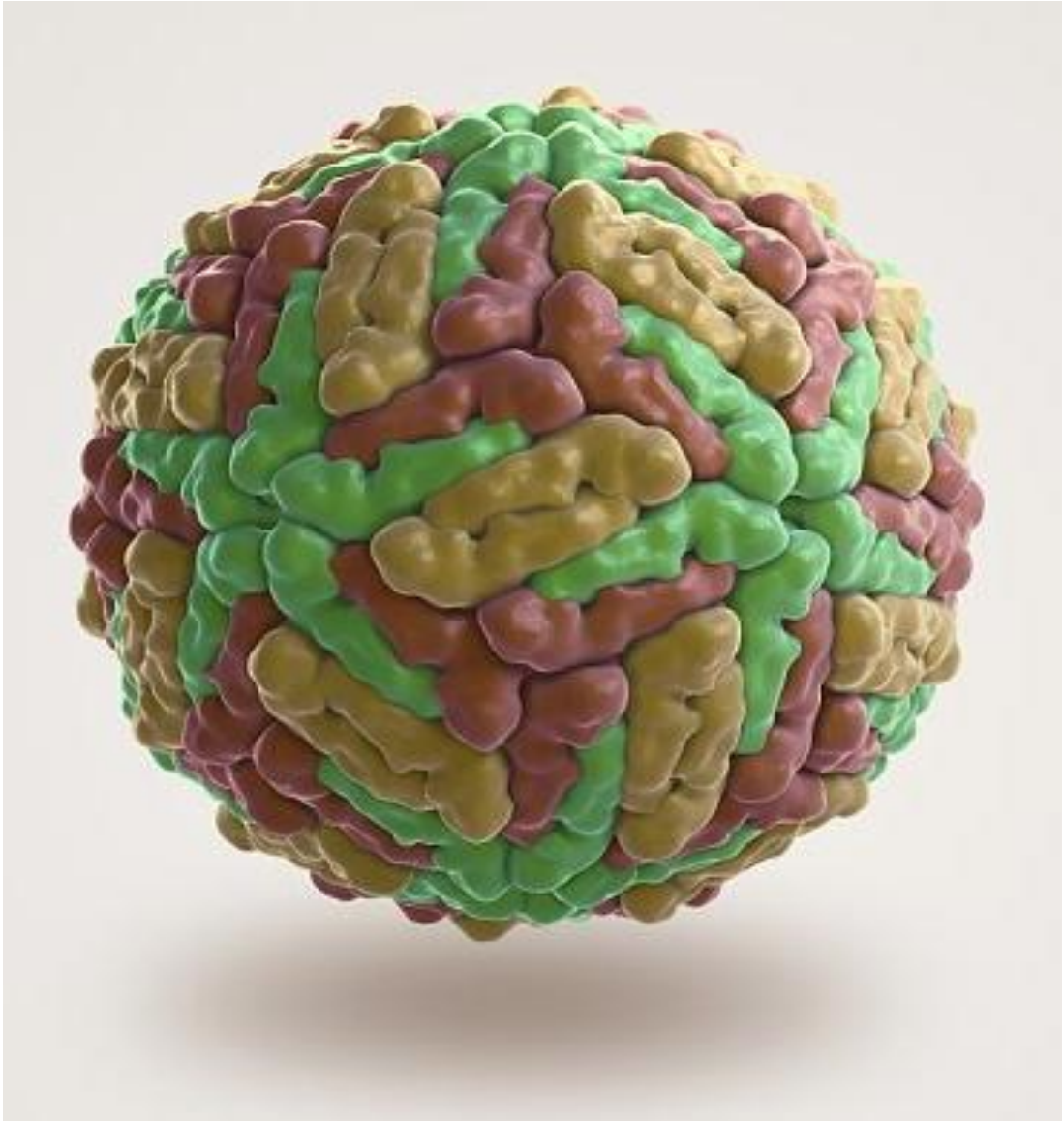


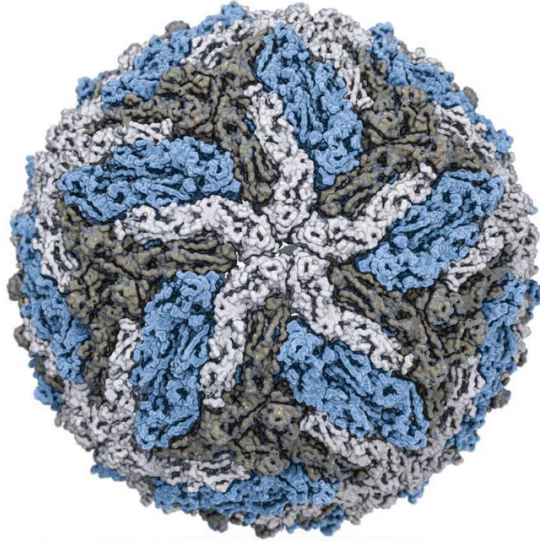
Molekuler Dengue



Agung Dwi Wahyu Widodo

Departemen Mikrobiologi dan Parasitologi Kedokteran
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya

Virologi Molekuler Virus Dengue



Pendahuluan

Virus dengue merupakan anggota genus *Flavivirus* dalam famili *Flaviviridae* yang menyebabkan spektrum penyakit mulai dari demam dengue hingga dengue berat. Pemahaman mengenai virologi molekuler virus dengue sangat penting untuk menjelaskan patogenesis, respons imun, diagnosis molekuler, pengembangan vaksin, serta terapi antivirus di masa depan.

Taksonomi Virus Dengue

Virus dengue (DENV) terdiri atas empat serotipe utama:

- DENV-1
- DENV-2
- DENV-3
- DENV-4

Masing-masing serotipe memiliki kemiripan genom sekitar 65–70%, namun berbeda secara antigenik sehingga infeksi oleh satu serotipe tidak memberikan perlindungan jangka panjang terhadap serotipe lainnya.

Beberapa penelitian terbaru juga melaporkan adanya DENV-5 yang diisolasi dari siklus sylvatic, meskipun signifikansi epidemiologinya pada manusia masih belum jelas.

Struktur Virion Dengue

Virus dengue merupakan virus beramplop dengan karakteristik:

- Diameter: 40–60 nm
- Bentuk: sferis
- Simetri: ikosahedral

Komponen utama virion:

1. Protein C (Capsid)

Fungsi:

- Mengemas RNA genom
- Membentuk nukleokapsid
- Berinteraksi dengan lipid droplet sel inang

2. Protein prM/M

Fungsi:

- Membantu pelipatan protein E
- Mencegah fusi prematur
- Dipotong oleh furin menjadi protein M saat maturasi.

3. Protein E (Envelope)

Protein utama yang menentukan:

- Penempelan ke reseptor sel
- Fusi membran
- Target antibodi netralisasi
- Penentu virulensi

Protein E terdiri atas:

- Domain I (DI)
- Domain II (DII)
- Domain III (DIII)

DIII merupakan salah satu target penting vaksin dan antibodi monoklonal.

Organisasi Genom Virus Dengue

Genom dengue berupa:

- RNA untai tunggal sense positif (+ssRNA)
- Panjang sekitar 10,7 kb
- Tidak bersegmen
- Tidak memiliki poli-A tail

Organisasi genom:

5'UTR

|

C-prM-E-NS1-NS2A-NS2B-NS3-NS4A-NS4B-NS5

|

3'UTR

UTR (Untranslated Region)

5' UTR

Berperan dalam:

- Inisiasi translasi
- Circularization genom
- Replikasi RNA

3' UTR

Berfungsi dalam:

- Regulasi replikasi
 - Stabilitas RNA
 - Pembentukan sfRNA
 - Interaksi dengan faktor sel inang
-

Protein Struktural

C (Capsid)

- Pembentukan nukleokapsid
- Interaksi dengan RNA genom

prM/M

- Maturasi virion
- Kontrol infektivitas

E (Envelope)

- Attachment
 - Endositosis
 - Fusi
 - Antigen utama
-

Protein Non-Struktural

NS1

Protein multifungsi yang terdapat dalam bentuk:

- Monomer
- Dimer

- Heksamer sekretorik

Fungsi:

- Replikasi RNA
- Immune evasion
- Aktivasi komplemen
- Gangguan glikokaliks endotel
- Berkontribusi terhadap kebocoran plasma.

NS1 juga digunakan sebagai biomarker diagnostik dini.

NS2A

Fungsi:

- Organisasi kompleks replikasi
 - Perakitan virion
 - Antagonis interferon.
-

NS2B

Fungsi:

- Kofaktor protease NS3
 - Esensial untuk pemrosesan poliprotein.
-

NS3

Protein bifungsional:

Domain N-terminal

- Serine protease
- Bersama NS2B memotong poliprotein.

Domain C-terminal

- Helicase
- NTPase
- RNA triphosphatase

NS3 merupakan target potensial antivirus.

NS4A

Fungsi:

- Remodeling membran retikulum endoplasma
 - Induksi autophagy
 - Pembentukan vesicle packets.
-

NS4B

Fungsi:

- Menghambat jalur interferon
 - Mendukung replikasi virus.
-

NS5

Protein terbesar dengue.

Terdiri atas:

Domain Methyltransferase

- Pembentukan RNA cap.

Domain RNA-dependent RNA polymerase (RdRp)

- Sintesis RNA virus.

NS5 juga:

- Menghambat sinyal interferon melalui degradasi STAT2.
 - Merupakan target utama pengembangan obat antivirus.
-

Siklus Replikasi Molekuler Dengue

1. Attachment

Virus berikatan dengan berbagai reseptor:

- DC-SIGN
- Mannose receptor
- Heparan sulfate
- TIM/TAM receptors

terutama pada:

- Sel dendritik
 - Monosit
 - Makrofag
-

2. Endositosis

Virus masuk melalui:

- Clathrin-mediated endocytosis.
-

3. Fusi Membran

Pengasaman endosom menyebabkan:

- Perubahan konformasi protein E
 - Fusi membran
 - Pelepasan RNA.
-

4. Translasi

RNA virus bertindak sebagai mRNA.

Menghasilkan:

- Satu poliprotein panjang.
-

5. Pemrosesan Poliprotein

Dilakukan oleh:

- Signal peptidase sel inang
 - Kompleks NS2B–NS3 protease.
-

6. Replikasi RNA

Terjadi pada membran retikulum endoplasma.

Tahapan:

- Sintesis RNA negatif
 - Sintesis RNA positif baru
 - Circularization genom.
-

7. Assembly

Terjadi di lumen retikulum endoplasma.

Komponen:

- RNA genom
 - Protein C
 - prM
 - E.
-

8. Maturasi

Virion melewati aparatus Golgi.

Furin memotong:

- prM → M

menghasilkan virion matur.

9. Pelepasan

Virion keluar melalui:

- Jalur eksositosis.
-

Variabilitas Genetik dan Evolusi

Virus dengue mengalami evolusi melalui:

Mutasi

Disebabkan oleh:

- Tidak adanya proofreading RdRp NS5.

Akibat:

- Terbentuk quasispecies.

Seleksi Alam

Dipengaruhi oleh:

- Tekanan imun manusia
- Adaptasi pada nyamuk
- Faktor lingkungan.

Pergantian Genotipe

Dapat menyebabkan:

- Pergeseran dominansi serotipe
- Epidemi baru
- Perubahan virulensi.

Mekanisme Immune Evasion

Strategi virus meliputi:

- Inhibisi interferon tipe I oleh NS4B dan NS5
- Pembentukan sfRNA dari 3'UTR
- Modulasi aktivasi komplemen oleh NS1
- Gangguan fungsi sel dendritik
- Penekanan respons antivirus sel inang.

Antibody-Dependent Enhancement (ADE)

ADE merupakan fenomena khas dengue.

Mekanisme:

1. Antibodi non-netralisasi mengikat virus.
2. Kompleks virus–antibodi masuk melalui reseptor Fcγ.
3. Infeksi monosit/makrofag meningkat.
4. Replikasi virus bertambah.
5. Risiko dengue berat meningkat.

Fenomena ini menjadi tantangan utama dalam pengembangan vaksin dengue.

Implikasi Diagnostik Molekuler

Metode diagnosis berbasis virologi molekuler meliputi:

- Deteksi antigen NS1
- RT-PCR konvensional
- Real-time RT-PCR
- Multiplex RT-PCR serotipe spesifik
- Digital PCR
- Sequencing genom lengkap
- Next-generation sequencing (NGS)

Aplikasi:

- Diagnosis dini
 - Surveilans molekuler
 - Pelacakan genotipe
 - Investigasi wabah.
-

Target Terapi dan Vaksin Masa Depan

Target antivirus potensial:

- NS2B–NS3 protease
- NS5 RdRp
- NS5 methyltransferase
- Protein E
- NS4B
- Interaksi virus–reseptor sel.

Pendekatan vaksin meliputi:

- Vaksin hidup atenuasi tetravalen
 - Vaksin subunit protein E
 - Vaksin DNA
 - Vaksin mRNA
 - Vaksin berbasis partikel mirip virus (virus-like particles).
-

Kesimpulan

Virologi molekuler virus dengue menggambarkan interaksi kompleks antara genom RNA positif, protein struktural dan non-struktural, serta faktor sel inang.

Pemahaman mendalam terhadap mekanisme masuknya virus, replikasi, immune evasion, dan evolusi genetik menjadi landasan penting dalam pengembangan diagnosis molekuler, terapi antivirus, vaksin generasi baru, serta strategi pengendalian dengue yang lebih efektif.

Epidemiologi Molekuler Infeksi Virus Dengue

Pendahuluan

Epidemiologi molekuler infeksi virus dengue merupakan cabang ilmu yang mengintegrasikan epidemiologi klasik dengan biologi molekuler untuk memahami pola transmisi, evolusi genetik, penyebaran geografis, serta dinamika populasi virus dengue. Pendekatan ini memungkinkan identifikasi sumber wabah, pelacakan pergerakan virus antarwilayah, deteksi munculnya genotipe baru, serta evaluasi dampak intervensi kesehatan masyarakat.

Konsep Epidemiologi Molekuler

Epidemiologi molekuler bertujuan untuk menjawab beberapa pertanyaan penting:

- Dari mana asal strain virus penyebab wabah?
- Bagaimana virus menyebar antarindividu dan antarwilayah?
- Apakah terjadi introduksi genotipe baru?
- Bagaimana evolusi virus memengaruhi virulensi dan transmisi?
- Apakah perubahan genetik berhubungan dengan kegagalan vaksin atau perubahan manifestasi klinis?

Pendekatan ini menggunakan informasi genetik virus sebagai "sidik jari molekuler" untuk melacak perjalanan infeksi.

Keanekaragaman Genetik Virus Dengue

Virus dengue terdiri atas empat serotipe utama:

- DENV-1
- DENV-2
- DENV-3
- DENV-4

Setiap serotipe terbagi lagi menjadi beberapa genotipe yang memiliki distribusi geografis berbeda.

DENV-1

Genotipe I–V.

DENV-2

Genotipe:

- Asian I
- Asian II
- Cosmopolitan
- American
- American/Asian

- Sylvatic

DENV-3

Genotipe I–V.

DENV-4

Genotipe I–IV serta sylvatic.

Keberadaan berbagai genotipe mencerminkan evolusi virus yang berlangsung terus-menerus.

Evolusi Molekuler Virus Dengue

Karakteristik utama evolusi dengue:

- Laju mutasi relatif tinggi karena tidak adanya proofreading pada enzim NS5 RNA-dependent RNA polymerase.
- Terbentuk populasi quasispecies dalam satu individu terinfeksi.
- Seleksi terjadi pada manusia maupun vektor nyamuk.
- Adaptasi dipengaruhi oleh tekanan imun populasi.

Faktor yang memengaruhi evolusi:

Faktor Virus

- Mutasi titik.
- Seleksi positif.
- Bottleneck genetik.

Faktor Pejamu

- Imunitas populasi.
- Antibody-dependent enhancement (ADE).
- Mobilitas manusia.

Faktor Vektor

- Kepadatan nyamuk.
 - Kompetensi vektor.
 - Adaptasi virus terhadap nyamuk.
-

Siklus Transmisi Dengue

Siklus Urban

Melibatkan:

- Manusia sebagai reservoir utama.
- *Aedes aegypti* sebagai vektor dominan.
- *Aedes albopictus* sebagai vektor sekunder.

Siklus Sylvatic

Melibatkan:

- Primata non-manusia.

- Nyamuk hutan.
 - Berpotensi menjadi sumber introduksi strain baru ke populasi manusia.
-

Filogenetika dalam Epidemiologi Molekuler

Analisis filogenetik digunakan untuk:

- Menentukan hubungan kekerabatan antarisolat virus.
- Mengidentifikasi sumber wabah.
- Menentukan waktu introduksi strain baru.
- Menilai pola penyebaran geografis.

Metode yang digunakan meliputi:

Distance-based Methods

- Neighbor Joining.

Character-based Methods

- Maximum Parsimony.
- Maximum Likelihood.

Bayesian Methods

- Markov Chain Monte Carlo (MCMC).
 - Rekonstruksi pohon bertanggal (time-scaled phylogeny).
-

Filodinamika (Phylodynamics)

Filodinamika menggabungkan:

- Evolusi virus,
- Dinamika populasi,
- Epidemiologi.

Aplikasi:

- Mengestimasi angka reproduksi efektif (R_e).
- Menilai perubahan ukuran populasi virus.
- Mendeteksi ekspansi epidemi.
- Mengevaluasi dampak intervensi.

Model yang sering digunakan:

- Bayesian Skyline Plot.
 - Birth–Death Skyline Model.
 - Coalescent Models.
-

Metode Molekuler dalam Epidemiologi Dengue

1. RT-PCR

Digunakan untuk:

- Konfirmasi diagnosis.

- Penentuan serotipe.

Keunggulan:

- Sensitif.
 - Cepat.
-

2. Real-Time RT-PCR

Digunakan untuk:

- Kuantifikasi viral load.
 - Multiplex serotyping.
-

3. Sequencing Gen

Target yang sering dianalisis:

- Gen E (envelope).
- NS1.
- NS5.
- Seluruh genom.

Aplikasi:

- Penentuan genotipe.
 - Analisis mutasi.
-

4. Next-Generation Sequencing (NGS)

Kegunaan:

- Whole genome sequencing.
- Analisis quasispecies.
- Deteksi ko-infeksi.
- Surveilans genomik.

Keunggulan:

- Resolusi tinggi.
- Informasi genom komprehensif.

Keterbatasan:

- Biaya relatif tinggi.
 - Membutuhkan bioinformatika.
-

5. Metagenomik

Digunakan untuk:

- Identifikasi virus tanpa target spesifik.
- Deteksi patogen baru.
- Investigasi wabah yang tidak diketahui etiologinya.

Surveilans Genomik Dengue

Surveilans genomik bertujuan untuk:

- Memantau sirkulasi serotipe dan genotipe.
- Mendeteksi introduksi strain baru.
- Mengidentifikasi perubahan evolusioner.
- Mendeteksi mutasi yang mungkin memengaruhi virulensi.
- Mendukung respons cepat terhadap wabah.

Komponen surveilans:

1. Pengumpulan spesimen representatif.
2. Diagnosis molekuler.
3. Sequencing.
4. Analisis bioinformatika.
5. Integrasi dengan data epidemiologi.
6. Pelaporan dan umpan balik kebijakan.

Epidemiologi Molekuler Dengue di Asia Tenggara

Asia Tenggara merupakan wilayah hiperendemik dengue dengan karakteristik:

- Sirkulasi simultan empat serotipe.
- Pergantian dominansi serotipe secara periodik.
- Introduksi lintas negara akibat mobilitas penduduk.
- Frekuensi infeksi sekunder yang tinggi.
- Risiko lebih besar terjadinya dengue berat.

Indonesia

Karakteristik epidemiologi molekuler dengue di Indonesia:

- Keempat serotipe bersirkulasi secara bersamaan.
- DENV-1 dan DENV-2 sering mendominasi berbagai wabah.
- Pergeseran genotipe telah dilaporkan di berbagai provinsi.
- Terdapat heterogenitas genetik antarwilayah kepulauan.
- Mobilitas domestik berkontribusi terhadap penyebaran strain baru.

Hubungan Genotipe dengan Manifestasi Klinis

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa genotipe tertentu dapat berhubungan dengan:

- Viral load lebih tinggi.
- Risiko dengue berat meningkat.
- Efisiensi transmisi yang berbeda.
- Adaptasi vektor yang lebih baik.

Namun, beratnya penyakit juga dipengaruhi oleh:

- Status imun sebelumnya.
 - ADE.
 - Faktor genetik pejamu.
 - Usia.
 - Komorbiditas.
-

Implikasi terhadap Pengendalian Dengue

Epidemiologi molekuler berperan dalam:

Pengendalian Wabah

- Identifikasi sumber penularan.
- Penelusuran rantai transmisi.

Pengembangan Vaksin

- Evaluasi kesesuaian strain vaksin.
- Pemantauan escape variants.

Kebijakan Kesehatan

- Penentuan prioritas wilayah.
- Optimalisasi surveilans berbasis genom.

Kesiapsiagaan Global

- Deteksi dini introduksi virus baru.
 - Kolaborasi lintas negara.
-

Tantangan

Beberapa tantangan utama meliputi:

- Keterbatasan fasilitas sequencing di daerah endemis.
 - Kurangnya integrasi data klinis dan genomik.
 - Biaya pemeriksaan yang tinggi.
 - Keterbatasan sumber daya bioinformatika.
 - Belum meratanya sistem surveilans genomik nasional.
-

Arah Masa Depan

Perkembangan yang diharapkan meliputi:

- Implementasi surveilans genomik rutin.
 - Penggunaan portable sequencing untuk investigasi lapangan.
 - Integrasi kecerdasan buatan dalam prediksi wabah.
 - Analisis filodinamika real-time.
 - Pendekatan **One Health** yang mengintegrasikan manusia, vektor, dan lingkungan.
-

Kesimpulan

Epidemiologi molekuler infeksi virus dengue memberikan pemahaman mendalam mengenai evolusi, transmisi, dan penyebaran virus dengue melalui analisis genetik. Integrasi data genomik dengan epidemiologi konvensional memungkinkan deteksi dini wabah, identifikasi genotipe yang bersirkulasi, evaluasi efektivitas intervensi, serta penyusunan kebijakan pengendalian dengue yang lebih presisi. Dalam era genomik, surveilans molekuler menjadi komponen penting untuk mencapai pengendalian dengue yang berkelanjutan di negara endemis seperti Indonesia.

Faktor Virulensi Virus Dengue

Pendahuluan

Virulensi virus dengue merupakan kemampuan virus untuk menginfeksi, bereplikasi, menghindari respons imun, serta menyebabkan penyakit dengan derajat keparahan yang bervariasi, mulai dari demam dengue ringan hingga dengue berat dengan kebocoran plasma, perdarahan, dan syok. Virulensi dengue merupakan hasil interaksi kompleks antara faktor virus, faktor pejamu, dan faktor vektor.

Determinan Virulensi Virus Dengue

Secara umum, faktor virulensi dengue dapat dibagi menjadi:

1. Faktor genetik virus
 2. Protein struktural
 3. Protein non-struktural
 4. Faktor replikasi virus
 5. Immune evasion
 6. Antibody-dependent enhancement (ADE)
 7. Variasi serotipe dan genotipe
-

Faktor Genetik Virus

Virus dengue memiliki genom RNA untai tunggal positif sepanjang $\pm 10,7$ kb.

Karakteristik yang berkontribusi terhadap virulensi:

- Laju mutasi tinggi.
- Pembentukan quasispecies.
- Adaptasi cepat terhadap manusia dan nyamuk.
- Seleksi varian dengan kemampuan replikasi lebih tinggi.

Mutasi tertentu pada gen E, NS1, NS3, dan NS5 dapat meningkatkan:

- Replikasi virus.
 - Transmisi oleh nyamuk.
 - Kemampuan menghindari sistem imun.
-

Protein Envelope (E)

Protein E merupakan faktor virulensi utama.

Fungsi:

1. Attachment

Protein E berikatan dengan reseptor sel target:

- DC-SIGN

- Heparan sulfat
- Mannose receptor
- TIM/TAM receptors

Hal ini menentukan tropisme virus.

2. Fusi Membran

Protein E mengalami perubahan konformasi pada lingkungan asam endosom sehingga memungkinkan:

- Fusi membran virus dan sel.
- Pelepasan RNA virus.

3. Evasi terhadap Antibodi

Mutasi pada protein E dapat:

- Mengubah epitop netralisasi.
- Menurunkan efektivitas antibodi.
- Meningkatkan penyebaran virus.

Protein prM

Protein prM berperan dalam:

- Maturasi virion.
- Stabilisasi protein E.

Virion yang belum matang atau matang sebagian dapat:

- Berikatan dengan antibodi non-netralisasi.
- Memfasilitasi ADE.

Dengan demikian, prM berkontribusi tidak langsung terhadap virulensi.

Protein NS1

NS1 merupakan salah satu faktor virulensi paling penting.

Fungsi dalam Replikasi

- Komponen kompleks replikasi RNA.
- Esensial untuk sintesis genom virus.

Gangguan Endotel

NS1 dapat:

- Merusak glikokaliks endotel.
- Mengganggu integritas sawar vaskular.
- Memicu kebocoran plasma.

Aktivasi Komplemen

NS1 berinteraksi dengan sistem komplemen sehingga:

- Menimbulkan inflamasi.
- Berkontribusi pada kerusakan jaringan.

Aktivasi TLR4

NS1 mampu mengaktivasi:

Toll-like receptor 4

yang meningkatkan pelepasan:

- TNF- α
- IL-6
- IL-8
- Mediator inflamasi lainnya

Konsekuensinya adalah peningkatan permeabilitas vaskular.

Kompleks NS2B–NS3 Protease

Protein NS3 dengan kofaktor NS2B berfungsi sebagai:

- Serine protease virus.

Fungsi:

- Memotong poliprotein virus.
- Menghasilkan protein virus fungsional.

Kontribusi terhadap virulensi:

- Efisiensi replikasi meningkat.
 - Produksi virion meningkat.
 - Adaptasi virus terhadap sel inang lebih baik.
-

NS4A dan NS4B

Protein ini berperan dalam immune evasion.

NS4A

Menyebabkan:

- Remodeling membran retikulum endoplasma.
- Pembentukan kompleks replikasi.

NS4B

Menghambat:

- Jalur interferon tipe I.
- Aktivasi gen antivirus.

Akibatnya:

- Replikasi virus berlangsung lebih efisien.
-

NS5

NS5 merupakan protein terbesar dengue.

Fungsi:

RNA-dependent RNA Polymerase

Menghasilkan RNA virus baru.

Methyltransferase

Membentuk RNA cap sehingga:

- RNA stabil.
- Tidak mudah dikenali sistem imun.

Antagonisme Interferon

NS5 dapat:

- Menginduksi degradasi STAT2.
- Menghambat sinyal interferon.

Akibatnya:

- Respons antivirus menurun.
- Replikasi virus meningkat.

Subgenomic Flavivirus RNA (sfRNA)

Selama infeksi terbentuk sfRNA yang berasal dari daerah 3'UTR genom.

Peran virulensi:

- Menghambat interferon.
- Menghambat RNA interference.
- Menekan respons antivirus sel.

Semakin efisien pembentukan sfRNA, semakin tinggi kemampuan virus bertahan dalam sel.

Antibody-Dependent Enhancement (ADE)

ADE merupakan mekanisme virulensi yang khas pada dengue.

Tahapan:

1. Antibodi dari infeksi sebelumnya mengikat virus baru.
2. Antibodi tidak mampu menetralkan virus.
3. Kompleks virus–antibodi masuk melalui reseptor Fcγ.
4. Infeksi monosit dan makrofag meningkat.
5. Viral load meningkat.

Dampak:

- Viremia lebih tinggi.
- Inflamasi lebih berat.
- Risiko dengue berat meningkat.

Viral Load

Tingkat virulensi berkorelasi dengan jumlah virus dalam darah.

Viral load tinggi menyebabkan:

- Aktivasi imun berlebihan.
- Produksi sitokin masif.
- Kebocoran plasma lebih berat.

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa pasien dengan dengue berat memiliki viremia yang lebih tinggi pada fase awal penyakit.

Variasi Serotipe dan Genotipe

Empat serotipe dengue memiliki virulensi yang berbeda.

Secara epidemiologis:

- DENV-2 sering dikaitkan dengan dengue berat.
- DENV-3 juga sering menyebabkan wabah besar.
- DENV-1 dan DENV-4 umumnya lebih ringan, meskipun dapat menyebabkan kasus berat.

Selain serotipe, genotipe tertentu memiliki:

- Replikasi lebih efisien.
 - Adaptasi lebih baik terhadap vektor.
 - Potensi epidemi lebih besar.
-

Faktor Virulensi yang Berhubungan dengan Vektor

Virulensi juga dipengaruhi oleh kemampuan virus untuk bereplikasi pada:

- *Aedes aegypti*
- *Aedes albopictus*

Karakteristik virus yang meningkatkan kompetensi vektor:

- Replikasi cepat di usus nyamuk.
- Penyebaran efisien ke kelenjar ludah.
- Masa inkubasi ekstrinsik lebih pendek.

Hal ini meningkatkan efisiensi transmisi ke manusia.

Mekanisme Molekuler Dengue Berat

Dengue berat terjadi akibat kombinasi:

Faktor Virus

- NS1 tinggi.
- Viral load tinggi.
- Genotipe virulen.

Faktor Imun

- ADE.
- Aktivasi komplemen.
- Sitokin proinflamasi berlebihan.

Faktor Endotel

- Kerusakan glikokaliks.
- Disfungsi junction endotel.

Faktor Genetik Pejamu

- Polimorfisme HLA.
- Polimorfisme reseptor imun.
- Variasi respons sitokin.

Ringkasan Faktor Virulensi Dengue

| Faktor | Mekanisme Virulensi |
|-------------------|----------------------------------|
| Protein E | Attachment, fusi, tropisme |
| prM | Maturasi virion, ADE |
| NS1 | Kebocoran plasma, inflamasi |
| NS2B-NS3 | Pemrosesan protein virus |
| NS4A | Kompleks replikasi |
| NS4B | Inhibisi interferon |
| NS5 | Replikasi RNA dan immune evasion |
| sfRNA | Penekanan respons antivirus |
| ADE | Peningkatan infeksi sel target |
| Viral load tinggi | Inflamasi dan kerusakan vaskular |
| Variasi genotipe | Adaptasi dan virulensi berbeda |

Kesimpulan

Virulensi virus dengue merupakan hasil interaksi berbagai faktor molekuler, terutama protein E, NS1, NS3, NS4B, NS5, pembentukan sfRNA, serta fenomena ADE. Di antara semua faktor tersebut, NS1 dan ADE memiliki peran sentral dalam patogenesis dengue berat karena berkontribusi langsung terhadap kebocoran plasma, inflamasi sistemik, dan syok. Pemahaman faktor-faktor virulensi ini menjadi dasar penting dalam pengembangan vaksin, biomarker prognostik, dan terapi antivirus yang lebih efektif.

Patogenesis Molekuler Infeksi Virus Dengue

Pendahuluan

Patogenesis molekuler infeksi virus dengue merupakan rangkaian interaksi kompleks antara virus, sel pejamu, sistem imun, dan endotel vaskular yang menentukan spektrum klinis penyakit, mulai dari demam dengue ringan hingga dengue berat dengan kebocoran plasma, perdarahan, dan syok. Manifestasi klinis tidak semata-mata disebabkan oleh efek sitopatik virus, tetapi terutama merupakan konsekuensi dari disregulasi respons imun pejamu.

Tahapan Patogenesis Molekuler Dengue

1. Inokulasi Virus oleh Nyamuk

Infeksi dimulai ketika nyamuk betina yang terinfeksi, terutama:

- *Aedes aegypti*
- *Aedes albopictus*

menginjeksikan virus bersama saliva ke dalam kulit manusia.

Saliva nyamuk mengandung berbagai molekul imunomodulator yang dapat:

- Menekan respons imun lokal.
 - Memfasilitasi infeksi awal.
 - Meningkatkan rekrutmen sel target.
-

2. Infeksi Awal pada Kulit

Target awal virus meliputi:

- Sel dendritik kulit
- Monosit
- Makrofag
- Keratinosit
- Sel Langerhans

Virus berikatan melalui reseptor seperti:

- DC-SIGN
- Mannose receptor
- Heparan sulfat
- TIM/TAM receptors

Protein E memediasi proses attachment dan internalisasi.

3. Endositosis dan Fusi Membran

Virus masuk melalui:

- Clathrin-mediated endocytosis.

Pengasaman endosom memicu perubahan konformasi protein E sehingga terjadi:

- Fusi membran virus–endosom.
 - Pelepasan RNA virus ke sitoplasma.
-

4. Replikasi Intraseluler

RNA genom virus bertindak sebagai mRNA.

Tahapan:

1. Translasi poliprotein.
2. Pemotongan oleh protease NS2B–NS3.
3. Pembentukan kompleks replikasi.
4. Sintesis RNA negatif.
5. Sintesis RNA positif baru.
6. Perakitan virion.
7. Pematangan dan pelepasan.

Akibatnya terjadi:

- Peningkatan viral load.
 - Penyebaran sistemik.
-

5. Aktivasi Respons Imun Innate

Sel terinfeksi mengenali virus melalui:

- Toll-like receptor 3
- Toll-like receptor 7
- Retinoic acid-inducible gene I
- Melanoma differentiation-associated protein 5

Aktivasi reseptor tersebut menginduksi:

- Interferon tipe I
- Interferon-stimulated genes
- Sitokin proinflamasi
- Kemokin

Tujuannya adalah membatasi replikasi virus.

6. Immune Evasion oleh Virus

Virus dengue menghambat mekanisme antivirus melalui berbagai protein.

NS4B

Menghambat:

- Aktivasi interferon tipe I.
- Ekspresi gen antivirus.

NS5

Menyebabkan:

- Degradasi STAT2.
- Gangguan jalur JAK–STAT.

sfRNA

Menghambat:

- RNA interference.
- Respons interferon.

Akibatnya:

- Virus bertahan lebih lama.
 - Replikasi meningkat.
-

7. Penyebaran Sistemik

Virus menyebar melalui darah dan sistem limfatik.

Sel yang sering terinfeksi:

- Monosit
- Makrofag
- Sel dendritik
- Sel endotel
- Megakariosit

Terjadi:

- Viremia.
 - Aktivasi imun sistemik.
-

8. Respons Imun Adaptif

Respons Sel T

Sel T CD4⁺ menghasilkan:

- IFN- γ
- TNF- α
- IL-2

Sel T CD8⁺ berfungsi:

- Membunuh sel terinfeksi.
- Menghasilkan sitokin.

Pada beberapa kasus terjadi:

- Aktivasi berlebihan.
 - Produksi sitokin masif.
-

Respons Antibodi

Antibodi terhadap:

- Protein E
- prM

- NS1

berfungsi untuk:

- Netralisasi virus.
- Aktivasi komplemen.
- Oponisasi.

Namun antibodi juga dapat berperan dalam ADE.

9. Antibody-Dependent Enhancement (ADE)

ADE merupakan mekanisme sentral dengue berat.

Tahapan:

1. Infeksi sekunder oleh serotipe berbeda.
2. Antibodi lama mengikat virus baru.
3. Antibodi tidak menetralkan virus.
4. Kompleks virus–antibodi masuk melalui reseptor Fc γ .
5. Infeksi monosit meningkat.
6. Viral load meningkat.

Konsekuensi:

- Viremia tinggi.
- Aktivasi imun berlebihan.
- Peningkatan risiko dengue berat.

10. Badai Sitokin (Cytokine Storm)

Sel imun teraktivasi menghasilkan berbagai mediator:

Sitokin Proinflamasi

- TNF- α
- IL-1 β
- IL-6
- IL-8
- IFN- γ

Kemokin

- MCP-1
- MIP-1 β
- RANTES

Mediator Lain

- VEGF
- Nitric oxide

- Platelet-activating factor

Efeknya:

- Inflamasi sistemik.
 - Disfungsi vaskular.
-

11. Peran NS1 dalam Kebocoran Plasma

Protein NS1 yang disekresikan memiliki peran penting dalam dengue berat.

NS1 dapat:

Mengaktivasi Komplemen

Menghasilkan:

- Anafilatoksin.
- Inflamasi.

Mengaktivasi TLR4

Toll-like receptor 4

meningkatkan produksi sitokin.

Merusak Glikokaliks Endotel

Menyebabkan:

- Hilangnya proteoglikan permukaan.
- Peningkatan permeabilitas kapiler.

Akibatnya terjadi:

- Kebocoran plasma.
 - Hemokonsentrasi.
 - Efusi pleura.
 - Asites.
-

12. Disfungsi Endotel

Disfungsi endotel terjadi akibat kombinasi:

- NS1.
- Sitokin proinflamasi.
- Komplemen.
- Mediator lipid.

Perubahan meliputi:

- Gangguan tight junction.
- Gangguan adherens junction.
- Peningkatan permeabilitas.

Manifestasi klinis:

- Kebocoran plasma.
- Syok dengue.

13. Gangguan Hemostasis

Mekanisme trombositopenia meliputi:

Penurunan Produksi

Akibat infeksi:

- Megakariosit.
- Sumsum tulang.

Peningkatan Destruksi

Melalui:

- Antibodi antitrombosit.
- Aktivasi komplemen.

Konsumsi Trombosit

Terjadi pada:

- Inflamasi berat.
- Aktivasi koagulasi.

Konsekuensi:

- Trombositopenia.
- Perdarahan.

14. Manifestasi Dengue Berat

Patogenesis dengue berat merupakan hasil interaksi berbagai faktor.

Faktor Virus

- Viral load tinggi.
- NS1 tinggi.
- Genotipe virulen.

Faktor Imun

- ADE.
- Cytokine storm.
- Aktivasi sel T berlebihan.

Faktor Endotel

- Kerusakan glikokaliks.
- Disfungsi junction.

Faktor Pejamu

- Usia.
- Penyakit penyerta.
- Polimorfisme gen imun.

Fase Patogenesis dan Korelasi Klinis

| Fase | Mekanisme Molekuler | Manifestasi Klinis |
|----------------|---------------------------------------|-------------------------------------|
| Fase febril | Viremia, interferon, inflamasi awal | Demam, mialgia, sakit kepala |
| Fase kritis | ADE, NS1, sitokin, kebocoran plasma | Syok, hemokonsentrasi, efusi |
| Fase pemulihan | Resolusi inflamasi, perbaikan endotel | Reabsorpsi cairan, perbaikan klinis |

Integrasi Patogenesis Molekuler Dengue

Alur utama patogenesis dapat diringkas sebagai berikut:

Gigitan nyamuk → infeksi sel kulit → replikasi virus → viremia → aktivasi imun → immune evasion → ADE → badai sitokin → efek NS1 pada endotel → kebocoran plasma → trombositopenia → dengue berat.

Kesimpulan

Patogenesis molekuler infeksi virus dengue merupakan proses multifaktorial yang melibatkan replikasi virus, penghindaran respons antivirus, aktivasi imun innate dan adaptif, fenomena ADE, pelepasan sitokin proinflamasi, serta efek langsung protein NS1 terhadap endotel vaskular. Kombinasi mekanisme tersebut menyebabkan kebocoran plasma, gangguan hemostasis, dan syok yang menjadi ciri khas dengue berat. Pemahaman mendalam mengenai mekanisme molekuler ini sangat penting sebagai dasar pengembangan biomarker prognostik, terapi imunomodulator, antivirus spesifik, serta vaksin dengue generasi mendatang.

Manifestasi Klinis Infeksi Virus Dengue

Pendahuluan

Manifestasi klinis infeksi virus dengue sangat bervariasi, mulai dari infeksi asimtomatik hingga penyakit berat yang mengancam jiwa. Spektrum klinis dipengaruhi oleh interaksi antara virulensi virus, status imun pejamu, usia, penyakit penyerta, serta faktor genetik. Sebagian besar infeksi bersifat ringan atau tidak bergejala, namun sebagian kecil dapat berkembang menjadi dengue berat dengan kebocoran plasma, perdarahan hebat, dan kegagalan organ.

Spektrum Klinis Infeksi Dengue

Infeksi dengue dapat diklasifikasikan menjadi:

1. Infeksi asimtomatik
2. Dengue tanpa tanda peringatan
3. Dengue dengan tanda peringatan
4. Dengue berat (severe dengue)

Klasifikasi ini mengacu pada pedoman terbaru dari World Health Organization.

1. Infeksi Asimtomatik

Sebagian besar infeksi dengue tidak menimbulkan gejala.

Karakteristik:

- Tidak terdapat keluhan klinis.
 - Dapat ditemukan antibodi dengue pada survei serologis.
 - Tetap berperan dalam transmisi di masyarakat.
 - Lebih sering terjadi pada daerah hiperendemik.
-

2. Dengue Tanpa Tanda Peringatan

Gejala Umum

Masa inkubasi berkisar antara **4–10 hari** setelah gigitan nyamuk infeksi.

Keluhan yang sering ditemukan meliputi:

Demam

- Demam tinggi mendadak (39–40°C).
- Berlangsung 2–7 hari.
- Dapat bersifat bifasik ("saddleback fever").

Sakit Kepala

- Umumnya berat.
- Dominan di daerah frontal.

Nyeri Retro-orbital

- Nyeri di belakang mata.
- Bertambah saat pergerakan bola mata.

Nyeri Otot dan Sendi

- Mialgia.
- Artralgia.
- Menimbulkan istilah "breakbone fever".

Malaise

- Lemas.
- Fatigue.
- Penurunan aktivitas.

Gejala Gastrointestinal

- Anoreksia.
- Mual.
- Muntah ringan.
- Nyeri perut ringan.

Ruam (Rash)

- Ruam makular atau makulopapular.
- Biasanya muncul pada fase akhir demam atau fase pemulihan.
- Dapat disertai gambaran "white islands in a sea of red".

Fase Klinis Dengue

Perjalanan penyakit dengue umumnya terdiri atas tiga fase.

A. Fase Febril

Durasi

Hari ke-1 sampai hari ke-3–7.

Manifestasi

- Demam tinggi.
- Sakit kepala.
- Nyeri retro-orbital.
- Mialgia.
- Artralgia.
- Ruam awal.
- Flushing wajah.
- Uji torniket dapat positif.

Temuan Laboratorium

- Leukopenia ringan.
 - Trombosit masih normal atau mulai menurun.
-

B. Fase Kritis

Durasi

Biasanya berlangsung 24–48 jam.

Terjadi saat demam mulai turun (defervescence).

Mekanisme

- Kebocoran plasma.
- Aktivasi inflamasi.
- Disfungsi endotel.

Manifestasi

- Nyeri perut hebat.
- Muntah persisten.
- Gelisah.
- Lemas berat.
- Hepatomegali.
- Penumpukan cairan.
- Oliguria.

Temuan Laboratorium

- Peningkatan hematokrit.
- Trombositopenia progresif.
- Hipoalbuminemia.

Fase ini merupakan periode paling berbahaya.

C. Fase Pemulihan

Durasi

48–72 jam setelah fase kritis.

Manifestasi

- Nafsu makan membaik.
- Diuresis meningkat.
- Keadaan umum membaik.
- Ruam konvalesen.
- Pruritus.

Temuan Laboratorium

- Hematokrit kembali normal.
 - Jumlah trombosit meningkat.
 - Leukosit pulih.
-

Dengue dengan Tanda Peringatan

Tanda peringatan menunjukkan risiko progresi menjadi dengue berat.

Tanda Peringatan

Nyeri Perut Hebat atau Nyeri Tekan Abdomen

Mencerminkan:

- Kebocoran plasma.
- Keterlibatan organ intraabdomen.

Muntah Persisten

- Muntah berulang.
- Sulit mempertahankan asupan oral.

Akumulasi Cairan

Meliputi:

- Efusi pleura.
- Asites.

Perdarahan Mukosa

Misalnya:

- Epistaksis.
- Perdarahan gusi.
- Menoragia.

Letargi atau Gelisah

Menandakan:

- Hipoperfusi.
- Perburukan klinis.

Hepatomegali >2 cm

Menunjukkan keterlibatan hati.

Peningkatan Hematokrit Disertai Penurunan Cepat Trombosit

Merupakan indikator kebocoran plasma yang progresif.

Dengue Berat (Severe Dengue)

Dengue berat ditandai oleh salah satu atau lebih kondisi berikut.

1. Kebocoran Plasma Berat

Menyebabkan:

Syok Dengue (Dengue Shock Syndrome)

Manifestasi:

- Nadi cepat dan lemah.
- Tekanan nadi menyempit (<20 mmHg).
- Hipotensi.
- Kulit dingin.
- Pengisian kapiler memanjang.
- Penurunan kesadaran.

Distres Pernapasan

Akibat:

- Efusi pleura masif.
 - Edema paru karena kelebihan cairan.
-

2. Perdarahan Berat

Manifestasi:

- Hematemesis.
 - Melena.
 - Menoragia berat.
 - Perdarahan gastrointestinal.
 - Perdarahan intrakranial (jarang tetapi fatal).
-

3. Keterlibatan Organ Berat

Hati

Manifestasi:

- Hepatitis dengue.
- Ikterus.
- Peningkatan AST/ALT yang nyata.
- Gagal hati akut.

Sistem Saraf

Manifestasi neurologis:

- Ensefalopati.
- Ensefalitis.
- Kejang.
- Penurunan kesadaran.
- Sindrom Guillain–Barré.

Jantung

Manifestasi:

- Miokarditis.
- Gangguan irama.
- Disfungsi ventrikel.

Ginjal

Manifestasi:

- Cedera ginjal akut.
 - Oliguria.
 - Gangguan elektrolit.
-

Manifestasi Klinis Berdasarkan Kelompok Usia

Bayi

Karakteristik:

- Gejala tidak spesifik.
 - Rewel.
 - Sulit makan.
 - Risiko syok tinggi.
-

Anak

Manifestasi dominan:

- Demam tinggi.
 - Muntah.
 - Nyeri perut.
 - Kebocoran plasma lebih nyata.
-

Dewasa

Manifestasi dominan:

- Mialgia berat.
 - Sakit kepala.
 - Manifestasi perdarahan lebih sering.
-

Lansia

Karakteristik:

- Gejala atipikal.
 - Penyakit penyerta lebih banyak.
 - Risiko komplikasi lebih tinggi.
-

Manifestasi Perdarahan pada Dengue

Perdarahan dapat berupa:

Ringan

- Petekie.
- Purpura.
- Uji torniket positif.
- Epistaksis ringan.
- Perdarahan gusi.

Sedang

- Menoragia.
- Hematuria.
- Perdarahan saluran cerna ringan.

Berat

- Hematemesis.

- Melena masif.
 - Perdarahan intrakranial.
 - Syok akibat perdarahan.
-

Temuan Fisik yang Sering Dijumpai

- Flushing wajah.
 - Konjungtiva hiperemis.
 - Ruam makulopapular.
 - Petekie.
 - Hepatomegali.
 - Takikardia.
 - Efusi pleura.
 - Asites.
 - Tanda syok.
-

Korelasi Manifestasi Klinis dengan Fase Penyakit

| Fase | Manifestasi Dominan |
|-------------|----------------------------|
|-------------|----------------------------|

| | |
|--------|--|
| Febril | Demam tinggi, sakit kepala, nyeri retro-orbital, mialgia, ruam |
|--------|--|

| | |
|--------|---|
| Kritis | Nyeri perut, muntah persisten, kebocoran plasma, syok, perdarahan |
|--------|---|

| | |
|-----------|---|
| Pemulihan | Perbaikan klinis, diuresis meningkat, ruam konvalesen, pruritus |
|-----------|---|

Diagnosis Banding Klinis

Penyakit yang dapat menyerupai dengue antara lain:

- Chikungunya
 - Zika virus infection
 - Malaria
 - Typhoid fever
 - Leptospirosis
 - COVID-19
 - Infeksi virus lainnya.
-

Faktor Risiko Terjadinya Dengue Berat

Faktor yang meningkatkan risiko perburukan meliputi:

- Infeksi dengue sekunder.
- Usia ekstrem (bayi dan lansia).
- Kehamilan.
- Obesitas.
- Penyakit kronik.

- Viral load tinggi.
 - Kadar NS1 tinggi.
 - Keterlambatan pengenalan fase kritis.
-

Kesimpulan

Manifestasi klinis infeksi virus dengue mencakup spektrum yang luas, mulai dari infeksi tanpa gejala hingga dengue berat yang mengancam jiwa. Perjalanan penyakit umumnya terdiri atas fase febril, fase kritis, dan fase pemulihan. Pengenalan dini terhadap tanda peringatan, pemantauan ketat selama fase kritis, serta identifikasi manifestasi organ berat sangat penting untuk menurunkan morbiditas dan mortalitas akibat dengue.

Imunologi Molekuler Infeksi Virus Dengue

Pendahuluan

Imunologi molekuler infeksi virus dengue mempelajari interaksi kompleks antara virus dengue dan sistem imun pejamu pada tingkat seluler dan molekuler. Respons imun terhadap dengue bersifat paradoks: di satu sisi berperan dalam eliminasi virus, tetapi di sisi lain dapat berkontribusi terhadap terjadinya dengue berat melalui fenomena seperti **antibody-dependent enhancement (ADE)**, badai sitokin (*cytokine storm*), dan disfungsi endotel.

Gambaran Umum Respons Imun Dengue

Tujuan utama sistem imun terhadap virus dengue adalah:

- Mengenali keberadaan virus.
- Membatasi replikasi virus.
- Mengeliminasi sel yang terinfeksi.
- Membentuk memori imun.

Namun, aktivasi imun yang berlebihan dapat menyebabkan:

- Kebocoran plasma.
 - Perdarahan.
 - Syok dengue.
-

Respons Imun Innate

Respons imun innate merupakan pertahanan pertama setelah virus masuk melalui gigitan nyamuk.

Sel yang Terlibat

- Sel dendritik kulit
 - Sel Langerhans
 - Monosit
 - Makrofag
 - Neutrofil
 - Sel mast
 - Sel NK
-

Pengenalan Virus oleh Pattern Recognition Receptors (PRRs)

RNA virus dengue dikenali oleh berbagai PRRs.

Endosomal PRRs

- Toll-like receptor 3
- Toll-like receptor 7

- Toll-like receptor 8

Sitoplasmik PRRs

- Retinoic acid-inducible gene I
- Melanoma differentiation-associated protein 5

Aktivasi PRRs memicu jalur transduksi sinyal melalui:

- MAVS
- TBK1
- IRF3
- IRF7
- NF- κ B

yang menghasilkan respons antivirus.

Respons Interferon

Interferon Tipe I

Meliputi:

- IFN- α
- IFN- β

Fungsi:

- Menghambat translasi virus.
 - Menginduksi gen antivirus.
 - Meningkatkan aktivitas sel NK.
-

Interferon Tipe II

Meliputi:

- IFN- γ

Diproduksi oleh:

- Sel NK
- Sel T CD4⁺
- Sel T CD8⁺

Fungsi:

- Aktivasi makrofag.
 - Eliminasi sel terinfeksi.
-

Immune Evasion terhadap Interferon

Virus dengue menghambat jalur interferon melalui:

NS4B

- Menghambat aktivasi interferon.

NS5

- Menginduksi degradasi STAT2.
- Menghambat jalur JAK–STAT.

sfRNA

- Menekan ekspresi gen antivirus.

Akibatnya:

- Replikasi virus meningkat.
 - Respons antivirus menjadi tidak optimal.
-

Sel Dendritik dan Presentasi Antigen

Sel dendritik berfungsi sebagai penghubung antara imunitas innate dan adaptif.

Prosesnya meliputi:

1. Fagositosis virus.
2. Pemrosesan antigen.
3. Presentasi melalui MHC.
4. Aktivasi sel T.

MHC Kelas I

Mengaktivasi:

- Sel T CD8⁺ sitotoksik.

MHC Kelas II

Mengaktivasi:

- Sel T CD4⁺ helper.
-

Respons Sel Natural Killer (NK)

Sel NK berperan pada fase awal infeksi.

Fungsi:

- Membunuh sel yang terinfeksi.
- Menghasilkan IFN- γ .
- Mengendalikan viremia.

Mekanisme:

- Pelepasan perforin.
 - Pelepasan granzim.
 - Aktivasi reseptor sitotoksik.
-

Respons Sel T

Sel T CD4⁺

Berfungsi menghasilkan sitokin seperti:

- IFN- γ
- IL-2
- TNF- α

Membantu:

- Aktivasi makrofag.
 - Aktivasi sel B.
 - Pembentukan memori imun.
-

Sel T CD8⁺

Berfungsi:

- Mengenali antigen virus pada MHC kelas I.
- Membunuh sel terinfeksi.

Mekanisme:

- Jalur perforin–granzim.
 - Interaksi Fas–FasL.
-

Original Antigenic Sin

Pada infeksi sekunder, sel T memori dari infeksi sebelumnya dapat mendominasi respons terhadap serotipe baru.

Akibatnya:

- Respons menjadi kurang efektif.
 - Produksi sitokin meningkat.
 - Berkontribusi terhadap dengue berat.
-

Respons Sel B dan Antibodi

Sel B menghasilkan antibodi terhadap berbagai protein virus.

Target utama:

- Protein E
 - prM
 - NS1
-

Antibodi Netralisasi

Fungsi:

- Menghambat attachment virus.
 - Mencegah fusi membran.
 - Melindungi terhadap reinfeksi oleh serotipe yang sama.
-

Antibodi Non-Netralisasi

Dapat:

- Berikatan dengan virus.

- Tidak menghambat infeksi.
 - Memediasi ADE.
-

Kinetika Antibodi

Infeksi Primer

- IgM muncul hari ke-3–5.
- IgM mencapai puncak minggu ke-2.
- IgG muncul lebih lambat.

Infeksi Sekunder

- IgG meningkat sangat cepat.
 - IgM dapat rendah atau tidak terdeteksi.
 - Risiko ADE lebih tinggi.
-

Antibody-Dependent Enhancement (ADE)

ADE merupakan fenomena imunopatologi khas dengue.

Mekanisme

1. Antibodi dari infeksi sebelumnya mengikat virus serotipe berbeda.
 2. Antibodi gagal menetralkan virus.
 3. Kompleks virus–antibodi berikatan dengan reseptor Fc γ .
 4. Virus masuk ke monosit dan makrofag.
 5. Replikasi virus meningkat.
-

Konsekuensi ADE

- Viral load meningkat.
 - Aktivasi sitokin berlebihan.
 - Kebocoran plasma.
 - Risiko dengue berat meningkat.
-

Sitokin dan Kemokin

Sitokin Proinflamasi

- TNF- α
- IL-1 β
- IL-6
- IL-8
- IFN- γ

Efek:

- Demam.
- Aktivasi endotel.
- Peningkatan permeabilitas vaskular.

Sitokin Antiinflamasi

- IL-10
- TGF- β

Berfungsi membatasi inflamasi, namun kadar IL-10 yang tinggi dapat menyebabkan immunosupresi relatif.

Kemokin

- MCP-1
- MIP-1 β
- RANTES
- CXCL10

Berfungsi merekrut sel imun ke lokasi infeksi.

Aktivasi Komplemen

Sistem komplemen dapat diaktivasi melalui:

- Jalur klasik.
- Jalur alternatif.
- Jalur lektin.

Protein NS1 berinteraksi dengan berbagai komponen komplemen.

Akibatnya:

- Pembentukan anafilatoksin (C3a, C5a).
- Inflamasi meningkat.
- Disfungsi vaskular.

Peran Sel Mast

Sel mast berperan penting pada fase awal infeksi.

Mediator yang dilepaskan:

- Histamin.
- Triptase.
- Leukotrien.
- Sitokin.

Efek:

- Vasodilatasi.
- Peningkatan permeabilitas kapiler.
- Rekrutmen leukosit.

Disfungsi Endotel yang Dimediasi Imun

Kebocoran plasma merupakan ciri khas dengue berat.

Mekanisme imunologis meliputi:

- Aktivasi sitokin proinflamasi.
- Aktivasi komplemen.
- Efek langsung NS1 terhadap glikokaliks endotel.
- Aktivasi sel mast.
- Gangguan tight junction endotel.

Manifestasi klinis:

- Hemokonsentrasi.
- Efusi pleura.
- Asites.
- Syok dengue.

Memori Imun pada Dengue

Respons memori melibatkan:

Sel B Memori

- Menghasilkan IgG cepat saat reinfeksi.
- Dapat bersifat protektif atau memicu ADE.

Sel T Memori

- Mempercepat respons imun.
- Dapat menyebabkan original antigenic sin.

Memori imun terhadap satu serotipe tidak selalu memberikan perlindungan sempurna terhadap serotipe lain.

Implikasi Imunologi terhadap Vaksin Dengue

Tantangan utama pengembangan vaksin meliputi:

- Adanya empat serotipe berbeda.
- Risiko ADE.
- Variasi respons sel T.
- Keseimbangan antibodi protektif terhadap seluruh serotipe.

Tujuan vaksin ideal adalah menghasilkan:

- Antibodi netralisasi yang kuat terhadap keempat serotipe.
- Respons sel T yang seimbang.
- Memori imun jangka panjang tanpa meningkatkan risiko dengue berat.

Ringkasan Imunologi Molekuler Dengue

| Komponen Imun | Peran Protektif | Potensi Imunopatologi |
|---------------|----------------------|-----------------------|
| PRRs | Deteksi virus | Inflamasi berlebihan |
| Interferon | Menghambat replikasi | Dihambat oleh virus |

| Komponen Imun | Peran Protektif | Potensi Immunopatologi |
|--------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| Sel NK | Eliminasi dini | Kerusakan jaringan minimal |
| Sel T CD4 ⁺ | Koordinasi respons imun | Produksi sitokin berlebihan |
| Sel T CD8 ⁺ | Membunuh sel terinfeksi | Imunopatologi |
| Sel B | Produksi antibodi | ADE |
| Antibodi netralisasi | Perlindungan | — |
| Antibodi non-netralisasi | — | ADE |
| Komplemen | Eliminasi patogen | Kebocoran plasma |
| Sel mast | Pertahanan awal | Peningkatan permeabilitas |
| NS1 | Target imun | Disfungsi endotel |

Kesimpulan

Imunologi molekuler infeksi virus dengue mencerminkan keseimbangan yang kompleks antara mekanisme protektif dan imunopatologis. Respons innate melalui PRRs, interferon, sel NK, serta respons adaptif oleh sel T dan sel B sangat penting dalam mengendalikan infeksi. Namun, fenomena ADE, original antigenic sin, aktivasi komplemen, pelepasan sitokin berlebihan, dan efek protein NS1 terhadap endotel dapat mengubah respons imun menjadi penyebab utama dengue berat. Pemahaman mendalam mengenai mekanisme ini menjadi landasan penting dalam pengembangan biomarker prognostik, imunoterapi, dan vaksin dengue yang aman serta efektif.

Aspek Genomik Infeksi Virus Dengue

Pendahuluan

Aspek genomik infeksi virus dengue mempelajari struktur genom, variasi genetik, evolusi, ekspresi gen, interaksi genom virus dengan genom pejamu, serta penerapan teknologi genomik untuk diagnosis, surveilans, pengembangan vaksin, dan terapi antivirus. Era genomik telah mengubah pemahaman tentang dengue dari sekadar penyakit infeksi menjadi suatu proses biologis yang dipengaruhi oleh dinamika genom virus, pejamu, dan vektor.

Organisasi Genom Virus Dengue

Virus dengue termasuk genus Flavivirus dengan karakteristik genom sebagai berikut:

- RNA untai tunggal sense positif (+ssRNA)
- Panjang genom sekitar 10,7 kb
- Tidak bersegmen
- Tidak memiliki poli-A tail
- Memiliki satu open reading frame (ORF)

Organisasi genom:

5'UTR

|

C-prM/M-E-NS1-NS2A-NS2B-NS3-NS4A-NS4B-NS5

|

3'UTR

Untranslated Regions (UTR)

5'UTR

Berfungsi dalam:

- Inisiasi translasi.
- Circularization genom.
- Regulasi sintesis RNA.

Struktur stem-loop pada 5'UTR penting untuk pengenalan oleh kompleks replikasi.

3'UTR

Berperan dalam:

- Stabilitas RNA.
- Regulasi replikasi.
- Adaptasi terhadap pejamu.

- Pembentukan subgenomic flavivirus RNA (sfRNA).

Mutasi pada 3'UTR dapat memengaruhi virulensi dan transmisi.

Open Reading Frame (ORF)

Satu ORF diterjemahkan menjadi poliprotein yang diproses menjadi:

Protein Struktural

- C (Capsid)
 - prM/M (premembrane/membrane)
 - E (Envelope)
-

Protein Non-Struktural

- NS1
- NS2A
- NS2B
- NS3
- NS4A
- NS4B
- NS5

Variasi genom pada gen-gen tersebut berkontribusi terhadap perbedaan fenotipe virus.

Keanekaragaman Genetik Dengue

Virus dengue terdiri atas empat serotipe utama:

- DENV-1
- DENV-2
- DENV-3
- DENV-4

Perbedaan antarserotipe mencapai sekitar 25–40% pada tingkat nukleotida.

Genotipe

Setiap serotipe terbagi menjadi beberapa genotipe.

DENV-1

- Genotipe I
- Genotipe II
- Genotipe III
- Genotipe IV
- Genotipe V

DENV-2

- Asian I

- Asian II
- Cosmopolitan
- American
- American/Asian
- Sylvatic

DENV-3

- Genotipe I–V

DENV-4

- Genotipe I–IV
- Sylvatic

Genotipe tertentu dikaitkan dengan:

- Efisiensi transmisi berbeda.
- Kemampuan immune evasion.
- Potensi epidemi yang berbeda.

Evolusi Genom Virus Dengue

Virus dengue mengalami evolusi cepat karena:

Tidak Adanya Proofreading

Enzim NS5 RNA-dependent RNA polymerase tidak memiliki aktivitas proofreading.

Akibatnya:

- Tingkat mutasi relatif tinggi.
- Variabilitas genetik meningkat.

Quasispecies

Dalam satu individu dapat ditemukan populasi virus dengan variasi genom kecil.

Konsekuensinya:

- Adaptasi cepat terhadap tekanan seleksi.
- Potensi munculnya varian dengan fitness lebih tinggi.
- Kemampuan immune escape meningkat.

Seleksi Alam

Tekanan seleksi berasal dari:

Pejamu

- Antibodi netralisasi.
- Respons sel T.
- Interferon.

Vektor

- Adaptasi pada usus nyamuk.
- Penyebaran ke kelenjar ludah.

Lingkungan

- Mobilitas manusia.
 - Urbanisasi.
 - Perubahan iklim.
-

Filogenomik Dengue

Filogenomik menggunakan data genom untuk memahami hubungan evolusioner.

Aplikasi:

- Identifikasi sumber wabah.
- Penelusuran introduksi strain baru.
- Rekonstruksi jalur penyebaran.
- Analisis pergantian genotipe.

Metode yang digunakan:

- Maximum Likelihood.
 - Bayesian inference.
 - Time-scaled phylogeny.
 - Phylodynamics.
-

Genomik Fungsional Virus Dengue

Genomik fungsional mempelajari hubungan antara variasi genom dan fungsi biologis.

Mutasi Protein E

Dapat memengaruhi:

- Tropisme sel.
 - Pengikatan reseptor.
 - Sensitivitas terhadap antibodi.
 - Efektivitas vaksin.
-

Mutasi NS1

Dapat memengaruhi:

- Aktivasi komplemen.
 - Kebocoran plasma.
 - Sekresi NS1.
-

Mutasi NS3

Dapat memengaruhi:

- Aktivitas protease.
- Aktivitas helicase.

- Replikasi virus.
-

Mutasi NS5

Dapat memengaruhi:

- Aktivitas RdRp.
 - Sintesis RNA.
 - Antagonisme interferon.
-

Subgenomic Flavivirus RNA (sfRNA)

sfRNA terbentuk akibat degradasi parsial 3'UTR oleh enzim seluler.

Fungsi sfRNA:

- Menghambat respons interferon.
- Menekan RNA interference.
- Memodulasi inflamasi.
- Meningkatkan fitness virus.

Pembentukan sfRNA merupakan salah satu determinan virulensi dengue.

Teknologi Genomik dalam Dengue

RT-PCR Berbasis Genom

Digunakan untuk:

- Deteksi RNA virus.
 - Identifikasi serotipe.
-

Whole Genome Sequencing (WGS)

Menganalisis seluruh genom virus.

Keuntungan:

- Resolusi tinggi.
 - Identifikasi mutasi.
 - Analisis genotipe.
-

Next-Generation Sequencing (NGS)

Aplikasi:

- Analisis quasispecies.
 - Surveilans genomik.
 - Deteksi ko-infeksi.
 - Filogenomik.
-

Portable Sequencing

Contohnya menggunakan platform:

- Oxford Nanopore Technologies

Keunggulan:

- Cepat.
 - Dapat digunakan saat investigasi wabah.
 - Mendukung surveilans lapangan.
-

Genomik Pejamu (Host Genomics)

Faktor genetik manusia memengaruhi kerentanan terhadap dengue.

Gen yang telah diteliti antara lain:

HLA

Variasi alel HLA dapat memengaruhi:

- Presentasi antigen.
 - Respons sel T.
 - Risiko dengue berat.
-

FCGR2A

Mengode reseptor Fcγ.

Berhubungan dengan:

- ADE.
 - Efisiensi fagositosis.
-

MICB

Berhubungan dengan:

- Aktivasi sel NK.
 - Kerentanan terhadap dengue simptomatik.
-

PLCE1

Dikaitkan dengan:

- Kebocoran plasma.
 - Risiko syok dengue.
-

Genomik Vektor

Genom vektor juga memengaruhi transmisi dengue.

Faktor yang dipelajari meliputi:

- Gen respons imun nyamuk.
- Gen yang memengaruhi kompetensi vektor.
- Adaptasi virus terhadap nyamuk.

- Interaksi dengan mikrobiota.

Pemahaman genomik vektor mendukung pengembangan strategi pengendalian baru.

Transcriptomics Dengue

Transcriptomics mempelajari perubahan ekspresi gen selama infeksi.

Temuan utama:

- Aktivasi interferon-stimulated genes.
- Peningkatan ekspresi sitokin proinflamasi.
- Aktivasi jalur komplemen.
- Perubahan ekspresi gen metabolik.

Profil transkriptom tertentu dapat menjadi biomarker prediktif dengue berat.

Epigenomik Dengue

Epigenomik mempelajari perubahan regulasi gen tanpa mengubah urutan DNA.

Mekanisme yang diteliti meliputi:

- Metilasi DNA.
- Modifikasi histon.
- Regulasi oleh microRNA.

Perubahan epigenetik dapat memengaruhi:

- Respons imun.
 - Produksi sitokin.
 - Keparahan penyakit.
-

Integrasi Multi-Omics

Pendekatan multi-omics mengintegrasikan:

- Genomik
- Transcriptomics
- Proteomik
- Metabolomik
- Epigenomik

Tujuan:

- Mengidentifikasi biomarker baru.
 - Memahami mekanisme penyakit secara komprehensif.
 - Menemukan target terapi.
 - Mendukung precision medicine pada dengue.
-

Implikasi Klinis Aspek Genomik Dengue

Pemanfaatan genomik memberikan berbagai manfaat, antara lain:

Diagnosis

- Deteksi cepat dan akurat.
- Identifikasi serotipe dan genotipe.

Surveilans

- Pemantauan evolusi virus.
- Deteksi dini introduksi strain baru.

Prognosis

- Identifikasi biomarker risiko dengue berat.

Terapi

- Pengembangan antivirus berbasis target molekuler.

Vaksin

- Evaluasi kesesuaian strain vaksin.
- Pemantauan kemungkinan immune escape.

Kesimpulan

Aspek genomik infeksi virus dengue mencakup studi mengenai struktur genom virus, keanekaragaman genetik, evolusi, filogenomik, genomik fungsional, serta interaksi genom virus dengan genom pejamu dan vektor. Kemajuan teknologi seperti whole genome sequencing, next-generation sequencing, dan pendekatan multi-omics telah memperluas pemahaman tentang patogenesis dan epidemiologi dengue. Integrasi data genomik ke dalam praktik klinis dan surveilans kesehatan masyarakat diharapkan mampu meningkatkan diagnosis, prediksi keparahan penyakit, pengembangan vaksin, serta strategi pengendalian dengue yang lebih efektif dan presisi.

Aspek Transkriptomik Infeksi Virus Dengue

Pendahuluan

Transkriptomik merupakan cabang ilmu omics yang mempelajari seluruh molekul RNA (transkriptom) yang diekspresikan oleh suatu sel atau jaringan pada kondisi tertentu. Dalam infeksi virus dengue, transkriptomik digunakan untuk memahami perubahan ekspresi gen pada pejamu, virus, dan vektor selama proses infeksi. Pendekatan ini memungkinkan identifikasi biomarker diagnostik dan prognostik, pemahaman mekanisme imunopatogenesis, serta penemuan target terapi baru.

Konsep Transkriptomik pada Infeksi Dengue

Definisi Transkriptom

Transkriptom adalah keseluruhan RNA yang diekspresikan oleh sel pada waktu tertentu, meliputi:

- Messenger RNA (mRNA)
- MicroRNA (miRNA)
- Long non-coding RNA (lncRNA)
- Circular RNA (circRNA)
- Small interfering RNA (siRNA)
- RNA virus dengue

Karakteristik transkriptom:

- Dinamis.
 - Dipengaruhi oleh waktu infeksi.
 - Spesifik terhadap jenis sel.
 - Mencerminkan respons biologis aktual.
-

Dinamika Transkriptom Selama Infeksi Dengue

Profil transkriptom berubah sesuai fase penyakit.

Fase Febril

Didominasi oleh aktivasi gen antivirus.

Ekspresi meningkat pada:

- Gen interferon.
 - Interferon-stimulated genes (ISGs).
 - Kemokin.
 - Molekul inflamasi.
-

Fase Kritis

Didominasi oleh gen yang berkaitan dengan:

- Kebocoran plasma.
 - Aktivasi endotel.
 - Sitokin proinflamasi.
 - Komplemen.
-

Fase Pemulihan

Ditandai oleh:

- Resolusi inflamasi.
 - Aktivasi perbaikan jaringan.
 - Normalisasi ekspresi gen.
-

Respons Interferon dan Interferon-Stimulated Genes

Salah satu temuan transkriptomik paling konsisten pada dengue adalah peningkatan ekspresi ISGs.

Gen yang sering meningkat antara lain:

ISG15

Fungsi:

- Modifikasi protein melalui ISGylation.
 - Aktivitas antivirus.
-

MX1

Menghambat:

- Replikasi virus RNA.
-

OAS1

Mengaktivasi:

- RNase L.

Menghasilkan degradasi RNA virus.

IFIT1

Menghambat:

- Translasi RNA virus.
-

RSAD2 (Viperin)

Memiliki efek antivirus luas.

Jalur Sinyal Innate yang Diaktivasi

Ekspresi meningkat pada gen yang terlibat dalam pengenalan virus.

Endosomal PRRs

- Toll-like receptor 3
 - Toll-like receptor 7
 - Toll-like receptor 8
-

Sitoplasmik PRRs

- Retinoic acid-inducible gene I
 - Melanoma differentiation-associated protein 5
-

Faktor Transkripsi

- IRF3
- IRF7
- NF- κ B
- STAT1
- STAT2

Aktivasi jalur ini menghasilkan produksi interferon dan sitokin.

Transkriptom Sitokin dan Kemokin

Peningkatan ekspresi berbagai sitokin ditemukan pada dengue.

Sitokin Proinflamasi

- TNF
- IL1B
- IL6
- IL8
- IFNG

Berhubungan dengan:

- Demam.
 - Aktivasi endotel.
 - Permeabilitas vaskular.
-

Sitokin Antiinflamasi

- IL10
- TGFB1

Dapat berperan membatasi inflamasi, namun peningkatan IL10 berlebihan dikaitkan dengan dengue berat.

Kemokin

- CCL2 (MCP-1)
- CCL3

- CCL4
- CXCL10 (IP-10)

Berfungsi merekrut leukosit ke lokasi infeksi.

Transkriptom Sel T

Analisis ekspresi gen sel T menunjukkan aktivasi jalur:

Sel T CD4⁺

Ekspresi meningkat pada:

- IFNG
- TNF
- IL2

Mencerminkan aktivasi helper T.

Sel T CD8⁺

Peningkatan ekspresi:

- GZMB
- PRF1
- GNLY

Menunjukkan aktivitas sitotoksik.

Exhaustion Markers

Pada sebagian pasien ditemukan peningkatan:

- PDCD1 (PD-1)
- LAG3
- HAVCR2 (TIM-3)

yang mengindikasikan kelelahan imun (immune exhaustion).

Transkriptom Sel B dan Antibodi

Ekspresi gen terkait diferensiasi sel B meningkat.

Marker yang ditemukan:

- CD38
- PRDM1 (BLIMP-1)
- XBP1
- MZB1

Temuan ini menunjukkan:

- Aktivasi plasmablas.
- Produksi antibodi masif.

Peningkatan plasmablas sering lebih tinggi pada infeksi sekunder.

Signature Transkriptom Dengue Berat

Pasien dengue berat memiliki pola ekspresi gen yang berbeda.

Karakteristik:

Peningkatan

- IL10
 - TNF
 - CXCL10
 - VEGFA
 - MMP9
 - CCL2
-

Penurunan

- Gen fungsi limfosit tertentu.
 - Jalur metabolisme normal.
-

Aktivasi Jalur

- Komplemen.
- Inflammasome.
- Respons hipoksia.
- Aktivasi endotel.

Signature ini berpotensi menjadi biomarker prognostik.

Single-Cell Transcriptomics

Teknologi single-cell RNA sequencing (scRNA-seq) memungkinkan analisis ekspresi gen pada tingkat sel tunggal.

Keunggulan:

- Mengidentifikasi heterogenitas sel imun.
 - Menentukan sel target virus.
 - Memetakan komunikasi antarsel.
-

Temuan scRNA-seq pada Dengue

Monosit

Menunjukkan peningkatan ekspresi:

- ISGs.
 - Sitokin inflamasi.
-

Sel B

Menunjukkan ekspansi plasmablas.

Sel T

Menunjukkan:

- Aktivasi sitotoksik.
- Marker exhaustion.

Sel NK

Menunjukkan peningkatan:

- IFNG.
- GNLY.

Transkriptomik Non-Coding RNA

MicroRNA (miRNA)

Berperan mengatur ekspresi gen pascatranskripsi.

miRNA yang sering diteliti:

miR-146a

Mengatur:

- NF- κ B.
- Inflamasi.

miR-155

Berhubungan dengan:

- Aktivasi imun.
- Produksi sitokin.

miR-21

Berkaitan dengan:

- Respons inflamasi.
- Apoptosis.

Long Non-Coding RNA (lncRNA)

Dapat memodulasi:

- Interferon.
- Diferensiasi imun.
- Respons inflamasi.

Circular RNA (circRNA)

Berpotensi menjadi:

- Biomarker diagnostik.

- Regulator miRNA.
-

Dual RNA-Seq

Dual RNA-seq memungkinkan analisis simultan transkriptom:

- Virus dengue.
- Sel pejamu.

Keuntungan:

- Memahami interaksi host–pathogen.
 - Mengidentifikasi faktor virus dan pejamu secara bersamaan.
-

Transkriptomik Vektor

Transkriptomik juga digunakan untuk mempelajari respons nyamuk:

- *Aedes aegypti*
- *Aedes albopictus*

Temuan meliputi perubahan ekspresi gen terkait:

- Respons imun nyamuk.
 - Metabolisme.
 - Replikasi virus.
 - Kompetensi vektor.
-

Teknologi Transkriptomik pada Dengue

Microarray

Keunggulan:

- Biaya lebih rendah.
- Analisis banyak gen.

Keterbatasan:

- Hanya mendeteksi target yang telah diketahui.
-

Bulk RNA Sequencing

Keunggulan:

- Resolusi tinggi.
- Identifikasi transkrip baru.

Keterbatasan:

- Tidak dapat membedakan heterogenitas sel.
-

Single-Cell RNA Sequencing

Keunggulan:

- Resolusi sel tunggal.
- Analisis populasi sel spesifik.

Keterbatasan:

- Biaya tinggi.
- Analisis bioinformatika kompleks.

Aplikasi Klinis Transkriptomik Dengue

| Bidang | Aplikasi |
|---------------|---------------------------------------|
| Diagnosis | Identifikasi signature molekuler dini |
| Prognosis | Prediksi dengue berat |
| Patogenesis | Memahami imunopatologi |
| Biomarker | Penemuan marker baru |
| Terapi | Identifikasi target molekuler |
| Vaksin | Evaluasi respons imun pascavaksin |

Integrasi dengan Multi-Omics

Transkriptomik semakin sering dikombinasikan dengan:

- Genomik.
- Proteomik.
- Metabolomik.
- Epigenomik.
- Imunomik.

Pendekatan multi-omics memungkinkan pemahaman sistemik terhadap perjalanan penyakit dengue dan mendukung pengembangan **precision medicine**.

Kesimpulan

Aspek transkriptomik infeksi virus dengue memberikan gambaran dinamis mengenai perubahan ekspresi gen pada virus, pejamu, dan vektor selama infeksi. Aktivasi interferon-stimulated genes, sitokin proinflamasi, plasmablas, serta signature molekuler khas dengue berat merupakan temuan penting yang memperkaya pemahaman imunopatogenesis dengue. Kemajuan teknologi seperti RNA sequencing, single-cell transcriptomics, dan dual RNA-seq membuka peluang besar untuk menemukan biomarker prognostik, target terapi baru, serta strategi pencegahan dan pengobatan dengue yang lebih presisi.

Aspek Proteomik Infeksi Virus Dengue

Pendahuluan

Proteomik adalah cabang ilmu omics yang mempelajari keseluruhan protein (proteome) yang diekspresikan oleh organisme, sel, atau jaringan pada kondisi tertentu. Pada infeksi virus dengue, proteomik digunakan untuk memahami perubahan protein virus, respons protein pejamu, interaksi virus-pejamu, mekanisme patogenesis, identifikasi biomarker, serta penemuan target terapi dan vaksin.

Berbeda dengan genomik yang menggambarkan potensi biologis dan transkriptomik yang menggambarkan ekspresi RNA, proteomik mencerminkan proses biologis yang benar-benar berlangsung karena protein merupakan efektor utama fungsi sel.

Konsep Dasar Proteomik pada Dengue

Proteome

Proteome adalah seluruh protein yang diekspresikan dalam suatu sistem biologis pada waktu tertentu.

Karakteristik proteome:

- Bersifat dinamis.
- Berubah sesuai fase infeksi.
- Dipengaruhi oleh jenis sel.
- Mengalami modifikasi pascatranslasi.
- Berhubungan langsung dengan fenotipe penyakit.

Proteom Virus Dengue

Virus dengue menghasilkan 10 protein utama.

Protein Struktural

Protein C (Capsid)

Fungsi:

- Mengemas genom RNA.
- Membentuk nukleokapsid.
- Berinteraksi dengan lipid droplet.

Protein prM/M

Fungsi:

- Maturasi virion.
- Stabilisasi protein E.

- Menentukan infektivitas virus.
-

Protein E (Envelope)

Protein utama permukaan virus.

Fungsi:

- Attachment ke sel target.
 - Fusi membran.
 - Target antibodi netralisasi.
 - Determinan antigenik utama.
-

Protein Non-Struktural

NS1

Merupakan protein multifungsi.

Bentuk:

- Monomer.
- Dimer.
- Heksamer sekretorik.

Fungsi:

- Replikasi RNA.
 - Aktivasi komplemen.
 - Gangguan glikokaliks endotel.
 - Biomarker diagnostik.
-

NS2A

Berperan dalam:

- Organisasi kompleks replikasi.
 - Perakitan virion.
-

NS2B

Kofaktor protease NS3.

NS3

Fungsi:

- Serine protease.
- Helicase.
- NTPase.

Target potensial antivirus.

NS4A

Berfungsi:

- Remodeling membran retikulum endoplasma.
 - Induksi autofagi.
-

NS4B

Berfungsi:

- Menghambat interferon.
 - Mendukung replikasi.
-

NS5

Protein terbesar dengue.

Fungsi:

- RNA-dependent RNA polymerase.
 - Methyltransferase.
 - Antagonisme jalur interferon.
-

Proteomik Sel Pejamu pada Infeksi Dengue

Infeksi dengue menyebabkan perubahan besar pada ekspresi protein pejamu.

Protein yang sering mengalami perubahan meliputi:

Protein Respons Antivirus

Peningkatan:

- ISG15
- MX1
- OAS
- IFIT family
- Viperin

Fungsi:

- Menghambat replikasi virus.
-

Protein Inflamasi

Peningkatan:

- TNF- α
- IL-6
- IL-8
- IFN- γ

Berhubungan dengan:

- Demam.

- Aktivasi endotel.
 - Kebocoran plasma.
-

Protein Komplemen

Aktivasi:

- C3
- C4
- C5

Menyebabkan:

- Inflamasi.
 - Pembentukan anafilatoksin.
 - Kerusakan vaskular.
-

Protein Koagulasi

Perubahan ditemukan pada:

- Fibrinogen.
- Antitrombin.
- Plasminogen.
- Faktor pembekuan.

Berkaitan dengan:

- Perdarahan.
 - Gangguan hemostasis.
-

Interaktom Virus–Pejamu

Interaktom mempelajari jaringan interaksi protein virus dan pejamu.

Contoh:

NS5–STAT2

Mengakibatkan:

- Degradasi STAT2.
 - Hambatan interferon.
-

NS1–Komplemen

Menghasilkan:

- Modulasi aktivasi komplemen.
 - Disfungsi vaskular.
-

Protein C–Lipid Droplet

Berperan dalam:

- Perakitan virus.

NS3–Protein Retikulum Endoplasma

Berperan dalam:

- Pembentukan kompleks replikasi.

Modifikasi Pascatranslasi (Post-Translational Modifications)

PTM sangat penting dalam infeksi dengue.

Fosforilasi

Mempengaruhi:

- Jalur sinyal imun.
- Aktivasi sel.

Glikosilasi

Ditemukan pada:

Protein E

Berpengaruh terhadap:

- Pengikatan reseptor.
- Antigenisitas.

NS1

Berpengaruh terhadap:

- Sekresi.
- Interaksi dengan endotel.

Ubiquitinasi

Mengatur:

- Degradasi protein.
- Respons interferon.

ISGylation

Merupakan mekanisme antivirus yang dimediasi ISG15.

Proteomik Plasma pada Dengue

Proteomik plasma digunakan untuk menemukan biomarker.

Protein yang sering meningkat:

Penanda Inflamasi

- CRP
- Serum amyloid A

- Ferritin

Penanda Kebocoran Plasma

- VEGF
- Angiopoietin-2
- MMP-9

Penanda Aktivasi Endotel

- VCAM-1
- ICAM-1

Penanda Komplemen

- C3a
- C5a

Biomarker Proteomik Dengue Berat

Biomarker potensial meliputi:

| Biomarker | Signifikansi |
|------------------|---------------------------------------|
| NS1 | Diagnosis dini dan prediksi keparahan |
| VEGF | Kebocoran vaskular |
| Angiopoietin-2 | Disfungsi endotel |
| MMP-9 | Kerusakan sawar vaskular |
| C5a | Aktivasi komplemen |
| Ferritin | Hiperinflamasi |
| IL-10 | Risiko dengue berat |
| ICAM-1 | Aktivasi endotel |

Proteomik Sel Imun

Perubahan proteom ditemukan pada berbagai sel imun.

Monosit/Makrofag

Peningkatan:

- Protein inflamasi.
- Protein interferon.
- Protein metabolik.

Sel T

Peningkatan:

- Perforin.
 - Granzim B.
 - Protein sitotoksik.
-

Sel B

Peningkatan:

- BLIMP-1.
 - XBP1.
 - Protein sekretori antibodi.
-

Sel NK

Peningkatan:

- IFN- γ .
 - Granul sitotoksik.
-

Teknologi Proteomik pada Dengue

Two-Dimensional Gel Electrophoresis (2D-GE)

Keunggulan:

- Relatif sederhana.

Keterbatasan:

- Sensitivitas terbatas.
-

Liquid Chromatography–Mass Spectrometry (LC-MS/MS)

Merupakan metode utama proteomik modern.

Keunggulan:

- Sensitivitas tinggi.
 - Identifikasi ribuan protein.
-

MALDI-TOF Mass Spectrometry

Digunakan untuk:

- Profil protein.
 - Analisis cepat.
-

Tandem Mass Tag (TMT)

Memungkinkan:

- Analisis kuantitatif multipel.
-

Proteomik Berbasis Target

Contoh:

- Multiple Reaction Monitoring (MRM).
- Parallel Reaction Monitoring (PRM).

Digunakan untuk validasi biomarker.

Single-Cell Proteomics

Teknologi baru ini memungkinkan analisis protein pada tingkat sel tunggal.

Keunggulan:

- Mengidentifikasi heterogenitas sel imun.
- Menentukan populasi sel spesifik.
- Memahami respons imun secara lebih presisi.

Keterbatasan:

- Biaya tinggi.
 - Analisis kompleks.
-

Integrasi Proteomik dengan Multi-Omics

Proteomik dapat diintegrasikan dengan:

- Genomik.
- Transkriptomik.
- Metabolomik.
- Epigenomik.
- Imunomik.

Pendekatan multi-omics memungkinkan pemahaman sistemik mengenai perjalanan penyakit dengue.

Aplikasi Klinis Proteomik Dengue

| Bidang | Aplikasi |
|---------------|------------------------------------|
| Diagnosis | Identifikasi biomarker protein |
| Prognosis | Prediksi dengue berat |
| Patogenesis | Memahami imunopatologi |
| Terapi | Identifikasi target obat |
| Vaksin | Evaluasi respons protektif |
| Surveilans | Monitoring perubahan protein virus |

Tantangan Proteomik Dengue

Beberapa kendala yang masih dihadapi antara lain:

- Kompleksitas proteome plasma.
- Variabilitas biologis antarindividu.

- Standardisasi metode.
 - Biaya instrumen tinggi.
 - Kebutuhan bioinformatika khusus.
-

Arah Penelitian Masa Depan

Perkembangan yang diharapkan meliputi:

- Validasi biomarker proteomik berskala besar.
 - Single-cell proteomics pada dengue berat.
 - Spatial proteomics untuk memetakan lokasi protein dalam jaringan.
 - Integrasi multi-omics berbasis kecerdasan buatan.
 - Pengembangan terapi berbasis target protein spesifik.
-

Kesimpulan

Aspek proteomik infeksi virus dengue memberikan wawasan mendalam mengenai perubahan protein virus dan pejamu selama infeksi. Analisis proteomik telah mengidentifikasi berbagai biomarker potensial, mengungkap mekanisme imunopatogenesis, serta menemukan interaksi protein virus-pejamu yang penting dalam virulensi dan keparahan penyakit. Dengan kemajuan teknologi seperti LC-MS/MS, single-cell proteomics, dan integrasi multi-omics, proteomik diharapkan berperan besar dalam mendukung diagnosis presisi, prediksi prognosis, pengembangan antivirus, serta vaksin dengue generasi mendatang.

Aspek Metabolomik pada Infeksi Virus Dengue

Pendahuluan

Metabolomik adalah cabang ilmu *omics* yang mempelajari seluruh metabolit bermolekul kecil (<1.500 Da) yang terdapat dalam sel, jaringan, cairan tubuh, atau organisme pada kondisi tertentu. Metabolit merupakan produk akhir aktivitas genom, transkriptom, dan proteom, sehingga metabolomik menggambarkan keadaan fisiologis aktual suatu sistem biologis.

Pada infeksi virus dengue, metabolomik digunakan untuk memahami perubahan metabolisme pejamu akibat replikasi virus, mengidentifikasi biomarker diagnostik dan prognostik, menjelaskan mekanisme patogenesis, serta menemukan target terapi baru.

Konsep Dasar Metabolomik

Definisi Metabolom

Metabolom adalah keseluruhan metabolit dalam suatu sistem biologis, meliputi:

- Asam amino
- Karbohidrat
- Lipid
- Nukleotida
- Asam organik
- Steroid
- Asam empedu
- Antioksidan
- Produk metabolisme energi

Karakteristik metabolom:

- Sangat dinamis.
- Dipengaruhi waktu infeksi.
- Dipengaruhi usia, nutrisi, dan komorbiditas.
- Sensitif terhadap perubahan fisiologis.

Metabolic Reprogramming pada Dengue

Infeksi dengue menyebabkan perubahan metabolisme pejamu (*metabolic reprogramming*) untuk memenuhi kebutuhan replikasi virus.

Tujuan perubahan metabolik bagi virus:

- Menyediakan energi.

- Menyediakan prekursor sintesis RNA.
 - Menyediakan lipid membran.
 - Memodulasi respons imun.
-

Perubahan Metabolisme Energi

Glikolisis

Infeksi dengue meningkatkan aktivitas glikolisis.

Temuan metabolomik:

- Peningkatan glukosa intraseluler.
- Peningkatan laktat.
- Aktivasi enzim glikolitik.

Fungsi:

- Memenuhi kebutuhan ATP.
 - Mendukung biosintesis virus.
-

Siklus Asam Sitrat (TCA Cycle)

Perubahan ditemukan pada:

- Sitrat
- Suksinat
- Fumarat
- Malat

Konsekuensi:

- Gangguan metabolisme mitokondria.
 - Adaptasi terhadap stres seluler.
 - Produksi mediator inflamasi.
-

Fosforilasi Oksidatif

Infeksi berat dapat menyebabkan:

- Disfungsi mitokondria.
 - Penurunan efisiensi respirasi.
 - Peningkatan stres oksidatif.
-

Metabolisme Lipid

Lipid merupakan komponen penting bagi siklus hidup dengue.

Lipid Droplet

Virus memanfaatkan lipid droplet untuk:

- Perakitan virion.
- Penyimpanan energi.

- Interaksi dengan protein kapsid.
-

Asam Lemak

Perubahan ditemukan pada:

- Asam palmitat.
- Asam stearat.
- Asam oleat.
- Asam arakidonat.

Fungsi:

- Sintesis membran virus.
 - Produksi mediator inflamasi.
-

Fosfolipid

Peningkatan atau penurunan kadar ditemukan pada:

- Fosfatidilkolin.
- Fosfatidiletanolamin.
- Sfingomielin.

Berhubungan dengan:

- Remodeling membran.
 - Replikasi virus.
-

Sphingolipid

Berperan dalam:

- Transduksi sinyal.
 - Apoptosis.
 - Regulasi inflamasi.
-

Metabolisme Asam Amino

Infeksi dengue menyebabkan perubahan berbagai asam amino.

Glutamin

Fungsi:

- Sumber karbon TCA.
 - Mendukung sintesis nukleotida.
-

Arginin

Berperan dalam:

- Produksi nitric oxide.
- Regulasi imun.

Perubahan arginin dikaitkan dengan:

- Disfungsi endotel.
 - Kebocoran plasma.
-

Triptofan

Perubahan metabolisme melalui jalur kynurenine berhubungan dengan:

- Aktivasi imun.
 - Regulasi sel T.
 - Keparahan penyakit.
-

Branched-Chain Amino Acids (BCAA)

Meliputi:

- Leusin.
- Isoleusin.
- Valin.

Berkaitan dengan:

- Homeostasis energi.
 - Respons inflamasi.
-

Stres Oksidatif dan Redoks

Infeksi dengue meningkatkan pembentukan:

- Reactive oxygen species (ROS).
- Reactive nitrogen species (RNS).

Perubahan metabolit meliputi:

Glutation

Penurunan kadar menunjukkan:

- Berkurangnya kapasitas antioksidan.
-

Metionin

Berhubungan dengan:

- Metabolisme sulfur.
 - Pertahanan antioksidan.
-

Taurin

Berfungsi sebagai:

- Antioksidan.
 - Modulator inflamasi.
-

Metabolisme Nukleotida

Virus dengue memerlukan nukleotida dalam jumlah besar untuk sintesis RNA.

Perubahan ditemukan pada:

- Adenosin.
- Guanosin.
- Urasil.
- Inosin.
- Hipoksantin.

Implikasi:

- Mendukung replikasi virus.
- Menjadi target potensial antivirus.

Metabolomik Plasma pada Dengue

Metabolomik plasma merupakan pendekatan yang paling banyak digunakan pada pasien dengue.

Metabolit yang sering berubah meliputi:

Energi

- Laktat ↑
- Piruvat ↑

Lipid

- Fosfolipid ↓
- Asam lemak bebas ↑

Asam Amino

- Triptofan ↓
- Glutamin ↓
- Arginin ↓

Antioksidan

- Glutation ↓

Biomarker Metabolomik Dengue Berat

Berbagai metabolit telah diusulkan sebagai biomarker.

| Biomarker | Implikasi Klinis |
|------------------|--------------------------------|
| Laktat | Hipoperfusi dan penyakit berat |
| Arginin | Disfungsi endotel |
| Kynurenine | Aktivasi imun |
| Fosfatidilkolin | Kebocoran plasma |
| Asam arakidonat | Inflamasi |
| Glutation | Stres oksidatif |

| Biomarker | Implikasi Klinis |
|------------------|-------------------------|
| Suksinat | Aktivasi inflamasi |
| Taurin | Respons antioksidan |

Lipidomik pada Dengue

Lipidomik merupakan cabang metabolomik yang mempelajari lipid secara khusus.

Temuan penting:

- Remodeling fosfolipid.
- Perubahan sphingolipid.
- Aktivasi eikosanoid.
- Akumulasi lipid droplet.

Mediator lipid seperti:

- Prostaglandin.
- Leukotrien.
- Lipoksin.

dapat memengaruhi inflamasi dan permeabilitas vaskular.

Imunometabolisme pada Dengue

Imunometabolisme mempelajari hubungan metabolisme dengan fungsi imun.

Monosit/Makrofag

Mengalami:

- Peningkatan glikolisis.
 - Produksi sitokin.
-

Sel T

Perubahan metabolisme memengaruhi:

- Diferensiasi efektor.
 - Pembentukan memori.
 - Kelelahan sel T (*T-cell exhaustion*).
-

Sel NK

Memerlukan:

- Glikolisis.
- Fosforilasi oksidatif.

untuk fungsi sitotoksik optimal.

Metabolomik Vektor

Perubahan metabolisme juga terjadi pada vektor:

- *Aedes aegypti*

- *Aedes albopictus*

Aspek yang dipelajari:

- Metabolisme energi nyamuk.
 - Metabolisme lipid.
 - Adaptasi terhadap infeksi virus.
 - Kompetensi vektor.
-

Teknologi Metabolomik

Nuclear Magnetic Resonance (NMR)

Keunggulan:

- Reproduksiabilitas tinggi.
- Preparasi sederhana.

Keterbatasan:

- Sensitivitas lebih rendah.
-

Gas Chromatography–Mass Spectrometry (GC-MS)

Digunakan untuk:

- Asam organik.
 - Metabolit volatil.
-

Liquid Chromatography–Mass Spectrometry (LC-MS)

Merupakan metode yang paling banyak digunakan.

Keunggulan:

- Sensitivitas tinggi.
 - Spektrum metabolit luas.
-

Capillary Electrophoresis–Mass Spectrometry (CE-MS)

Sangat baik untuk:

- Metabolit polar.
 - Analisis asam amino.
-

Integrasi Metabolomik dengan Multi-Omics

Metabolomik dapat dikombinasikan dengan:

- Genomik.
- Transkriptomik.
- Proteomik.
- Epigenomik.
- Imunomik.

Pendekatan multi-omics memungkinkan:

- Pemetaan jaringan biologis secara komprehensif.
- Identifikasi biomarker yang lebih akurat.
- Penemuan target terapi baru.
- Pengembangan precision medicine.

Aplikasi Klinis Metabolomik Dengue

| Bidang | Aplikasi |
|--------|----------|
|--------|----------|

| | |
|-----------|---|
| Diagnosis | Identifikasi profil metabolit spesifik dengue |
|-----------|---|

| | |
|-----------|--------------------------------|
| Prognosis | Prediksi dengue berat dan syok |
|-----------|--------------------------------|

| | |
|-------------|----------------------------------|
| Patogenesis | Memahami metabolic reprogramming |
|-------------|----------------------------------|

| | |
|--------|---------------------------------|
| Terapi | Menemukan target metabolik baru |
|--------|---------------------------------|

| | |
|------------|-------------------------|
| Monitoring | Evaluasi respons terapi |
|------------|-------------------------|

| | |
|--------|---|
| Vaksin | Analisis respons metabolik pascavaksinasi |
|--------|---|

Tantangan Metabolomik Dengue

Beberapa kendala yang masih dihadapi meliputi:

- Variabilitas metabolit akibat diet dan lingkungan.
- Standardisasi pengambilan sampel.
- Kompleksitas analisis bioinformatika.
- Validasi biomarker pada populasi besar.
- Biaya teknologi yang relatif tinggi.

Arah Penelitian Masa Depan

Perkembangan yang diharapkan antara lain:

- Validasi biomarker metabolomik untuk penggunaan klinis.
- Pengembangan panel metabolit prediktif dengue berat.
- Integrasi metabolomik dan kecerdasan buatan.
- Spatial metabolomics untuk pemetaan metabolit dalam jaringan.
- Pengembangan terapi berbasis imunometabolisme.

Kesimpulan

Aspek metabolomik infeksi virus dengue mengungkap bahwa virus dengue menginduksi **metabolic reprogramming** yang luas pada pejamu, meliputi perubahan metabolisme energi, lipid, asam amino, nukleotida, dan sistem redoks. Profil metabolit tertentu berkaitan erat dengan aktivasi imun, disfungsi endotel, kebocoran plasma, dan keparahan penyakit. Dengan kemajuan teknologi seperti LC-MS, GC-MS, dan NMR serta integrasi multi-omics, metabolomik berpotensi menjadi

landasan penting dalam pengembangan biomarker diagnostik dan prognostik, terapi inovatif, serta pendekatan **precision medicine** pada infeksi virus dengue.

Aspek Epigenomik pada Infeksi Virus Dengue

Pendahuluan

Epigenomik merupakan cabang ilmu *omics* yang mempelajari perubahan regulasi ekspresi gen tanpa mengubah urutan DNA. Perubahan epigenetik bersifat dinamis, dipengaruhi oleh lingkungan, infeksi, nutrisi, dan proses inflamasi. Pada infeksi virus dengue, epigenomik berperan dalam mengatur respons imun pejamu, menentukan derajat inflamasi, memengaruhi keparahan penyakit, serta berkontribusi terhadap memori imun.

Berbeda dengan genomik yang mempelajari "apa yang mungkin terjadi", epigenomik menjelaskan "gen mana yang benar-benar diaktifkan atau ditekan" selama infeksi.

Konsep Dasar Epigenomik

Epigenom terdiri atas berbagai mekanisme regulasi yang mengontrol akses terhadap informasi genetik.

Mekanisme utama meliputi:

- Metilasi DNA
- Modifikasi histon
- Regulasi oleh RNA non-coding
- Remodeling kromatin
- Modifikasi epitranskriptom RNA

Karakteristik epigenetik:

- Reversibel.
- Spesifik terhadap jenis sel.
- Dinamis selama perjalanan penyakit.
- Dipengaruhi oleh faktor lingkungan.

Epigenetik dan Respons Imun terhadap Dengue

Infeksi dengue memicu perubahan epigenetik pada berbagai sel imun, antara lain:

- Monosit
- Makrofag
- Sel dendritik
- Sel T
- Sel B
- Sel NK
- Sel endotel

Tujuannya meliputi:

- Mengoptimalkan respons antivirus.
- Mengendalikan inflamasi.
- Membentuk memori imun.
- Menjaga homeostasis.

Namun, disregulasi epigenetik dapat menyebabkan imunopatologi.

Metilasi DNA

Metilasi DNA terjadi terutama pada residu sitosin di daerah CpG melalui enzim DNA methyltransferases (DNMTs).

Enzim yang Terlibat

- DNMT1
 - DNMT3A
 - DNMT3B
-

Dampak Metilasi DNA

Hipermetilasi

Menyebabkan:

- Penekanan ekspresi gen.
 - Berkurangnya transkripsi.
-

Hipometilasi

Menyebabkan:

- Aktivasi ekspresi gen.
 - Peningkatan respons seluler.
-

Perubahan pada Dengue

Beberapa penelitian menunjukkan perubahan metilasi pada gen yang berhubungan dengan:

- Respons interferon.
- Produksi sitokin.
- Aktivasi limfosit.
- Regulasi endotel.

Perubahan tersebut dapat memengaruhi risiko dengue berat.

Modifikasi Histon

Histon mengatur kepadatan kromatin dan akses faktor transkripsi terhadap DNA.

Asetilasi Histon

Dilakukan oleh:

- Histone acetyltransferases (HATs)

Menghasilkan:

- Kromatin terbuka.
 - Aktivasi transkripsi.
-

Deasetilasi Histon

Dilakukan oleh:

- Histone deacetylases (HDACs)

Menghasilkan:

- Kromatin padat.
 - Represi gen.
-

Metilasi Histon

Dapat bersifat:

Aktivator

Contoh:

- H3K4me3
 - H3K36me3
-

Represor

Contoh:

- H3K27me3
 - H3K9me3
-

Peran pada Dengue

Modifikasi histon ditemukan pada gen yang mengatur:

- Interferon.
 - TNF- α .
 - IL-6.
 - Jalur NF- κ B.
 - Diferensiasi sel imun.
-

Remodeling Kromatin

Kompleks remodeling kromatin memungkinkan DNA menjadi lebih mudah atau lebih sulit diakses.

Kompleks utama:

- SWI/SNF
- ISWI
- CHD

- INO80

Fungsi:

- Mengatur ekspresi gen antivirus.
 - Mengontrol inflamasi.
 - Menentukan diferensiasi sel imun.
-

RNA Non-Coding dalam Dengue

RNA non-coding merupakan regulator epigenetik penting.

MicroRNA (miRNA)

miRNA menghambat translasi atau menyebabkan degradasi mRNA.

miR-146a

Fungsi:

- Menghambat jalur NF- κ B.
 - Mengontrol inflamasi.
-

miR-155

Berperan dalam:

- Aktivasi makrofag.
 - Diferensiasi limfosit.
 - Produksi sitokin.
-

miR-21

Berhubungan dengan:

- Apoptosis.
 - Regulasi inflamasi.
-

miR-223

Berperan dalam:

- Fungsi neutrofil.
 - Modulasi respons innate.
-

Long Non-Coding RNA (lncRNA)

Berfungsi:

- Mengatur transkripsi.
- Berinteraksi dengan kromatin.
- Memodulasi jalur interferon.

Beberapa lncRNA berpotensi menjadi biomarker dengue berat.

Circular RNA (circRNA)

Berfungsi sebagai:

- *miRNA sponge*.
 - Regulator ekspresi gen.
 - Biomarker potensial.
-

Epitranskriptomik

Epitranskriptomik mempelajari modifikasi kimia RNA.

Modifikasi yang paling banyak diteliti adalah:

N6-Methyladenosine (m6A)

Enzim yang terlibat:

Writers

- METTL3
 - METTL14
-

Erasers

- FTO
 - ALKBH5
-

Readers

- YTHDF proteins
-

Dampak m6A

Mengatur:

- Stabilitas RNA.
- Translasi.
- Degradasi RNA.
- Respons imun antivirus.

Pada virus RNA, termasuk dengue, modifikasi m6A dapat memengaruhi efisiensi replikasi virus.

Epigenetik Sel Imun pada Dengue

Monosit dan Makrofag

Perubahan epigenetik memengaruhi:

- Produksi sitokin.
 - Respons interferon.
 - Aktivasi inflammasom.
-

Sel T

Mengatur:

- Diferensiasi efektor.
 - Pembentukan memori.
 - Produksi IFN- γ .
-

Sel B

Berperan dalam:

- Diferensiasi plasmablas.
 - Produksi antibodi.
 - Pembentukan memori humoral.
-

Sel NK

Mempengaruhi:

- Aktivitas sitotoksik.
 - Produksi IFN- γ .
-

Trained Immunity pada Dengue

Konsep *trained immunity* menjelaskan bahwa sel imun innate dapat mengalami pemrograman ulang epigenetik setelah paparan patogen.

Karakteristik:

- Dimediasi perubahan histon.
- Berlangsung lebih lama dibanding respons innate biasa.
- Memengaruhi respons terhadap infeksi berikutnya.

Perannya pada dengue masih menjadi area penelitian aktif.

Epigenetik dan Dengue Berat

Perubahan epigenetik diduga berkontribusi terhadap dengue berat melalui:

Aktivasi Sitokin Berlebihan

Peningkatan ekspresi:

- TNF
 - IL6
 - IL1B
-

Disfungsi Endotel

Perubahan ekspresi gen yang mengatur:

- Tight junction.
 - Molekul adhesi.
 - Integritas glikokaliks.
-

Gangguan Regulasi Imun

Melibatkan:

- miRNA.
 - Modifikasi histon.
 - Metilasi DNA.
-

Original Antigenic Sin

Respons sel T memori dapat dipengaruhi oleh lanskap epigenetik yang terbentuk dari infeksi sebelumnya.

Teknologi Epigenomik

DNA Methylation Array

Digunakan untuk:

- Analisis pola metilasi CpG.
-

Bisulfite Sequencing

Merupakan standar emas untuk:

- Analisis metilasi DNA.
-

ChIP-Seq

(Chromatin Immunoprecipitation Sequencing)

Digunakan untuk:

- Memetakan modifikasi histon.
 - Mengidentifikasi faktor transkripsi.
-

ATAC-Seq

(Assay for Transposase-Accessible Chromatin)

Digunakan untuk:

- Menilai aksesibilitas kromatin.
-

Small RNA Sequencing

Digunakan untuk:

- Profil miRNA.
 - Analisis RNA non-coding.
-

Single-Cell Epigenomics

Memungkinkan analisis epigenetik pada tingkat sel tunggal.

Keunggulan:

- Mengidentifikasi heterogenitas sel.

- Memetakan subpopulasi imun.

Integrasi Epigenomik dengan Multi-Omics

Epigenomik dapat diintegrasikan dengan:

- Genomik.
- Transkriptomik.
- Proteomik.
- Metabolomik.
- Imunomik.

Pendekatan ini memungkinkan pemahaman menyeluruh mengenai hubungan antara regulasi gen, ekspresi protein, metabolisme, dan manifestasi klinis dengue.

Implikasi Klinis Epigenomik Dengue

| Bidang | Potensi Aplikasi |
|--|--------------------------------------|
| Diagnosis | Biomarker epigenetik dini |
| Prognosis | Prediksi risiko dengue berat |
| Patogenesis | Memahami imunopatologi |
| Terapi | Target epigenetik baru |
| Vaksin | Evaluasi respons imun pascavaksinasi |
| Precision Medicine Stratifikasi pasien berdasarkan profil epigenetik | |

Tantangan Penelitian Epigenomik Dengue

Beberapa tantangan yang masih dihadapi antara lain:

- Variabilitas epigenetik antarindividu.
- Pengaruh usia, nutrisi, dan lingkungan.
- Sulitnya menentukan hubungan sebab-akibat.
- Kebutuhan sampel longitudinal.
- Kompleksitas analisis bioinformatika.

Arah Masa Depan

Perkembangan yang diharapkan meliputi:

- Identifikasi biomarker epigenetik yang tervalidasi.
- Pengembangan panel prediktif dengue berat.
- Single-cell multi-omics pada pasien dengue.
- Integrasi kecerdasan buatan dalam analisis epigenetik.
- Eksplorasi terapi berbasis modulasi epigenetik.

Kesimpulan

Aspek epigenomik infeksi virus dengue mengungkap bahwa regulasi ekspresi gen melalui metilasi DNA, modifikasi histon, RNA non-coding, remodeling kromatin, dan epitranskriptomik memainkan peran penting dalam menentukan keseimbangan antara respons antivirus yang protektif dan imunopatologi yang merugikan. Pemahaman terhadap perubahan epigenetik selama infeksi dengue tidak hanya memperdalam wawasan mengenai patogenesis penyakit, tetapi juga membuka peluang untuk pengembangan biomarker baru, terapi inovatif, dan pendekatan **precision medicine** dalam tata laksana dengue di masa depan.

aspek Imunomik pada Infeksi Virus Dengue

Aspek Imunomik pada Infeksi Virus Dengue

Pendahuluan

Imunomik (*immunomics*) merupakan cabang ilmu yang mengintegrasikan imunologi dengan teknologi *omics* untuk mempelajari sistem imun secara komprehensif. Imunomik mencakup analisis repertoar reseptor imun, ekspresi gen imun, protein imun, metabolisme sel imun, interaksi antarsel, hingga pemodelan sistem imun menggunakan pendekatan bioinformatika.

Pada infeksi virus dengue, imunomik bertujuan memahami bagaimana sistem imun merespons virus, mengapa sebagian individu mengalami penyakit ringan sedangkan yang lain mengalami dengue berat, serta bagaimana informasi tersebut dapat dimanfaatkan untuk pengembangan biomarker, vaksin, dan terapi presisi.

Konsep Dasar Imunomik

Imunomik mempelajari berbagai komponen sistem imun secara terintegrasi, meliputi:

- Imunogenomik
- Imunotranskriptomik
- Immunoproteomik
- Immunometabolomik
- Repertoire sequencing
- Single-cell immunomics
- Spatial immunomics
- Computational immunology

Pendekatan ini memungkinkan pemetaan respons imun secara menyeluruh.

Imunogenomik pada Dengue

Imunogenomik mempelajari hubungan antara variasi genetik pejamu dan respons imun terhadap dengue.

Gen HLA

Human Leukocyte Antigen merupakan determinan utama presentasi antigen.

Variasi alel tertentu dikaitkan dengan:

- Kerentanan terhadap infeksi simptomatik.
 - Respons sel T yang berbeda.
 - Risiko dengue berat.
-

FCGR

Gen reseptor Fcγ, terutama:

- FCGR2A
- FCGR3A

berkaitan dengan:

- Fagositosis.
 - Aktivitas antibodi.
 - Fenomena antibody-dependent enhancement (ADE).
-

MICB

Berhubungan dengan:

- Aktivasi sel NK.
 - Kerentanan terhadap dengue simptomatik.
-

PLCE1

Dikaitkan dengan:

- Kebocoran plasma.
 - Risiko syok dengue.
-

Repertoire Immunomics

Repertoire immunomics mempelajari keragaman reseptor limfosit.

T-Cell Receptor Sequencing (TCR-Seq)

Menganalisis:

- Keragaman sel T.
- Ekspansi klonal.
- Respons terhadap epitop virus.

Temuan pada dengue:

- Ekspansi klon spesifik dengue.
 - Dominasi sel T memori pada infeksi sekunder.
 - Fenomena *original antigenic sin*.
-

B-Cell Receptor Sequencing (BCR-Seq)

Menganalisis:

- Keragaman antibodi.
- Somatic hypermutation.
- Class switching.

Temuan:

- Ekspansi plasmablas masif.
- Dominasi IgG pada infeksi sekunder.
- Pembentukan antibodi netralisasi maupun non-netralisasi.

Imunotranskriptomik

Imunotranskriptomik mengevaluasi ekspresi gen sel imun.

Temuan utama meliputi peningkatan ekspresi:

Respons Interferon

- ISG15
- MX1
- IFIT1
- OAS1
- RSAD2

Sitokin Proinflamasi

- TNF
- IL1B
- IL6
- IFNG

Marker Aktivasi Sel T

- GZMB
- PRF1
- GNLY

Marker Plasmablas

- PRDM1
- XBP1
- CD38

Profil ekspresi tertentu dapat memprediksi dengue berat.

Imunoproteomik

Imunoproteomik mempelajari protein sistem imun.

Protein yang sering ditemukan meningkat meliputi:

Sitokin

- TNF- α
- IL-6
- IL-8
- IL-10
- IFN- γ

Molekul Adhesi

- VCAM-1
 - ICAM-1
-

Komplemen

- C3a
 - C5a
-

Protein Sitotoksik

- Perforin
- Granzim B

Perubahan proteom imun berkaitan erat dengan keparahan penyakit.

Imunometabolomik

Imunometabolomik mempelajari hubungan metabolisme dan fungsi imun.

Monosit dan Makrofag

Mengalami:

- Peningkatan glikolisis.
 - Aktivasi inflammasom.
 - Produksi sitokin.
-

Sel T

Perubahan metabolisme memengaruhi:

- Diferensiasi efektor.
 - Pembentukan memori.
 - Kelelahan sel T.
-

Sel NK

Mebutuhkan:

- Glikolisis.
- Fosforilasi oksidatif.

untuk fungsi sitotoksik optimal.

Single-Cell Immunomics

Teknologi sel tunggal memungkinkan karakterisasi sistem imun dengan resolusi tinggi.

Single-Cell RNA Sequencing

Mengidentifikasi:

- Heterogenitas sel imun.
 - Sel target virus.
 - Subpopulasi imun.
-

CITE-Seq

(Cellular Indexing of Transcriptomes and Epitopes by Sequencing)

Menggabungkan:

- Profil RNA.
 - Protein permukaan sel.
-

CyTOF

(Cytometry by Time-of-Flight)

Menganalisis puluhan marker protein secara simultan.

Spatial Immunomics

Spatial immunomics memetakan distribusi sel imun dalam jaringan.

Keunggulan:

- Mengetahui lokasi interaksi sel imun.
- Memahami mikro-lingkungan inflamasi.
- Menghubungkan struktur dan fungsi jaringan.

Potensi aplikasinya pada dengue masih terus berkembang.

Imunomik dan Antibody-Dependent Enhancement (ADE)

Imunomik membantu menjelaskan fenomena ADE.

Mekanisme:

1. Antibodi non-netralisasi mengikat virus.
2. Kompleks virus–antibodi berikatan dengan reseptor Fc γ .
3. Virus masuk ke monosit/makrofag.
4. Replikasi virus meningkat.
5. Aktivasi inflamasi berlebihan terjadi.

Pendekatan imunomik memungkinkan identifikasi tanda molekuler yang berkaitan dengan risiko ADE.

Signature Imunomik Dengue Berat

Karakteristik imunomik dengue berat meliputi:

Aktivasi Berlebihan

- TNF- α meningkat.
- IL-6 meningkat.
- CXCL10 meningkat.

- IL-10 meningkat.
-

Aktivasi Endotel

- VCAM-1 meningkat.
 - ICAM-1 meningkat.
-

Aktivasi Komplemen

- C3a meningkat.
 - C5a meningkat.
-

Plasmablas Ekspansif

- Peningkatan CD38.
 - Peningkatan PRDM1.
-

Aktivasi Sitotoksik

- Granzim B meningkat.
- Perforin meningkat.

Kombinasi biomarker ini berpotensi memprediksi dengue berat sebelum muncul manifestasi klinis.

Imunomik dan Pengembangan Vaksin Dengue

Pendekatan *systems vaccinology* memanfaatkan imunomik untuk mengevaluasi respons terhadap vaksin dengue.

Tujuan:

- Mengidentifikasi korelat proteksi.
 - Menentukan epitop imunodominan.
 - Memahami risiko ADE pascavaksinasi.
 - Mengoptimalkan desain vaksin tetravalen.
-

Bioinformatika dan Kecerdasan Buatan

Analisis imunomik menghasilkan data yang sangat besar.

Pendekatan yang digunakan meliputi:

- *Machine learning*.
- Analisis jaringan (*network analysis*).
- Integrasi multi-omics.
- Pemodelan sistem imun.

Aplikasi:

- Prediksi keparahan penyakit.
- Penemuan biomarker.

- Personalisasi terapi.

Integrasi Imunomik dengan Multi-Omics

Imunomik dapat diintegrasikan dengan:

- Genomik.
- Transkriptomik.
- Proteomik.
- Metabolomik.
- Epigenomik.

Pendekatan integratif ini memberikan gambaran menyeluruh mengenai hubungan antara faktor genetik, regulasi gen, metabolisme, fungsi protein, dan respons imun terhadap dengue.

Aplikasi Klinis Imunomik pada Dengue

| Bidang | Potensi Aplikasi |
|--------------------|---|
| Diagnosis | Identifikasi signature imun spesifik dengue |
| Prognosis | Prediksi dengue berat dan syok |
| Patogenesis | Memahami mekanisme imunopatologi |
| Terapi | Menemukan target imunomodulator |
| Vaksin | Evaluasi korelat proteksi |
| Precision Medicine | Stratifikasi pasien berdasarkan profil imun |

Tantangan Imunomik Dengue

Beberapa tantangan yang masih dihadapi antara lain:

- Heterogenitas respons imun antarindividu.
- Kompleksitas integrasi multi-omics.
- Kebutuhan kohort longitudinal yang besar.
- Biaya teknologi yang tinggi.
- Standardisasi analisis bioinformatika.

Arah Penelitian Masa Depan

Perkembangan yang diharapkan meliputi:

- Identifikasi panel biomarker imunomik yang tervalidasi.
- Pengembangan model prediksi dengue berat berbasis kecerdasan buatan.
- Single-cell multi-omics berskala besar.
- Spatial immunomics pada jaringan target dengue.
- Pengembangan imunoterapi dan vaksin generasi baru berbasis data imunomik.

Kesimpulan

Aspek imunomik pada infeksi virus dengue memberikan pemahaman menyeluruh mengenai dinamika sistem imun selama infeksi, mulai dari keragaman reseptor limfosit, ekspresi gen imun, profil protein, metabolisme sel imun, hingga interaksi antarsel pada tingkat resolusi tinggi. Pendekatan imunomik telah membuka peluang besar dalam mengidentifikasi biomarker prediktif dengue berat, memahami mekanisme seperti ADE dan *original antigenic sin*, serta mendukung pengembangan vaksin dan terapi presisi. Integrasi imunomik dengan pendekatan multi-omics diperkirakan akan menjadi fondasi penting dalam era **precision medicine** untuk tata laksana infeksi virus dengue di masa mendatang.