

DESAIN VAKSIN *CHIMERIC*
Human papillomavirus (HPV) 18/45/59
BERBASIS *VIRUS LIKE PARTICLE (VLP)*
DENGAN METODE IMUNOINFORMATIKA

SKRIPSI

VECHI PRATAMA
A 233 019



SEKOLAH TINGGI FARMASI INDONESIA
YAYASAN HAZANAH
BANDUNG
2024

DESAIN VAKSIN *CHIMERIC*
Human papillomavirus (HPV) 18/45/59
BERBASIS *VIRUS LIKE PARTICLE (VLP)*
DENGAN METODE IMUNOINFORMATIKA

SKRIPSI

Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi

VECHI PRATAMA
A 233 019



SEKOLAH TINGGI FARMASI INDONESIA
YAYASAN HAZANAH
BANDUNG
2024

DESAIN VAKSIN *CHIMERIC*
Human papillomavirus (HPV) 18/45/59
BERBASIS *VIRUS LIKE PARTICLE (VLP)*
DENGAN METODE IMUNOINFORMATIKA

VECHI PRATAMA
A 233 019

Agustus, 2024

Disetujui oleh:

Pembimbing



Umi Baroroh, S.Si, M.Biotek

Pembimbing



Himalaya Wana Kelana, M.Pd.

Kutipan atau saduran ini sebagian ataupun seluruh naskah, harus menyebut nama pengarang dan sumber aslinya, yaitu Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.

LEMBAR PERSEMBAHAN

Skripsi ini kupersembahkan untuk kedua orang tua dan keluargaku serta pendamping yang selalu berjuang tanpa mengenal lelah, menjadi saksi perjalanan hidup, memberikan motivasi yang membangun semangat, selalu menjadi sosok yang tiada henti mendoakan, memberi kasih sayang serta dukungan materi untuk setiap langkah yang ku tempuh dalam mewujudkan cita-cita.

ABSTRAK

Kanker serviks merupakan tumor ganas yang dapat menyebar (metastasis) ke organ-organ lain yang bisa menyebabkan kematian. Menurut *Global Burden of Cancer Study* (Globocan), 95% penyebab utama kanker serviks adalah *Human Papilloma Virus* (HPV). Sejauh ini vaksinasi merupakan salah satu cara mencegah infeksi HPV. Jenis vaksin *Virus Like Particle* (VLP) berbeda dengan jenis vaksin virus yang dilemahkan. Pada VLP tidak memiliki materi genetik sehingga tidak dapat menular dan bereplikasi, ini yang mendasari VLP aman dibandingkan dengan jenis vaksin yang menggunakan virus hidup dalam pengembangan produksi vaksin. Pada penelitian ini lebih difokuskan untuk mengevaluasi 4 model desain vaksin VLP *chimeric* HPV 18/45/59 yang sudah dilakukan modifikasi permukaan *loops BC, DE, EF, FG, HI* dengan metode imunoinformatika. Hasil penelitian menunjukkan bahwa desain vaksin model 3 memiliki evaluasi yang paling baik dan aman, meliputi antigenisitas (0,5284), sifat fisikokimia (berat molekul 51,16 kDa, titik isoelektrik (pI) 5,71, dan GRAVY 0,358), dan vaksin tidak menimbulkan reaksi alergi serta tidak bersifat toksik. Selain itu, kandidat vaksin model 3 menunjukkan imunogenisitas yang signifikan yaitu peningkatan antigen pada hari ke-5, dan mulai menurun pada hari ke-20 artinya tubuh merespon vaksin sebagai antigen ditandai dengan peningkatan Imunoglobulin M (IgM) dan Imunoglobulin G (IgG) yaitu sebesar $1,4 \times 10^6$ count/ml, serta populasi sel B yang menunjukkan peningkatan sel memori sebesar 2500 cells/mm^3 , yang memberikan perlindungan jangka panjang. Hasil ini menunjukkan bahwa model 3 memiliki potensi terbesar untuk digunakan sebagai vaksin yang efektif dan aman.

Kata Kunci : Kanker Serviks, *Human Papillomavirus* (HPV), *Virus Like Particle* (VLP), Imunoinformatika.

ABSTRACT

Cervical cancer is a malignant tumor that can metastasize to other organs and lead to death. According to the Global Burden of Cancer Study (Globocan), 95% of the primary cause of cervical cancer is the Human Papillomavirus (HPV). So far, vaccination is one of the methods to prevent HPV infection. Virus-Like Particle (VLP) vaccines differ from live attenuated virus vaccines in that VLPs do not contain genetic material, so they cannot infect or replicate. This makes VLPs safer compared to live virus vaccines used in vaccine production. This study focuses on evaluating 4 chimeric HPV 18/45/59 VLP vaccine design models that have undergone surface loop modifications (BC, DE, EF, FG, HI) using immunoinformatics methods. The results show that model 3 vaccine design has the best and safest evaluation, including antigenicity (0.5284), physicochemical properties (molecular weight 51.16 kDa, isoelectric point (pI) 5.71, and GRAVY 0.358), and the vaccine does not cause allergic reactions or exhibit toxicity. Additionally, model 3 vaccine candidates show significant immunogenicity, with antigen levels increasing on day 5 and starting to decrease on day 20, indicating that the body responds to the vaccine as an antigen, marked by increased Immunoglobulin M (IgM) and Immunoglobulin G (IgG) levels of 1.4×10^6 count/ml, and an increase in memory B cells to 2500 cells/mm³, providing long-term protection. These results indicate that model 3 has the greatest potential to be used as an effective and safe vaccine.

Keywords: *Cervical Cancer, Human Papillomavirus (HPV), Virus-Like Particle (VLP), Immunoinformatics.*

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim,

Puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT atas segala berkah rahmat dan ridho-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi yang berjudul “**Desain Vaksin *Chimeric Human papillomavirus (HPV) 18/45/59* Berbasis *Virus Like Particle (VLP)* Dengan Metode *Imunoinformatika*”.**

Penelitian dan penulisan skripsi ini dilakukan untuk memenuhi salah satu syarat untuk mendapatkan gelar sarjana pada Program Studi Sarjana Farmasi Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.

Penulis mengucapkan terima kasih kepada dosen pembimbing Umi Baroroh, S.Si., M.Biotek., dan Himalaya Wana K, M.Pd., atas bimbingan, nasihat, dukungan, serta pengorbanan yang diberikan. Pada kesempatan ini, tidak lupa penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Dr. apt. Adang Firmansyah, M.Si., selaku Ketua Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia,
2. Dr. apt. Diki Prayugo, M.Si., selaku Wakil Ketua I Bidang Akademik,
3. Dr. apt. Wiwin Winingsih, M.Si., selaku Ketua Program Studi Sarjana Farmasi,
4. Dr. Syarif Hamdani, M.Si., selaku Dosen Wali yang telah banyak memberikan bimbingan dan arahan kepada penulis,
5. Seluruh staf dosen, asisten laboratorium, staf administrasi, serta jajaran karyawan Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia, terima kasih atas ilmu, pengalaman dan bantuan yang telah diberikan selama perkuliahan,
6. Kepada teman-teman STFI angkatan RPL 2022 yang sama-sama berjuang menyelesaikan studi di Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.

Dalam penyusunan skripsi ini masih banyak kesalahan dan kekurangan karena pengetahuan yang masih terbatas. Oleh karena itu, dengan segala kerendahan hati diharapkan masukan berupa kritik dan saran yang bersifat membangun untuk perbaikan di masa yang akan datang. Penulis berharap semoga tugas akhir ini akan memberikan manfaat bagi penulis sendiri dan juga pihak lain yang berkepentingan.

Bandung, Agustus 2024

Penulis

DAFTAR ISI

LEMBAR PERSETUJUAN.....	i
KUTIPAN	ii
LEMBAR PERSEMBAHAN	iii
ABSTRAK	iv
<i>ABSTRACT</i>	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR TABEL.....	ix
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR LAMPIRAN	xi
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Identifikasi Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.4 Kegunaan Penelitian	5
1.5 Waktu Dan Tempat Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Kanker Serviks.....	6
2.2 <i>Human papillomavirus</i> (HPV).....	8
2.3 Vaksin Berbasis <i>Virus Like Particle</i> (VLP)	10
2.4 Immunoinformatika	12
2.5 Pemodelan Protein	14
BAB III TATA KERJA.....	17
3.1 Alat	17
3.2 Bahan	17
3.3 Metode Penelitian	17
3.3.1 Alur Penelitian	17
3.3.2 Prediksi Antigenisitas Sekuens Protein.....	19
3.3.3 Analisis Sifat Fisikokimia Desain Vaksin.....	19
3.3.4 Analisis Alergenisitas dan Toksisitas Desain Vaksin	19
3.3.5 Analisis Immunogenisitas Desain Vaksin.....	20
3.3.6 Analisis dan Validasi Struktur 3D.....	20
3.3.7 Prediksi Epitop Sel T dan Analisis Penambatan Molekuler antara Epitop dan Alel MHC-I.....	20
3.3.8 Prediksi Epitop Sel B	21
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	22
4.1 Hasil Prediksi Antigenisitas.....	22

4.2 Hasil Analisis Sifat Fisikokimia	23
4.3 Hasil Analisis Alergenisitas dan Toksisitas.....	24
4.4 Hasil Analisis Immunogenisitas	25
4.4.1 Hasil Prediksi Kadar Antigen	25
4.4.2 Hasil Prediksi Populasi Sel B	27
4.5 Hasil Analisis Dan Validasi Struktur 3D.....	29
4.5.1 Hasil Analisis Struktur 3D.....	29
4.5.2 Hasil Validasi Struktur	39
4.6 Hasil Prediksi dan Analisis Penambatan Molekuler antara Epitop dan MHC-I.....	41
4.7 Hasil Prediksi Epitop Sel B	51
BAB V SIMPULAN DAN ALUR PENELITIAN SELANJUTNYA.....	59
5.1 Simpulan.....	59
5.2 Alur Penelitian Selanjutnya	59
DAFTAR PUSTAKA	60
LAMPIRAN.....	64

DAFTAR TABEL

Tabel		Halaman
2.1	Klasifikasi Virus HPV.....	9
4.1	Hasil Prediksi Antigenisitas	22
4.2	Hasil Analisis Sifat Fisikokimia Desain Vaksin	23
4.3	Hasil Analisis Alergenisitas dan Toksisitas	24
4.4	Hasil Validasi Struktur 3D	39
4.5	Hasil Afinitas terhadap MHC-I.....	49
4.6	Hasil Prediksi Epitop Sel B pada Kontrol HPV 18.....	51
4.7	Hasil Prediksi Epitop Sel B pada Kontrol HPV 45.....	52
4.8	Hasil Prediksi Epitop Sel B pada Kontrol HPV 59.....	53
4.9	Hasil Prediksi Epitop Sel B pada Model 1	54
4.10	Hasil Prediksi Epitop Sel B pada Model 2	55
4.11	Hasil Prediksi Epitop Sel B pada Model 3	56
4.12	Hasil Prediksi Epitop Sel B pada Model 4.....	57

DAFTAR GAMBAR

Gambar		Halaman
1.1	Modifikasi Struktur <i>Loop</i> pada HPV 18/45/59.....	3
2.1	Representasi skema infeksi HPV dan perkembangan kanker serviks. ...	7
2.2	Struktur <i>Human Papillomavirus</i> (HPV)	8
2.3	Klasifikasi HPV Berdasarkan Tingkat Keganasan	10
2.4	Skema bertahap untuk membuat vaksin peptida multiepitop melalui pendekatan imunoinformatika	13
3.1	Alur Penelitian	18
4.1	Hasil Prediksi Kadar Antigen	25
4.2	Hasil Prediksi Populasi Sel B	27
4.3	Hasil Modeling Struktur HPV Model 1	30
4.4	Hasil Modeling Struktur HPV Model 2	31
4.5	Hasil Modeling Struktur HPV Model 3	32
4.6	Hasil Modeling Struktur HPV Model 4	33
4.7	Hasil Modeling Struktur HPV 45	34
4.8	Hasil Modeling Struktur HPV 18	35
4.9	Hasil Modeling Struktur HPV 59	36
4.10	Proses Pengikatan Peptida oleh MHC-I.....	41
4.11	Tempat Pengikatan Peptida oleh MHC-I.....	42
4.12	Interaksi antara Epitop HPV 18 dan Reseptor HLA A11*01	43
4.13	Interaksi antara Epitop HPV 45 dan Reseptor HLA A11*01	44
4.14	Interaksi antara Epitop HPV 59 dan Reseptor HLA A11*01	45
4.15	Interaksi antara Epitop Model 1 dan Reseptor HLA A11*01.....	46
4.16	Interaksi antara Epitop Model 2 dan Reseptor HLA A11*01.....	47
4.17	Interaksi antara Epitop Model 3 dan Reseptor HLA A11*01.....	48
4.18	Interaksi antara Epitop Model 4 dan Reseptor HLA A11*01.....	49
4.19	Pemetaan Epitop Sel B pada Struktur 3D HPV 18	51
4.20	Pemetaan Epitop Sel B pada Struktur 3D HPV 45	52
4.21	Pemetaan Epitop Sel B pada Struktur 3D HPV 59	53
4.22	Pemetaan Epitop Sel B pada Struktur 3D Model 1.....	54
4.23	Pemetaan Epitop Sel B pada Struktur 3D Model 2.....	55
4.24	Pemetaan Epitop Sel B pada Struktur 3D Model 3.....	56
4.25	Pemetaan Epitop Sel B pada Struktur 3D Model 4.....	57

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Database dan Alamat Web Server	64
2. Tabel Hasil Perancangan Struktur <i>Chimeric</i> HPV.....	64
3. Hasil Modifikasi 4 Model Sampel dan 3 kontrol Sekuens HPV yang terdapat pada PDB	65
4. Hasil Prediksi Antigenisitas.....	69
5. Analisis Sifat Fisikokimia Desain Vaksin	73
6. Analisis Alerginisitas dan Toksisitas.....	80
7. Analisis Struktur 3D Menggunakan SWISS-MODEL	91
8. Validasi Struktur Menggunakan SAVES v6.1	95
9. Hasil Prediksi Epitop MHC-I	102

DAFTAR PUSTAKA

- Al-Khayyat, M.S., Zaghlool, M., Al-Khayyat, S., Ghanem, A. and Al-Dabbagh, A. (2016) *In silico Prediction and Docking of Tertiary Structure of LuxI, an Inducer Synthase of Vibrio fischeri*, *Reports of Biochemistry & Molecular Biology*. Available at: www.RBMB.net.
- Antunes, D.A., Devaurs, D., Moll, M., Lizée, G. and Kavraki, L.E. (2018) ‘General Prediction of Peptide-MHC Binding Modes Using Incremental Docking: A Proof of Concept’, *Scientific Reports*, 8(1). Available at: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22173-4>.
- Benkert, P., Biasini, M. and Schwede, T. (2011) ‘Toward the estimation of the absolute quality of individual protein structure models’, *Bioinformatics*, 27(3), pp. 343–350. Available at: <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btq662>.
- Bertoni, M., Kiefer, F., Biasini, M., Bordoli, L. and Schwede, T. (2017) ‘Modeling protein quaternary structure of homo- and hetero-oligomers beyond binary interactions by homology’, *Scientific Reports*, 7(1). Available at: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-09654-8>.
- Biasini, M., Bienert, S., Waterhouse, A., Arnold, K., Studer, G., Schmidt, T., Kiefer, F., Cassarino, T.G., Bertoni, M., Bordoli, L. and Schwede, T. (2014) ‘SWISS-MODEL: Modelling protein tertiary and quaternary structure using evolutionary information’, *Nucleic Acids Research*, 42(W1). Available at: <https://doi.org/10.1093/nar/gku340>.
- Burmeister, C.A., Khan, S.F., Schäfer, G., Mbatani, N., Adams, T., Moodley, J. and Prince, S. (2022) ‘Cervical cancer therapies: Current challenges and future perspectives’, *Tumour Virus Research*. Elsevier B.V. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.tvr.2022.200238>.
- Cervix uteri* (2020). Available at: <https://gco.iarc.fr/today>.
- Criselda Martin, S., Gangguan Autoimun, J. and Gangguan, J. (no date) *Konferensi Dunia ke-2 tentang Vaksin dan Immunologi*.
- Dey, J., Mahapatra, S.R., Singh, P.K., Prabhuswamimath, S.C., Misra, N. and Suar, M. (2023a) ‘Designing of multi-epitope peptide vaccine against *Acinetobacter baumannii* through combined immunoinformatics and protein interaction-based approaches’, *Immunologic Research*, 71(4), pp. 639–662. Available at: <https://doi.org/10.1007/s12026-023-09374-4>.
- Dey, J., Mahapatra, S.R., Singh, P.K., Prabhuswamimath, S.C., Misra, N. and Suar, M. (2023b) ‘Designing of multi-epitope peptide vaccine against *Acinetobacter baumannii* through combined immunoinformatics and protein interaction-based approaches’, *Immunologic Research*, 71(4), pp. 639–662. Available at: <https://doi.org/10.1007/s12026-023-09374-4>.
- Dimitrov, I., Bangov, I., Flower, D.R. and Doytchinova, I. (2014) ‘AllerTOP v.2 - A server for in silico prediction of allergens’, *Journal of Molecular Modeling*, 20(6). Available at: <https://doi.org/10.1007/s00894-014-2278-5>.

- Van Doorslaer, K., Chen, Z., Bernard, H.U., Chan, P.K.S., Desalle, R., Dillner, J., Forslund, O., Haga, T., McBride, A.A., Villa, L.L. and Burk, R.D. (2018) 'ICTV virus taxonomy profile: Papillomaviridae', *Journal of General Virology*, 99(8), pp. 989–990. Available at: <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001105>.
- El-Manzalawy, Y., Dobbs, D. and Honavar, V.G. (2017) 'In silico prediction of linear B-cell epitopes on proteins', in *Methods in Molecular Biology*. Humana Press Inc., pp. 255–264. Available at: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6406-2_17.
- Evriarti, P.R. and Yasmon, A. (no date) *Patogenesis Human Papillomavirus (HPV) pada Kanker Serviks*.
- Flower, D.R., Doytchinova, I., Zaharieva, N. and Dimitrov, I. (2017) 'Immunogenicity Prediction by VaxiJen: A Ten Year Overview', *Journal of Proteomics & Bioinformatics*, 10(11). Available at: <https://doi.org/10.4172/jpb.1000454>.
- Gultekin, M., Ramirez, P.T., Broutet, N. and Hutubessy, R. (2020) 'World Health Organization call for action to eliminate cervical cancer globally', *International Journal of Gynecological Cancer*. BMJ Publishing Group, pp. 426–427. Available at: <https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-001285>.
- Gupta, S., Kapoor, P., Chaudhary, K., Gautam, A., Kumar, R. and Raghava, G.P.S. (2013) 'In Silico Approach for Predicting Toxicity of Peptides and Proteins', *PLoS ONE*, 8(9). Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0073957>.
- Hildesheim, A., Gonzalez, P., Kreimer, A.R., Wacholder, S., Schussler, J., Rodriguez, A.C., Porras, C., Schiffman, M., Sidawy, M., Schiller, J.T., Lowy, D.R., Herrero, R., Cortés, B., González, P., Jiménez, S.E., Rodríguez, A.C., Sherman, M., Pinto, L., Kemp, T., Quint, W., van Doorn, L.J., Palefsky, J.M., Darragh, T.M. and Stoler, M.H. (2016) 'Impact of human papillomavirus (HPV) 16 and 18 vaccination on prevalent infections and rates of cervical lesions after excisional treatment', *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 215(2), pp. 212.e1-212.e15. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.02.021>.
- Kastritis, P.L. and Bonvin, A.M.J.J. (2013) 'On the binding affinity of macromolecular interactions: Daring to ask why proteins interact', *Journal of the Royal Society Interface*. Royal Society. Available at: <https://doi.org/10.1098/rsif.2012.0835>.
- Komari, N., Hadi, S. and Suhartono, E. (2020a) 'Pemodelan Protein dengan Homology Modeling menggunakan SWISS-MODEL', *Jurnal Jejaring Matematika dan Sains*, 2(2), pp. 65–70. Available at: <https://doi.org/10.36873/jjms.2020.v2.i2.408>.
- Li, Z., Song, S., He, M., Wang, D., Shi, J., Liu, X., Li, Y., Chi, X., Wei, S., Yang, Y., Wang, Z., Li, J., Qian, H., Yu, H., Zheng, Q., Yan, X., Zhao, Q., Zhang, J., Gu, Y., Li, S. and Xia, N. (2018a) 'Rational design of a triple-type human papillomavirus vaccine by compromising viral-type specificity', *Nature Communications*, 9(1). Available at: <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07199-6>.

- Mashhadi Abolghasem Shirazi, M., Arashkia, A., Haghghat, S., Roohvand, F. and Sadat, S.M. (2021) 'Immunoinformatics Approach for Designing an HPV Epitope-Based Vaccine Candidate Harboring Built-in Adjuvants', *Vaccine Research*, 8(2), pp. 28–38. Available at: <https://doi.org/10.52547/vacres.8.2.28>.
- Maulana Ahmad, M. and Komari, N. (2021) *Pemodelan Calponin Ikan Gabus (Channa striata) dengan Phyre 2 dan Interaksi dengan Protein Lain, Pemodelan Calponin Ikan Gabus....* |. Available at: <http://www.sbg.bio.ic.ac.uk/~Phyre2/html/page.cgi?id=index>.
- Namvar, A., Bolhassani, A., Javadi, G. and Noormohammadi, Z. (2019) 'In silico/In vivo analysis of high-risk papillomavirus L1 and L2 conserved sequences for development of cross-subtype prophylactic vaccine', *Scientific Reports*, 9(1). Available at: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-51679-8>.
- Paul, S., Weiskopf, D., Angelo, M.A., Sidney, J., Peters, B. and Sette, A. (2013) 'HLA Class I Alleles Are Associated with Peptide-Binding Repertoires of Different Size, Affinity, and Immunogenicity', *The Journal of Immunology*, 191(12), pp. 5831–5839. Available at: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1302101>.
- Rawat, S.S., Keshri, A.K., Kaur, R. and Prasad, A. (2023) 'Immunoinformatics Approaches for Vaccine Design: A Fast and Secure Strategy for Successful Vaccine Development', *Vaccines*. MDPI. Available at: <https://doi.org/10.3390/vaccines11020221>.
- Rizqoh, D., Kedokteran, F., Kesehatan, I. and Bengkulu, U. (no date) *Genetic Engineering Technique in Virus-Like Particle Vaccine Construction, Jurnal Kesehatan Masyarakat Indonesia*. Available at: <https://jurnal.unimus.ac.id/index.php/jkmi>.
- 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. and Bagheri, N. (2022) 'In silico design of a multi-epitope vaccine against HPV16/18', *BMC Bioinformatics*, 23(1). Available at: <https://doi.org/10.1186/s12859-022-04784-x>.
- Schiller, J. and Chackerian, B. (2014) 'Why HIV Virions Have Low Numbers of Envelope Spikes: Implications for Vaccine Development', *PLoS Pathogens*, 10(8). Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004254>.
- Shahab, M., Guo, D., Zheng, G. and Zou, Y. (2023) 'Design of a Novel and Potent Multi-Epitope Chimeric Vaccine against Human Papillomavirus (HPV): An Immunoinformatics Approach'. Available at: <https://doi.org/10.3390/biomedicines>.
- Sidney, J., Peters, B. and Sette, A. (2020) 'Epitope prediction and identification-adaptive T cell responses in humans', *Seminars in Immunology*. Academic Press. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.smim.2020.101418>.
- Solehah, E., (2023) 'Desain Rasional Vaksin Chimeric Human Papillomavirus (HVP) berbasis Virus like particle (VLP). Seminar Hasil Penelitian. Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.

- Studer, G., Rempfer, C., Waterhouse, A.M., Gumienny, R., Haas, J. and Schwede, T. (2020) 'QMEANDisCo—distance constraints applied on model quality estimation', *Bioinformatics*, 36(6), pp. 1765–1771. Available at: <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btz828>.
- Umitaibatin, R., Harisna, A.H., Jauhar, M.M., Syaifie, P.H., Arda, A.G., Nugroho, D.W., Ramadhan, D., Mardliyati, E., Shalannanda, W. and Anshori, I. (2023) 'Immunoinformatics Study: Multi-Epitope Based Vaccine Design from SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein', *Vaccines*, 11(2). Available at: <https://doi.org/10.3390/vaccines11020399>.
- Waterhouse, A., Bertoni, M., Bienert, S., Studer, G., Tauriello, G., Gumienny, R., Heer, F.T., De Beer, T.A.P., Rempfer, C., Bordoli, L., Lepore, R. and Schwede, T. (2018a) 'SWISS-MODEL: Homology modelling of protein structures and complexes', *Nucleic Acids Research*, 46(W1), pp. W296–W303. Available at: <https://doi.org/10.1093/nar/gky427>.
- Wieczorek, M., Abualrous, E.T., Sticht, J., Álvaro-Benito, M., Stolzenberg, S., Noé, F. and Freund, C. (2017) 'Major histocompatibility complex (MHC) class I and MHC class II proteins: Conformational plasticity in antigen presentation', *Frontiers in Immunology*. Frontiers Research Foundation. Available at: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00292>.