

Desain Vaksin Human Papillomavirus (HPV) Tipe 39 Berbasis Peptida L1 Dengan Metode Immunoinformatika

SKRIPSI

Untuk memenuhi sebagai persyaratan
mencapai derajat Sarjana S-1 pada Program Studi Biologi



Disusun oleh :

Haqan Ridhaeva

21106040042

STATE ISLAMIC UNIVERSITY
SUNAN KALIJAGA
YOGYAKARTA

**PROGRAM STUDI BIOLOGI
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UIN SUNAN KALIJAGA
YOGYAKARTA
2025**

LEMBAR PENGESAHAN



**KEMENTERIAN AGAMA
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI SUNAN KALIJAGA
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI**

Jl. Marsda Adisucipto Telp. (0274) 540971 Fax. (0274) 519739 Yogyakarta 55281

PENGESAHAN TUGAS AKHIR

Nomor : B-1959/Un.02/DST/PP.00.9/08/2025

Tugas Akhir dengan judul : Desain Vaksin Human Papillomavirus (HPV) Tipe 39 Berbasis Peptida L1 Dengan Metode Immunoinformatika

yang dipersiapkan dan disusun oleh:

Nama : HAQAN RIDHAEVA
Nomor Induk Mahasiswa : 21106040042
Telah diujikan pada : Rabu, 20 Agustus 2025
Nilai ujian Tugas Akhir : A

dinyatakan telah diterima oleh Fakultas Sains dan Teknologi UIN Sunan Kalijaga Yogyakarta

TIM UJIAN TUGAS AKHIR



Ketua Sidang

Jumailatus Solihah, S.Si., M.Biotech.

SIGNED

Valid ID: 68aa8bf527ebd



Penguji I

Anti Damayanti, H S.Si., M.Mol.Bio.

SIGNED

Valid ID: 68a7ec72d8eco



Penguji II

Dr. Ika Nugraheni Ari Martiwi, S.Si., M.Si

SIGNED

Valid ID: 68aa308ecd984



Yogyakarta, 20 Agustus 2025

UIN Sunan Kalijaga

Dekan Fakultas Sains dan Teknologi

Prof. Dr. Dra. Hj. Khurul Wardati, M.Si.

SIGNED

Valid ID: 68abe9644d2ce

SURAT PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

SURAT PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Yang bertanda tangan dibawah ini, saya:

Nama : Haqan Ridhaeva
Nomor Induk Mahasiswa : 21106040042
Program Studi : Biologi
Fakultas : Sains dan Teknologi (FST)

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi saya yang berjudul : " **Desain Vaksin Human Papillomavirus (HPV) Tipe 39 Berbasis Peptida L1 Dengan Metode Immunoinformatika**" adalah hasil karya pribadi yang tidak mengandung plagiarisme dan tidak berisi materi yang dipublikasikan atau ditulis orang lain, kecuali bagian-bagian tertentu yang penulis ambil sebagai acuan dengan tata cara yang dibenarkan secara ilmiah.

Jika terbukti pernyataan ini tidak benar, maka penulis siap mempertanggungjawabkan sesuai hukum yang berlaku.

Yogyakarta, 23 Agustus 2025

Yang membuat pernyataan,



Haqan Ridhaeva

NIM.21106040042



SURAT PERSETUJUAN SKRIPSI/TUGAS AKHIR

Hal : Persetujuan Skripsi / Tugas Akhir

Lamp :

Kepada

Yth. Dekan Fakultas Sains dan Teknologi

UIN Sunan Kalijaga Yogyakarta

di Yogyakarta

Assalamu'alaikum wr. wb.

Setelah membaca, meneliti, memberikan petunjuk dan mengoreksi serta mengadakan perbaikan seperlunya, maka kami selaku pembimbing berpendapat bahwa skripsi Saudara:

Nama : Haqan Ridhaeva

NIM : 21106040042

Judul Skripsi : Desain Vaksin Human Papillomavirus (HPV) Tipe 39 Berbasis Peptida L1 Dengan Metode Immunoinformatika

sudah dapat diajukan kembali kepada Program Studi Biologi Fakultas Sains dan Teknologi UIN Sunan Kalijaga Yogyakarta sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Strata Satu dalam Program Studi Biologi.

Dengan ini kami mengharap agar skripsi/tugas akhir Saudara tersebut di atas dapat segera dimunaqasyahkan. Atas perhatiannya kami ucapkan terima kasih.

Wassalamu'alaikum wr. wb.

Yogyakarta, 12 Agustus 2025

Pembimbing

Jumailatus Solihah, S.Si., M.Biotech.

NIP: 19760624 200501 2 007



SURAT PERSETUJUAN SKRIPSI/TUGAS AKHIR

Hal : Persetujuan Skripsi / Tugas Akhir

Lamp :

Kepada

Yth. Dekan Fakultas Sains dan Teknologi

UIN Sunan Kalijaga Yogyakarta

di Yogyakarta

Assalamu'alaikum wr. wb.

Setelah membaca, meneliti, memberikan petunjuk dan mengoreksi serta mengadakan perbaikan seperlunya, maka kami selaku pembimbing berpendapat bahwa skripsi Saudara:

Nama : Haqan Ridhaeva

NIM : 21106040042

Judul Skripsi : Desain Vaksin Human Papillomavirus (HPV) Tipe 39 Berbasis Peptida L1

Dengan Metode Immunoinformatika

sudah dapat diajukan kembali kepada Program Studi Biologi Fakultas Sains dan Teknologi UIN Sunan Kalijaga Yogyakarta sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Strata Satu dalam Program Studi Biologi.

Dengan ini kami berharap agar skripsi/tugas akhir Saudara tersebut di atas dapat segera dimunaqasyahkan. Atas perhatiannya kami ucapkan terima kasih.

Wassalamu'alaikum wr. wb.

Yogyakarta, 22 Agustus 2025

Pembimbing



TT ELEKTRONIK

Dwi Wulandari S.Si., M.Biomed.

NIP: 19810130 200502 2 003



Dokumen ini ditandatangani secara elektronik menggunakan sertifikat dari BSR, silakan lakukan verifikasi pada dokumen elektronik yang dapat diunduh dengan melakukan scan QR Code

Desain Vaksin Human Papillomavirus (HPV) Tipe 39 Berbasis Peptida L1 Dengan Metode Imunoinformatika

Haqan Ridhaeva
21106040042

ABSTRAK

Human Papillomavirus (HPV) tipe 39 merupakan salah satu tipe HPV berisiko tinggi yang dapat menyebabkan kanker serviks, namun belum tercakup dalam vaksin komersial yang tersedia saat ini. Perbedaan struktur genetik, terutama pada protein kapsid utama L1, menyebabkan perlindungan silang dari vaksin tipe lain menjadi kurang efektif. Oleh karena itu, diperlukan desain vaksin spesifik terhadap HPV 39. Penelitian ini bertujuan untuk merancang kandidat vaksin berbasis peptida dari protein L1 isolat HPV 39 Indonesia (BRIN39) menggunakan pendekatan imunoinformatika. Penelitian dilakukan dengan menganalisis sekuens protein L1 dari isolat HPV 39 Indonesia (BRIN39) dengan 38 isolat complete genome global tipe 39 yang terdapat di database NCBI, 19 isolat complete cds global, dan 5 isolat HPV tipe lain yang ditemukan di Indonesia. Penyelarasan sekuens dan analisis filogenetik dilakukan menggunakan MEGA11, pemodelan struktur 3D BRIN39 menggunakan Swiss-Model, prediksi epitope sel T dan sel B dilakukan dengan IEDB. Epitope terpilih dievaluasi berdasarkan sifat antigenik, toksisitas, dan alergenitas, kemudian dianalisis konservansinya dan cakupan populasi HLA-nya. Evaluasi interaksi epitope dengan HLA-A*11:01 dan HLA-DRB1*15:01 dilakukan melalui molecular docking menggunakan GalaxyPepDock, dengan visualisasi struktur menggunakan Discovery Studio, analisis konservasi epitope, dan cakupan populasi epitope. Berdasarkan hasil tersebut, beberapa epitope memiliki afinitas ikatan yang tinggi, nilai prediksi struktural yang akurat, serta potensi imunogenik yang baik dan cakupan populasi yang luas. Temuan ini menunjukkan bahwa pendekatan imunoinformatika dapat digunakan untuk mengidentifikasi kandidat epitope spesifik HPV 39 yang menjanjikan untuk dikembangkan lebih lanjut sebagai vaksin peptida yang aman, efektif, dan spesifik terhadap populasi Indonesia dan global.

Kata Kunci : Docking Molekuler; Human Papillomavirus (HPV) Tipe 39; Imunoinformatika; Prediksi Epitope; Permodelan Struktur Protein; Vaksin Berbasis Peptida.

Design of Human Papillomavirus (HPV) Type 39 Vaccine Based on L1 Peptide Using Immunoinformatics Method

Haqan Ridhaeva
21106040042

ABSTRACT

*Human Papillomavirus (HPV) type 39 is one of the high-risk HPV types that can cause cervical cancer, but it is not yet included in the currently available commercial vaccines. Genetic structural differences, especially in the main capsid protein L1, result in reduced cross-protection from other vaccine types. Therefore, a vaccine design specific to HPV 39 is necessary. This study aims to design a peptide-based vaccine candidate from the L1 protein of HPV 39 Indonesia isolate (BRIN39) using an immunoinformatics approach. The research was conducted by analyzing the L1 protein sequences from the HPV 39 Indonesia isolate (BRIN39) with 38 complete global genome isolates of type 39 found in the NCBI database, 19 global complete cds isolates, and 5 isolates of other HPV types found in Indonesia. Sequence alignment and phylogenetic analysis were performed using MEGA11, 3D structure modeling of BRIN39 using Swiss-Model, and predictions of T and B cell epitopes were done with IEDB. The selected epitopes were evaluated based on antigenic properties, toxicity, and allergenicity, then analyzed for conservation and HLA population coverage. The evaluation of epitope interactions with HLA-A*11:01 and HLA-DRB1*15:01 was conducted through molecular docking using GalaxyPepDock, with structural visualization using Discovery Studio, epitope conservation analysis, and epitope population coverage. Based on these results, several epitopes exhibit high binding affinity, accurate structural predictions, as well as good immunogenic potential and broad population coverage. These findings indicate that immunoinformatics approaches can be used to identify promising specific HPV 39 epitope candidates for further development as safe, effective, and specific peptide vaccines for both the Indonesian and global populations.*

Keywords: *Epitope Prediction, Human Papillomavirus (HPV) Type 39; Immunoinformatics; Molecular Docking; Peptide-Based Vaccines; Protein Structure Modeling.*

MOTTO



“Somedays start now. Build today, own tomorrow.”



STATE ISLAMIC UNIVERSITY
SUNAN KALIJAGA
YOGYAKARTA

PERSEMBAHAN (*DEDICATION*)

Dengan rasa syukur yang mendalam, dengan diselesaikannya Skripsi ini Penulis mempersembahkan kepada:

1. Kedua orang tua tercinta yaitu Haqul Wicaksono dan Triani Widiastuti yang selalu memberikan doa, dukungan, kasih sayang, serta semangat tanpa henti dalam setiap langkah hidup penulis.
2. Seluruh keluarga besar yang senantiasa memberi doa, perhatian, serta motivasi sehingga penulis mampu menyelesaikan studi dengan baik.
3. Civitas akademika Universitas Islam Negeri Sunan Kalijaga Yogyakarta, khususnya Program Studi Biologi, Fakultas Sains dan Teknologi, yang telah memberikan ilmu, bimbingan, dan pengalaman berharga selama masa perkuliahan.
4. Teman-teman seperjuangan di Program Studi Biologi, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Sunan Kalijaga Yogyakarta, yang selalu menjadi penyemangat, teman diskusi, dan keluarga kedua selama menempuh perjalanan akademik.
5. Sahabat-sahabat sejak masa SMA yaitu Muhamad Rifki Pratama, Adhisty Mega Ayudia, Melyana Nindiyah, dan Sharla Adhita Zahrani yang selalu memberikan dukungan, semangat, dan motivasi hingga saat ini.

STATE ISLAMIC UNIVERSITY
SUNAN KALIJAGA
YOGYAKARTA

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah Puji syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat, karunia, serta kesehatan sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **“Desain Vaksin Human Papillomavirus (HPV) Tipe 39 Berbasis Peptida L1 Dengan Metode Immunoinformatika”** di Badan Riset dan Inovasi Nasional (BRIN) dengan lancar. Dalam proses penyusunan skripsi ini, penulis banyak menerima bantuan, bimbingan, dan dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Prof. Dr. Dra. Hj. Khurul Wardati, M. Si. selaku Dekan Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Sunan Kalijaga Yogyakarta.
2. Dr. Ika Nugraheni Ari Martiwi, S. Si., M. Si., selaku Ketua Program Studi Biologi, atas segala dukungan dan fasilitas yang diberikan.
3. Shilfiana Rahayu, M. Sc. selaku Sekretaris Program Studi Biologi, Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Sunan Kalijaga Yogyakarta.
4. Anti Damayanti, H S.Si., M.Mol.Bio. selaku Dosen Penasihat Akademik penulis.
5. Jumailatus Solihah, S.Si., M.Biotech., selaku dosen pembimbing skripsi Program Studi Biologi yang telah memberikan arahan, motivasi, dan ilmu selama proses penelitian.
6. Dwi Wulandari S.Si., M.Biomed., selaku pembimbing skripsi dari Badan Riset dan Inovasi Nasional (BRIN) yang telah memberikan arahan, motivasi, dan ilmu selama proses penelitian.
7. Serta seluruh pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu yang telah membantu dalam penyelesaian skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu kritik dan saran yang membangun sangat penulis harapkan demi penyempurnaan

karya ini. Semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi penulis dan para pembaca.

Yogyakarta, 23 Agustus 2025



Haqan Ridhaeva

21106040042



DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN.....	i
SURAT PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN	ii
SURAT PERSETUJUAN SKRIPSI/TUGAS AKHIR.....	iii
ABSTRAK.....	v
ABSTRACT.....	vi
MOTTO	vii
PERSEMBAHAN (<i>DEDICATION</i>).....	viii
KATA PENGANTAR.....	ix
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR.....	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	6
C. Tujuan Penelitian	7
D. Manfaat Penelitian.....	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	8
A. Human Papillomavirus (HPV).....	8
B. Protein L1 Human Papillomavirus	11
C. Immunologi Dasar Vaksin	12
D. Desain Vaksin Berbasis Peptida	13
E. Pendekatan Immunoinformatika dalam Desain Vaksin	15
F. Studi Terkait.....	17
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	19
A. Waktu dan Tempat Penelitian.....	19
B. Alat dan Bahan.....	19

C. Prosedur Kerja.....	20
1. Pengambilan Data L1 HPV 39.....	20
2. Pengumpulan dan Pemilihan Data L1 HPV 39.....	21
3. Sequence Alignment.....	21
4. Analisis Filogenetik.....	21
5. Permodelan Struktur Protein L1 BRIN39.....	22
6. Alignment Struktural.....	22
7. Prediksi Epitope terhadap Sel B.....	22
8. Prediksi Epitope terhadap Sel T.....	23
9. Evaluasi Sifat Fisikokimia Berdasarkan Parameter Antigenisitas, Alergenisitas, Toksisitas, Cakupan Populasi, dan Prediksi Konservasi Epitope.....	23
10. Docking dan Analisis Interaksi.....	23
D. Analisis Data.....	24
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	26
1. Pengambilan Data Protein.....	26
2. Pengumpulan dan Pemilihan Data L1 HPV 39.....	27
3. Sequence Alignment.....	31
4. Analisis Filogenetik.....	36
5. Permodelan Struktur Protein L1 BRIN39.....	42
6. Alignment Struktural.....	46
7. Prediksi Epitope Terhadap Sel B.....	49
8. Prediksi Epitope terhadap Sel T.....	54
9. Evaluasi Sifat Fisikokimia Berdasarkan Parameter Toksisitas, Alergenisitas, Antigenisitas, dan Solubility.....	62
10. Docking dan Analisis Interaksi.....	67
BAB V PENUTUP.....	82
A. Kesimpulan.....	82
B. Saran.....	83
DAFTAR PUSTAKA.....	84
LAMPIRAN.....	95

DAFTAR TABEL

Tabel 4. 1 Data kumpulan sekuen isolat asam amino protein L1 HPV 39 dari berbagai negara yang diambil dari NCBI (National Center for Biotechnology Information, 2024) (Sayers et al., 2024).	28
Tabel 4. 2 Data kumpulan sekuen isolat asam amino protein L1 HPV dari berbagai tipe di Indonesia yang diambil dari NCBI (Sayers et al., 2024) dan jurnal HPV Indonesia (Pradita et al., 2015).	30
Tabel 4. 3 Hasil mutasi titik pada sekuens asam amino protein L1 HPV 39 menggunakan software BioEdit dan FaBox.	33
Tabel 4. 4 Template permodelan homologi protein L1 BRIN39 berdasarkan Swiss-Model.	43
Tabel 4. 5 Tabel prediksi epitope terhadap sel B linear oleh Bbrep 2.0.	50
Tabel 4. 6 Tabel prediksi epitope terhadap sel B konformasional oleh Ellipro. ...	50
Tabel 4. 7 Tabel prediksi epitope terhadap sel B linear oleh Kolaskar dan Tongaonkar.	50
Tabel 4. 8 Prediksi HLA Kelas I menggunakan metode rekomendasi IEDB dengan menggunakan (NetMHCpan EL 4.1), Cakupan HLA menggunakan IEDB, peptida dievaluasi berdasarkan peringkat persentil konsensus $\leq 1\%$	55
Tabel 4. 9 Prediksi HLA Kelas II menggunakan metode rekomendasi IEDB dengan menggunakan (NetMHCpan EL 4.1), cakupan HLA menggunakan IEDB, peptida dievaluasi berdasarkan peringkat persentil konsensus $\leq 1\%$	58
Tabel 4. 10 Hasil uji Allergeniticy, Antigenicity, Toxicity pada epitope MHC I.	64
Tabel 4. 11 Hasil uji Allergeniticy, Antigenicity, Toxicity pada epitope MHC II.	64
Tabel 4. 12 Hasil docking molekuler epitop MHC I yang diprediksi dengan reseptor HLA 11.	68
Tabel 4. 13 Hasil docking molekuler epitop MHC II yang diprediksi dengan reseptor HLA-DRB15.	72

Tabel 4. 14 Presentasi cakupan populasi HLA Kelas I.....	75
Tabel 4. 15 Presentase cakupan populasi HLA Kelas II.....	76
Tabel 4. 16 Presentase cakupan populasi HLA kelas I dan HLA Kelas II (Combine).	78
Tabel 4. 17 Hasil analisis konservasi epitope kandidat protein L1 HPV tipe 39 berdasarkan data sekuens BRIN39.	79



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Struktur Human Papillomavirus (HPV) (Binkley et al., 2017).	8
Gambar 2. 2 Struktur genom HPV. Genom HPV mencakup daerah kontrol panjang (LCR), daerah protein awal yang mengkode E1, E2, E4, E5, E6, dan E7, dan daerah protein akhir yang mengkode L1 dan L2 (Sausen et al., 2023).....	10
Gambar 4. 1 Tampilan National Center for Biotechnology Information (NCBI). 26	
Gambar 4. 2 Hasil alignment asam amino menggunakan ClustalW Multiple Alignment pada protein L1 HPV 39 sebelum dilakukan analisis filogenetik.	37
Gambar 4. 3 Hasil filogenetik original protein L1 HPV 39 menggunakan metode Maximum Likelihood dengan 1000x replication bootstrap.....	38
Gambar 4. 4 Hasil filogenetik original L1 HPV 39 dengan HPV tipe lain yang ditemukan di Indonesia menggunakan metode Maximum Likelihood dengan 1000x replication bootstrap.	40
Gambar 4. 5 Hasil filogenetik original L1 HPV 39 dengan HPV tipe lain yang ditemukan di Indonesia menggunakan metode Maximum Likelihood dengan 1000x replication bootstrap.	41
Gambar 4. 6 (A) Model struktural L1-HPV 39 berdasarkan Swiss-Model, (B) Plot Ramachandran, dan (C) Analisis kualitas dari model tersebut menunjukkan distribusi residu asam amino di berbagai wilayah. ...	44
Gambar 4. 7 Permodelan struktur protein dan penjajaran struktural (L1-HPV39-Merah, L1-HPV18-Hijau) (A) Model 3D dari L1-HPV 39 hasil pemodelan homologi menggunakan perangkat lunak Swiss-Model. (B) Struktur referensi L1-HPV18 (PDB ID: 2R5I) dari RCSB PDB. (C) Chain A dari model L1-HPV39 dan L1-HPV18 (PDB ID: 2R5I) setelah penyederhanaan menggunakan PyMol. (D) Hasil penjajaran struktural antara L1-HPV39 dan L1-HPV18 menggunakan algoritma Mustang pada YASARA structure.	47
Gambar 4. 8 Posisi epitope pada chain A yang diprediksi menggunakan Ellipro.	51

Gambar 4. 9 Tampilan 3D epitope terhadap sel B linear	53
---	----



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Hasil mutasi titik pada sekuens asam amino protein L1 HPV 39 dari berbagai negara yang ditemukan di NCBI menggunakan tools FaBox.	95
Lampiran 2 Hasil mutasi titik pada sekuens asam amino protein L1 HPV 39 dari perwakilan setiap negara dan HPV tipe lain yang ditemukan di Indonesia menggunakan tools FaBox.	97
Lampiran 3 Hasil mutasi titik pada sekuens asam amino protein L1 HPV 39 dan HPV tipe lain yang ditemukan di Indonesia menggunakan tools FaBox.	97

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Kanker Serviks merupakan suatu bentuk keganasan yang terjadi pada leher rahim (*serviks*) yang disebabkan oleh adanya pertumbuhan yang abnormal dari jaringan epitel serviks akibat adanya infeksi yang persisten Human Papillomavirus (HPV) (Evriarti & Yasmon, 2019). Berdasarkan data *Global Cancer Statistics* (GLOBOCAN) 2022, kanker serviks merupakan penyebab utama kematian akibat kanker pada wanita, menempati urutan kedelapan dengan lebih dari 661.000 kasus baru dengan presentase 3.3% dari seluruh kasus kanker didunia dan sekitar 348.000 kematian per tahun dengan presentase 3.6% kasus dari seluruh kasus kanker didunia. Di Indonesia, kanker serviks menempati urutan kedua terbanyak pada wanita, dari 36.964 kasus baru dengan presentase 16,8% pada wanita pada tahun 2022 (Bray *et al.*, 2024; Sari *et al.*, 2023).

Human Papillomavirus (HPV) adalah virus yang paling sering dijumpai pada penyakit menular seksual dan memegang peran penting dalam terjadinya kanker (Probojati *et al.*, 2022). Lebih dari 100 tipe HPV telah diidentifikasi, dengan sekitar 40 tipe yang diketahui dapat menginfeksi saluran anogenital. Berdasarkan sifat onkogeniknya, tipe HPV dibagi menjadi dua kelompok: HPV risiko rendah (*low-risk*/LR HPV), yaitu tipe HPV yang tidak atau jarang menimbulkan risiko menyebabkan kanker serviks, dan HPV risiko tinggi (*high-risk*/HR HPV), yaitu tipe HPV yang memiliki potensi lebih besar untuk berkembang menjadi kanker serviks (Rosilawati *et al.*, 2017). Tipe HPV dari kelompok *high-risk* antara lain tipe 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 dan 70 dan kelompok *low-risk* antara lain tipe 6, 11, 42, 43 dan 44 (Doorbar *et al.*, 2015). Berdasarkan potensi dalam menyebabkan kanker serviks, tipe yang paling sering teridentifikasi adalah tipe 16 dan 18 (Novalia, 2023). Namun, di Indonesia, distribusi tipe HPV menunjukkan pola yang berbeda, di mana jenis HPV yang paling umum ditemukan adalah HPV 52,

HPV 16, HPV 18, dan HPV 39, masing-masing sebesar 23,2%, 18,0%, 16,1%, dan 11,8% dari jenis HPV risiko tinggi (Vet *et al.*, 2008).

Human Papillomavirus tipe 39 (HPV 39) adalah salah satu dari tipe HPV risiko tinggi (*high-risk* HPV) yang berpotensi menyebabkan kanker, termasuk kanker serviks (Scarth *et al.*, 2021). Virus ini termasuk dalam kelompok *Alpha*-papillomavirus genus 7, dan memiliki kemampuan onkogenik, yaitu dapat memicu transformasi sel normal menjadi sel kanker dengan menonaktifkan p53 dan Rb, p53 dan Rb adalah dua gen penekan tumor utama pada manusia (Hareža *et al.*, 2022). Prevelensi kasus infeksi kanker serviks yang disebabkan oleh HPV yang ada di Indonesia, salah satunya ditemukan tipe HPV onkogenik seperti HPV 39 (Mustika Rani *et al.*, 2024).

Protein kapsid L1 menjadi salah satu yang menginduksi keganasan HPV (Wulandari *et al.*, 2015) serta digunakan sebagai penanda molekuler (mengenali, mengidentifikasi, atau membedakan suatu virus) dalam mendeteksi infeksi HPV (Dorostkar *et al.*, 2015). Protein kapsid HPV L1 telah muncul sebagai indikator penting dalam perkembangan kanker serviks. Sebagai protein struktural utama HPV, L1 merupakan target utama respons imun dan memainkan peran penting dalam aktivitas virus (Cheng *et al.*, 2020). Meskipun L1 memiliki daerah yang terkonservasi, terdapat variasi yang signifikan antar jenis HPV, terutama antara HPV 39 dan HPV16 serta HPV18 yang lebih umum (He *et al.*, 2021). Variasi ini dapat memengaruhi pengenalan antibodi dan berpotensi mengurangi perlindungan silang dari vaksin komersial (Oumeslakht *et al.*, 2021). Analisis filogenetik menunjukkan bahwa HPV 39 membentuk klaster yang berbeda dari HPV16 dan HPV18, yang menunjukkan bahwa epitope L1-nya tidak dapat digantikan oleh jenis lain. Mutasi yang tersebar pada berbagai posisi dalam sekuens L1 menyebabkan perbedaan struktur epitope yang kemungkinan besar akan memengaruhi pengenalan oleh antibodi, sehingga perlindungan silang (*cross-protection*) dari vaksin komersial menjadi tidak efektif (Oumeslakht *et al.*, 2021). Polimorfisme genetik ini dapat memengaruhi struktur protein, potensi karsinogenik, dan respons imun, yang

berpotensi memengaruhi kemanjuran vaksin dan pengujian klinis (He *et al.*, 2021; Savira *et al.*, 2020).

Virus yang memiliki kesamaan sekuens nukleotida L1 sebesar 71% hingga 89% dikelompokkan dalam satu spesies, sedangkan yang menunjukkan kesamaan lebih dari 90% dikategorikan sebagai genotipe yang berbeda (Galati *et al.*, 2024). HPV18, 39, 45, 59, 68, 70 membentuk setidaknya dua kluster yang terpisah dalam analisis filogenetik (Chen *et al.*, 2013), mengindikasikan bahwa HPV 39 memiliki karakteristik L1 yang berbeda dari HPV16 dan HPV18. Variabilitas ini menunjukkan bahwa vaksin yang dikembangkan untuk HPV 39 kemungkinan akan spesifik untuk tipe ini dan tidak memberikan cross-protection optimal terhadap HPV16/18 (He *et al.*, 2021; Qian *et al.*, 2022). Analisis filogenetik diperlukan dengan menambahkan sekuens L1 HPV tipe lain, sehingga akan memperjelas posisi kluster HPV 39 dan mendukung argumen perlunya vaksin spesifik HPV 39, mengingat perbedaan struktural protein L1 yang signifikan antar tipe dapat mempengaruhi antigenisitas dan efektivitas vaksin lintas-tipe (Oumeslakht *et al.*, 2021).

Telah tersedia vaksin profilaksis berbasis *virus-like particles* (VLP) seperti Gardasil dan Cervarix yang dikembangkan dari kapsid protein L1 HPV dan menunjukkan tingkat imunogenisitas yang tinggi (Taupiqurrohman *et al.*, 2016). Saat ini, vaksin berbasis peptida menunjukkan hasil yang menjanjikan dalam mencegah dan mengobati kanker terkait HPV. Vaksin ini dapat menginduksi respons imun humoral dan seluler (Yazdani *et al.*, 2020). Vaksin peptida menawarkan beberapa keunggulan dibandingkan vaksin konvensional, seperti memiliki spesifisitas yang lebih tinggi terhadap patogen target, kemurnian yang lebih baik, efisiensi produksi, serta keamanan yang lebih tinggi karena tidak menggunakan patogen hidup maupun virus yang dilemahkan (Taupiqurrohman *et al.*, 2016). Namun, vaksin peptida memiliki kelemahan berupa imunogenisitas rendah dan mudah terdegradasi, sehingga memerlukan adjuvan atau sistem penghantar tambahan untuk meningkatkan efektivitasnya (Abd-Aziz & Poh, 2022). Meskipun vaksin peptida memiliki imunogenisitas yang lebih rendah dibandingkan VLP, pendekatan ini memungkinkan

pemilihan epitope yang imunogenik secara *in silico* dan dapat ditingkatkan dengan adjuvant (Prawiningrum *et al.*, 2022).

Diperlukan pendekatan baru dalam pengembangan vaksin yang tidak hanya bersifat profilaksis tetapi juga memiliki potensi terapeutik, yaitu vaksin yang mampu merangsang respon imun humoral untuk memicu produksi antibodi spesifik yang penting untuk mencegah infeksi awal serta menghalangi virus untuk masuk kedalam inangnya dan vaksin yang mampu mengaktifkan respons imun seluler terhadap sel yang telah terinfeksi atau mengalami transformasi ganas untuk menghancurkan sel yang sudah terinfeksi serta mengobati lesi pra-kanker/kanker serviks (Mony *et al.*, 2024). Salah satu pendekatan yang mendukung pengembangan vaksin dengan karakteristik tersebut adalah pendekatan imunoinformatika, yang memungkinkan identifikasi epitope spesifik untuk menstimulasi respons imun humoral dan seluler secara efektif (Mohsen *et al.*, 2017).

Imunoinformatika merupakan metode berbasis komputer yang memungkinkan identifikasi epitope potensial untuk merangsang respons imun adaptif (Ahammad & Lira, 2020). Pendekatan imunoinformatika dapat membantu dalam pengembangan vaksin HPV berbasis peptida, yang terdiri dari komponen antigenik yang mampu memicu respons imun. Metode ini memungkinkan identifikasi epitope terhadap sel B dan sel T dari protein HPV yang dapat memicu respons imun spesifik, dengan menargetkan protein akhir seperti L1 (Oumeslakht *et al.*, 2021; Pradini *et al.*, 2020). Selain itu, pendekatan imunoinformatika ini membantu mengurangi biaya dan waktu yang diperlukan dalam proses pengembangan vaksin, dengan validasi eksperimental lebih lanjut yang difokuskan pada kandidat yang paling menjanjikan seperti peptida yang dapat mengikat *Human Leukocyte Antigen* (HLA) (Abdelmageed *et al.*, 2020).

Mekanisme vaksin peptida dalam menginduksi respon imun adalah melalui interaksi dengan suatu protein transport yang bertugas membawa antigen spesifik internal atau eksternal menuju sel T, yang disebut *Human Leukocyte Antigen* (HLA) (Taupiqurrohman *et al.*, 2016). HLA adalah protein

yang mengkode protein kompleks histokompatibilitas utama yang penting untuk pengaturan sistem imun, Sistem HLA merupakan komponen penting dari *Major Histocompatibility Complex* (MHC), MHC berfungsi dalam mengikat fragmen peptida yang berasal dari patogen dan menampilkannya di permukaan sel untuk dikenali oleh sel T yang sesuai (Mutar Mahdi, 2019).

Penggabungan antara permasalahan dalam ilmu biologi dan ilmu komputer, memiliki daya tarik yang kuat dalam era perkembangan teknologi informasi yang semakin pesat pada masa kini. Penelitian terkait bioinformatics menghubungkan antara permasalahan dalam ilmu biologi yang diselesaikan secara komputerisasi (Yunita *et al.*, 2016). Alat-alat bioinformatika ini memprediksi mutasi protein virus dan memungkinkan pengembangan vaksin secara *in-silico* (Friend Tambunan & Parikesit, 2014). Dalam aplikasi *in silico*, imunoinformatika digunakan untuk menyaring dan mengevaluasi kandidat vaksin sebelum dilakukan uji laboratorium. Perangkat lunak seperti IEDB (*Immune Epitope Database*) digunakan untuk memprediksi epitope yang dapat mengikat HLA dengan afinitas tinggi, sehingga mampu menginduksi respons imun yang optimal (Firmansyah *et al.*, 2021a). Metode ini memungkinkan analisis interaksi molekuler secara mendalam, termasuk fleksibilitas struktural dan afinitas ikatan antigen terhadap reseptor imun, seperti HLA. Dengan pendekatan ini, penelitian vaksin dapat dilakukan dengan lebih cepat dan efisien dibandingkan metode konvensional, serta memungkinkan desain vaksin yang lebih spesifik terhadap strain tertentu, seperti HPV 39 (Shey *et al.*, 2019).

Vaksin peptida umumnya bersifat spesifik terhadap satu tipe HPV, sehingga tidak otomatis bisa diterapkan luas untuk semua tipe. Namun, dengan memilih epitope yang terkonservasi dan menggabungkan beberapa epitope dalam desain multi-epitope vaccine, vaksin peptida berpotensi memberikan perlindungan yang lebih luas terhadap berbagai tipe HPV. Beberapa studi sebelumnya telah berhasil mengidentifikasi epitope potensial dari kapsid protein L1 HPV tipe 16, 18, dan tipe lain, tetapi penelitian spesifik terhadap HPV 39 masih terbatas (Firdaus *et al.*, 2022; Karimah *et al.*, 2022; Mohamed *et al.*, 2016). Berdasarkan permasalahan tersebut, penelitian terkini telah

mengeksplorasi pendekatan imunoinformatika untuk merancang vaksin berbasis peptida terhadap HPV, dengan fokus pada protein kapsid L1. Para peneliti telah mengidentifikasi daerah yang terkonservasi dan potensi epitope sel B dan sel T dalam protein L1 berbagai jenis HPV, termasuk HPV 39 (Mohamed *et al.*, 2016; Yazdani *et al.*, 2020).

Berdasarkan data prevalensi HPV 39 yang signifikan di Indonesia, ketidaktersediaan vaksin komersial yang mencakup tipe ini (Debi Novita Siregar, 2021), serta perbedaan molekuler protein L1 yang menyebabkan tidak efektifnya *cross-protection* dari vaksin yang ada, maka pengembangan vaksin spesifik HPV 39 menjadi sangat relevan dan diperlukan (Williamson, 2023). Dengan metode imunoinformatika, diharapkan dapat diperoleh kandidat vaksin berbasis peptida L1 yang efektif dalam menginduksi respons imun terhadap HPV 39, sehingga dapat berkontribusi dalam pengembangan strategi pencegahan dan terapi kanker serviks yang lebih komprehensif di Indonesia dan masa depan.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, penelitian ini berupaya menjawab beberapa pertanyaan utama berikut:

1. Bagaimana variasi genetik dan hubungan filogenetik Human Papillomavirus (HPV) Tipe 39 berdasarkan sekuens protein L1 dari isolat Indonesia (BRIN39) dibandingkan dengan data isolat dari NCBI?
2. Bagaimana karakteristik dan hasil pemodelan struktur protein L1 HPV 39 isolat Indonesia (BRIN39) yang berpotensi digunakan dalam desain vaksin?
3. Epitope potensial apa saja yang dapat diperoleh melalui analisis prediksi epitope sel B dan sel T, sifat fisikokimia (antigenisitas, alergenisitas, dan toksisitas), cakupan populasi, serta konservasi epitope dari protein L1 BRIN39?
4. Bagaimana hasil analisis interaksi epitope potensial terpilih dari protein L1 BRIN39 dengan molekul HLA secara *in silico*, dan apakah epitope tersebut layak dipertimbangkan dalam pengembangan vaksin peptida HPV 39?

C. Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah diatas, penelitian ini bertujuan untuk:

1. Menganalisis variasi genetik dan hubungan filogenetik Human Papillomavirus (HPV) Tipe 39 berdasarkan sekuens protein L1 dari isolat Indoneisia (BRIN39) dan data isolat dari NCBI.
2. Menganalisis karakteristik dan pemodelan struktur protein L1 HPV 39 isolat Indonesia (BRIN39) yang dapat digunakan dalam desain vaksin
3. Mendapatkan epitop potensial terpilih dengan analisis prediksi epitop terhadap sel B & sel T, analisis fisiko kimia (antigenisitas, alergenisitas, dan toksisitas), cakupan populasi serta prediksi konservasi epitope dari hasil pemodelan struktur protein L1BRIN39
4. Menganalisis interaksi epitope potensial terpilih dari protein L1 BRIN39 dengan HLA secara in silico sehingga layak dipertimbangkan sebagai dasar pengembangan vaksin berbasis peptida L1 HPV 39.

D. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat sebagai berikut:

1. Memberikan informasi mengenai variasi genetik dan hubungan filogenetik HPV tipe 39 isolat Indonesia (BRIN39) dibandingkan dengan isolat dari NCBI.
2. Menyediakan data karakteristik serta model struktur protein L1 HPV 39 isolat Indonesia (BRIN39) yang dapat digunakan sebagai dasar dalam desain vaksin.
3. Menghasilkan kandidat epitope potensial yang telah melalui analisis prediksi epitope sel B & sel T, sifat fisikokimia, cakupan populasi, serta konservasi epitope.
4. Memberikan informasi hasil analisis interaksi epitope potensial dengan molekul HLA secara in silico sehingga dapat dipertimbangkan sebagai dasar pengembangan vaksin peptida L1 HPV 39.

BAB V

PENUTUP

A. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian "Desain Vaksin Human Papillomavirus (HPV) Tipe 39 Berbasis Peptida L1 Dengan Metode Immunoinformatika", dapat disimpulkan hal-hal sebagai berikut:

1. Isolat HPV 39 Indonesia (BRIN 39) menunjukkan tingkat konservasi yang tinggi (tidak ada mutasi) terhadap HPV 39 Referensi (AAA47056.1_Jerman). Hasil analisis filogenetik isolat HPV 39 Indonesia (BRIN39) membentuk sub-klad tersendiri namun tetap berada dalam satu kelompok besar bersama terhadap isolat HPV 39 dari berbagai negara dan, membentuk klaster terpisah terhadap isolat HPV tipe lain dari Indonesia.
2. Hasil analisis karakteristik struktur protein L1 BRIN39 berhasil mendapatkan model dengan L1-HPV18 (PDB ID: 2R5I) sebagai template yang memiliki sequence identity 77,23%. Validasi model menunjukkan kualitas yang baik, dengan QMEAN Z-score -2,93, MolProbity Score 1,37, dan 92,40% residu berada pada favored region dalam Ramachandran plot. Structural alignment antara L1-BRIN39 dan L1-HPV18 menghasilkan nilai RMSD sebesar 0,252 Å dan identitas sekuens sebesar 78,15% terhadap 421 residu yang ter-align dengan baik, nilai tersebut menjelaskan kesamaan konformasi spasial yang tinggi dan stabilitas model untuk analisis lebih lanjut.
3. Analisis hasil prediksi epitop terhadap sel B, sel T, analisis fisiko kimia (antigenisitas, alergenitas, dan toksisitas), cakupan populasi serta prediksi konservasi epitope diperoleh 10 epitop potensial terpilih dengan cakupan populasi yang luas (lebih dari 90% secara global)
4. Analisis hasil interaksi 10 epitope potensial terpilih menunjukkan kemampuan berikatan secara stabil dengan molekul HLA kelas I (HLA-A11:01) maupun kelas II (HLA-DRB115:01) sehingga layak

dipertimbangkan sebagai dasar pengembangan vaksin berbasis peptida L1 HPV 39 yang aman, imunogenik, dan efektif .

Secara keseluruhan, penelitian ini berhasil merancang kandidat vaksin berbasis peptida L1-BRIN39 yang imunogenik, aman, dan spesifik terhadap HPV tipe 39, dengan cakupan populasi yang luas dan tingkat konservasi epitope yang tinggi.

B. Saran

Penelitian selanjutnya, disarankan untuk melakukan validasi eksperimental secara *in vitro* dan *in vivo* terhadap kandidat epitope yang telah diprediksi, guna mengkonfirmasi antigenisitas, imunogenisitas, dan keamanannya. Hal ini mencakup pengujian ikatan peptida-HLA, stimulasi sel T, produksi antibodi, serta evaluasi respons imun protektif pada model hewan. Secara khusus, perlu dilakukan analisis dan desain multi-epitope yang lebih mendalam, termasuk pemilihan kombinasi epitope terbaik dari hasil prediksi MHC I dan MHC II, serta perancangan *linker* yang optimal untuk memastikan stabilitas dan imunogenisitas konstruksi multi-epitope untuk melanjutkan penelitian ini. Selain itu, perlu dieksplorasi penggunaan *adjuvant* atau sistem penghantar yang berbeda, seperti nanopartikel atau *virus-like particles* (VLPs), untuk meningkatkan imunogenisitas epitope peptida. Penting pula untuk melakukan modifikasi struktural pada epitope yang teridentifikasi sebagai alergen agar sifat alergenitiknya hilang tanpa mengurangi imunogenisitas nya. Apabila hasil validasi pra-klinis menunjukkan potensi yang menjanjikan, penelitian dapat dilanjutkan ke tahap uji klinis untuk mengevaluasi keamanan dan efikasi vaksin pada manusia.

DAFTAR PUSTAKA

- Abd-Aziz, N., & Poh, C. L. (2022). Development of Peptide-Based Vaccines for Cancer. In *Journal of Oncology* (Vol. 2022). Hindawi Limited. <https://doi.org/10.1155/2022/9749363>
- Abdelmageed, M. I., Abdelmoneim, A. H., Mustafa, M. I., Elfadol, N. M., Murshed, N. S., Shantier, S. W., & Makhawi, A. M. (2020). Design of a Multiepitope-Based Peptide Vaccine against the e Protein of Human COVID-19: An Immunoinformatics Approach. *BioMed Research International*, 2020, 1. <https://doi.org/10.1155/2020/2683286>
- Ahammad, I., & Lira, S. S. (2020). Designing a novel mRNA vaccine against SARS-CoV-2: An immunoinformatics approach. *International Journal of Biological Macromolecules*, 162, 820–837. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.06.213>
- Akdel, M., Durairaj, J., de Ridder, D., & van Dijk, A. D. J. (2020). Caretta – A multiple protein structure alignment and feature extraction suite. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 18, 981–992. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2020.03.011>
- Alam, N., Budiarsa, I. M., & Tureni, D. (2020). Prediksi Struktur Tiga Dimensi Protein β -NGF (Nerve Growth Factor) Burung Merpati (*Columba livia*). *JURNAL ILMIAH SAINS*, 20(2), 106. <https://doi.org/10.35799/jis.20.2.2020.28857>
- Bahrami, A. A., Payandeh, Z., Khalili, S., Zakeri, A., & Bandehpour, M. (2019a). Immunoinformatics: In Silico Approaches and Computational Design of a Multi-epitope, Immunogenic Protein. In *International Reviews of Immunology* (Vol. 38, Issue 6, pp. 307–322). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/08830185.2019.1657426>
- Bahrami, A. A., Payandeh, Z., Khalili, S., Zakeri, A., & Bandehpour, M. (2019b). Immunoinformatics: In Silico Approaches and Computational Design of a Multi-epitope, Immunogenic Protein. *International Reviews of Immunology*, 38(6), 307–322. <https://doi.org/10.1080/08830185.2019.1657426>
- Binkley, D., Watt, J., & Bajpai, A. (2017). Human Papilloma Virus: Combatting Cancer with Vaccination. *ISCIENTIST*, 2(1), 52–55. <https://journals.mcmaster.ca/iScientist/article/view/1455>
- Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Soerjomataram, I., & Jemal, A. (2024). Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A*

Cancer Journal for Clinicians, 74(3), 229–263.
<https://doi.org/10.3322/caac.21834>

- Chan, C. K., Aimagambetova, G., Ukybassova, T., Kongrtay, K., & Azizan, A. (2019). Human Papillomavirus Infection and Cervical Cancer: Epidemiology, Screening, and Vaccination - Review of Current Perspectives. In *Journal of Oncology* (Vol. 2019). Hindawi Limited.
<https://doi.org/10.1155/2019/3257939>
- Chen, Z., Ruan, P., Wang, L., Nie, X., Ma, X., & Tan, Y. (2021). T and B cell Epitope analysis of SARS-CoV-2 S protein based on immunoinformatics and experimental research. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 25(2), 1274–1289. <https://doi.org/10.1111/jcmm.16200>
- Chen, Z., Schiffman, M., Herrero, R., DeSalle, R., Anastos, K., Segondy, M., Sahasrabudhe, V. V., Gravitt, P. E., Hsing, A. W., & Burk, R. D. (2013). Evolution and Taxonomic Classification of Alphapapillomavirus 7 Complete Genomes: HPV18, HPV39, HPV45, HPV59, HPV68 and HPV70. *PLoS ONE*, 8(8). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0072565>
- Cheng, J., Xu, L., Liu, B., Wang, B., Long, X., Li, Z., Wu, R., & Chen, R. (2020). Research Progress of HPV L1 Capsid Protein in Prediction of Cervical Lesions. *BIO-BYWORD*, 4(6), 44–48.
- Crooke, S. N., Ovsyannikova, I. G., Kennedy, R. B., & Poland, G. A. (2020). Immunoinformatic identification of B cell and T cell epitopes in the SARS-CoV-2 proteome. *Scientific Reports*, 10(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-70864-8>
- De Groot, A. S., Moise, L., Terry, F., Gutierrez, A. H., Hindocha, P., Richard, G., Hoft, D. F., Ross, T. M., Noe, A. R., Takahashi, Y., Kotraiah, V., Silk, S. E., Nielsen, C. M., Minassian, A. M., Ashfield, R., Ardito, M., Draper, S. J., & Martin, W. D. (2020). Better epitope discovery, precision immune engineering, and accelerated vaccine design using Immunoinformatics tools. *Frontiers in Immunology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00442>
- Debi Novita Siregar, P. (2021). *MONOGRAF VAKSIN HPV PENCEGAH KANKER SERVIKS SEDINI MUNGKIN* (SST., S. Kep., Ns. Tiarnida Nababan & SST., M. K. M. Kep Debora Paninsari, Eds.). UNPRI PRESS.
- Doorbar, J., Egawa, N., Griffin, H., Kranjec, C., & Murakami, I. (2015). Human papillomavirus molecular biology and disease association. *Reviews in Medical Virology*, 25, 2–23. <https://doi.org/10.1002/rmv.1822>
- Dorostkar, R., Sadegh Hashemzadeh, M., Tat, M., Raza Shafaati, M., Najar Asl, M., & Zahiri Yeganeh, S. (2015). Molecular Recognition of Human Papilloma Virus (HPV) Using Proprietary PCR Method Based on L 1 Gene and the

- Evaluation of its Frequency in Tissue Samples from Patients with Cervical Cancer. *Arak Medical University Journal (AMUJ) Original Article*, 18(96), 28–36.
- Evriarti, P. R., & Yasmon, A. (2019). Patogenesis Human Papillomavirus (HPV) pada Kanker Serviks. *Jurnal Biotek Medisiana Indonesia*, 8(1), 23–32.
- Firdaus, M. E. R., Mustopa, A. Z., Triratna, L., Syahputra, G., & Nurfatwa, M. (2022). Dissection of Capsid Protein HPV 52 to Rationalize Vaccine Designs Using Computational Approaches Immunoinformatics and Molecular Docking. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 23(7), 2243–2253. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2022.23.7.2243>
- Firmansyah, M. A., Susilo, A., Haryanti, S. D., & Herowati, R. (2021a). Desain Vaksin Berbasis Epitop dengan Pendekatan Bioinformatika untuk Menekan Glikoprotein Spike SARS-CoV-2. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 18(2), 82–96. <https://doi.org/10.31001/jfi.v18i2.1351>
- Firmansyah, M. A., Susilo, A., Haryanti, S. D., & Herowati, R. (2021b). Desain Vaksin Berbasis Epitop dengan Pendekatan Bioinformatika untuk Menekan Glikoprotein Spike SARS-CoV-2. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 18(2), 82–96. <https://doi.org/10.31001/jfi.v18i2.1351>
- Fleri, W., Paul, S., Dhanda, S. K., Mahajan, S., Xu, X., Peters, B., & Sette, A. (2017). The immune epitope database and analysis resource in epitope discovery and synthetic vaccine design. In *Frontiers in Immunology* (Vol. 8, Issue MAR). Frontiers Research Foundation. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00278>
- Friend Tambunan, U. S., & Parikesit, A. A. (2014). Cracking the genetic code of human virus by using open source bioinformatics tools. *Malaysian Journal of Fundamental and Applied Sciences*, 6(1), 42–50. <https://doi.org/10.11113/mjfas.v6n1.175>
- Galati, L., Di Bonito, P., Marinaro, M., Chiantore, M. V., & Gheit, T. (2024). HPV16 Phylogenetic Variants in Anogenital and Head and Neck Cancers: State of the Art and Perspectives. In *Viruses* (Vol. 16, Issue 6). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/v16060904>
- Hamley, I. W. (2022). Peptides for Vaccine Development. In *ACS Applied Bio Materials* (Vol. 5, Issue 3, pp. 905–944). American Chemical Society. <https://doi.org/10.1021/acsabm.1c01238>
- Hareża, D. A., Wilczyński, J. R., & Paradowska, E. (2022). Human Papillomaviruses as Infectious Agents in Gynecological Cancers—Oncogenic

- Properties of Viral Proteins. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 23, Issue 3). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijms23031818>
- He, J., Li, T., Wang, Y., Song, Z., Li, Q., Liu, Y., Cui, Y., Ma, S., Deng, J., Wei, X., & Ding, X. (2021). Genetic variability of human papillomavirus type 39 based on E6, E7 and L1 genes in Southwest China. *Virology Journal*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s12985-021-01528-w>
- Hossain, M. S., Hossan, M. I., Mizan, S., Moin, A. T., Yasmin, F., Akash, A. S., Powshi, S. N., Hasan, A. K. R., & Chowdhury, A. S. (2021). Immunoinformatics approach to designing a multi-epitope vaccine against Saint Louis Encephalitis Virus. *Informatics in Medicine Unlocked*, 22. <https://doi.org/10.1016/j.imu.2020.100500>
- Islam, R., Sakib, M. S., & Zaman, A. (2012). A computational assay to design an epitope-based peptide vaccine against chikungunya virus. *Future Virology*, 7(10), 1029–1042. <https://doi.org/10.2217/fvl.12.95>
- Jespersen, M. C., Peters, B., Nielsen, M., & Marcatili, P. (2017). BepiPred-2.0: Improving sequence-based B-cell epitope prediction using conformational epitopes. *Nucleic Acids Research*, 45(W1), W24–W29. <https://doi.org/10.1093/nar/gkx346>
- Karimah, N., Sulfianti, A., & Nurhasanah, A. (2022). A bioinformatic approach towards designing a human papillomavirus vaccine based on L1 capsid protein sequence of HPV45. *Indian Journal of Biochemistry and Biophysics*, 59(9), 927–935. <https://doi.org/10.56042/ijbb.v59i9.62010>
- Ko, J., Park, H., Heo, L., & Seok, C. (2012). GalaxyWEB server for protein structure prediction and refinement. *Nucleic Acids Research*, 40(W1). <https://doi.org/10.1093/nar/gks493>
- Kogay, R., & Schönbach, C. (2018). Epitope predictions. *Encyclopedia of Bioinformatics and Computational Biology: ABC of Bioinformatics*, 1–3, 952–971. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809633-8.20248-3>
- Komari, N., Hadi, S., & Suhartono, E. (2020). Pemodelan Protein dengan Homology Modeling menggunakan SWISS-MODEL. *Jurnal Jejaring Matematika Dan Sains*, 2(2), 65–70. <https://doi.org/10.36873/jjms.2020.v2.i2.408>
- Kumar, A., Sahu, U., Kumari, P., Dixit, A., & Khare, P. (2022). Designing of multi-epitope chimeric vaccine using immunoinformatic platform by targeting oncogenic strain HPV 16 and 18 against cervical cancer. *Scientific Reports*, 12(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-13442-4>

- Lipinwati. (2014). Diagnosis Molekuler Human Papilloma Virus (HPV) Penyebab Kanker Serviks Lipinwatis. *JMJ*, 2(1), 78–86.
- Løvestad, A. H., Repesa, A., Costanzi, J. M., Lagström, S., Christiansen, I. K., Rounge, T. B., & Ambur, O. H. (2022). Differences in integration frequencies and APOBEC3 profiles of five high-risk HPV types adheres to phylogeny. *Tumour Virus Research*, 14. <https://doi.org/10.1016/j.tvr.2022.200247>
- Malonis, R. J., Lai, J. R., & Vergnolle, O. (2020). Peptide-Based Vaccines: Current Progress and Future Challenges. In *Chemical Reviews* (Vol. 120, Issue 6, pp. 3210–3229). American Chemical Society. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.9b00472>
- Melief, C. J. M. (2018). Peptide-Based Therapeutic Cancer Vaccines. In *Oncoimmunology* (pp. 249–261). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-62431-0_14
- Mohamed, S. S., Osman, M. M., Mahmoud Sami, S., Abdalla Elgailany, H., Khalid Bushara, M., Abdelrahman Hassan, H., Faisal Mustafa, G., Idris Ali, A., Abd Elhamid Fadl Alla, A., Abusufian Elkabashi, A., & Ahmed Salih, M. (2016). Immunoinformatics Approach for Designing Epitope-Based Peptides Vaccine of L1 Major Capsid Protein against HPV Type 16. *J. of Multidisciplinary and Current Research*, 4, 879–896. <http://ijmcr.com>
- Mohsen, M. O., Zha, L., Cabral-Miranda, G., & Bachmann, M. F. (2017). Major findings and recent advances in virus-like particle (VLP)-based vaccines. In *Seminars in Immunology* (Vol. 34, pp. 123–132). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2017.08.014>
- Mony, S. R., Yusuf, M., Subroto, T., Widayat, W., & Syani, M. (2024). Prediksi Epitop Sel T Sitotoksik dari Protein Selubung Virus Dengue melalui Pendekatan Immunoinformatika sebagai Kandidat Vaksin Dengue Berbasis Peptida. *Chimica et Natura Acta*, 12(1), 10–18. <https://doi.org/10.24198/cna.v12.n1.45400>
- Mortazavi, B., Molaei, A., & Fard, N. A. (2024). Multi-epitope vaccines, from design to expression; an in silico approach. In *Human Immunology* (Vol. 85, Issue 3). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2024.110804>
- Muhammad Ilyas, apt Y., Johan Sukweenadhi, Mi., Mariana Kustiawan, P., Nuswantoro, A., Agus Wibowo S, Mi. R., Si, S., Yulianingsih Anwar, A., Evy Yulianti, Mk., & Djohan, H. (2023). *IMUNOLOGI DASAR PENERBIT CV.EUREKA MEDIA AKSARA*.
- Mustika Rani, W., Dea Puspita, R., Sefina, N., Sa, N., & Achyar, A. (2024). Analisis Variasi Genetik Gen L1 HPV-52 Menggunakan RFLP secara in

- Silico. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Education (e-Journal)*, 4(1), 2775–3670. <https://doi.org/10.37311/ijpe.v4i1.24496>
- Mutar Mahdi, B. (2019). Introductory Chapter: Concept of Human Leukocyte Antigen (HLA). In *Human Leukocyte Antigen (HLA)*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.83727>
- Novalia, V. (2023). Kanker Serviks. *GALENICAL: Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan Mahasiswa Malikussaleh*, 2(1), 45–56.
- Oumeslakht, L., Ababou, M., Badaoui, B., & Qmichou, Z. (2021). Worldwide genetic variations in high-risk human papillomaviruses capsid L1 gene and their impact on vaccine efficiency. *Gene*, 782, 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2021.145533>
- Ozbun, M. A., & Campos, S. K. (2021). The long and winding road: human papillomavirus entry and subcellular trafficking. *Current Opinion in Virology*, 50, 76–86. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2021.07.010>
- Ozvoldik, K., Stockner, T., & Krieger, E. (2023). YASARA Model-Interactive Molecular Modeling from Two Dimensions to Virtual Realities. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 63(20), 6177–6182. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.3c01136>
- Parvizpour, S., Pourseif, M. M., Razmara, J., Rafi, M. A., & Omid, Y. (2020). Epitope-based vaccine design: a comprehensive overview of bioinformatics approaches. In *Drug Discovery Today* (Vol. 25, Issue 6, pp. 1034–1042). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.03.006>
- Petca, A., Borislavski, A., Zvanca, M., Petca, R.-C., Sandru, F., & Dumitrascu, M. (2020). Non-sexual HPV transmission and role of vaccination for a better future (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*, 20(6), 1–1. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.9316>
- Ponomarenko, J., Bui, H. H., Li, W., Fusseder, N., Bourne, P. E., Sette, A., & Peters, B. (2008). ElliPro: A new structure-based tool for the prediction of antibody epitopes. *BMC Bioinformatics*, 9. <https://doi.org/10.1186/1471-2105-9-514>
- Pradini, G. W., Sahiratmadja, E., Suhandono, S., Sudigdoadi, S., Yusuf, M., Firdaus, A. R. R., & Susanto, H. (2020). Phylogeny and in silico structure analysis of major capsid protein (L1) human papillomavirus 45 from Indonesian isolates. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 21(9), 2517–2523. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2020.21.9.2517>
- Pradita, A., Sahiratmadja, E., Suhandono, S., & Susanto, H. (2015). Sekuens Gen Protein Kapsid Mayor L1 Human Papilomavirus 16 dari Isolat Klinik Asal Bandung. *MKB*, 46(3). www.ncbi.nlm.nih.gov.

- Prawiningrum, A. F., Paramita, R. I., & Panigoro, S. S. (2022). Immunoinformatics Approach for Epitope-Based Vaccine Design: Key Steps for Breast Cancer Vaccine. *Diagnostics*, 12(12). <https://doi.org/10.3390/diagnostics12122981>
- Probojati, R. T., Utami, S. L., Turista, D. D. R., Wiguna, A., Wijayanti, A., Rachmawati, Y., Farrah Dibha, A., Affan Ali Murtadlo, A., Hasan, T., Listiyani, P., Aldino Hafidzhah, M., Mohammad Hikam, A., Badrut Tamam, M., Maulani Wijaya, R., Wahyuningsih, S., & Emdad Ullah, M. (2022). B-cell Epitope Mapping of Capsid L1 from Human Papillomavirus to Development Cervical Cancer Vaccine Through In Silico Study. *SAINSTEK: International Journal on Applied Science, Advance Technology and Informatics*, 62–67. <https://doi.org/10.1039/sainstek/vol1>
- Qian, C., Yang, Y., Xu, Q., Wang, Z., Chen, J., Chi, X., Yu, M., Gao, F., Xu, Y., Lu, Y., Sun, H., Shen, J., Wang, D., Zhou, L., Li, T., Wang, Y., Zheng, Q., Yu, H., Zhang, J., ... Li, S. (2022). Characterization of an Escherichia coli-derived triple-type chimeric vaccine against human papillomavirus types 39, 68 and 70. *Npj Vaccines*, 7(1), 1–13. <https://doi.org/10.1038/s41541-022-00557-y>
- Raju, S., Sahoo, D., & Bhari, V. K. (2021). In-silico design of multi-epitope vaccine against Nipah virus using immunoinformatics approach. *Journal of Pure and Applied Microbiology*, 15(1), 212–231. <https://doi.org/10.22207/JPAM.15.1.16>
- Rosales, M. E. T., Tejeda, M. G. S., Tejeda, J. F. S., & Ruiz, J. F. S. (2023). Phylogenetic Analysis by Molecular Sequence of Various Human Interleukins. *Journal of Pharmaceutical Research International*, 35(21), 28–35. <https://doi.org/10.9734/jpri/2023/v35i217409>
- Rosilawati, M., Bela, B., Indarti, J., Aplikasi Teknologi Isotop dan Radiasi, P., Tenaga Nuklir Nasional, B., Mikrobiologi, B., & Obstetri dan Ginekologi, D. (2017). Deteksi human papilloma virus (HPV) tipe 16 dan tipe 18 dengan teknik polymerase chain reaction (PCR) dan hibridisasi dot blot dengan pelacak DNA berlabel biotin. *Maj Obstet Ginekol Indonesia*, 31, 218–225.
- Saadi, M., Karkhah, A., & Nouri, H. R. (2017). Development of a multi-epitope peptide vaccine inducing robust T cell responses against brucellosis using immunoinformatics based approaches. *Infection, Genetics and Evolution*, 51, 227–234. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2017.04.009>
- Sadegh-Nasseri, S. (2016). A step-by-step overview of the dynamic process of epitope selection by major histocompatibility complex class II for presentation to helper T cells. *F1000Research*, 5, 1–13. <https://doi.org/10.12688/F1000RESEARCH.7664.1>

- Sanami, S., Rafieian-Kopaei, M., Dehkordi, K. A., Pazoki-Toroudi, H., Azadegan-Dehkordi, F., Mobini, G. R., Alizadeh, M., Nezhad, M. S., Ghasemi-Dehnoo, M., & Bagheri, N. (2022). In silico design of a multi-epitope vaccine against HPV16/18. *BMC Bioinformatics*, 23(1). <https://doi.org/10.1186/s12859-022-04784-x>
- Sanchez-Trincado, J. L., Gomez-Perosanz, M., & Reche, P. A. (2017). Fundamentals and Methods for T- and B-Cell Epitope Prediction. *Journal of Immunology Research*, 2017, 1. <https://doi.org/10.1155/2017/2680160>
- Santoso, R., Anggriani, A., & Suryaman, A. (2020). PENYIMPANAN & DISTRIBUSI SEDIAAN VAKSIN DI DINAS KESEHATAN KABUPATEN GARUT. *IKRA-ITH Humaniora*, 2, 66–72.
- Sari, N. F. A. T., Nabela, M., & Falah, M. (2023). Utilizing the K-Means Algorithm for Breast Cancer Diagnosis: A Promising Approach for Improved Early Detection. *MATICS: Journal of Computer Science and Information Technology*, 15(2), 72–78.
- Saudale, F. Z. (2020). Pemodelan Homologi Komparatif Struktur 3D Protein Dalam Desain dan Pengembangan Obat. *Al-Kimia*, 8(1), 93–103. <https://doi.org/10.24252/al-kimiav8i1.9463>
- Sausen, D. G., Shechter, O., Gallo, E. S., Dahari, H., & Borenstein, R. (2023). Herpes Simplex Virus, Human Papillomavirus, and Cervical Cancer: Overview, Relationship, and Treatment Implications. In *Cancers* (Vol. 15, Issue 14). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/cancers15143692>
- Savira, M. (2017). Biologi Molekuler Human Papilloma Virus. *JIK*, 11, 1.
- Savira, M., Putra, A. E., S, D., Mutia, L., Ovinita, S., Yusrawati, & Lipoeto, N. I. (2020). L1 Gene Molecular Variation of Human Papilloma Virus Type 16 from Cervical Cancer Patient. *Research Square*, 1–8. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-32572/v1>
- Sayers, E. W., Beck, J., Bolton, E. E., Brister, J. R., Chan, J., Comeau, D. C., Connor, R., DiCuccio, M., Farrell, C. M., Feldgarden, M., Fine, A. M., Funk, K., Hatcher, E., Hoepfner, M., Kane, M., Kannan, S., Katz, K. S., Kelly, C., Klimke, W., ... Sherry, S. T. (2024). Database resources of the National Center for Biotechnology Information. *Nucleic Acids Research*, 52(D1), D33–D43. <https://doi.org/10.1093/nar/gkad1044>
- Scarth, J. A., Patterson, M. R., Morgan, E. L., & Macdonald, A. (2021). The human papillomavirus oncoproteins: A review of the host pathways targeted on the road to transformation. In *Journal of General Virology* (Vol. 102, Issue 3). Microbiology Society. <https://doi.org/10.1099/JGV.0.001540>

- Schwede, T., Kopp, J., Guex, N., & Peitsch, M. C. (2003). SWISS-MODEL: An automated protein homology-modeling server. *Nucleic Acids Research*, 31(13), 3381–3385. <https://doi.org/10.1093/nar/gkg520>
- Setiawati, D. (2014). Human Papilloma Virus Dan Kanker Serviks. *Al-Sihah : Public Health Science Journal*, VI, 450–459.
- Shawan, M. M. A. K., Sharma, A. R., Halder, S. K., Arian, T. Al, Shuvo, M. N., Sarker, S. R., & Hasan, M. A. (2023). Advances in Computational and Bioinformatics Tools and Databases for Designing and Developing a Multi-Epitope-Based Peptide Vaccine. In *International Journal of Peptide Research and Therapeutics* (Vol. 29, Issue 4). Springer Science and Business Media B.V. <https://doi.org/10.1007/s10989-023-10535-0>
- Shey, R. A., Ghogomu, S. M., Esoh, K. K., Nebangwa, N. D., Shintouo, C. M., Nongley, N. F., Asa, B. F., Ngale, F. N., Vanhamme, L., & Souopgui, J. (2019). In-silico design of a multi-epitope vaccine candidate against onchocerciasis and related filarial diseases. *Scientific Reports*, 9(1), 1–18. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-40833-x>
- Skwarczynski, M., Chandrudu, S., Rigau-Planella, B., Islam, M. T., Cheong, Y. S., Liu, G., Wang, X., Toth, I., & Hussein, W. M. (2020). Progress in the development of subunit vaccines against malaria. *Vaccines*, 8(3), 1–19. <https://doi.org/10.3390/vaccines8030373>
- Studer, G., Rempfer, C., Waterhouse, A. M., Gumienny, R., Haas, J., & Schwede, T. (2020). QMEANDisCo—distance constraints applied on model quality estimation. *Bioinformatics*, 36(6), 1765–1771. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btz828>
- Suprianto, Budiarsa, M., & Dhafir, F. (2020). 3D Structure of VP1 Structural Protein on Enterovirus A71 Using Swiss-Model. *BIOEDUSCIENCE: Jurnal Pendidikan Biologi Dan Sains*, 4(1), 37–47. <https://doi.org/10.29405/j.bes/4137-474353>
- Tambunan, U. S. F., Pratiwi Sipahutar, F. R., Parikesit, A. A., & Kerami, D. (2016). Vaccine design for H5N1 based on B- and T-cell epitope predictions. *Bioinformatics and Biology Insights*, 10, 27–35. <https://doi.org/10.4137/BBI.S38378>
- Tamura, K., Stecher, G., & Kumar, S. (2021). MEGA11: Molecular Evolutionary Genetics Analysis Version 11. *Molecular Biology and Evolution*, 38(7), 3022–3027. <https://doi.org/10.1093/molbev/msab120>
- Taupiqurrohman, O., Yusuf, M., Nuswantara, S., & Subroto, T. (2016a). Perancangan Vaksim Virus Papilloma Manusia Tipe-16 Berbasis Epitope

- dengan Berbantuan Imunoinformatika. *Jurnal Pendidikan Kimia*, 8(3), 178–182.
- Taupiqurrohman, O., Yusuf, M., Nuswantara, S., & Subroto, T. (2016b). Perancangan Vaksin Virus Papilloma Manusia Tipe-16 Berbasis Epitop dengan Berbantuan Imunoinformatika. *Jurnal Pendidikan Kimia*, 8(3), 178–182. <http://jurnal.unimed.ac.id/2012/index.php/jpk>
- Taupiqurrohman, O., Yusuf, M., Nuswantara, S., & Subroto, T. (2016c). Potensi Gen Oncoprotein Human Papillomavirus Tipe 16 Sebagai Kandidat Vaksin Kanker Serviks. *Majalah Kedokteran Bandung*, 48(2), 84–91. <https://doi.org/10.15395/mkb.v48n2.761>
- Tedjokusumo, L. I., Alvin Goenawan, Y., & Wahjudi, M. (2023). Desain vaksin In Silico berdasarkan Epitope Protein Mammalian Cell Entry Associated Membrane Rv1973 untuk Tuberculosis (TBC) paru-paru. *Indonesian Journal of Biotechnology and Biodiversity*, 7(1), 22–33. <https://www.>
- Vet, J. N. I., De Boer, M. A., Van Den Akker, B. E. W. M., Siregar, B., Lisnawati, Budiningsih, S., Tyasmorowati, D., Moestikaningsih, Cornain, S., Peters, A. A. W., & Fleuren, G. J. (2008). Prevalence of human papillomavirus in Indonesia: A population-based study in three regions. *British Journal of Cancer*, 99(1), 214–218. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604417>
- Villesen, P. (2007). FaBox: An online toolbox for FASTA sequences. *Molecular Ecology Notes*, 7(6), 965–968. <https://doi.org/10.1111/j.1471-8286.2007.01821.x>
- Vita, R., Overton, J. A., Greenbaum, J. A., Ponomarenko, J., Clark, J. D., Cantrell, J. R., Wheeler, D. K., Gabbard, J. L., Hix, D., Sette, A., & Peters, B. (2015). The immune epitope database (IEDB) 3.0. *Nucleic Acids Research*, 43(D1), D405–D412. <https://doi.org/10.1093/nar/gku938>
- Wahyu, Y., Murtiastutik, D., & Mustokoweni, S. (2017). Peranan Human Papillomavirus terhadap Bowenoid Papulosis (The Role of Human Papillomavirus in Bowenoid Papulosis). *Berkala Ilmu Kesehatan Kulit Dan Kelamin – Periodical of Dermatology and Venereology*, 29(3), 252–258.
- Wang, L., Wang, N., Zhang, W., Cheng, X., Yan, Z., Shao, G., Wang, X., Wang, R., & Fu, C. (2022). Therapeutic peptides: current applications and future directions. In *Signal Transduction and Targeted Therapy* (Vol. 7, Issue 1). Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00904-4>
- Williamson, A. L. (2023). Recent Developments in Human Papillomavirus (HPV) Vaccinology. *Viruses*, 15(7), 1–3. <https://doi.org/10.3390/v15071440>

- Wulandari, D., Rachmadi, L., & Sudiro, T. M. (2015). Phylogenetic analysis and predicted functional effect of protein mutations of E6 and E7 HPV16 strains isolated in Indonesia. *Medical Journal of Indonesia*, 24(4), 197–205. <https://doi.org/10.13181/mji.v24i4.1197>
- Yadav, R., Zhai, L., & Tumban, E. (2020). Virus-like particle-based L2 vaccines against HPVs: Where are we today? *Viruses*, 12(18), 1–7. <https://doi.org/10.3390/v12010018>
- Yazdani, Z., Rafiei, A., Valadan, R., Ashrafi, H., Pasandi, M. S., & Kardan, M. (2020). Designing a potent L1 protein-based HPV peptide vaccine: A bioinformatics approach. *Computational Biology and Chemistry*, 85. <https://doi.org/10.1016/j.compbiolchem.2020.107209>
- Yuan, S., Chan, H. C. S., & Hu, Z. (2017). Using PyMOL as a platform for computational drug design. In *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science* (Vol. 7, Issue 2). Blackwell Publishing Inc. <https://doi.org/10.1002/wcms.1298>
- Yunita, I., Tjandradiredja, K., & Hansun, S. (2016). Perkembangan Bioinformatics dalam Ruang Lingkup Ilmu Komputer. *ULTIMATICS*, VIII(1). <http://ural.wustl.edu/>
- Yurina, V., & Adianingsih, O. R. (2022a). Predicting epitopes for vaccine development using bioinformatics tools. In *Therapeutic Advances in Vaccines and Immunotherapy* (Vol. 10). SAGE Publications Ltd. <https://doi.org/10.1177/25151355221100218>
- Yurina, V., & Adianingsih, O. R. (2022b). Predicting epitopes for vaccine development using bioinformatics tools. *Therapeutic Advances in Vaccines and Immunotherapy*, 10, 1–12. <https://doi.org/10.1177/25151355221100218>
- Zhang, Y., Ni, Z., Wei, T., & Liu, Q. (2023). Persistent HPV infection after conization of cervical intraepithelial neoplasia—a systematic review and meta-analysis. *BMC Women's Health*, 23(1). <https://doi.org/10.1186/s12905-023-02360-w>
- Zitvogel, L., & Kroemer, G. (2018). *Oncoimmunology: A Practical Guide for Cancer Immunotherapy*. Springer International Publishing.