



EVALUASI POTENSI PROTEIN KIMERA L1L2 HPV TIPE 52 SEBAGAI KANDIDAT VAKSIN KANKER SERVIKS SECARA IN VIVO

ISTI KARTIKA SARI



**PROGRAM STUDI PRIMATOLOGI
SEKOLAH PASCASARJANA
INSTITUT PERTANIAN BOGOR
BOGOR
2026**

- Hak Cipta Dilindungi Undang-undang
1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
 2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.





PERNYATAAN MENGENAI DISERTASI DAN SUMBER INFORMASI SERTA PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa disertasi dengan judul “EVALUASI POTENSI PROTEIN KIMERA L1L2 HPV TIPE 52 SEBAGAI KANDIDAT VAKSIN KANKER SERVIKS SECARA IN VIVO” adalah karya saya dengan arahan dari dosen pembimbing dan belum diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka di bagian akhir disertasi ini.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta dari karya tulis saya kepada Institut Pertanian Bogor.

Bogor, Juni 2026

Isti Kartika Sari
P0603211001

- Hak Cipta Dilindungi Undang-undang
1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
 2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.



- 

RINGKASAN

ISTI KARTIKA SARI Evaluasi Potensi Protein Kimera L1L2 HPV 52 sebagai Kandidat Vaksin Kanker Serviks secara In vivo. HUDA S. DARUSMAN, JOKO PAMUNGKAS, I. WAYAN T. WIBAWAN dan APON ZAENAL MUSTOPA

Human papillomavirus (HPV) merupakan virus *Deoxyribonucleic Acid* (DNA) yang ditularkan melalui hubungan seksual dan dapat menyebabkan munculnya kutil genital hingga kanker serviks. Hingga saat ini, kanker serviks masih menjadi salah satu masalah kesehatan yang serius, terutama di negara berkembang, karena tingginya angka kesakitan dan kematian akibat infeksi HPV tipe onkogenik. Data Globocan tahun 2020 mencatat sekitar 604.000 kasus baru dan 342.000 kematian akibat kanker serviks di seluruh dunia. Di Indonesia sendiri, kanker serviks menempati urutan kedua setelah kanker payudara, dengan lebih dari 32 ribu kasus baru dan sekitar 18 ribu kematian setiap tahun. Kondisi ini menunjukkan bahwa upaya pencegahan yang efektif masih sangat dibutuhkan.

Salah satu langkah pencegahan yang terbukti efektif adalah vaksinasi HPV. Program vaksinasi massal dilaporkan mampu menurunkan angka kejadian kanker serviks hingga sekitar 70%. Di Indonesia, vaksin HPV mulai diperkenalkan di DKI Jakarta pada tahun 2016 dan sejak 2022 telah masuk ke dalam program imunisasi nasional bagi anak perempuan usia 11–12 tahun di beberapa provinsi.

Vaksin HPV yang tersedia saat ini umumnya menggunakan protein rekombinan L1 sebagai komponen utama pembentuk kapsid virus. Protein L1 mampu merakit diri membentuk *virus like particle* (VLP), yaitu partikel yang menyerupai virus asli tetapi tidak mengandung materi genetik sehingga tidak bersifat infeksius maupun onkogenik. Karena hanya tersusun atas protein kapsid, VLP juga tidak dapat bereplikasi. Selain protein L1, protein kapsid minor L2 mulai banyak dikembangkan sebagai target vaksin generasi berikutnya karena memiliki kemampuan menghasilkan antibodi netralisasi silang terhadap berbagai tipe HPV. Namun, respons imun dari protein L2 saja masih dinilai kurang kuat dan sebagian besar pembuktiannya masih terbatas pada penelitian in vitro maupun model eksperimental.

Untuk mengatasi keterbatasan tersebut, dikembangkan VLP kimera L1L2 yang menggabungkan epitop netralisasi L2 pada struktur protein L1. Pendekatan ini dilaporkan mampu menghasilkan titer antibodi yang tinggi terhadap kedua protein tersebut. Berdasarkan hal itu, penelitian ini mengembangkan protein kimera L1L2 HPV tipe 52 sebagai kandidat vaksin yang diharapkan mampu memberikan perlindungan lebih luas melalui pembentukan antibodi netralisasi silang.

Penelitian dilakukan dengan memperbanyak protein vaksin kimera L1L2 yang sebelumnya telah berhasil dikonstruksi. Ekspresi protein menggunakan sistem *Escherichia coli* BL21 (DE3) karena metode ini relatif lebih sederhana, ekonomis, dan mampu menghasilkan protein dalam jumlah banyak. Untuk meningkatkan kelarutan protein rekombinan, konstruksi protein dibuat menggunakan fusi SUMO dan His-tag, yang kemudian dipisahkan kembali untuk memperoleh protein target yang lebih murni.

Proses produksi dilakukan menggunakan media sintetis hasil optimasi sebagai pengganti media Luria Bertani (LB). Media M9 yang telah dimodifikasi

digunakan dalam fermentor 3 liter untuk menghasilkan protein vaksin L1L2. Pengujian in vivo dilakukan pada mencit BALB/c SPF (specific pathogen free). Serum hewan uji kemudian dianalisis menggunakan ELISA untuk mengukur titer antibodi, uji netralisasi untuk melihat kemampuan antibodi dalam menghambat pseudovirus HPV, serta pemeriksaan histopatologi hati dan ginjal guna mengevaluasi kemungkinan efek toksik dari kandidat vaksin.

Selain pada mencit, penelitian juga dilakukan pada empat ekor monyet ekor panjang berusia 2–4 tahun yang telah dipastikan bebas TBC serta negatif terhadap SRV, SIV, HTLV, dan MfPV. Hewan dipelihara secara individual selama 16 minggu dan diberikan tiga kali imunisasi protein kimera L1L2 dosis 8 µg. Pengambilan darah dilakukan pada minggu ke-0, 2, 4, 8, 10, 12, dan 16, kemudian dianalisis menggunakan ELISA, flow sitometry, dan pemeriksaan darah lengkap. Secara keseluruhan, hasil penelitian menunjukkan bahwa protein kimera L1L2 HPV tipe 52 memiliki potensi sebagai kandidat vaksin HPV. Hal ini terlihat dari kemampuannya dalam menginduksi respons imun serta menunjukkan profil keamanan awal yang cukup baik. Meski demikian, efektivitas protektifnya masih perlu dibuktikan lebih lanjut melalui penelitian lanjutan dengan cakupan yang lebih luas seperti tipe pseudovirus, marker antibodi dan jumlah hewan coba.

Kata kunci: *Protein Rekombinan, Vaksin Kimera L1L2, HPV type 52, Mencit Balb/c, M. fascicularis*

SUMMARY

ISTI KARTIKA SARI. Validasi Performa Vaksin Kanker Serviks Kimera L1L2 Virus Like Partikel (VLP) secara In vivo. Dibimbing oleh HUDAS DARUSMAN, JOKO PAMUNGKAS, I. WAYAN T. WIBAWAN dan APON ZAENAL MUSTOPA.

Human papillomavirus (HPV) is a sexually transmitted DNA virus that can cause genital warts and cervical cancer. Despite advances in prevention and screening, cervical cancer remains a major public health concern, particularly in developing countries where infections caused by oncogenic HPV types continue to contribute to high morbidity and mortality rates. According to Globocan 2020, cervical cancer accounted for approximately 604,000 new cases and 342,000 deaths worldwide. In Indonesia, it is the second most common cancer among women after breast cancer, with more than 32,000 new cases and around 18,000 deaths reported annually. These numbers highlight the urgent need for more effective preventive strategies.

One of the most effective approaches to prevention is HPV vaccination. Large-scale vaccination programs have been shown to reduce cervical cancer incidence by nearly 70%. In Indonesia, the HPV vaccination program was first introduced in Jakarta in 2016 and has been gradually incorporated into the national immunization program for girls aged 11–12 years since 2022.

Current prophylactic HPV vaccines are mainly based on recombinant L1 protein, the major component of the viral capsid. The L1 protein can self-assemble into virus-like particles (VLPs), which structurally resemble native virions but do not contain viral genetic material, making them noninfectious and nononcogenic. Since these particles consist only of capsid proteins, they are also unable to replicate. In recent years, the minor capsid protein L2 has gained attention as a target for next-generation HPV vaccines because of its ability to induce cross-neutralizing antibodies against multiple HPV types. However, immune responses generated by L2 alone are generally weaker, and most supporting evidence is still limited to in vitro studies and experimental models.

To address these limitations, kimera L1L2 VLPs have been developed by incorporating L2 neutralizing epitopes into the L1 protein structure. This strategy has been reported to induce high antibody titers against both proteins. Based on this approach, the present study developed an HPV type 52 L1L2 kimera protein as a vaccine candidate expected to provide broader protection through cross-neutralizing antibody responses.

The study focused on large-scale production of the previously constructed L1L2 kimera vaccine protein. Protein expression was carried out using the *Escherichia coli* BL21 (DE3) system because it offers a relatively simple, cost-effective, and high-yield production platform. To improve recombinant protein solubility, the construct was designed with SUMO fusion and a His-tag, both of which were later removed to obtain a purer target protein.

Protein production was performed using an optimized synthetic medium as an alternative to Luria Bertani (LB) medium. A modified M9 medium was used in a 3 L fermentor for L1L2 vaccine protein production. In vivo evaluation was conducted using specific pathogen free (SPF) BALB/c mice. Serum samples were

analyzed by ELISA to determine antibody titers, while neutralization assays were performed to assess the ability of the antibodies to inhibit HPV pseudovirus infection. Histopathological examinations of the liver and kidneys were also carried out to evaluate possible toxic effects of the vaccine candidate.

In addition to the mouse study, four healthy cynomolgus macaques aged 2–4 years, confirmed negative for tuberculosis, SRV, SIV, HTLV, and MfPV, were included in the study. The animals were housed individually for 16 weeks and received three immunizations of the L1-L2 kimera protein at a dose of 8 µg. Blood samples were collected at weeks 0, 2, 4, 8, 10, 12, and 16, followed by ELISA, flow cytometry, and complete blood count analyses.

Overall, the findings suggest that the HPV type 52 L1L2 kimera protein has promising potential as an HPV vaccine candidate. The vaccine was able to induce immune responses while also demonstrating an encouraging preliminary safety profile. Nevertheless, further studies are still needed to confirm its protective efficacy in broader and more comprehensive experimental settings.

Keywords: *Recombinant protein, Protein kimera L1L2 Vaccines, HPV type 52, Balb/c Mice, M. fascicularis*



Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.

© Hak Cipta milik IPB, tahun 2026
Hak Cipta dilindungi Undang-Undang

Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan atau menyebutkan sumbernya. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik, atau tinjauan suatu masalah, dan pengutipan tersebut tidak merugikan kepentingan IPB.

Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apa pun tanpa izin IPB.



EVALUASI POTENSI PROTEIN KIMERA L1L2 HPV TIPE 52 SEBAGAI KANDIDAT VAKSIN KANKER SERVIKS SECARA IN VIVO

ISTI KARTIKA SARI

Disertasi

sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Doktor pada
Program Studi Primatologi

**PROGRAM STUDI PRIMATOLOGI
SEKOLAH PASCA SARJANA
INSTITUT PERTANIAN BOGOR
BOGOR
2026**



@Hak cipta milik IPB University

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.

Penguji Luar Komisi pada Ujian Tertutup dan Promosi Disertasi :
1. Prof. Dr. drh. Upik Kesumawati Hadi, M.S
2. Dr. Ratih Asmana Ningrum, SSi, MSi

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang
1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.

@Hak cipta milik IPB University

Judul Disertasi : Evaluasi Potensi Protein Kimera L1L2 HPV 52 sebagai Kandidat Vaksin Kanker Serviks secata In vivo
Nama : Isti Kartika Sari
NIM : P0603211001

Disetujui oleh

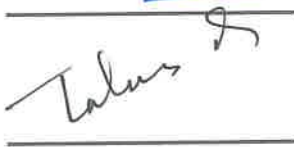
Pembimbing 1:
Prof. drh Huda S. Darusman, MSi, PhD



Pembimbing 2:
Dr. drh Joko Pamungkas, MSi



Pembimbing 3:
Prof. Dr. Drh I Wayan T. Wibawan, MS



Pembimbing 4:
Dr. Apon Zaenal Mustopa, MSi



Diketahui oleh

Ketua Program Studi:
Prof. drh Huda S. Darusman, MSi, PhD

Dekan Sekolah Pasca Sarjana IPB:
Prof. Dr. Ir. Yusli Wardiatno, M.Sc





Tanggal Ujian:
11 Juni 2026

Tanggal Lulus:
20 Juli 2026



PRAKATA

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada *Allah Subhanaahu wa ta'ala* atas segala karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan disertasi yang berjudul **“Evaluasi Potensi Protein Kimera L1L2 HPV 52 sebagai Kandidat Vaksin Kanker Serviks secara In vivo”**. Penulis mengucapkan banyak terima kasih dan penghargaan sebesar-besarnya kepada:

1. Prof. drh. Huda S. Darusman, M.Si., Ph.D sebagai ketua komisi pembimbing, kepala Pusat Studi Satwa Primata dan ketua Prodi Primatologi yang telah memberikan izin kepada penulis untuk menuntut ilmu.
2. Dr. drh. Joko Pamungkas, M.Sc.sebagai anggota komisi pembimbing serta Kepala PSSP saat pertama kali penulis menjadi staf peneliti di PSSP.
3. Prof. Dr. drh. I Wayan T. Wibawan, M.S. sebagai anggota komisi pembimbing serta dosen mata kuliah Imunologi yang sangat membuka wawasan penulisan mengenai imunologi dan vaksin.
4. Dr. Apon Zaenal Mustopa, M.Si. sebagai anggota komisi pembimbing serta menyediakan akses untuk penelitian di Badan Riset dan Inovasi Nasional (BRIN).
5. Prof. Dr. drh. Upik Kesumawati Hadi, M.S dan Dr. Ratih Asmana Ningrum, SSi, MSi, selaku penguji luar komisi atas waktu dan kontribusinya dalam perbaikan disertasi ini.
6. Rekan-rekan para peneliti di Pusat Studi Satwa Primata IPB serta BRIN yang sangat membantu dalam berjalannya penelitian ini.
7. Rekan-rekan kepala dan staf laboratorium Mikrobiologi dan Imunologi, Fasilitas Hewan Penelitian (RAFL) dan Laboratorium Patologi PSSP serta rekan-rekan dari Pusat Riset Rekayasa Genetika BRIN
8. Keluarga sebagai support sistem terbesar bagi penulis, Yus Rusila Noor, Zahrina Yustisia Noorputeri, Khansa Fadhillah Noorputeri, semua adik-adik tersayang serta orangtua penulis H. Ninggar Kamaruddin (alm), Hj R. Djatinigrum (alm), H. Endang Rudi (alm), serta Hj. Rissa Kuraesin (alm) terimakasih atas dukungan, cinta dan kasih sayang kepada penulis.
9. Sahabat-sahabat tercinta Dr. Maryati Surya, Dr. Silmi Mariya, Rachmitasari N,MSi, Iin Indriawaty, MSi, Heppy Dayana, AMD, drh Dede Setiawan, Dr Uus Saepuloh, Dr Agus Saputra, Dede Djuarsa dan Budi Dojo, Ai Hertaty PhD, Nurlaili Ekawati, Mbiomed, Maritsa Nurfatwa, MSi, dr Ela Novianty PhD, Rifqiyah N, PhD, Herman Irawan, MSi, Sheila, Alda, Febri, Corrina, Sajid, Dr Jendri Mamangkey dan Dr Baso Manguntungi terimakasih banyak atas bantuan yang tak terhingga selama penelitian, publikasi dan penulisan disertasi.
10. Teman-teman dari Prodi Primatologi, Dr. Lis Rosmanah, Nurjayanti,Spt, Tommi L.Abimanyu,MSi, Dr Farid Rizal, serta semua teman-teman pejuang di PRM.
11. Prof. Dewi Apri Astuti, Dr. dr Irma R. Soeparto, Dr. drh Diah Iskandriati dan Prof. Atit Kanti yang selalu mendukung perjuangan studi penulis sampai sekarang.

Bogor. Juni 2026
Isti Kartika Sari



DAFTAR ISI

DAFTAR TABEL	xvii
DAFTAR GAMBAR	xviii
DAFTAR LAMPIRAN	xix
DAFTAR ISITILAH	xvii
I. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.4 Manfaat	3
1.5 Kebaruan	3
1.6 Ruang Lingkup Penelitian	4
II. TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Human Papillomavirus	5
2.2 Siklus hidup dan infeksi HPV	6
2.3 Vaksin HPV	7
2.4 Hewan Model HPV	8
III. OPTIMASI MEDIA PERTUMBUHAN DAN PRODUKSI PROTEIN KIMERA L1L2 HPV TIPE 52	11
3.1 Abstrak	11
3.2 Pendahuluan	11
3.3 Metode	12
3.4 Hasil dan Pembahasan	14
3.5 Simpulan	19
IV. PENGUJIAN TOKSISITAS DAN POTENSI KANDIDAT VAKSIN KIMERA L1L2 HPV TIPE 52 PADA MENCIT BALB/C (<i>Mus musculus</i>)	20
4.1 Abstrak	20
4.2 Latar Belakang	20
4.3 Metode	21
4.4 Hasil dan Pembahasan	23
4.5 Simpulan	28
V. PENGUJIAN AWAL KANDIDAT VAKSIN KIMERA L1L2 PADA MONYET EKOR PANJANG (<i>M. fascicularis</i>)	29
5.1 Abstrak	29
5.2 Latar Belakang	29
5.3 Metode	30
5.4 Hasil dan Pembahasan	32



VI. PEMBAHASAN UMUM	42
VII. SIMPULAN DAN SARAN	45
7.1 Simpulan	45
7.2 Saran	46
DAFTAR PUSTAKA	47
LAMPIRAN	51
RIWAYAT HIDUP	77

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.

DAFTAR TABEL

1. Jenis-jenis vaksin HPV yang tersedia di pasaran saat ini	8
2. Jenis-jenis yang umum digunakan sebagai hewan model HPV	9
3. Komposisi media M9 hasil optimasi (untuk bioreaktor kapasitas 3L)	16
4. Hasil analisis kuantitatif protein yang sudah dimurnikan menggunakan metode ELISA	17
5. Konsentrasi dan Volume protein sebelum dan setelah purifikasi	19
6. Pembagian kelompok uji mencit dan dosis vaksin	22
7. Titer antibodi serum uji in vivo Hari ke-28 dan ke-42	24
8. Hasil rerata kerusakan hati dan ginjal mencit	26
9. Uji Kruskal-Walis pada hasil Histopatologi Ginjal dan hati mencit	27
10. Uji lanjut Mann-Whitney	27
11. Identitas Hewan dan Pemberian Vaksin	31
12. Timeline Studi	31
13. Hasil Uji ELISA Titer Antibodi Serum MEP (mg/ μ L)	33
14. Jumlah persentase sel T CD3+, CD4+ dan CD8+ selama 16 minggu	35
15. Perhitungan secara deskriptif dari tabel 13	35
16. Sel T CD4+ yang menghasilkan Interferon γ	36
17. Sel T CD4+ yang menghasilkan TNF α	36
18. Hasil perhitungan Statistika Deskriptif untuk sel T CD4+ yang menghasilkan IFN γ dan TNF α	37
19. Sel T CD8+ yang menghasilkan IFN γ	37
20. Sel T CD8+ yang menghasilkan TNF- α	38
21. Hasil perhitungan Statistika Deskriptif untuk sel T CD8+ yang menghasilkan IFN γ dan TNF α	39
22. Hasil hematologi rutin pre dan post vaksinasi	40
23. Hasil kimia darah	41

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumunkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.



DAFTAR GAMBAR

1.	Skema penelitian yang berjudul Evaluasi Potensi Protein Kimera L1L2 HPV 52 sebagai Kandidat Vaksin Kanker Serviks secara In vivo. (gambar dibuat oleh AI)	4
2.	<i>Human Papillomavirus</i> atau HPV dengan kapsid berbentuk ikosahedral terdiri dari protein L1 yang mengelilingi kapsid L2 (Gambar 2A) Genom virus HPV terdiri dari daerah kontrol panjang (LCR) dan 8 gen yang dibagi menjadi awal (E) dan akhir (L) (Gambar 2B). Gen mengkodekan protein bernama serupa yang diperlukan untuk berbagai tahap siklus hidup virus.	5
3.	Patogenesis kanker yang disebabkan oleh HPV terjadi akibat infeksi virus pada lapisan basal sel epitel skuamosa yang menyebabkan terganggunya pengaturan siklus sel inang akibat interaksi onkogen E6 dan E7 pada p53 dan pRb (Qi <i>et al.</i> 2024)	7
4.	Optimasi produksi protein L1/L2 kimera HPV tipe 52 pada 3 variasi media dan suhu inkubasi berbeda pasca induksi IPTG (SB: Super Broth M9: Media Minimal TB: Terrific Broth). (4A) SDS-PAGE, (4B) Dot-blot	14
5.	Perbandingan konsentrasi IPTG (mM) pada produksi protein L1/L2 kimera HPV tipe 52. (5A) OD, (5B) DCW.	15
6.	Perbandingan waktu pasca Induksi IPTG (jam) pada produksi protein L1/L2 kimera HPV tipe 52. (5A) OD, (5B) DCW	15
7.	Grafik Hasil Pemurnian Protein dengan AKTA	17
8.	Hasil analisis fraksi protein dengan SDS PAGE (A) dan Western Blot (B), protein L1L2 hasil produksi batch 1 sd 6 menunjukkan berat molekul 68 kDa	18
9.	Hasil pengamatan dengan TEM protein kimera L1L2 HPV yang belum menunjukkan adanya VLP	18
10.	Tanda panah menunjukkan fraksi berwarna abu-abu yang berisi pseudovirus (A) dan hasil uji dengan Western Blot dimana terdeteksi protein pseudovirus di ukuran 55 KDa (B)	24
11.	Perbesaran dari hasil uji netralisasi Grup 5 (protein kimera L1-L2 dosis 4 µg) hari ke 28 (A) dan 42 (B)	25
12.	Hasil Histopat Hati (A dan C) dan Ginjal (B dan D) berdasarkan hasil Histopatologi	26
13.	Perubahan titer antibodi HPV pada serum MEP yang telah divaksinasi dengan protein L1L2 (biru), vaksin Gardasil(merah), protein L1 komersial Creative diagnostic dan adjuvant AIPO4	33
14.	Pembentukan antibodi setelah imunisasi pertama dan setelah booster (dari berbagai sumber)	34
15.	Grafik CD4 IFN γ perubahan frekuensi sel T CD4 penghasil IFN γ sebagai indikator respons Th1	36
16.	Sel T CD4+ yang menghasilkan TNF α	37
17.	Grafik yang menunjukkan jumlah sel T CD8+penghasil IFN γ	38
18.	Sel TCD8+ yang menghasilkan TNF α	38

1. Hak Cipta milik IPB University

IPB University

DAFTAR LAMPIRAN

1. Persetujuan Etik dari Komisi Etik Bidang Hewan Coba BRIN untuk uji mencit	53
2. Persetujuan dari Komisi Pengawasan Kesejahteraan & Pengguna Hewan Penelitian, Pengujian, Pendidikan dan Penangkaran PSSP-IPB	54
3. Persetujuan dari Komisi Biorisiko PSSP-IPB	55
4. Hasil perhitungan statiska hati dan ginjal mencit untuk kongesti, infiltrasi dan nekrosis	56
5. Hasil Uji Statistika hematologi dan Kimia Darah <i>M. fascicularis</i>	61
6. Hasil Flowcytimetry Minggu ke 16	66

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang
1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :

- a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.



DAFTAR ISTILAH

Istilah	Definisi singkat
3Rs (<i>Replacement, Reduction, Refinement</i>)	Prinsip etika penelitian hewan yang menekankan penggantian, pengurangan, dan penyempurnaan penggunaan hewan percobaan.
Adjuvan	Zat yang ditambahkan ke vaksin untuk meningkatkan respons imun terhadap antigen.
<i>Alphapapillomavirus</i>	Salah satu genus dari Family Papillomaviridae yang berisikan jenis-jenis HPV tipe risiko tinggi
Antibodi netralisasi	Antibodi yang mampu mencegah virus masuk ke sel inang sehingga menghambat infeksi.
BALB/c mice	Galur tikus laboratorium yang sering digunakan sebagai model hewan dalam penelitian imunologi dan vaksin.
CD4 ⁺ T cell	Sel T helper yang membantu pengaturan respons imun, termasuk aktivasi sel B dan sel T lainnya.
CD8 ⁺ T cell	Sel T sitotoksik yang berperan membunuh sel yang terinfeksi virus atau mengalami perubahan ganas.
Distribusi normal	Pola sebaran data yang simetris; bila tidak terpenuhi, analisis non-parametrik sering digunakan.
<i>E. coli</i> BL21	Galur <i>Escherichia coli</i> yang umum dipakai sebagai inang ekspresi protein rekombinan.
EGFP (<i>Enhanced Green Fluorescent Protein</i>)	Protein fluoresen hijau yang sering digunakan sebagai penanda atau gen pelapor dalam sistem pseudovirus.
Epitel Squamosa	Jaringan yang terdiri dari sel-sel berbentuk pipih dan tipis seperti sisik.
Flowcytometry	Teknik analisis sel tunggal secara cepat berdasarkan ukuran, kompleksitas, dan fluoresensi menggunakan laser.
Hematologi	Bidang yang mempelajari darah dan komponennya untuk menilai kondisi fisiologis atau keamanan perlakuan.
His tag	Rangkaian histidin yang ditambahkan pada protein rekombinan untuk memudahkan purifikasi berbasis afinitas.
His-SUMO fusion protein	Protein rekombinan yang digabungkan dengan His tag dan SUMO tag untuk membantu ekspresi, kelarutan, dan purifikasi.
HPV (<i>Human Papillomavirus</i>)	Virus DNA yang berhubungan dengan kutil anogenital dan berbagai kanker, termasuk kanker serviks.
Imunisasi	Pemberian vaksin atau antigen untuk menimbulkan respons imun protektif.



Imunogenisitas	Kemampuan suatu antigen atau vaksin untuk memicu respons imun.
L1 protein	Protein kapsid mayor HPV yang dapat membentuk <i>virus-like particle</i> dan menjadi dasar vaksin profilaksis HPV [cite:57][cite:64].
L2 protein	Protein kapsid minor HPV yang relatif lebih terkonservasi antartipe dan dipertimbangkan untuk cakupan proteksi yang lebih luas.
L1L2 protein	Kandidat antigen yang menggabungkan komponen L1 dan L2 untuk memperoleh respons imun yang kuat dan lebih luas.
<i>M. fascicularis</i>	Primata non-manusia atau kera ekor panjang yang digunakan sebagai model hewan dalam pengembangan vaksin.
Median	Nilai tengah dari suatu kumpulan data, terutama berguna untuk data yang tidak berdistribusi normal.
Ni-NTA chromatography	Metode purifikasi protein berbasis afinitas nikel yang digunakan untuk mengikat protein bertanda.
PBNA (<i>Pseudovirus-Based Neutralization Assay</i>)	Metode untuk mengukur antibodi netralisasi terhadap HPV menggunakan pseudovirus sebagai sistem uji.
<i>Papillomaviridae</i>	Family dari virus papilloma yang beranggotakan 53 genus diantaranya <i>Alphapapillomavirus</i> , <i>Betapapillomavirus</i> , <i>Gammapapillomavirus</i> , <i>Mupapillomavirus</i> .
Protein folding	Proses pelipatan protein menjadi struktur tiga dimensi yang benar agar berfungsi biologis.
Protein rekombinan	Protein yang diproduksi melalui ekspresi gen target pada sistem inang seperti bakteri atau sel lain.
Pseudovirus	Partikel virus rekombinan yang meniru proses masuknya virus tetapi umumnya lebih aman untuk pengujian laboratorium.
Respons humoral	Respons imun yang dimediasi oleh antibodi yang diproduksi sel B.
Respons seluler	Respons imun yang melibatkan sel-sel imun, terutama limfosit T.
SIV (Simian Immunodeficiency Virus)	menginfeksi primata non-manusia dan menyebabkan penyakit imunodefisiensi, mengganggu CD4+ (T helper) virus yang menyebabkan sindroma penurunan kekebalan tubuh SAIDS pada primata genus <i>Macaca</i>
SRV (Simian Retrovirus)	menginfeksi primata non-manusia dan menyebabkan leukemia sel T serta penyakit imunodefisiensi
STLV (Simian T-lymphotropic Virus)	menginfeksi primata non-manusia dan menyebabkan leukemia sel T serta penyakit imunodefisiensi
Signifikansi statistik (<i>p-value</i>)	Ukuran probabilitas bahwa perbedaan atau hubungan yang diamati terjadi secara kebetulan.

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang
1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumunkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.



Sitokin intraseluler

Solubilitas protein

SUMO protease

SUMO tag (*Small Ubiquitin-like Modifier*)

Th1/Th2 differentiation

Uji Kruskal-Wallis

Uji Mann-Whitney U

Validitas

Variabel dependen

Variabel independen

VLP (*Virus-Like Particle*)

Molekul sinyal imun yang diukur di dalam sel untuk menilai aktivasi atau fungsi sel imun.

Kemampuan protein untuk tetap larut dalam larutan tanpa mengendap.

Enzim yang memotong SUMO tag dari protein fusi secara spesifik.

Tag fusi yang sering digunakan untuk meningkatkan kelarutan dan ekspresi protein rekombinan.

Polarisasi sel T helper ke arah respons yang dominan seluler (Th1) atau humoral.

Uji non-parametrik untuk membandingkan tiga kelompok atau lebih yang independen.

Uji non-parametrik untuk membandingkan dua kelompok independen.

Derajat ketepatan suatu alat ukur atau metode dalam mengukur hal yang seharusnya diukur.

Variabel hasil yang diukur untuk melihat efek dari perlakuan atau paparan.

Variabel yang dimanipulasi atau dibedakan antar kelompok dalam penelitian.

Partikel yang menyerupai virus tetapi tidak mengandung materi genetik, sehingga tidak infeksius.

@Hak cipta milik IPB University

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang
1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.