



## In Silico Design of B-Cell Epitope Based Peptide Vaccine for Varicella Zoster Virus

Anik Syaidatul Nur Khasana, Nur Lailieany Stellany Hartono, Vanesya Oscar Permatasari, Dian Laili Ramadhani, Firasti Sumadi\*

Program Studi Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Malang, Jl. Bendungan Sutami No. 188-A, Malang 65145, Indonesia

\*Corresponding Author: firasti@umm.ac.id

### ABSTRACT

More than 90% of the world's human population has the varicella zoster virus (VZV) or better known as herpes zoster (snakepox/shingles). Many people were exposed to chickenpox as children and the majority of children infected with chickenpox will recover. However, this virus can "sleep" for decades in the body then suddenly reactivate in the form of herpes zoster or shingles. Herpes zoster or snake pox is a disease characterized by the appearance of a rash and water-filled nodules accompanied by pain on one side of the body. Herpes zoster can cause a painful rash as well as a wide spectrum of complications such as ischemic stroke which occurs when the blood supply to the brain is restricted by narrowed arteries or blocked by clots. Vaccines are needed as a preventive measure of the virus infection. Epitope-based peptide vaccines have advantages in terms of both selectivity and safety. The use of computational methods is a cost-effective way to develop vaccines. This study aims to look at the ZVZ glycoprotein E protein sequence conservation areas of the virus using the in-silico method, to see its potential as an immunogenic epitope of the protein sequence to develop a vaccine candidate for Varicella zoster virus through in-silico approach. Several software and websites were used, such as MEGA-X, IEDB, VaxiJen 2.0, and BLASTp NCBI. Of the 7 sequences that have been collected, 3 candidate epitopes, including: KGDLNPKPQGQ, PPATTKPKE, PAIQHICLKHTTCFQDVVVDVDC, have antigenic properties and passed the similarity test. The three candidate epitopes are potential to develop further as peptide vaccines to prevent herpes zoster re-activation.

**Keywords:** Epitopes, In Silico, Peptides, Vaccines, Varicella Zoster Virus

### Abstrak

Lebih dari 90% populasi manusia di dunia memiliki virus varicella zoster (VZV) atau lebih dikenal dengan sebutan herpes zoster (cacar ular). Kebanyakan dari mereka sudah terkena cacar air pada saat masih usia anak-anak dan mayoritas dari anak-anak yang terinfeksi cacar air tersebut dapat sembuh kembali. Namun demikian, virus ini dapat "tidur" selama puluhan tahun dalam tubuh dan secara tiba-tiba dapat aktif kembali dalam bentuk herpes zooster atau shingles. Herpes zoster atau cacar ular adalah suatu penyakit yang ditandai dengan munculnya ruam dan bintil-bintil berisi air disertai dengan nyeri pada salah satu sisi tubuh. Herpes zoster dapat menyebabkan ruam yang menyakitkan dan juga spektrum komplikasi yang luas seperti stroke iskemik yang terjadi, ketika pasokan darah ke otak dibatasi oleh adanya penyempitan pembuluh darah atau tersumbat oleh gumpalan. Oleh karena itu, diperlukan vaksin sebagai langkah awal pencegahan (preventif) dari reaktivasi virus tersebut. Vaksin peptida berbasis epitop memiliki keunggulan baik dari segi selektivitas maupun keamanan. Penggunaan metode komputasi merupakan sebuah cara yang hemat biaya untuk pengembangan vaksin. Penelitian ini bertujuan untuk melihat kawasan daerah konservasi dari sekuen protein ZVZ glycoprotein E pada virus dengan menggunakan metode in-silico, untuk melihat potensi epitop paling imunogenik dari sekuen protein sebagai kandidat vaksin

untuk Virus varicella zoster melalui pendekatan in-silico. Beberapa software dan website yang digunakan pada kegiatan ini adalah MEGA-X, IEDB, VaxiJen 2.0, dan BLASTp NCBI. Dari 7 sekuen yang telah terkumpul, diperoleh 3 kandidat epitop, diantaranya: KGDLNPKPQGQ, PPATTKPKE, PAIQHICLKHTTCFQD VVVDVDCA, yang memiliki sifat antigenik dan juga lolos uji kesamaan. Ketiganya berpotensi untuk dikembangkan sebagai kandidat vaksin peptide untuk pencegahan herpes zoster.

**Kata Kunci:** Epitop, In Silico, Peptida, Vaksin, Virus Varicella Zoster

## PENDAHULUAN

Varicella zoster virus (VZV) adalah virus  $\gamma$ -herpesvirus neurotropik yang sangat menular. Virus ini menginfeksi manusia, tanpa reservoir dari hewan. Infeksi primer, biasanya selama masa kanak-kanak, menyebabkan varicella atau penyakit cacar air. Infeksi primer tersebut diikuti oleh latensi pada neuron ganglionik. Selama periode ini, tidak ada partikel virus yang diproduksi dan tidak ada kerusakan saraf yang jelas terjadi. Pengaktifan kembali virus dapat menyebabkan terjadi replikasi virus, yang menyebabkan zoster (shingles) pada jaringan yang dekat dengan neuron yang terlibat. Pengaktifan ini menyebabkan peradangan dan kematian sel, suatu proses yang dapat menyebabkan nyeri radikuler persisten (neuralgia postherpetik). Virus tetap laten di ganglia saraf sensorik dan selanjutnya, karena penurunan imunitas seluler (CMI), menjadi VZV (karena penuaan atau keadaan immunosupresif). VZV dapat aktif kembali dan menyebabkan terjadi herpes zoster [1]. Infeksi primer diikuti oleh latensi pada neuron ganglionik. Selain itu, komplikasi zoster lainnya dapat berkembang, termasuk mielitis, kelumpuhan saraf kranial, meningitis, stroke (vaskulopati), retinitis, dan infeksi gastro enterologis seperti maag, pankreatitis, dan hepatitis [2].

VZV adalah satu-satunya virus herpes manusia yang tersedia vaksin yang sangat efektif. Setelah varicella atau vaksinasi, VZV tipe liar dan tipe vaksin membentuk latensi, dan kekebalan jangka panjang terhadap varicella yang berkembang. Varicella zoster virus (VZV), juga dikenal sebagai human herpesvirus, adalah jenis alphaherpesvirus yang ada di mana-mana. Virus ini memiliki genom DNA beruntai ganda, hanya menginfeksi manusia secara alami, tanpa reservoir hewan; dengan target utamanya adalah limfosit T, sel epitel, dan ganglia [2]. Manifestasi klinis dari herpes zoster adalah nyeri radikular unilateral dan erupsi dermatom yang terlokalisir pada satu ganglion saraf

sensorik. Resiko utama pada herpes zoster adalah faktor usia. Herpes zoster dapat disertai dengan berbagai komplikasi, meliputi komplikasi ke kulit, mata, neurologis, dan organ visceral. Komplikasi yang paling sering ialah post herpetic neuralgia (PHN) [3].

PHN atau post herpetic neuralgia merupakan nyeri yang didefinisikan bertahan selama 3 bulan dari onset ruam. PHN biasanya mereda secara bertahap dan menetap selama beberapa bulan. Tata laksana pada herpes zoster meliputi pemberian anti viral dan analgesik sebagai terapi simptomatik, terapi yang tepat pada herpes zoster sangat diperlukan untuk mencegah keparahan dan komplikasi dari penyakit tersebut [4,5]. PHN merupakan nyeri yang berlangsung selama 3 bulan atau lebih dari onset ruam, kadang-kadang bisa berlangsung selama bertahun-tahun. Intensitas dari nyeri pada PHN berkisar antara sedang sampai dengan berat. Pasien biasanya mengeluhkan rasa sakit yang dalam, termasuk berbagai rasa nyeri, seperti terbakar, menusuk, hiperalgesia (rangsangan nyeri lebih menyakitkan dari yang diharapkan), dan allodynia (nyeri yang terkait dengan rangsangan yang tidak menyakitkan). Pada Pasien dengan komplikasi PHN, dapat mengalami penurunan kualitas hidup, penurunan fungsi fisik, dan menderita kesejahteraan psikologis [6].

Pengembangan vaksin untuk mengatasi infeksi VZV ini dapat difasilitasi dengan menggunakan metode imunoinformatika dan komputasi. Penggunaan metode komputasi merupakan sebuah cara yang memiliki efisiensi biaya untuk pengembangan simulasi dan perhitungan dalam riset desain obat. Metode ini sangat relevan untuk desain vaksin berbasis epitop karena memiliki keunggulan yaitu dari segi selektivitas dan keamanan [7]. Pengembangan kandidat vaksin pada kegiatan ini akan dilakukan dengan menggunakan bantuan epitop virus VZV melalui sekuen protein tertentu untuk identifikasi bagian yang paling imunogenik dari virus tersebut. Keuntungan dari vaksin protein

adalah memiliki pendekatan yang lebih terfokus pada penemuan secara tepat daerah epitop pada antigen dan representasinya sebagai proses respon imun. Pendekatan komputasi pada kegiatan ini dimulai dengan pengumpulan data berupa sekuen glycoprotein E virus VZV dari NCBI, kemudian dilakukan analisis data menggunakan software MEGA-X, The Immune Epitope Database (IEDB), VaxiJen 2.0, dan Basic local alignment search tool protein (BLASTp).

## METODE PENELITIAN

### Pengumpulan Urutan Virus VZV

Langkah awal dari riset ini yaitu pengumpulan urutan virus varicella zoster dengan menggunakan database urutan asam amino protein VZV glycoprotein E yang diperoleh dari website NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>). Langkah selanjutnya adalah melakukan *sequence alignment* menggunakan metode "Align by ClustalW" untuk mencari wilayah atau daerah sekuen yang dikonservasi.

### Pemetaan epitop dengan website IEDB

Analisis Epitop dengan menggunakan website IEDB (<http://tools.iedb.org/bcell/>) bertujuan untuk menemukan kandidat epitop yang akan digunakan sebagai kandidat vaksin. Analisis Website IEDB dengan Metode Bepipred merupakan analisis yang digunakan untuk mencari kandidat epitop yang menargetkan sel B linier. Bepipred menggunakan *threshold* 0.350 yang merupakan *default threshold* dari IEDB. Metode ini telah banyak digunakan dalam penelitian dengan menggunakan algoritma Hidden Markov Model [7]. Hidden Markov Model merupakan salah satu metode komputasi yang dapat digunakan untuk mengenali pola sekuen protein yang dapat dikembangkan untuk pengelompokan dan penentuan subfamili dari suatu sekuen protein [8].

Skala antigenisitas Kolaskar dan Tongaonkar digunakan berdasarkan residu asam amino sifat fisikokimia dan frekuensi kecenderungan yang dikenal sebagai eksperimen epitop dan memiliki akurasi 75%. Metode Kolaskar dan Tangaonkar ini digunakan untuk menentukan *antigenic area* menggunakan *threshold* 1,024. Metode Emini dengan ambang batas 1.000 digunakan untuk prediksi kemungkinan ada paparan permukaan asam

amino dalam urutan sekuen yang dipilih. Nilai ini merupakan nilai *default* dan sudah banyak digunakan dalam penelitian serupa [7].

### Analisis Antigenisitas Menggunakan Vaxijen 2.0

VaxiJen adalah server pertama untuk prediksi urutan sekuen yang tidak bergantung pada penyelarasan antigen pelindung yang berasal dari bakteri, virus, dan tumor. Kemampuan prediktif model diuji dengan validasi silang internal *leave-one out* pada set pelatihan dan dengan validasi eksternal pada set tes. Akurasi validasi internal dan eksternal untuk ketiga model berada pada kisaran 70% hingga 89%. Pengujian ini akan menghasilkan data berupa kata *probable antigen* atau *probable non-antigen* disertai dengan skor antigenisitas yang telah dianalisis menggunakan ambang batas 0,5 dan ambang batas ini dianggap memiliki akurasi paling tinggi [9].

### Analisis Kesamaan Protein Epitop dengan Protein permukaan sel Pada Manusia dengan BLASTp

Analisis kesamaan protein epitop dilakukan dengan menggunakan BLASTp yang bertujuan untuk mengetahui derajat kemiripan antara protein antigen dengan protein permukaan sel pada tubuh manusia, yang dalam hal ini adalah sel B dan sel T. Nilai epitop yang di terima adalah di bawah 70 % dari derajat kemiripan antara protein antigen dengan protein yang ada di dalam susunan tubuh manusia, khususnya pada protein permukaan sel [7].

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Koleksi urutan asam amino didapatkan dari database NCBI dan sebanyak 7 sekuen protein virus varicella zoster glikoprotein E yang berasal dari 6 negara yaitu: Amerika 2 sekuen, Jepang 1 sekuen, China 1 sekuen, UK 1 sekuen, Jerman 1 sekuen, Kanada 1 sekuen. Kandidat desain vaksin yang dibuat dibangun dari kawasan konservasi dari sekuen-sekuen yang telah didapatkan tersebut.

Strain virus varicella zoster perlu ditentukan pada bagian sekuen yang tidak mengalami mutasi yaitu daerah yang dilestarikan. Penyelarasan sekuen terkonservasi dilakukan dengan menggunakan aplikasi MEGA-X dan bertujuan untuk memudahkan dalam identifikasi sekuen yang berasal dari berbagai negara sehingga dapat menentukan kawasan konservasi. Dari urutan yang diunduh, terdapat 3

wilayah yang dilestarikan dengan potensi antigen (Tabel 1).

Tabel 1. Wilayah Konservasi VZV Glycoprotein-E Protein.

No	Conserved Region Sequence
1.	MGTV NKPVVGVLMGFGIITGTLRITNPVRASVLR YDDFHIDEDKLD TNSVYEPYHSD HAESSWVNRGESSRKA YDHNSPYIWPRNDYDGFL ENAHEHHGVYNQGRGIDSGERLM QPTQMSAQEDLGDDTGIHVIPTLNGDDRHKIVNVDQRQYGDVFKGDLNPKPQGQRLIE VSVEENHPFTLRAPIQRIYGVRYTETWSFLPSLTCTGDAAPAIQHICLKHTTCFQDVVVD VDCAENTKEDQLAEISYRFQKKEADQPWIVVNTSTL FDELELDPPEIEPGVLKVL RTE KQYLGVIWNMRGSDGTSTYATFLVTWKGDEKTRNPTPAVTPQPRGAEFHMWNYHS HVFSVGDTFSLAMHLQYKIHEAPFDLLEWLYVPIDPTCQPMRLYSTCLYHPNAPQCLS HMNSGCTFTSPHLAQRVASTVYQNCEHADNYTAYCLGISHMEPSFGLILHDGGTTLKF VDTPELSGLYV FVVYFNHVEAVAYTVVSTVDHFVNAIEERGFPPTAGQPPATTKPKE ITPVNPGTSPLIRYAAWTGGLAAVLLCLVIFLICTAKRMRVKAYRVDKSPYNQSMYY AGLPVDDFEDSESTDEEEFGNAIGGSHGGSSYTVYIDKTR
2.	MGTV NKPVVGVLMGFGIITGTLRITNPVRASVLR YDDFH
3.	DEDKLD TNSVYEPYHSDHAESSWVNRGESSRKA YDHNSPYIWPRNDYDGFL ENAHE HHGVYNQGRGIDSGERLMQPTQMSAQEDLGDDTGIHVIPTLNGDDRHKIVNVDQRQY GDVFKGDLNPKPQGQRLIEVSVEENHPFTLRAPIQRIYGVRYTETWSFLPSLTCTGDAAP AIQHICLKHTTCFQDVVVDVDCAENTKEDQLAEISYRFQKKEADQPWIVVNTSTL FDE LELDPPEIEPGVLKVL RTEKQYLGVIWNMRGSDGTSTYATFLVTWKGDEKTRNPTPA VTPQPRGAEFHMWNYHSHVFSVGDTFSLAMHLQYKIHEAPFDLLEWLYVPIDPTCQP MRLYSTCLYHPNAPQCLSHMNSGCTFTSPHLAQRVASTVYQNCEHADNYTAYCLGISH MEPSFGLILHDGGTTLKFVDTPELSGLYV FVVYFNHVEAVAYTVVSTVDHFVNAIEE RGFPPTAGQPPATTKPKEITPVNPGTSPLIRYAAWTGGLAAVLLCLVIFLICTAKRMRV KAYRVDKSPYNQSMYYAGLPVDDFEDSESTDEEEFGNAIGGSHGGSSYTVYIDKTR

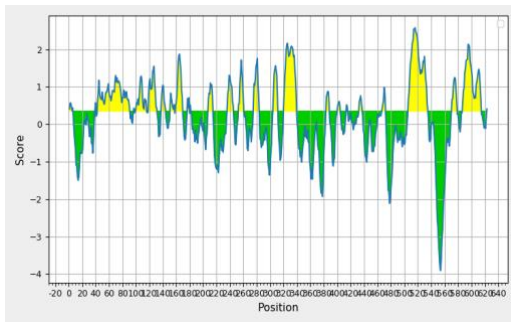
Adanya kawasan konservasi bertujuan sebagai *template* penting dalam desain vaksin, yang berdampak pada efektifitas vaksin. Beberapa sekuen tersebut ditemukan pada berbagai virus varicella zoster yang diteliti, sehingga dapat diterapkan secara global. Keberadaan keragaman genetik merupakan tantangan utama dalam desain vaksin terhadap strain virus, sehingga perlu dirancang vaksin yang berfokus pada pengenalan kekebalan pada area yang dilestarikan tersebut. Hal ini dapat menjadi strategi yang layak digunakan untuk meningkatkan efektivitas vaksin terhadap berbagai strain Varicella [10].

**Analisis Epitope Sel B Menggunakan Situs Web IEDB**

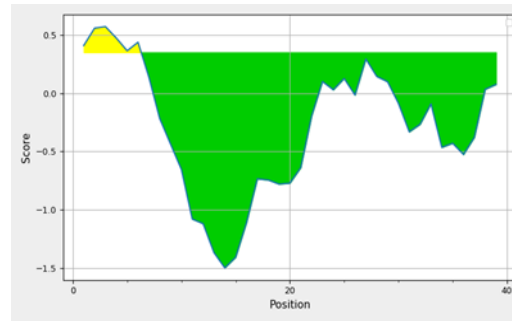
Adapun untuk menganalisis epitop sel B dari daerah yang dilestarikan, telah diperoleh berbagai

metode antara lain, yaitu metode Kolaskar & Tangaonkar, Bepipred, dan Emini. Metode ini digunakan dengan tujuan untuk prediksi area spesifik pada protein yang berikatan dengan reseptor sel B, dimana area tersebut harus berada di permukaan dan bersifat imunogenik [7]. Hasil pemetaan potensi epitop sel B dengan berbagai metode seperti pada Gambar 1. Hasil pemetaan epitop ditampilkan dalam bentuk grafik, dimana area berwarna kuning dianggap memiliki potensi antigenisitas yang tinggi. Nilai yang sama atau lebih besar dari nilai ambang dikatakan memiliki potensi yang kuat untuk berikatan dengan sel B.

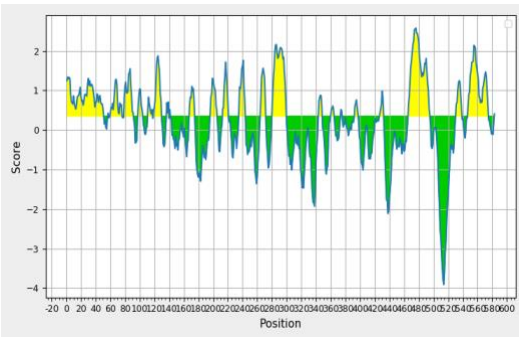
(1A)



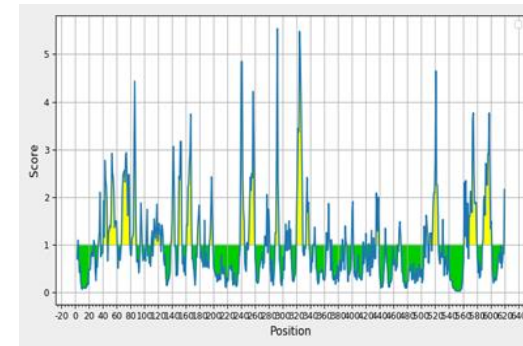
(1B)



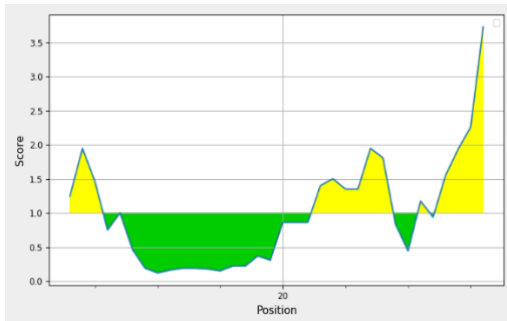
(1C)



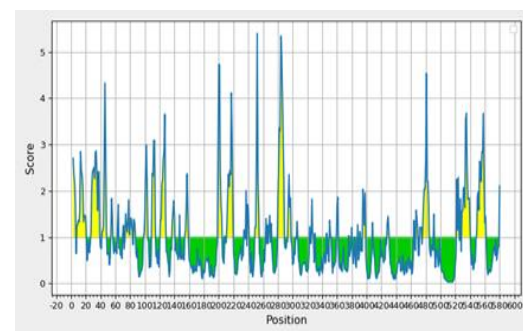
(1D)



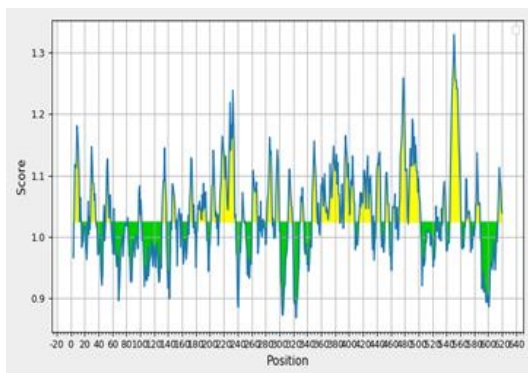
(2A)



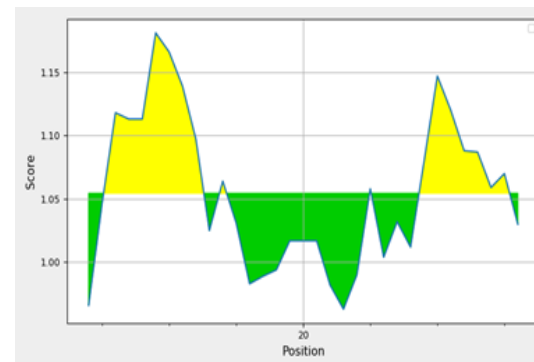
(2C)



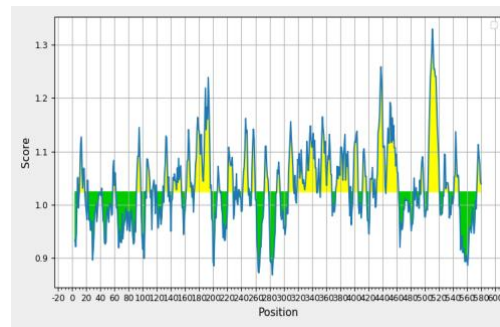
(3A)



(3B)



(3C)



Gambar 1. Keterangan grafik pemetaan epitop sel B menggunakan metode Bepipred; (1A) Kawasan Konservasi 1, (1B) Kawasan Konservasi 2, (1C) Kawasan Konservasi 3. Grafik Pemetaan Epitop sel B dengan metode Emini; (2A) Kawasan Konservasi 1, (2B) Kawasan Konservasi 2, (2C) Kawasan Konservasi 3. Grafik Pemetaan Epitop sel B dengan metode Kolaskar and Tongaonkar; (3A) Kawasan Konservasi 1, (3B) Kawasan Konservasi 2, 3(C) Kawasan Konservasi 3.

Keterangan: Warna kuning menunjukkan sekuens yang memiliki potensial epitop, sedangkan warna hijau menunjukkan sekuens yang tidak memiliki potensial epitop.

Hal penting yang harus diperhatikan terkait epitop yang akan dikembangkan menjadi vaksin adalah aksesibilitas permukaan dari epitop yang diprediksi. Hal ini karena epitop akan berinteraksi dengan antibodi untuk mendapatkan respon imun. Kemudian, hidrofilitas dan fleksibilitas merupakan karakteristik penting dari epitop dalam imunogen yang juga harus dipertimbangkan dengan prioritas tertinggi untuk mendapatkan respon imun yang lebih baik [7].

sebelumnya, sebagai konfirmasi apakah epitop bersifat imunogenik atau tidak. Pengujian ini menghasilkan data berupa potensi antigen atau potensi non-antigen yang disertai dengan skor antigenisitas yang telah dianalisis menggunakan ambang batas 0,5 dan ambang batas ini dianggap memiliki akurasi paling tinggi [9]. Hasil analisa ditampilkan pada Tabel 2.

**Analisis Antigenisitas Menggunakan Vaxijen 2.0**

VaxiJen 2.0 digunakan untuk validasi hasil sekuen epitop yang ditemukan di website IEDB

**Tabel 2.** Analisis VaxiJen 2.0 Pemetaan Epitope Sel-B dengan Metode Bepipred, Emini, dan Kolaskar & Tangaonkar

Batas ambang	Metode IEDB	Peptida Epitop Prediksi	Hasil	Skor Antigenisitas
0.5	Bepipred	MGTVNK	Potensi Antigen	1,1755
0.5	Bepipred	DKLDTNSVYEPYYHSDHAESSWV NRGESSRKA YDHNSPYIWPRNDY DGF GVYNQGRGIDSGERLM	Non- Antigen	0,4245
0.5	Bepipred		Non- Antigen	0,4622

0.5	Bepipred	QMSAQEDLGDDTG	Non- Antigen	0,1514
0.5	Bepipred	LNGDDR	Potensi Antigen	0,5740
0.5	Bepipred	QRQYGDV	Potensi Antigen	0,5559
0.5	Bepipred	KGDLNPKPQQG	Potensi Antigen	2,1132
0,5	Bepipred	CAENTKEDQL	Potensi Antigen	0,9696
0.5	Bepipred	ELDPPEIEP	Potensi Antigen	1,4855
0.5	Bepipred	GSDGTST	Potensi Antigen	0,6511
0.5	Bepipred	KGDEKTRNPTPAVTPQPRGA	Potensi Antigen	1,0070
0.5	Bepipred	DTPESL ERGNFPPTAGQPPATTKPKEITPVP	Non- Antigen	-0,0333
0.5	Bepipred	GTSP	Potensi Antigen	1,0218
0.5	Bepipred	VDKSPYNQ	Non- Antigen	-0,0356
0.5	Bepipred	VDDFEDSESTDTEEEFGNAIGGSH GGSS DEDKLD	Non- Antigen	0,3462 -0.1596
0.5	Emini	NSVYEPYYHSDHA	Non -Antigen	0,1776
0.5	Emini	RGESSRKA YDHNS	Non -Antigen	0,3090
0.5	Emini	IWPRNDY	Potensi Antigen	0,6451
0.5	Emini	LMQPTQMSAQ	Potensi Antigen	0,6634
0.5	Emini	LNGDDR	Potensi Antigen	0,5944
0.5	Emini	VDQRQY	Potensi Antigen	0,8843
0.5	Emini	DLNPKPQG	Potensi Antigen	2,7371
0.5	Emini	NTKEDQ	Potensi Antigen	0,6032
0.5	Emini	RFQGKKEAD	Non -Antigen	0,1042
0.5	Emini	LRTEKQ	Potensi Antigen	0,9236
0.5	Emini	KGDEKTRNP	Potensi Antigen	0,9071
0,5	Emini	PPATTKPKE	Potensi Antigen	1.1051
0.5	Emini	YRVDKSPYNQSM	Non -Antigen	0,2135
0.5	Emini	DDFEDSESTDTEEE	Potensi Antigen	0,6413

0.5	Kolaskar and Tongaonkar	NKPVVGVLMGF	Non -Antigen	-0,0724
0.5	Kolaskar and Tongaonkar	RASVLRYS	Non -Antigen	-08785
0.5	Kolaskar and Tongaonkar	YEPYYHS	Non -Antigen	0,4938
0.5	Kolaskar and Tongaonkar	IHV IPT	Potensi Antigen	1,4980
0.5	Kolaskar and Tongaonkar	LRAPIQRIYGVR	Non -Antigen	-1,0997
0.5	Kolaskar and Tongaonkar	FLPSLTCT	Potensi Antigen	1,0378
0.5	Kolaskar and Tongaonkar	PAIQHICLKHTTCFQDVVVDVDC	Potensi Antigen	0,9461
0.5	Kolaskar and Tongaonkar	PWIVVNTS	Potensi Antigen	0,8621
0.5	Kolaskar and Tongaonkar	EPGVLKVL	Non -Antigen	-0,3605
k0.5	Kolaskar and Tongaonkar	ATFLVT	Non -Antigen	0,3590
0.5	Kolaskar and Tongaonkar	PAVTPQ	Potensi Antigen	1,3525
0.5	Kolaskar and Tongaonkar	HSHVFSVG	Non -Antigen	0,1548
0.5	Kolaskar and Tongaonkar	LAMHLQYKIHEAPFDLLLEWLYV PIDPT	Potensi Antigen	1,0738
0.5	Kolaskar and Tongaonkar	YSTCLYHPNAPQCLSH	Non -Antigen	0,0273
0.5	Kolaskar and Tongaonkar	TFTSPHLAQRVASTVYQNC	Non -Antigen	0,4201
0.5	Kolaskar and Tongaonkar	TAYCLGI	Potensi Antigen	1,5440
0.5	Kolaskar and Tongaonkar	FGLILH	Non -Antigen	0,3957
0.5	Kolaskar and Tongaonkar	LAAVVLLCLVIFLICTA	Non -Antigen	0,4104



0.5	Kolaskar and Tongaonkar	AYRVDKS	Non -Antigen	-0,0592
0.5	Kolaskar and Tongaonkar	YAGLPVD	Non -Antigen	0,4532

Dari hasil penelitian menggunakan website VaxiJen 2.0 didapatkan skor tertinggi dari metode Bepipred adalah urutan 7 dengan epitop “KGDLNPKPQGQ” yang memiliki skor 2,1132. Skor antigenisitas tertinggi untuk metode Emini adalah 2,7371 yang ditemukan pada urutan 8 dengan epitope “DLNPKPQG”. Skor tertinggi pada metode Kolaskar and Tongaonkar adalah 1,5440 pada epitop “TAYCLGI”

### Analisis Kesamaan Protein Epitop dengan Protein permukaan sel Pada Manusia dengan BLASTp

Analisis kesamaan dilakukan dengan menggunakan BLASTp pada NCBI, yang bertujuan untuk melihat kesamaan antara epitop tervalidasi VaxiJen 2.0 dan reseptor permukaan pada tubuh manusia. Hal ini dilakukan untuk mencegah terjadinya autoimun dimana sistem imun dapat menyerang tubuh itu sendiri [11]. Sebanyak 14 kandidat epitope yang berpotensi antigen dari pengujian sebelumnya diuji kesamaannya dengan protein manusia sebagai berikut. Epitop perlu melewati kesamaan 70% untuk diterima dan dianggap tidak memiliki kesamaan dengan protein sel permukaan [11].

**Tabel 3.** Hasil Uji Kesamaan Epitop Skor Antigenisitas.

Peptida Epitop Prediksi	Skor Antigenisitas	Hasil BlastP
LNGDDR	0,5740	Memiliki kesamaan dengan protein permukaan sel
MGTVNK	1,1755	Memiliki kesamaan dengan protein permukaan sel
QRQYGDV	0,5559	Tidak memiliki kesamaan dengan protein permukaan sel
KGDLNPKPQGQ	2,1132	Tidak memiliki kesamaan dengan protein permukaan sel
CAENTKEDQL	0,9696	Memiliki kesamaan dengan protein permukaan sel
ELDPPEIEP	1,4855	Tidak memiliki kesamaan dengan protein permukaan sel
GSDGTST	0,6511	Memiliki kesamaan dengan protein permukaan sel
KGDEKTRNPTPAVTPQPRGA	0,9461	Memiliki kesamaan dengan protein permukaan sel
ERGNFPPTAGQPPATTKPKEITP	1,0218	Tidak memiliki kesamaan dengan protein permukaan sel
VPGTSPL		
LMQPTQMSAQ	0,6634	Tidak memiliki kesamaan dengan protein permukaan sel
LNGDDR	0,5944	Memiliki kesamaan dengan protein permukaan sel
VDQRQY	0,8843	Memiliki kesamaan dengan protein permukaan sel
DLNPKPQG	2,7371	Memiliki kesamaan dengan protein permukaan sel
NTKEDQ	0,6032	Tidak memiliki kesamaan dengan protein permukaan sel
LRTEKQ	0,9236	Memiliki kesamaan dengan protein permukaan sel
KGDEKTRNP	0,9071	Tidak memiliki kesamaan dengan protein permukaan sel
PPATTKPKE	1.1051	Tidak memiliki kesamaan dengan protein permukaan sel
DDFEDSESTDTEEE	0,6413	Memiliki kesamaan dengan protein permukaan sel
IHVIPT	1,4980	Memiliki kesamaan dengan protein permukaan sel

FLPSLTCT	1,0378	Memiliki kesamaan dengan protein permukaan sel
PAIQHICLKHTTCFQDVVVDVD CA	0,9461	Tidak memiliki kesamaan dengan protein permukaan sel
PWIVVNTS	0,8621	Memiliki kesamaan dengan protein permukaan sel
PAVTPQ	1,3525	Memiliki kesamaan dengan protein permukaan sel
LAMHLQYKIHEAPFDLLEWL YVPIDP	1,0738	Memiliki kesamaan dengan protein permukaan sel
TAYCLGI	1,5440	Memiliki kesamaan dengan protein permukaan sel

Berdasarkan tahapan analisis yang telah dilakukan, diperoleh tiga epitop dengan skor antigenisitas tertinggi dari tiga metode pemetaan epitop berbeda yang dapat digunakan sebagai kandidat vaksin peptida (Tabel 4).

Tabel 4. Kandidat Epitop dengan Metode Kolaskar dan Tongaonkar Posisi *Awal Akhir* Asam Amino

Urutan Epitop	Posisi Asam amino	Skor Epitop	Metode pemetaan epitop	Analisis antigenisitas	Hasil analisis kesamaan dengan protein manusia
KGDLNPKPQGQ	159    169	2,1132	Bepipred	Probable antigen	Tidak memiliki kesamaan dengan protein permukaan sel
PPATTKPKE	516    524	1.1051	Emini	Probable antigen	Tidak memiliki kesamaan dengan protein permukaan sel
PAIQHICLKHTTCFQ DVVVDVDCA	214    235	0,9461	Kolaskar & Tongaonkar	Probable antigen	Tidak memiliki kesamaan dengan protein permukaan sel

Catatan:

Awal (*start*) : lokasi awal urutan dalam urutan asam amino.

Akhir (*end*) : lokasi akhir urutan dalam urutan asam amino.

Memetakan epitope sel B merupakan salah satu cara untuk dapat mendesain vaksin peptida. Secara umum sel B dan sel T tidak mengenali patogen secara keseluruhan tetapi melalui komponen molekuler, yaitu antigennya. Reseptor spesifik akan mengenali antigen pada permukaan sel B dan T. Pengenalan antigen oleh sel B dan sel T sangat berbeda. Sel-B mengenali antigen yang terpapar pelarut melalui reseptor antigen, disebut sebagai reseptor sel-B (BCR), yang terdiri dari imunoglobulin yang terikat membran. Setelah aktivasi, sel-B berdiferensiasi dan mengeluarkan bentuk imunoglobulin yang larut, yang dikenal sebagai antibodi, dan berperan dalam memediasi imunitas adaptif humoral [12].

Kemudian, setelah mendapatkan kandidat epitop, protein ini dapat dikembangkan menjadi vaksin melalui sistem penghantaran tertentu seperti nanopartikel lipid [13].

## KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dengan pendekatan komputasi, VZV glycoprotein E yang dapat digunakan sebagai epitop sel B yaitu KGDLNPKPQGQ dengan panjang asam amino 11, PPATTKPKE dengan panjang asam amino 9, dan PAIQHICLKHTTCFQDVVVDVDCA dengan

panjang asam amino 22. Ketiga epitop ini dipilih sebagai kandidat karena skor antigenisitas yang tinggi dan tidak memiliki kemiripan dengan reseptor permukaan tubuh manusia sehingga diharapkan dapat dikembangkan menjadi kandidat vaksin.

## DAFTAR PUSTAKA

- [1] Gabutti G, Bolognesi N, Sandri F, Florescu C, Stefanati A. “Varicella zoster virus vaccines: an update,” *Immunotargets Ther.* 2019 Aug 6;8:15-28. doi: 10.2147/ITT.S176383. PMID: 31497569; PMCID: PMC6689529.
- [2] Gershon AA, Breuer J, Cohen JI, Cohrs RJ, Gershon MD, Gildea D, Grose C, Hambleton S, Kennedy PG, Oxman MN, Seward JF, Yamanishi K. Varicella zoster virus infection. *Nat Rev Dis Primers.* 2015 Jul 2;1:15016. doi: 10.1038/nrdp.2015.16. PMID: 27188665; PMCID: PMC5381807.
- [3] Wareham, D. W., & Breuer, J. (2007). “Herpes zoster. *British Medical Journal*”, 334(7605), 1211–1215. <https://doi.org/10.1136/bmj.39206.571042.A> E Whitesi
- [4] Kang, S. (2018). Fitzpatrick’s Dermatology, Ninth Edition, 2-Volume Set. In McGrawHill Professional(9<sup>th</sup>ed.) <https://www.researchgate.net/publication/269107473>
- [5] Koshy, E., Mengting, L., Kumar, H., & Jianbo, W. (2018). “Epidemiology, treatment and prevention of herpes zoster: A comprehensive review”, *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, 84(1), 6–15. <https://doi.org/10.4103/ijdvl.IJDVL>
- [6] Hadley, G. R., Gayle, J. A., Ripoll, J., Jones, M. R., Argoff, C. E., Kaye, R. J., & Kaye, A. D. (2016). “Post-herpetic Neuralgia: a Review. *Current Pain and Headache Reports*”, 20(3), 1–5. <https://doi.org/10.1007/s11916-016-0548-x>
- [7] Sumadi et al./*Journal of Pharmacopolium*, Volume 5, No. 1, April 2022, 9 – 17
- [8] Sri Mulyana, Afiahayati, Wijaya Adhi Surya. PENERAPAN HIDDEN MARKOV MODEL DALAM CLUSTERING SEQUENCE PROTEIN GLOBIN. <https://journal.uui.ac.id/Teknoin/article/view/2136/1942>
- [9] Doytchinova IA, Flower DR. “VaxiJen: a server for prediction of protective antigens, tumour antigens and subunit vaccines,” *BMC Bioinformatics.* 2007 Jan 5;8:4. doi: 10.1186/1471-2105-8-4. PMID: 17207271; PMCID: PMC1780059
- [10] Bauer et al., “Preferential Targeting of Conserved Gag Regions after Vaccination with a Heterologous DNA Prime-Modified Vaccinia Virus Ankara Boost HIV-1 Vaccine Regimen,” *J Virol.* 2017 Aug 24;91(18):e00730-17. doi: 10.1128/JVI.00730-17. PMID: 28701395; PMCID: PMC5571275.
- [11] Smith DA, Germolec DR. Introduction to immunology and autoimmunity. *Environ Health Perspect.* 1999 Oct;107 Suppl 5(Suppl 5):661-5. doi: 10.1289/ehp.99107s5661. PMID: 10502528; PMCID: PMC1566249.
- [12] Sanchez-Trincado JL, Gomez-Perosanz M, Reche PA. “Fundamentals and Methods for T- and B-Cell Epitope Prediction,” *J Immunol Res.* 2017;2017:2680160. doi: 10.1155/2017/2680160. Epub 2017 Dec 28. PMID: 29445754; PMCID: PMC5763123.
- [13] Pilkington EH et al., “From influenza to COVID-19: Lipid nanoparticle mRNA vaccines at the frontiers of infectious diseases,” *Acta Biomater.*, 2021 Sep 1;131:16-40. doi: 10.1016/j.actbio.2021.06.023. Epub 2021 Jun 18. PMID: 34153512; PMCID: PMC8272596.