



Kampus  
Merdeka  
INDONESIA JAYA

# ORASI ILMIAH

## Biologi Molekuler untuk Penyakit Infeksi

*Dari Deteksi hingga Terapi*

**Prof. Mariana Wahjudi,  
S.Si., M.Si., Ph.D.**

Guru Besar dalam Bidang  
Ilmu Bioteknologi pada Fakultas Teknobiologi  
Universitas Surabaya

**Pengukuhan Guru Besar  
Universitas Surabaya**

**16 Februari 2024**



**Biologi Molekuler Untuk Penyakit Infeksi:  
Dari Deteksi Hingga Terapi**



**Prof. Mariana Wahjudi, S.Si., M.Si., Ph.D**

**Pidato Pengukuhan Profesor Bidang Ilmu Bioteknologi  
Fakultas Teknobiologi Universitas Surabaya  
16 Februari 2024**

Assalamualaikum Wr. Wb., Salam Sejahtera, Shalom, Om Swastiastu, Namó Budhaya, Salam Kebajikan dan Salam Multikultur dari UBAYA.

Yang saya hormati,  
Ketua LLDIKTI Wilayah VII  
Ketua Umum, Pembina, Pengurus dan Pengawas Yayasan Universitas Surabaya  
Rektor dan para Wakil Rektor Universitas Surabaya  
Ketua, Sekretaris dan para anggota Senat Universitas Surabaya  
Dekan, Wakil Dekan, Ketua Lembaga, Direktur di lingkungan Universitas Surabaya  
Ketua Program Studi dan rekan sejawat di lingkungan Universitas Surabaya  
Serta para hadirin dan undangan yang berbahagia.

Pertama-tama marilah kita panjatkan puji syukur ke hadirat Tuhan yang Maha Besar yang telah melimpahkan anugerahNYA kepada kita. Atas perkenanNYA maka acara Pengukuhan Guru Besar ini dapat terselenggara. Pada kesempatan yang berbahagia ini, saya mengucapkan terima kasih kepada para tamu-tamu terhormat dan keluarga yang berkenan meluangkan waktu untuk hadir saat ini.

Bapak/Ibu sekalian, saya mohon izin menyampaikan orasi ilmiah ini.

## **PENDAHULUAN**

Biologi Molekuler merupakan cabang ilmu biologi yang menggunakan pendekatan struktur dan fungsi makromolekul (yaitu protein dan asam nukleat) yang penting bagi kehidupan (Oxford). Berdasarkan Stanford of Encyclopedia Phylosophy, Biologi molekuler adalah bidang ilmu yang mempelajari makromolekul dan mekanisme makromolekul yang terdapat pada makhluk hidup, seperti sifat molekuler gen serta mekanisme replikasi, mutasi, dan ekspresi gen (1). Berdasarkan ensiklopedia Britannica, Biologi molekuler adalah ilmu sains yang mempelajari struktur kimiawi dan proses dari fenomena biologis yang melibatkan unit dsar kehidupan, molekul. Fokus bidang kajiannya pada asam nukleat, yaitu DNA dan RNA) dan protein-makromolekul yang penting untuk proses kehidupan dan bagaimana molekul-molekul ini saling berinteraksi dan berperilaku di dalam sel (2).

### **Penyakit Infeksi**

Penyakit infeksi adalah penyakit atau kondisi kesehatan yang diakibatkan oleh mikroorganisma, seperti bakteri, virus dan jamur yang masuk ke dalam tubuh, berkembang biak dan dapat menimbulkan infeksi. Mikroorganisma merupakan makhluk hidup berukuran sangat kecil, umumnya hanya dapat dilihat dengan bantuan mikroskop atau mikroskop elektron. Golongan mikroorganisma penyebab penyakit (pathogen) yang umumnya menyerang manusia adalah bakteri, jamur, virus, dan prion. Contoh penyakit yang disebabkan oleh virus, yaitu influenza, pneumonia, HIV/AIDS, demam berdarah, infeksi pada mata, dan COVID-19. Infeksi oleh bakteri misalnya pneumonia, infeksi saluran kemih,

tuberculosis (TBC), kusta. Infeksi oleh jamur misalnya panu, pneumonia, infeksi kulit, mulut dan vagina.

### **Faktor Timbulnya Sakit**

Penyakit infeksi dapat terjadi karena beberapa faktor yang saling berinteraksi yaitu agen penginfeksi, manusia sebagai inang, dan faktor lingkungan. Agen penginfeksi, khususnya mikroorganisma, mempunyai kemampuan menempel, menembus dan berkembang biak di dalam tubuh inangnya. Secara umum, makhluk hidup atau organisma, mempunyai pertahanan diri melawan serangan dari mikroorganisma. Infeksi umumnya bisa terjadi pada individu inang yang memiliki faktor resiko tinggi terinfeksi. Beberapa faktor resiko, yaitu faktor genetik penentu kepekaan seseorang terhadap penyakit tertentu, faktor usia, faktor kekebalan tubuh terhadap penyakit tertentu, faktor kondisi fisiologis misalnya paskaoperasi atau sedang sakit, dan lain-lain. Faktor lingkungan atau faktor ekstrinsik berupa kondisi lingkungan tempat tinggal, termasuk iklim, sosial ekonomi dan pola hidup.

### **Pencegahan dan Pengobatan Penyakit Infeksi**

Pencegahan penyakit infeksi dapat dilakukan melalui vaksinasi dan menjaga kebersihan diri dan lingkungan tempat tinggal dan menerapkan pola hidup sehat. Obat-obatan yang digunakan untuk mengobati infeksi disesuaikan berdasarkan penyebabnya, yaitu antibiotik untuk infeksi oleh bakteri, antijamur untuk jamur dan antivirus untuk virus. Deteksi dini dan pengobatan yang tepat akan mendukung keberhasilan terapi.

### **Mengapa Biologi Molekuler Diperlukan?**

Keberhasilan terapi pasien lebih besar bila agen penyakit telah diketahui sehingga terapi akan lebih tepat sasaran. Agen penyakit infeksi umumnya mikroorganisma yang berukuran sangat kecil sehingga tidak bisa dibedakan satu dengan yang lain hanya dari bentuk selnya saja. Karena berukuran kecil, penentuan jenis mikroorganisma tidak bisa dibedakan secara kasat mata. Identifikasi mikroorganisma secara konvensional memerlukan tahapan proses yang cukup panjang dan perlu waktu setidaknya satu hingga dua minggu. Khusus untuk virus memerlukan teknik identifikasi yang lebih rumit karena virus hanya bisa ditumbuhkan dalam sel dari makhluk hidup yang menjadi inangnya, tidak bisa dikultur di media laboratorium. Untuk identifikasi makhluk hidup, khususnya virus secara aman dan cepat maka diperlukan metode deteksi secara molekuler.

Setiap individu makhluk hidup pada dasarnya memiliki informasi genetik di dalam selnya. Sel merupakan unit paling kecil dari makhluk hidup, yang masing-masing menyimpan informasi genetik. Semua instruksi yang diperlukan untuk aktivitas hidup terdapat dalam informasi genetik ini. Di dalam setiap sel hidup terjadi proses rumit dan menakjubkan. Meskipun sel tampak sederhana dilihat dari luar, aktivitas internalnya sangat kompleks dan penting untuk berfungsinya kehidupan makhluk hidup. Penyelidikan proses molekuler dan seluler yang mendasari kehidupan itu sangat diperlukan untuk memahami keunikan masing-masing individu. Keilmuan di bidang biologi sel dan biologi molekuler

diperlukan untuk eksplorasi mekanisme rumit ini untuk mendapatkan wawasan tentang kesehatan, penyakit, dan sifat dasar makhluk hidup.

Biologi molekuler memiliki peran penting dalam deteksi penyebab penyakit dan kelainan genetik serta sifat genetik metabolisme obat. Teknik deteksi secara molekuler didasarkan pada keunikan urutan nukleotida dari deoksiribonukleotida (DNA) atau ribonukleotida (RNA) yang dimiliki oleh setiap individu makhluk hidup. Keunikan urutan DNA bisa berefek pada struktur protein dan jumlah molekul protein yang dihasilkan, yang selanjutnya berpengaruh pada sifat tertentu dari individu. Deteksi secara molekuler bisa ditujukan langsung kepada urutan DNA target tertentu, bisa juga didasarkan pada protein yang dihasilkan atau didasarkan pada senyawa produk hasil aktivitas protein enzim target. Teknik-teknik biologi molekuler memungkinkan identifikasi dan analisis materi genetik mikroorganisma penyebabnya secara lebih spesifik dan sensitif serta lebih cepat dibandingkan metode tradisional/konvensional. Analisis secara molekuler ini juga memungkinkan identifikasi makhluk hidup, analisis, dan pemahaman kelainan genetik tingkat molekuler, adanya mutasi dan sebagainya.

### **Aplikasi Biologi Molekuler di Bidang Kesehatan untuk Penyakit Infeksi**

Keilmuan biologi molekuler banyak diterapkan untuk deteksi penyebab penyakit infeksi dan untuk deteksi kelainan genetik pemicu gejala sakit. Selain itu, juga digunakan untuk deteksi kelainan metabolisme obat dalam upaya menghindari efek samping obat (*adverse drug reaction / ADR*) atau kegagalan efek terapeutik. Aplikasi lainnya adalah untuk kloning DNA rekombinan yang akan digunakan sebagai pencetak protein terapeutik. Pemahaman proses seluler dan struktur biomolekul sangat diperlukan untuk analisis *in silico*, dalam upaya antara lain untuk prediksi output terapi dan pencarian senyawa dari bahan alam sebagai sumber kandidat obat baru serta mendisain obat baru sesuai kebutuhan.

Banyak di antara teknik analisis secara molekuler didasarkan pada prinsip teknik *polymerase chain reaction* (PCR). PCR merupakan teknik yang sangat penting dalam perkembangan bioteknologi molekuler. Teknik ini dikembangkan oleh Kary Mullis pada tahun 1983 mengacu proses alami yang terjadi di dalam sel saat sel akan membelah. PCR adalah teknik molekuler yang digunakan untuk memperbanyak potongan DNA target (sekuen tertentu) secara akurat dan cepat di laboratorium. Dengan teknik PCR, DNA dapat digandakan secara sangat cepat dan selektif. Proses PCR dilakukan di dalam mesin PCR yang ada pengatur suhu dan durasi waktu selama PCR berlangsung. Komponen yang sangat diperlukan adalah DNA cetakan atau DNA yang akan digandakan, sepasang primer untuk mengawali reaksi dan menentukan batas daerah sekuen DNA yang akan diperbanyak, enzim DNA polimerase dan beberapa komponen reaksi lainnya. Keunikan teknik PCR adalah pada urutan primernya. Primer didisain agar hanya bisa menempel pada urutan tertentu saja dan tidak akan menempel pada daerah yang bukan targetnya. Teknik PCR dapat diterapkan untuk mengenali hanya urutan DNA tertentu yang mungkin menjadi ciri khas suatu individu. Dengan cara ini, maka PCR dapat digunakan untuk mengenali kelainan genetik dan mutasi, dan untuk memperbanyak potongan DNA target sesuai rancangan primernya untuk proses kloning.

Analisis *in silico* saat ini banyak dilakukan untuk prediksi output. Analisis *in silico* adalah penelitian yang dilakukan melalui simulasi pada computer atau melalui *software*

simulasi computer. Walaupun berupa simulasi, penelitian ini dirancang meniru perilaku makhluk hidup secara keseluruhan. Studi *in silico* kemudian dilanjutkan dengan studi *in vitro* untuk menilai hasil studi. Studi *in silico* biasanya digunakan untuk memperkirakan bagaimana suatu senyawa bereaksi atau berinteraksi dengan protein dalam tubuh atau dengan agen penyakit. Aplikasi studi *in silico* misalnya untuk skrining kandidat obat (studi molecular docking), prediksi reaksi obat yang merugikan, dan memahami mekanisme timbulnya gejala penyakit infeksi yang spesifik.

## Capaian Penulis Terkait Biologi Molekuler untuk Penyakit Infeksi

### ***Pengembangan Kit Ekstraksi Cepat DNA Genomik untuk PCR***

Pada umumnya kit untuk ekstraksi DNA genomik harganya berkisar antara Rp. 40.000,- hingga Rp.150.000,- tiap sampel. Kisaran harga tersebut tergantung dari sumber sel atau jaringan yang akan diekstraksi, jumlah dan tingkat kemurnian DNA yang diharapkan. Beberapa peralatan dasar juga diperlukan untuk tahapan ekstraksi tersebut, yang umumnya disiapkan di laboratorium tempat ekstraksi dilakukan. Waktu yang diperlukan untuk ekstraksi berkisar paling cepat 30 menit hingga 4 jam termasuk waktu inkubasi selama proses ekstraksi. Pada penelitian di lapangan, maka proses ekstraksi DNA di lokasi lebih sulit dilakukan. Untuk eksplorasi di lapangan yang durasinya lama dan sampelnya banyak, maka peralatan dasar harus dibawa juga. Dalam upaya mengembangkan metode ekstraksi yang cepat, sederhana dan murah, maka dibuat invensi berupa kit untuk ekstraksi DNA genomik secara cepat, untuk keperluan analisa secara PCR, dengan harga yang jauh lebih murah.

Produk telah dicoba oleh beberapa asisten peneliti dan laboran di Laboratorium Purifikasi dan Biologi Molekuler, Fakultas Teknobiologi, dengan sumber DNA berupa biji kedelai. Keberadaan DNA genomik kedelai hasil ekstraksi dibuktikan secara PCR. Kit masih dalam tahap validasi kalangan pengguna yang lebih luas dengan jenis sampel yang lebih bervariasi dan penentuan batas limit deteksi.

### ***Penelitian terkait Pneumonia***

Pneumonia adalah infeksi pada satu atau kedua paru-paru yang disebabkan oleh bakteri, virus, jamur atau parasit. Infeksi dapat mengakibatkan peradangan pada kantong udara di paru-paru (alveoli) dan menimbulkan gejala seperti batuk, demam, napas cepat dan nyeri dada. Pengobatan biasanya diberikan oleh dokter sesuai mikroorganisma penyebabnya. Beberapa penelitian telah dilakukan, terutama berkaitan dengan pneumonia yang disebabkan oleh bakteri *Pseudomonas aeruginosa*, *Mycobacterium*, dan *Klebsiella pneumoniae*; dan virus SARS-CoV2.

#### ***1) Pseudomonas aeruginosa***

Infeksi oleh *P. aeruginosa* merupakan infeksi yang sulit diatasi. Walaupun bakteri ini bukan patogen sejati tetapi saat berhasil menginfeksi suatu individu maka pengobatannya sulit berhasil karena bakteri ini mempunyai kekuatan menyerang tubuh manusia, kekebalan terhadap banyak antibiotika dan mampu membentuk biofilm. Berdasarkan hal ini maka penting sekali deteksi dini agar tindakan terapi dapat segera dilakukan secara akurat, terutama pada pasien berisiko tinggi. *P. aeruginosa* diketahui kebal terhadap beberapa antibiotik, sehingga perlu strategi untuk menekan infeksi *P. aeruginosa*, yaitu menghambat perbanyakan sel ataupun produksi senyawa berbahaya dari *P. aeruginosa*

dalam tubuh pasien. Namun demikian, bakteri ini mempunyai sistem *quorum sensing* (QS), yaitu sistem sinyaling antar sel yang mengendalikan perbanyakan sel dan produksi berbagai molekul yang berbahaya bagi individu yang diinfeksi.

Pada genom *P. aeruginosa* diketahui terdapat beberapa gen pengkode protein-protein yang mampu menguraikan molekul sinyal menjadi tidak aktif (3). Salah satu gen pengkode protein enzim pengurai molekul sinyaling adalah gen *hacB*. Untuk mengetahui peran gen ini pada sel alaminya, maka telah dilakukan mutasi genom *P. aeruginosa*. Kloning gen *hacB* pada molekul DNA pembawa (plasmid) juga dilakukan, membentuk DNA rekombinan (plasmid rekombinan). DNA rekombinan ini dimasukkan ke dalam sel *Escherichia coli* untuk produksi proteinnya. *Escherichia coli* merupakan bakteri yang kurang berbahaya dibandingkan *P. aeruginosa*. Protein yang dihasilkan disebut sebagai protein HacB (4). Protein ini dapat menghancurkan molekul sinyaling termasuk sistem *quorum sensing* sehingga bakteri ini tidak mampu menyebabkan sakit ataupun kematian pada hewan coba, yaitu cacing (5). Walaupun aktivitas telah terbukti, protein HacB masih memerlukan pengkajian lebih lanjut untuk pemanfaatannya sebagai protein antiinfeksi terhadap *P. aeruginosa*.

Protein yang lain adalah PvdQ, yang dikode oleh gen *pvdQ* yang terdapat pada genom *P. aeruginosa*. Protein ini juga mampu menghancurkan sistem QS sehingga bakteri ini tidak mampu menghasilkan faktor yang merugikan tersebut. Protein PvdQ mempunyai aktivitas yang lebih kuat dibandingkan protein HacB sehingga penelitian dengan protein PvdQ dilanjutkan ke tahap selanjutnya. Untuk aplikasi pemakaian protein dalam terapi pasien, maka protein rekombinan diproduksi di dalam sel bakteri *Escherichia coli*. Protein dipanen dan dimurnikan, kemudian diformulasi menjadi serbuk spray-freeze dry untuk bahan obat inhaler (6). Partikel serbuk protein di dalam pembawa trehalose dan inulin memiliki bentuk bulat berpori dengan ukuran partikel yang sesuai untuk diterapkan sebagai inhaler. Aktivitas serbuk tetap stabil selama penyimpanan.

Untuk mencari pengendalian pembentukan biofilm *P. aeruginosa* maka penelitian yang lain dilakukan. Gen targetnya adalah gen PA3235. Proses kloning dan mutasi genom bakteri *P. aeruginosa* dilakukan. Gen PA3235 ikut terlibat dalam pembentukan biofilm *P. aeruginosa* (7). Pengembangan dan implementasi strategi ini masih dalam tahap penelitian dan pengujian lebih lanjut untuk memastikan keefektifan dan keamanannya.

## 2) *Klebsiella pneumoniae*

*K. pneumoniae* merupakan salah satu bakteri penyebab pneumonia di beberapa rumah sakit di Indonesia. Bakteri ini menjadi salah satu bakteri Gram negatif yang sering ditemukan pada pasien pneumonia. Dalam upaya untuk mendesain biosensor untuk *K. pneumoniae* maka tahap awal adalah tahap ekstraksi DNA genomik sampel. Kit telah berhasil dibuat (telah diuraikan di atas).

Perancangan kit biosensor melibatkan beberapa mahasiswa sebagai penelitian skripsi dan magister, dengan tujuan mencari beberapa kondisi optimum kit agar bisa dibentuk kit biosensor yang sederhana (8–15). Asam nukleat untuk biosensor juga dirancang agar memiliki sifat yang lebih stabil dibandingkan DNA genom *K. pneumoniae* alami. Struktur DNA dengan motif hibrida quadruplex-duplex (QD) diteliti untuk membuat sistem biosensor yang unik dapat mengenali untai tunggal DNA target, khususnya urutan unik dari DNA genomik *K. pneumoniae* (16), (17). Perancangan kit biosensor masih sedang dalam proses lebih lanjut.

Pengendalian infeksi oleh bakteri dapat dicegah dengan vaksinasi. Kandidat vaksin diharapkan mampu memacu terbentuknya antibodi di dalam tubuh manusia. Desain vaksin yang lebih sensitif dapat dirancang dengan pendekatan secara *in silico*. Pada penelitian ini dirancang desain vaksin yang multi-epitope untuk *K. pneumoniae*, artinya vaksin ini akan menghasilkan beberapa tipe antibodi sekaligus sehingga efeknya lebih kuat melawan bakteri *K. pneumoniae* yang menyerang tubuh. Desain ini unik karena langsung digabung dengan DNA pembawa. Bila diterapkan ke penelitian selanjutnya maka desain ini bisa langsung dapat dijadikan “cetak biru” membuat DNA rekombinan. Tahap penelitian yang akan dilanjutkan adalah memproduksi vaksin. Secara umum vaksin akan merangsang tubuh menghasilkan antibodi yang siap untuk melawan infeksi, dengan cara mengenali dan menangkap sel *K. pneumoniae* yang masuk ke dalam tubuh (18).

### 3) *Mycobacterium tuberculosis*

Studi mengenai tipe alel penentu kepekaan seseorang terhadap infeksi tuberculosis dilakukan berdasarkan data HLA dari populasi beberapa daerah di Indonesia berdasarkan literatur. Ada perbedaan tipe alel di masing-masing populasi terhadap penyakit tertentu, termasuk tuberculosis (TB) (19).

Beberapa penelitian terkait tuberculosis telah dilakukan. Sampel sputum dikumpulkan dari pasien rawat jalan di Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Bangil. Penentuan strain *Mycobacterium* dilakukan menggunakan PCR (20), (21). Strain yang sering ditemukan pada pasien TB di Indonesia terutama adalah strain Beijing dan H37Rv. Beberapa teknik identifikasi *Mycobacterium* dikembangkan agar cara identifikasinya lebih mudah dan sederhana (22), (23), (24), (25).

Analisis secara molekuler telah dilakukan pada sampel pasien rawat jalan TB dan non-TB dari RSUD M. Soewandhi dan beberapa Puskesmas di Surabaya. Sifat genetik isolat bakteri tuberculosis dan tipe alel HLA-G dan VDR individu pasien dianalisis untuk mendapatkan informasi lebih terkait keanekaragaman genetik baik sel penyebab infeksi maupun individu pasien (26). Kandidat vaksin dirancang melalui pendekatan *in silico* untuk mendapatkan vaksin yang lebih peka terhadap bakteri tuberculosis, terutama strain H37Rv yang sering ditemukan pada pasien di Indonesia (27). Desain ini bisa digunakan sebagai rancangan untuk membuat DNA rekombinan yang nantinya bisa dimasukkan ke dalam sel bakteri agar protein vaksin bisa diproduksi (28).

Diagnosis kelainan metabolisme obat diperlukan untuk menghindari efek samping yang merugikan (*adverse drug reaction* atau ADR) atau kegagalan efek terapeutik. Kelainan metabolisme obat ini dipengaruhi oleh tipe alel masing-masing individu, yang menentukan apakah pasien memetabolisme obat secara cepat atau lambat (29). Analisis tipe alel pemetabolisme obat isoniazid sebagai obat TBC, yaitu gen *NAT2* dilakukan melalui teknik *sequencing*. Analisis polimorfisme gen *NAT2* dan publikasi hasil penelitian sedang dalam proses (30), (DN Rahardjo, disertasi sedang proses).

### 4) *Virus SARS-CoV2*

Pemahaman mengenai reaksi molekuler baik pada mekanisme terjadinya penyakit maupun pada analisis keberadaan genom dan protein virus sangat penting. Penanganan virus dengan benar menjadi dasar program pemerintah dalam menangani virus selama masa pandemi (31). Selama masa pandemi COVID-19, berbagai obat dan bahan alam diteliti. Berbagai bahan herbal dibicarakan orang, yaitu bahan yang



diduga aktif untuk mengobati penyakit COVID-19, baik untuk mengurangi respon imun berlebihan, maupun mentarget virus penyebabnya, yaitu SARS-CoV. *Virgin coconut oil* (minyak kelapa murni) merupakan salah satu bahan yang diteliti pengaruhnya pada pasien di sebuah RS dan terbukti efektif mempercepat pemulihan pasien. Walaupun demikian, mekanismenya belum diketahui. Berdasarkan analisis *in silico*, kandungan dalam VCO, yaitu stearat dan palmitat, mempunyai aktivitas sebagai antivirus (32).

Beberapa tanaman bahan herbal yang lain juga diduga berpotensi sebagai obat anti-COVID-19 berdasarkan analisis *in silico*. Skrining potensi sebagai kandidat anti-COVID-19 dilakukan terhadap 184 senyawa dari sembilan tanaman di Indonesia. Hasil analisis menunjukkan bahwa asam lantanolat berpotensi sebagai obat antivirus COVID-19. Senyawa ini dapat ditemukan pada tanaman tembelekan (*Lantana camara*) (33).

### **Penelitian terkait Human Papilloma Virus (HPV)**

Human Papilloma Virus (HPV) merupakan virus yang menyebabkan penyakit. Ada lebih dari 100 jenis HPV. Sekitar 40 jenis HPV diketahui menginfeksi penderita pada daerah kelamin dan anus. HPV dapat menyebar melalui kontak kulit-ke-kulit, terutama selama aktivitas seksual. Deteksi dini keberadaan HPV pada pasien terdiagnosis menderita penyakit ini akan membantu pengobatan secara tepat dan akurat, terutama pada jenis yang *high risk*. Lamanya penanganan akan lebih menyulitkan penyembuhannya karena virus ini punya kemampuan untuk terintegrasi ke dalam genom manusia yang bisa berakibat pada timbulnya kanker. Jenis HPV yang *high-risk* (HR) dapat menyebabkan kanker, termasuk kanker leher rahim, vulva, vagina, penis, anus, dan orofaring (bagian belakang tenggorokan), sedangkan HPV *low-risk* (LR) dapat menyebabkan kutil genital dan kondisi sel prakanker. Primer untuk mendeteksi HPV11 (tipe low risk) telah didisain untuk reaksi PCR. Primer E11(+)/ E11(-) yang dirancang berdasarkan pada urutan DNA gen *E6* dapat mendeteksi keberadaan HPV tipe 11 lebih akurat dibandingkan primer yang didasarkan pada urutan gen *L1* yang sebelumnya dipakai orang (34), (35), (36), (37).

Pencarian senyawa dari bawang Dayak, sebagai kandidat untuk menghambat perbanyakan HPV 16 dan 18 telah dilakukan. Kedua tipe ini merupakan virus tipe *high-risk*. Hasil analisis *in silico* menunjukkan bahwa bawang Dayak menandung senyawa *epicatecin gallate* dan *rutin* yang berpotensi sebagai obat untuk HPV yang *high risk*, dengan cara menghambat protein *E6* dan *E7* dari HPV 16 dan HPV18. Protein *E6* dan *E7* berperan mengganggu proses seluler normal dan berkontribusi pada perkembangan kanker leher rahim. Senyawa *epicatecin gallate* dan *rutin* dari bawang Dayak diduga memiliki kesamaan dengan obat dan secara bioavailibilitasnya cocok jika diterapkan sebagai agen terapi kanker leher rahim (38).

### **Catatan tambahan peran Biologi molekuler lainnya, selain pada penyakit infeksi**

Peran berikut ini merupakan capaian yang lain selain peran di analisis terkait penyakit infeksi, namun masih di bidang kesehatan. Analisa ini tidak terkait langsung pada penyakit infeksi, atau pada penyakit lain, misalnya untuk kasus asma, kanker, hipertensi dan alzheimer. 1. Asma:

Asma disebabkan oleh berbagai faktor kondisi yang kompleks, baik lingkungan

maupun genetik. Beberapa gen mungkin mempengaruhi individu menjadi asma, tetapi gen lain mungkin mempengaruhi metabolisme obat asma sehingga mempengaruhi keberhasilan terapi. Biologi molekuler berperan dalam terapi asma, untuk deteksi adanya kelainan genetik individu, metabolisme obat dan analisis *in silico* untuk mendapatkan efek terbaik dalam terapi asma. Hubungan antara polimorfisme gen *ALOX5* dan peningkatan fungsi paru (39). Deteksi kelainan metabolisme obat dilakukan untuk menghindari efek *adverse drug reaction* (ADR) atau kegagalan efek terapeutik. Ada hubungan antara polimorfisme alel *CYP1A2\*1D*, *CYP1A2\*1E* dan *CYP1A2\*1F* terhadap potensi timbulnya efek samping teofilin, obat asma. Populasi individu di daerah Surabaya menunjukkan genetik yang memetabolisme obat secara cepat dan sedang (40). Kesimpulan dari analisis polimorfisme gen subyek manusia terkait asma terhadap efek yang terlihat adalah bahwa populasi di Indonesia mungkin menunjukkan risiko kecil adanya efek samping obat teofilin. Kelemahan analisis tentang pembuktian hubungan polimorfisme – efek adalah memerlukan sampel jumlah besar, masing-masing genotip sebaiknya terwakili. Kendalanya adalah semua tipe genotip belum tentu didapat di populasi yang diteliti. Kelemahan lainnya adalah fenotip yang nampak seringkali merupakan gabungan berbagai ekspresi gen, dan yang diuji hanya satu gen, itupun seringkali hanya pada titik tertentu dari protein enzim (41).

#### 1. Kanker

Kanker merupakan penyakit yang disebabkan oleh banyak faktor. Pencarian bahan alami yang berpotensi mengatasi kanker paru-paru dilakukan secara *in silico*. Analisis ditujukan untuk mencari penghambat terhadap protein EGF and EGFR. Senyawa (20R,22R)-5beta,6beta-Epoxy-4beta,12beta,20-trihydroxy-1-oxo-2-en-24-enolide berpotensi sebagai kandidat untuk diteliti lebih lanjut sebagai obat kanker paru (42).

Aflatoxin-B1 (AFB1) adalah senyawa yang diketahui dapat menyebabkan kanker bila dimakan orang. Senyawa ini dihasilkan oleh jamur yang biasa mengkontaminasi biji-bijian seperti kacang-kacangan. Mekanisme senyawa aflatoxin-B1 (AFB1) ini dalam memacu timbulnya kanker *liver* belum diketahui. Analisis secara *in silico*. Dilakukan untuk mengetahui bagaimana senyawa ini berperan pada timbulnya kanker. Berdasarkan analisis ini, AFB1 terikat pada protein yang terlibat dalam proses metastasis kanker *liver* (43).

#### 2. Hipertensi

Seledri Jepang (*Ashitaba keskei*) banyak dipakai orang menurunkan tekanan darah. Melalui analisis *in silico*, dicari senyawa dalam *ashitaba* yang bermanfaat menurunkan tekanan darah. Hasil analisis menunjukkan bahwa senyawa dihydroxychalcone dari tanaman *Ashitaba* merupakan salah satu senyawa yang berpotensi sebagai antihipertensi. Hasil analisis ini, bersama dengan hasil penelitian yang telah dilakukan orang menunjukkan bahwa konsumsi *Ashitaba* berlebihan bisa memiliki efek sangat kuat menurunkan tekanan darah (44).

#### 3. Alzheimer.

Pencarian kandidat senyawa yang berpotensi untuk mencegah Alzheimer. Dari beberapa kandidat tanaman, thymoquinone (TQ) yang berasal dari Cabe Jawa (*Piper*

retrofractum) menunjukkan hasil yang paling ideal diteliti lebih lanjut sebagai kandidat obat Alzheimer (45)

### **Biologi Molekuler Mendasari Perkembangan Menuju Personalized Medicine**

Kemajuan ilmu pengetahuan dan teknologi saat ini menunjang kemajuan pengetahuan dan teknologi di bidang biologi molekuler. Kemajuan ini mendorong penemuan dan inovasi bioteknologi modern. Kemajuan yang berkaitan dengan berbagai penemuan dan inovasi ini meliputi modifikasi teknik PCR, penemuan enzim yang memotong DNA diterapkan untuk membuat DNA rekombinan. Teknik CRISPR membuka peluang untuk modifikasi genetik organisme termasuk terapi gen. Teknologi untuk menentukan urutan nukleotida (*sequencing*) DNA genom sangat menunjang pada penelitian terkait struktur dan fungsi, termasuk pengendalian ekspresi protein pada kondisi tertentu, penggalian informasi profil genetik masing-masing individu. Urutan komplit genom manusia digunakan untuk memahami hubungan antara variasi genetik dan kesehatan manusia. Farmakogenetik dan farmakogenomik merupakan langkah mendasar menuju *personalized medicine*. Pada farmakogenomik, informasi genom digunakan untuk mempelajari respons individu terhadap obat. Saat mempelajari kerja obat pada individu, faktor penentu utama yang perlu dipertimbangkan adalah berapa banyak obat yang dibutuhkan untuk mencapai targetnya di dalam tubuh (farmakokinetik), dan seberapa baik sel target, seperti jaringan jantung atau neuron, merespons obat tersebut (farmakodinamik). Kedua faktor penentu ini merupakan pertimbangan penting dalam bidang farmakogenomik. *Personalized medicine* memiliki tujuan akhir untuk mencocokkan secara tepat setiap intervensi terapeutik dengan profil molekuler pasien. Data profil genetik pasien membantu dokter memilih pengobatan atau terapi yang tepat dan memberikan dosis atau regimen yang tepat (46).

### **PENUTUP**

Penerapan pemahaman Biologi Molekuler pada penanganan penyakit infeksi sangat bermanfaat, mulai dari deteksi keberadaan mikroorganisme penyebab penyakit, deteksi sifat genetik penentu kepekaan individu manusia terhadap penyakit infeksi, hingga kloning gen target membentuk DNA rekombinan dan produksi protein untuk kandidat obat untuk terapi. Produk terkait yang sedang dikembangkan masih dalam tahap produk kit ekstraksi DNA, sedangkan pengembangan kit diagnostik sedang dalam proses. Riset dalam pencarian dan pengembangan obat serta pengembangan vaksin melalui pendekatan *in silico* didasarkan pada metadata, termasuk data biomolekul, membuka peluang untuk mengidentifikasi target terapeutik dan pengembangan obat-obatan dan vaksin baru

Pengembangan lanjut masih terbuka mengingat penduduk Indonesia terdiri dari banyak suku. Di sisi lain artificial intelligent berkembang pesat membuka peluang untuk simulasi komputasi meta data secara terpadu dan cepat. Ini menjadi tantangan dan peluang bagi peneliti Indonesia bekerja sama membangun perangkat analisa *personalized medicine* khas orang Indonesia.

Semoga kemajuan pengetahuan dan teknologi Biologi Molekuler bermanfaat dalam peningkatan kesehatan dan kualitas hidup masyarakat khususnya di Indonesia.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Tabery, James, Piotrowska M and, Darden L. 'Molecular Biology'. In: The Stanford Encyclopedia of Philosophy [Internet]. Spring 202. Edward N. Zalta (ed.); 2021. Available from: <https://plato.stanford.edu/archives/spr2021/entries/molecular-biology/>
2. Britannica. The Editors of Encyclopaedia. 'molecular biology'. In: Encyclopedia Britannica [Internet]. 2023. p. Accessed 5 February 2024. Available from: <https://www.britannica.com/science/molecular-biology>
3. Krzeslak J, Quax WJ, Wahjudi M. Quorum-Quenching Acylases in *Pseudomonas aeruginosa* BT - *Pseudomonas: A Model System in Biology*. In: Ramos J-L, Filloux A, editors. *Pseudomonas: Volume 5: A Model System in Biology* [Internet]. Dordrecht: Springer Netherlands; 2007. p. 429–49. Available from: [https://doi.org/10.1007/978-1-4020-6097-7\\_15](https://doi.org/10.1007/978-1-4020-6097-7_15)
4. Wahjudi M, Papaioannou E, Hendrawati O, van Assen AHG, van Merkerk R, Cool RH, et al. PA0305 of *Pseudomonas aeruginosa* is a quorum quenching acylhomoserine lactone acylase belonging to the Ntn hydrolase superfamily. *Microbiology* [Internet]. 2011 Jul;157(Pt 7):2042–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21372094/>
5. Papaioannou E, Wahjudi M, Nadal-Jimenez P, Koch G, Setroikromo R, Quax WJ. Quorum-quenching acylase reduces the virulence of *Pseudomonas aeruginosa* in a *Caenorhabditis elegans* infection model. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2009;53(11):4891–4897. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2772301/>
6. Wahjudi M, Murugappan S, Van Merkerk R, Eissens AC, Visser MR, Hinrichs WLJ, et al. Development of a dry, stable and inhalable acyl-homoserine-lactone-acylase powder formulation for the treatment of pulmonary *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Eur J Pharm Sci*. 2013;48(4–5):637–43.
7. Wahjudi M, Widodo SS, Artadana IBM, Antonius Y. The character of PA3235 virulence factors of *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 – a preliminary study. *Bali Med J* [Internet]. 2023;12(2):1368–1376. Available from: <https://www.balimedicaljournal.org/index.php/bmj/article/view/4364>
8. Izwari SF. Perancangan Primer Untuk *Klebsiella pneumoniae* Prngkode Gen blaNDM-1 Dan blaKPC-3 Penyebab Resistensi Antibiotik Carbapenem. [Skripsi Unpublished]. [Surabaya]: Universitas Surabaya; 2022.
9. Nugroho SE. Perancangan Primer Untuk Deteksi Strain *Klebsiella oxytoca* 11cy. [Skripsi Unpublished]. [Surabaya]: Universitas Surabaya; 2022.
10. Honantha JR. Perancangan Primer Untuk Deteksi *Klebsiella pneumoniae* kode 2PA/S1. [Skripsi Unpublished]. [Surabaya]: Universitas Surabaya; 2022.
11. Tjoa SEE. Pengembangan Metode Visualisasi Kasat Mata Biosensor Berbasis DNA Pada Matriks Kertas. [Unpublished Tesis Master]. [Surabaya]: Universitas Surabaya; 2019.
12. Fuad N. Perancangan Striptest Kit Berbasis DNA Pada Matriks PVC dan PE Untuk Deteksi *Pseudomonas aeruginosa*. [Skripsi Unpublished]. [Surabaya]: Universitas Surabaya; 2020.
13. Agustin DF. Perancangan Strip Test Kit Dengan Matriks Polyester Fiber dan Glass Fiber Untuk Deteksi Keberadaan *Pseudomonas aeruginosa*. [Skripsi Unpublished]. [Surabaya]:

Universitas Surabaya; 2020.

14. Soetanto TO. Pengembangan Probe Hibridisasi DNA Untuk Mendeteksi DNA *Klebsiella pneumoniae*. [Skripsi Unpublished]. [Surabaya]: Universitas Surabaya; 2019.
15. Leonardo DG. Desain Single dan Multiprobe Hibridisasi DNA Dengan Staining Ethidium Bromide Dan Methylene Blue Untuk Deteksi Bakteri *Acinetobacter baumannii*. [Skripsi Unpublished]. [Surabaya]: Universitas Surabaya; 2019.
16. Agustin DF. Perancangan Dan Analisis Stabilitas Aptamer Berbasis DNA G-Quadruplex Duplex Junction Untuk Biosensor *Klebsiella pneumoniae*. [Unpublished Tesis Master]. [Surabaya]: Universitas Surabaya; 2023.
17. Agustin DF, Vianney YM, Weisz K, Wahjudi M. Structural Aspects of Split G-Quadruplexes in Quadruplex-Duplex Hybrid Systems. *ChemistrySelect* [Internet]. 2024 Jan 26;9(4):e202304286. Available from: <https://doi.org/10.1002/slct.202304286>
18. Wonggo, Dhammiko, and Wahjudi M. The Construction of A Multi-epitope Vaccine Against *Klebsiella pneumoniae* Using in silico Approach. *Mol Cell Biomed Sci* [Internet]. 2023;7(2):58–108. Available from: <https://www.cellbiopharm.com/ojs/index.php/MCBS/article/view/343/122>
19. Pradana KA, Widjaya MA, Wahjudi M. Indonesians Human Leukocyte Antigen (HLA) Distributions and Correlations with Global Diseases. *Immunol Invest* [Internet]. 2020;49(3):333–63. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/08820139.2019.1673771>
20. Widjaya MA. Pengembangan Metode Deteksi Strain *Mycobacterium tuberculosis* Untuk Sampel Sputum Dari Pasien Di Rumah Sakit Umum Daerah Bangil. [Skripsi Unpublished]. [Surabaya]: Universitas Surabaya; 2017.
21. Gunawan E. Alikasi Species Specific-Polymerase Chain Reaction (PCR) Untuk Deteksi *Mycobacterium tuberculosis* Kompleks Dari Sampel Sputum Pasien Di Rumah Sakit Umum Daerah Bangil. [Skripsi Unpublished]. [Surabaya]: Universitas Surabaya; 2016.
22. Setiawan M. Aplikasi Metode Deteksi Pembeda *Mycobacterium Tuberculosis* Strain Beijing Dan Non-Beijing Pada Sampel Sputum Pasien Tuberkulosis Di RSUD Bangil. [Skripsi Unpublished]. [Surabaya]: Universitas Surabaya; 2021.
23. Wonggo D. Identifikasi Gen katG Pada DNA Genomik Dri Sputum Pasien Tuberkulosis. [Skripsi Unpublished]. [Surabaya]: Universitas Surabaya; 2021.
24. Raharjo JM. Deteksi Mutasi Gen RpoB Genom *Mycobacterium* dari Pasien Tuberkulosis dengan Metode Multiplex Allele Specific (MAS)-PCR. [Skripsi Unpublished]. [Surabaya]: Universitas Surabaya; 2021.
25. Adisasmita M. Desain Primer Untuk Genotyping Gen vapB17 Bakteri *Mycobacterium* Pada Sampel Pasien Tuberkulosis Di RSUD Bangil. [Skripsi Unpublished]. [Surabaya]: Universitas Surabaya; 2021.
26. Wonggo D. Identifikasi Polimorfisme Gen HLA-G dan VDR pada Pasien Suspek TB dan Pasien TB; katG dan rpoB dari Isolat *Mycobacterium tuberculosis* di Kota Surabaya. [Unpublished Tesis Master]. [Surabaya]: [Internet]. Universitas Surabaya; 2023. Available from: Tesis
27. Tedjokusumo LI. Analisa In Silico Interaksi Human Leukocyte Antigen (HLA) DRB1 Dengan Epitop Antigen *Mycobacterium tuberculosis*. [Unpublished Tesis Master]. [Surabaya]: Universitas Surabaya; 2023.
28. Tedjokusumo LI, Goenawan YA, Wahjudi M, Studi P, Bioteknologi M, Teknobiologi F,

- et al. Desain vaksin In Silico berdasarkan Epitope Protein Mammalian Cell Entry Associated Membrane Rv1973 untuk Tuberculosis ( TBC ) paru-paru. *Indones J Biotechnol Biodivers* [Internet]. 2023;7(1):22–33. Available from: <https://ijobb.esaunggul.ac.id/index.php/IJOB/article/view/168>
29. Arwanto V. Polimorfisme Promoter CYP2E1 Dan Hubungannya Dengan Risiko Hepatotoksisitas Pasien Tuberculosis Di Surabaya. [Unpublished Tesis Master]. [Surabaya]: Universitas Surabaya; 2023.
  30. Mutiara YM. Profiling Interaksi Isoniazid Terhadap Variasi Struktur 3D Gen NAT2 Akibat Polimorfisme. [Unpublished Tesis Master]. [Surabaya]: Universitas Surabaya; 2023.
  31. Wahjudi M. Kontroversi Metode Deteksi COVID-19 di Indonesia. *KELUWIH J Kesehatan dan Kedokt* [Internet]. 2020;2(1):32–42. Available from: <https://journal.ubaya.ac.id/index.php/kesdok/article/view/2994/3054>
  32. Evalina M, Sapei L, Wahjudi M, Suseno N, Adiarto T. Molecular mechanism of virgin coconut oil as a Nsp-3 inhibitor of. 2022;30(4):9–19. Available from: <https://scholar.unair.ac.id/en/publications/molecular-mechanism-of-virgin-coconut-oil-as-a-nsp-3-inhibitor-of>
  33. Tungary E, Wahjudi M, Kok T. Secondary Metabolites of Various Indonesian Medicinal Plants as SARS-CoV-2 Inhibitors : In Silico Study. *MPI (Media Pharm Indones* [Internet]. 2022;4(2):136–46. Available from: <https://journal.ubaya.ac.id/index.php/MPI/article/view/5255/3749>
  34. Wahjudi M, Setiawan E, Tofinastri EN, Teknobiologi F, Surabaya U, Farmasi D, et al. Penggunaan Gen E6 Sebagai Target Deteksi Human Papillomavirus Tipe 11 dengan Metode Polymerase Chain Reaction The Use of E6 Gene as a Target of Human Papillomavirus Type 11 Detection Using Polymerase Chain Reaction. *J Farm Klin Indones* [Internet]. 2020;9(3):205–218. Available from: <https://jurnal.unpad.ac.id/ijcp/article/view/26721/pdf>
  35. Nurbantoro DW. Deteksi Keberadaan Gen E1 Dari Human Papilloma Virus (HPV) Pada Spesimen Sel Serviks Pasien Klinik Obsgyn RSUD Bangil. [Skripsi Unpublished]. [Surabaya]: Universitas Surabaya; 2017.
  36. Tofinastri EN. Deteksi Human Papillomavirus (HPV) Tipe 11 Pada Spesimen Usapan Serviks Pasien Rawat Jalan RSUD Bangil Dengan Polymerase Chain Reaction (PCR). [Skripsi Unpublished]. [Surabaya]: Universitas Surabaya; 2017.
  37. Sari CR. Deteksi Dan Identifikasi Daerah Integrasi Human Papilloma Virus (HPV) Pada DNA Kromosomal Pasien Klinik Obsgyn RSUD Bangil. [Skripsi Unpublished]. [Surabaya]: Universitas Surabaya; 2017.
  38. Agustin DF, Wahjudi M. Studi In Silico Potensi Metabolit Sekunder *Eleutherine palmifolia* ( L . ) Merr . sebagai Inhibitor Protein E6 dan E7 dari Human Papilloma Virus. *KELUWIH J Kesehatan dan Kedokt* [Internet]. 2022;4(1):11–30. Available from: <https://journal.ubaya.ac.id/index.php/kesdok/article/view/5818/3890>
  39. Lorensia A, Wahyudi M, Mayzika NAM. ALOX5 Gene Polymorphism and Effects of OMEGA-3 Fish Oil On Lung Function In Asthma. *Indones J Chest* [Internet]. 2020;7(2):23–31. Available from: <https://www.indonesiajournalchest.com/index.php/IJC/issue/view/ALOX5> Gene Polymorphism And Effects Of Omega-3 Fish Oil On Lung Function In Asthma/ALOX5

40. Queljoe D De, Wahjudi M, Erdiansyah M. Studi Pendahuluan Polimorfisme Genetik Gen CYP1A2 \* 1F pada Pasien Asma dan Nonasma di Indonesia Pilot Study on Genetic Polymorphisms CYP1A2 \* 1F on Asthma Patients and Nonasthma in Indonesia. *J Farm Klin Indones* [Internet]. 2015;4(1):8–16. Available from: <https://journal.unpad.ac.id/ijcp/article/view/12847/pdf>
41. Jayanthi N. Analisa Bioinformatika Pengaruh SingleE-Nucleotide Polymorphisms (SNP) Terhadap Interaksi  $\beta$ 2-Adrenoceptor dengan Salbutamol. [Unpublished Tesis Master]. [Surabaya]: 2020;1–79.
42. Ongko J, Setiawan JV, Feroniytha AG, Juliana A, Effraim A, Wahjudi M, et al. In-silico screening of inhibitor on protein epidermal growth factor receptor ( EGFR ) receptor ( EGFR ). In: *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science* [Internet]. 2022. p. 012075. Available from: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1755-1315/1041/1/012075/meta>
43. Antonius Y, Kharisma VD, Widyananda MH, Nur A, Ansori M, Trinugroho JP, et al. Prediction of Aflatoxin-B1 ( AFB1 ) Molecular Mechanism Network and Interaction to Oncoproteins Growth Factor in Hepatocellular Carcinoma. *J Pure Appl Microbiol* [Internet]. 2022;16(August):1844–54. Available from: <https://microbiologyjournal.org/prediction-of-aflatoxin-b1-afb1-molecular-mechanism-network-and-interaction-to-oncoproteins-growth-factor-in-hepatocellular-carcinoma/>
44. Alessandro T, Antonius Y, Deasy A, Dewi R, War S, Kusumawardhany PA, et al. Identification of ACE1 Inhibitor Derived from Ashitaba ' s Chalcones : An In Silico Approach [Internet]. Vol. 2022. Atlantis Press International BV; 2023. 102–107 p. Available from: [http://dx.doi.org/10.2991/978-94-6463-322-1\\_14](http://dx.doi.org/10.2991/978-94-6463-322-1_14)
45. Mutiara YM, Wahjudi M, Kok T. Studi In Silico Potensi Piperine , Piperlongumine , dan Thymoquinone Sebagai Obat Alzheimer. *Indones J Biotechnol Biodivers* [Internet]. 2022;6(3):77–87. Available from: <https://ijobb.esaunggul.ac.id/index.php/IJOBBA/article/view/138/pdf>
46. Cecchin E, Stocco G. Pharmacogenomics and Personalized Medicine. *Genes (Basel)* [Internet]. 2020 Jun;11(6):679. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4425/11/6/679>