidrofobik
L184	L156	5,40	Hidrofobik
L186	L156	5,04	Hidrofobik
L184	L160	4,85	Hidrofobik
L184	C164	4,64	Hidrofobik
M183	Y7	4,93	Hidrofobik
M183	Y99	5,25	Hidrofobik
L184	Y99	5,25	Hidrofobik
P188	H114	4,98	Hidrofobik
P188	W147	4,48	Hidrofobik
L184	Y159	5,28	Hidrofobik
Y182	V34	4,61	Hidrofobik
Y182	M45	5,43	Hidrofobik

MHC I/II hasil doking ditunjukkan oleh Gambar 1 dan 2 serta Tabel 3 dan Tabel 4.

Gambar 1 menunjukkan interaksi molekular peptida kandidat vaksin terhadap MHC I dalam rentang jarak 5 Å. Diprediksi terdapat tujuh ikatan hidrogen dan juga delapan belas interaksi hidrofobik (Tabel 3). Ikatan hidrogen konvensional terbentuk antara Y7-Y182, R97-L184, Y99-Y182, dan Q187-Y116. Sementara ikatan hidrogen yang melibatkan donor elektron Pi terbentuk antara residu L184-Y99 dan Q187-H70. Interaksi hidrofobik yang melibatkan

gugus alkil terbentuk di antara residu K66-M183, V67-M183, V152-L186, V152-P188, L156-L184, L156-L186, L160-L184, dan juga C164-L184. Interaksi lainnya yang melibatkan orbital sigma-Pi maupun Pi-Pi dibentuk oleh residu H70-M183, Y7-Y182, Y7-M183, Y99-M183, Y99-L184, H114-P188, W147-P188, Y159-L184, Y182-V34, dan Y182-M45. Energi ikatan antara peptida YMLDLQPET dengan MHC I hasil doking diprediksi sebesar -165,80. Nilai ini lebih rendah dari energi ikatan antara peptida kristal dan MHC I, yaitu -112,00 sehingga diprediksi bahwa

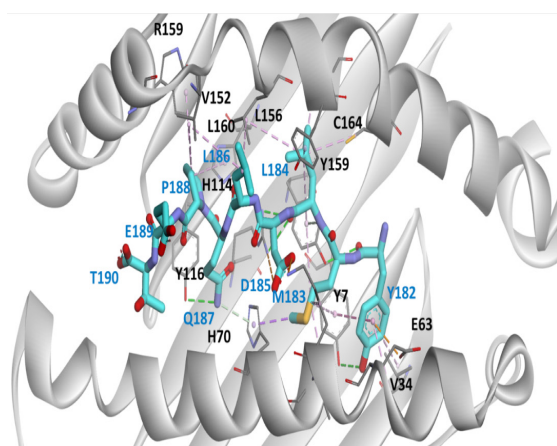
Tabel 4 Interaksi Non-Kovalen antara Asam Amino Peptida HVDIRTLEDLLMGTL dan MHC II.

Asam Amino		Jarak (Å)	Jenis Interaksi
Peptida	MHC		
T378	S51	2,64	Ikatan hidrogen
D367	N60	2,96	Ikatan hidrogen
T378	S51	3,28	Ikatan hidrogen
T378	S51	2,58	Ikatan hidrogen
H365	E202	2,88	Ikatan hidrogen dan jembatan garam
L371	Y252	3,32	Hidrofobik
H365	W235	4,69	Hidrofobik
H3655	W23	4,75	Hidrofobik
I368	R245	5,15	Hidrofobik
L379	V259	4,16	Hidrofobik
V366	L241	5,42	Hidrofobik
L374	F52	3,38	Hidrofobik
L374	A57	4,85	Hidrofobik
L374	F20	5,49	Hidrofobik
L379	F22	4,91	Hidrofobik

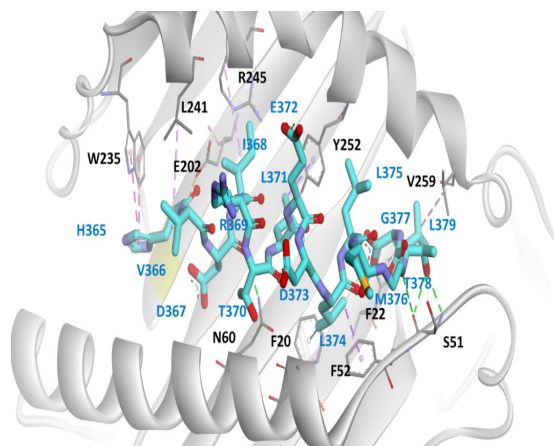
peptida YMLDLQPET memiliki afinitas yang baik dengan MHC I.

Gambar 2 menunjukkan interaksi molekular peptida kandidat vaksin terhadap MHC II dalam rentang jarak 5 Å. Diprediksi terdapat lima ikatan hidrogen dan sepuluh interaksi hidrofobik (Tabel 4). Ikatan hidrogen konvensional terbentuk di antara S51-T378, N60-D367, dan T378-S51. Sementara jembatan garam terbentuk antara

residu H365-E202. Interaksi hidrofobik yang melibatkan gugus alkil terbentuk di antara residu A57-L374, F20-L374, R245-I368, V259-L379, V366-L241, dan F22-L379. Interaksi hidrofobik lainnya yang melibatkan orbital sigma-Pi maupun Pi-Pi dibentuk oleh residu L374-F52, L371-Y252, W235-H365, dan H365-W235. Energi ikatan antara peptida HVDIRTLEDLLMGTL dan MHC II hasil docking diprediksi sebesar -164,00. Nilai



Gambar 1 Interaksi Molekular antara Peptida YMLDLQPET dan MHC I (Kode PDB 1I4F)



Gambar 2 Interaksi Molekular antara Peptida HVDIRTLEDLLMGTL dan MHC II (Kode PDB 1A9D)

ini lebih tinggi dari energi ikatan antara peptida kristal dan MHC II, yaitu -244,40. Hasil ini sesuai dengan prediksi afinitas HVDIRTLEDLLMGTL terhadap MHC II dari program IEDB-AR. Urutan peptida ini dikategorikan ke dalam epitop dengan afinitas menengah.

Pembahasan

Selain faktor tingkat homologi gen *E6* terhadap genom manusia, rendahnya imunogenisitas gen *E6* pada hewan uji juga telah dilaporkan.¹⁹ Hewan uji yang divaksinasi dengan protein *E6* masih memperlihatkan perkembangan sel tumor meskipun yang sangat lambat.¹⁹ Keadaan ini mengindikasikan bahwa gen *E6* kurang potensial untuk dijadikan sebagai komponen vaksin peptida. Sementara, vaksinasi dengan protein *E7* pada hewan uji dilaporkan mampu menghambat pertumbuhan sel tumor.¹⁹ Tabel 2 menunjukkan lima kandidat vaksin peptida potensial yang diprediksi dapat mengaktivasi sel T sitotoksik²⁰ karena memiliki afinitas yang tinggi dengan MHC I. Urutan pertama ditempatkan oleh YMLDLQPET yang diikuti oleh LLMGTLGIV pada urutan kedua. Menariknya, pada tahun 2015 peptida LLMGTLGIV telah dikonfirmasi mampu mengikat MHC I secara *in vitro* dengan nilai BL_{50} (*half-maximal binding level*) sebesar $5,5 \mu\text{M}$.⁸ Dengan demikian, peptida YMLDLQPET (urutan pertama) yang diprediksi memiliki nilai IC_{50} lebih baik daripada LLMGTLGIV (urutan kedua), berpotensi untuk menunjukkan afinitas yang tinggi terhadap MHC I.

Ucapan Terima Kasih

Kami mengucapkan terima kasih kepada IEDB (www.iedb.org) yang telah menyediakan akses terbuka untuk *database* genom HPV tipe 16 dan program analisis imunoinformatika yang digunakan dalam penelitian ini, serta kepada Dr. Tri Cahyanto, M.Si. dan Dr. Opik Taufikurrahman selaku Ketua Jurusan Biologi dan Dekan Fakultas Sains dan Teknologi UIN Sunan Gunung Djati Bandung yang telah memberikan izin kepada penulis utama untuk melakukan studi lanjut.

Daftar Pustaka

1. Bruni L, Barrionuevo RL, Albero G, Aldea M, Serrano B, Valencia S, dkk. Human papillomavirus and related diseases in Indonesia. ICO HPV Information Center; 2015 (diperbaharui 20 Maret 2015; diunduh (27 Desember 2015). Tersedia dari: <http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/IDN.pdf>.
2. Andrijono. Vaksinasi HPV merupakan pencegahan primer kanker serviks. *Maj Kedokt Indon*. 2008;57(5):153-8.
3. Kementerian Kesehatan. Jakarta: Kementerian Kesehatan; 2015. [diunduh Oktober 2015] Tersedia dari: <http://www.depkes.go.id/resources/download/pusdatin/infodatin/infodatin-kanker.pdf>.
4. Mzibri ME, Attaleb M, El Hassani RA, Khyatti M, Benbacer L, Ennaji M, dkk. Evaluation of p53, p16INK4a, and E-cadherin status as biomarkers for cervical cancer diagnosis. *Intechopen*. 2012;12:95-214.
5. Hidayati AN, Evy E, Hans L. Human papillomavirus (HPV) tipe 16 pada lesi genital wanita penderita kondilomata akuminata. *Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin*. 2009;21(1);25-30.
6. Adhi. Perawatpun antusias vaksinasi. [diunduh Maret 2016]. Tersedia dari: <http://health.kompas.com/read/2011/08/26/13281899/Perawat.Pun.Antusias.Vaksinasi>
7. Rappuoli R. Reverse vaccinology. *Current Opinion Microbiol*. 2000;3:445-50.
8. Li B, Xianfang Z, Chuancui H, Yunxia C. Human papillomavirus genome-wide identification of T-Cell epitopes for peptide vaccine development against cervical cancer: An integration of computational analysis and experimental assay. *J Computation Biol*. 2015;22(10):962-74.
9. Vita R, Overton JA, Greenbaum JA, Ponomarenko J, Clark JD, Cantrell JR, dkk. The immune epitope database (IEDB) 3.0. *Nucleic Acids Res*. 2014;43(D1):D405-12.
10. Xiang Z, He Y. Vaxign: a web-based vaccine target design program for reverse Vaccinology. 2009;1:23-9.
11. Toth I, Simerska P, Fujita, Y. Recent advances in design and synthesis of self-adjuvanting lipopeptide vaccines. *Int J Pept Res Ther*. 2008;14:333-40.
12. Morshed K, Dorota P, Marcin S, Małgorzata P. Human papillomavirus (HPV)—structure, epidemiology and pathogenesis. *Otolaryngol Pol*. 2014;68(5):213-9.
13. Pradita A, Sahiratmadja E, Suhandono S, Susanto H. Sekuens gen protein kapsid mayor L1 human papilomavirus 16 dari isolat klinik asal Bandung. *MKB*. 2014;46(3):143-9.

14. Sompayrac L. How the immune system works. Edisi ke-3. Massachusetts: Well Publishing; 2008.
15. Fatima SS, Desu J. Proteome analysis and antigenic peptide prediction of beta corona cirus, a cause of MERS. *Helix*. 2014;5:590-683.
16. Kurcinski M, Michal J, Maciej B, Andrzej K, Sebastian K. CABS-dock web server for the flexible docking of peptides to proteins without prior knowledge of the binding site. *Nucleic Acids Research*. 2015:1-6.
17. Fleri W. T-cell epitopes-MHC class I binding prediction tools description; T-cell epitopes-MHC class II binding prediction tools description IEDB solutions center [diunduh Februari 2016]. Tersedia dari: <http://help.iedb.org/entries/21903572-t-cell-epitopes-mhc-class-ii-binding-prediction-tools-description> dan <http://help.iedb.org/entries/21903572-t-cell-epitopes-mhc-class-i-binding-prediction-tools-description>
18. Wang P, Sidney J, Kim Y, Sette A, Lund O, Nielsen M, dkk. Peptide binding predictions for HLA DR, DP and DQ molecules. *BMC Bioinformatics*. 2010;11(568):1-12.
19. Li YL, Qiu XH, Shen C, Liu JN, Zhang J. Vaccination of full-length HPV16 E6 or E7 protein inhibits the growth of HPV16 associated tumors. *Oncol Report*. 2010; 24(5):1323-9.
20. Khallouf H, Agnieszka KG, Angelika BR. Therapeutic vaccine strategies against hman papillomavirus. *Vaccine*. 2014; 2(2):422-62.