

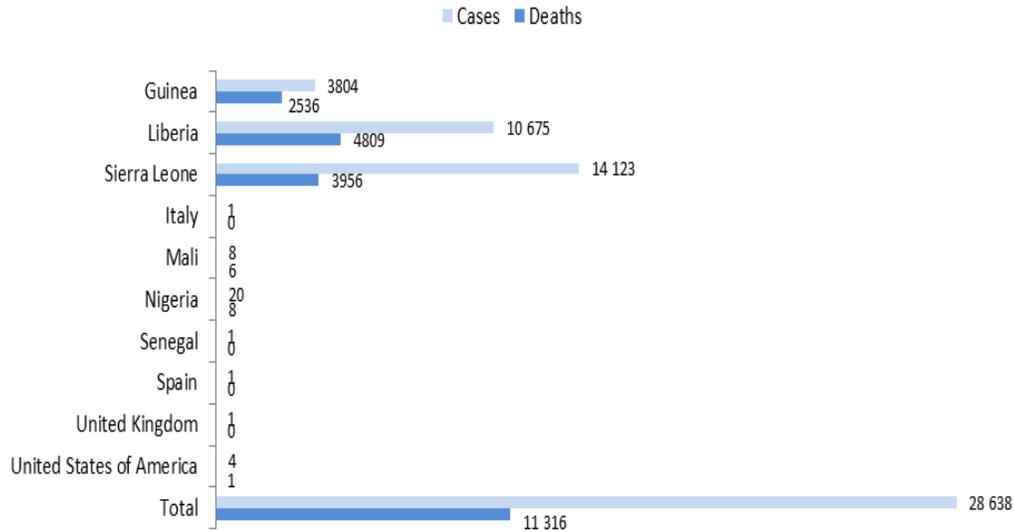
BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Penyakit virus ebola merupakan penyakit yang menyebabkan pendarahan menyeluruh disertai demam dengan tingkat kematian tinggi mencapai 90%, yang dapat menyerang manusia dan primata (Dharmayanti dan Sendow, 2015; Khan dkk., 2015). Secara etiologi, virus ebola merupakan suatu virus dari famili Filoviridae genus ebolavirus (Kristianti, 2015). Penyakit virus ebola ini pertama kali di jumpai di Sudan pada tahun 1976 yang terdiri dari lima jenis ebola, yaitu Zaire ebolavirus, Sudan ebolavirus, Tai Forest ebolavirus, Reston ebolavirus (Arfani dkk., 2015) dan Bundibugyo ebolavirus (Aditya, 2014; Dharmayanti dan Sendow, 2015; Jayanegara, 2016). Keempat jenis ebola diketahui menyebabkan penyakit pada manusia, namun spesies Reston ebolavirus menyebabkan penyakit pada primata, namun tidak pada manusia (Aditya, 2014). Dari kelima spesies ebola, terdapat dua spesies yang memiliki dampak yang tinggi pada kematian manusia. Spesies yang paling patogen pada manusia adalah Zaire ebolavirus dengan angka kematian sekitar 80%, diikuti oleh Sudan ebolavirus dengan tingkat kematian kasus sekitar 50% (Dharmayanti dan Sendow, 2015).

Penyakit virus ebola ini berkembang besar di wilayah Afrika, dan di Indonesia sampai saat ini belum ada laporan kasus positif (Jayanegara, 2016). Kasus penyakit ebola yang merebak akhir-akhir ini di Afrika Barat mendapat perhatian khusus dunia. Penyakit ini masih belum ditemukan obatnya dan sangat fatal (Aditya, 2014). Berbahayanya virus ebola menyebabkan ebola digolongkan sebagai agen biologi yang dapat dengan mudah ditransmisikan atau disebarkan dari orang ke orang, menimbulkan angka kematian yang tinggi dan berpotensi mengganggu kesehatan masyarakat, sehingga menyebabkan kepanikan masyarakat dan sosial serta membutuhkan tindakan khusus dalam penanganannya (Dharmayanti dan Sendow, 2015).



Gambar 1. 1 Data Kasus Penyakit Ebola sampai 17 Januari 2016 (WHO, 2016).

Gambar 1 menunjukkan banyaknya kasus penyakit ebola yang terjadi di beberapa wilayah hingga 17 Januari 2016. Data tersebut menunjukkan tiga wilayah utama tempat tersebarnya kasus penyakit ebola paling besar yaitu di wilayah Guinea, Liberia dan Sierra Leone. WHO mencatat, sampai Januari 2016 terdapat 28.638 kasus penyakit ebola dengan angka kematian mencapai 11.316 jiwa (WHO, 2016).

Penyakit ebola merupakan penyakit berbahaya yang dapat menyebar dengan cepat, sehingga diperlukan upaya untuk mencegah penyebaran penyakit yang terus bertambah. Pencegahan terhadap penyakit virus ebola dapat dilakukan dengan pemberian vaksin (Dharmayanti dan Sendow, 2015) namun hingga saat ini beberapa kandidat vaksin yang dikembangkan masih dalam tahap uji klinis (Agnandji dkk., 2015). Sehingga diduga nantinya akan dihasilkan vaksin dengan harga yang mahal karena proses produksi yang cukup lama.

Pemberian vaksin dalam tubuh manusia dapat meningkatkan sistem imunitas tubuh terhadap virus sehingga dapat memberikan kekebalan spesifik terhadap patogen tertentu (Rahmatiah, 2015). Salah satu bukti vaksin dapat mengurangi atau bahkan menghilangkan dampak dari beberapa penyakit yang berbahaya di Indonesia adalah vaksin polio (Satari, 2016). Penyakit polio sempat menjadi epidemi di Indonesia dan bahkan didunia (Suryawidjaja, 2008). Pencegahan utama yang dilakukan adalah pemberian vaksin yang mulai pertama kali dikembangkan pada tahun 1840 hingga tahun 1953 berhasil dilakukan imunisasi pada manusia (Pasaribu, 2005). Hingga saat ini, vaksin polio terus berkembang diseluruh dunia dan berhasil

menurunkan angka kejadian kasus penyakit polio di dunia. Keberadaan vaksin sangat berpengaruh dalam penurunan kejadian berbagai penyakit termasuk penyakit ebola yang sedang mewabah saat ini.

Perancangan kandidat vaksin menggunakan ilmu immunoinformatika dengan metode desain vaksin epitop telah dikembangkan (Khan dkk., 2015; Patronov dan Doytchinova, 2013). Epitop merupakan bagian antigen minimal yang dapat menginduksi sistem imun (Subroto dkk., 2013). Vaksin berbasis epitop memiliki banyak keunggulan yaitu, lebih efektif, lebih efisien, harganya lebih terjangkau daripada vaksin tradisional karena prosesnya hanya 1 sampai 2 tahun (Guerra dkk., 2014), lebih aman karena tidak mengandung mikroba hidup yang dapat memperbanyak diri dan menyebabkan penyakit, serta mengurangi terjadinya autoimun (Subroto dkk., 2013).

Immunoinformatika dapat digambarkan sebagai cabang bioinformatika berkaitan dengan analisis *in silico* dan pemodelan data imunologi dan masalah dalam imunologi. Penelitian immunoinformatika menekankan sebagian besar pada desain dan studi algoritma untuk pemetaan potensi epitop sel B dan sel T (Patronov dan Doytchinova, 2013). Respon imun tubuh dipicu oleh masuknya antigen atau mikroorganisme ke dalam tubuh dan dihadapi oleh sel makrofag yang selanjutnya akan berperan sebagai *antigen presenting cell* (APC). Sel ini akan menangkap sejumlah kecil antigen dan diekspresikan ke permukaan sel yang dapat dikenali oleh sel limfosit T penolong (Th atau T helper). Sel Th ini akan teraktivasi dan akan mengaktivasi limfosit lain seperti sel limfosit B atau sel limfosit T sitotoksik. Sel T hanya mengenal imunogen yang terikat pada protein MHC (*Major Histocompatibility Complex*) pada permukaan sel lain (Munasir, 2001). Protein yang berinteraksi dengan MHC inilah yang nantinya dapat dijadikan sebagai kandidat vaksin karena dapat menginduksi proses sistem imun.

Seorang pakar imunologi dapat menganalisis wilayah urutan dengan sisi pengikat yang potensial, yang pada gilirannya menyebabkan perkembangan vaksin baru dengan menggunakan alat dan informasi yang terdapat dalam sistem immunoinformatika (Patronov dan Doytchinova, 2013). Pendekatan immunoinformatika dimulai dari urutan genom dengan analisis komputer, kemudian memprediksi antigen yang paling mungkin untuk menjadi kandidat vaksin (Rappuoli, 2003).

Penggunaan metode desain vaksin dengan pendekatan immunoinformatika dapat meningkatkan kemungkinan dalam mendapatkan kandidat vaksin yang ideal. Pembuatan vaksin dengan metode konvensional memiliki beberapa keterbatasan terutama masalah keselamatan, karena patogen yang digunakan untuk vaksinasi dapat kembali ke bentuk patogen dan dapat menyebabkan infeksi. Sedangkan perancangan vaksin menggunakan metode vaksin berbasis epitop tidak perlu mengkhawatirkan masalah kesehatan sehingga pengembangan vaksin dapat dilakukan dengan lebih efektif, spesifik, dan menghasilkan respon imun yang tahan lama dengan biaya dan efek samping yang minimal (Khan dkk., 2015).

Virus ebola, baik Zaire ebola atau Sudan ebola tersusun atas genom yang mengkode tujuh protein struktural yaitu nukleoprotein (NP), virion struktural protein (VP) VP35, VP40, glikoprotein (GP), VP30, VP24 dan RNA-dependent RNA polimerase (L) (Dharmayanti dan Sendow, 2015). Dari beberapa struktur gen yang dimiliki virus ebola, gen glikoprotein (GP) merupakan gen yang paling potensial yang dapat dijadikan kandidat vaksin ebola.

Glikoprotein (GP) pada virus ebola merupakan satu-satunya protein permukaan virus dan sangat penting dalam proses perlekatan dengan sel inang dan mengkatalis terjadinya fusi membran (Aditya, 2014). Selain itu, GP juga dapat berfungsi untuk menginduksi gangguan terhadap sel endotel dan sitotoksitas dalam pembuluh darah dan sebagai perantara masuknya virus ke dalam sel inang (Dharmayanti dan Sendow, 2015). Karena posisinya yang strategis, GP dapat dijadikan target dalam pengembangan vaksin virus ebola.

Salah satu syarat utama dalam melakukan desain vaksin epitop dengan pendekatan immunoinformatika adalah tidak boleh ada bagian protein yang homolog, karena nantinya akan menyebabkan autoimun yang dapat membahayakan tubuh dimana sistem imun tidak dapat membedakan benda asing dan benda tidak asing yang ada dalam tubuh (Taupiqurrohman dkk., 2016). Selanjutnya, penyelidikan afinitas pengikatan antigen peptida pada molekul MHC adalah tujuan utama ketika memprediksi epitop (Patronov dan Doytchinova, 2013). Maka dari itu perlu dilakukan perancangan interaksi antara peptida dan MHC untuk menemukan kandidat vaksin virus ebola berbasis desain vaksin epitop. Interaksi protein yang terjadi akan divisualisasikan dengan komputasi melalui metode penambat molekul (*molecular docking*) agar lebih mudah dipahami dan diamati.

1.2. Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah :

1. Urutan partisi glikoprotein (GP) manakah yang tidak homolog dengan genom manusia ?
2. Urutan epitop manakah yang dapat dijadikan kandidat vaksin berbasis epitop berdasarkan prediksi afinitas dengan MHC I ?
3. Bagaimana prediksi ikatan epitop dan MHC I berdasarkan metode penambat molekul ?

1.3. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah :

1. Untuk mendapatkan partisi glikoprotein (GP) yang tidak homolog dengan genom manusia, sebagai kandidat vaksin berbasis epitop, menggunakan metode immunoinformatika.
2. Untuk memperoleh urutan epitop kandidat vaksin berbasis epitop menggunakan metode immunoinformatika.
3. Untuk mendapatkan prediksi interaksi epitop-MHC I dengan metode penambat molekul.

1.4. Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini adalah :

1. Teoritis

Untuk memperkuat keilmuan dalam bidang immunoinformatika yang dikhususkan mengenai kandidat vaksin virus ebola.

2. Praktis

Untuk memberikan informasi mengenai potensi protein yang dapat dijadikan kandidat vaksin sehingga nantinya dapat diteliti lebih lanjut untuk pengaplikasian dari kandidat vaksin yang ditemukan.



uin

UNIVERSITAS ISLAM NEGERI
SUNAN GUNUNG DJATI
BANDUNG