



Tinjauan Farmakogenomik Pada Resistensi Virus Hiv Terhadap Terapi Arv

Liska Fadhilla Fitri¹, Miftahul Jannah², Khairil Armal³

¹ Universitas Mohammad Natsir Bukittinggi, Indonesia

² Universitas Mohammad Natsir Bukittinggi, Indonesia

² Universitas Mohammad Natsir Bukittinggi, Indonesia

*Email : liskafadhillafitri@gmail.com

Abstrak. Human Immunodeficiency Virus (HIV) merupakan penyakit kronis yang menyerang sistem imun dan memerlukan terapi antiretroviral (ARV) jangka panjang untuk menekan replikasi virus. Meskipun terapi ARV efektif dalam mengendalikan viral load, resistensi terhadap obat masih menjadi tantangan dalam keberhasilan pengobatan. Resistensi tidak hanya dipengaruhi oleh mutasi genom virus, tetapi juga oleh variasi genetik host yang berperan dalam respons imun dan metabolisme obat. Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi single nucleotide polymorphisms (SNP) yang berpotensi berperan dalam resistensi HIV terhadap terapi ARV melalui pendekatan Genome-Wide Association Study (GWAS), serta menganalisis gen-gen risiko berdasarkan enam kriteria anotasi fungsional dan hubungan gen target dengan kandidat obat menggunakan database DrugBank. Penelitian dilakukan dengan pendekatan bioinformatika terhadap data genomik dari database publik. SNP signifikan ditentukan berdasarkan ambang batas p-value GWAS dan selanjutnya dianalisis menggunakan anotasi fungsional meliputi missense variant, cis-eQTL, biological process, cellular component, molecular function, dan KEGG pathway. Hasil menunjukkan bahwa sebagian besar SNP teridentifikasi berada pada wilayah intronik, dengan beberapa gen seperti HLA-B, HLA-DRB1, HLA-DRA, MICA, HCP5, UGT1A1, dan FGF1 memiliki skor risiko biologis lebih tinggi. Gen sistem MHC berperan dalam presentasi antigen, sedangkan gen terkait metabolisme obat berpotensi memengaruhi respons terapi. Variasi genetik host berpotensi berkontribusi terhadap resistensi HIV melalui modulasi respons imun dan interaksi gen-obat, sehingga pendekatan genomik host dapat menjadi dasar pengembangan terapi HIV berbasis presisi.

Kata kunci : HIV, GWAS, SNP, Resistensi ARV, Farmakogenomik

Abstract. Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection is a chronic disease that attacks the immune system and requires long-term antiretroviral (ARV) therapy to suppress viral replication. Although ARV therapy is effective in controlling viral load, drug resistance remains a challenge to successful treatment. Resistance is influenced not only by mutations in the viral genome but also by host genetic variations that play a role in immune response and drug metabolism. This study aimed to identify single nucleotide polymorphisms (SNPs) potentially involved in HIV resistance to ARV therapy through a Genome-Wide Association Study (GWAS) approach and to analyze risk genes based on six functional annotation criteria and the relationship between target genes and drug candidates using the DrugBank database. The study employed a bioinformatics analysis approach using genomic data from public databases. Significant SNPs were determined based on a GWAS p-value threshold and subsequently analyzed using functional annotations, including missense

variants, cis-eQTLs, biological processes, cellular components, molecular functions, and KEGG pathways. The results showed that most identified SNPs were located in intronic regions, while several genes, including HLA-B, HLA-DRB1, HLA-DRA, MICA, HCP5, UGT1A1, and FGF1, had higher biological risk scores. MHC system genes play roles in antigen presentation, while genes associated with drug metabolism may influence therapeutic response. Host genetic variation may contribute to HIV resistance to ARV therapy through modulation of immune responses and gene–drug interactions, supporting the potential of host genomics as a basis for precision HIV therapy.

Keywords: HIV, GWAS, SNPs, ARV Resistance, Pharmacogenomics

1. Pendahuluan

Human immunodeficiency virus (HIV) merupakan lentivirus dari kelompok retrovirus yang menyebabkan infeksi kronis pada sistem kekebalan tubuh manusia. HIV terdiri atas dua tipe utama, yaitu HIV-1 dan HIV-2, dengan HIV-1 sebagai tipe yang paling banyak ditemukan secara global karena memiliki virulensi yang lebih tinggi. Infeksi HIV menyebabkan penurunan fungsi sistem imun secara bertahap sehingga individu yang terinfeksi menjadi lebih rentan terhadap berbagai infeksi dan penyakit. Pada tahun 2023 diperkirakan terdapat 39,9 juta orang yang hidup dengan HIV di seluruh dunia. Peningkatan akses terhadap terapi antiretroviral (ARV) telah memberikan dampak besar terhadap pengendalian HIV, dengan sekitar 29,8 juta orang telah mengakses terapi ARV pada akhir tahun 2022. Di Indonesia, jumlah orang yang hidup dengan HIV pada tahun 2023 diperkirakan mencapai sekitar 515.455 jiwa, dengan sekitar 57.299 kasus baru HIV terdeteksi pada tahun yang sama. Kondisi tersebut menunjukkan bahwa HIV masih menjadi permasalahan kesehatan yang membutuhkan pengelolaan terapi jangka panjang dan efektif.

Meskipun terapi ARV mampu menekan replikasi HIV dan meningkatkan keberhasilan pengobatan, resistensi terhadap obat masih menjadi salah satu tantangan penting dalam terapi HIV. Resistensi terutama banyak ditemukan pada golongan non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI), termasuk nevirapine dan efavirenz, sedangkan penurunan efektivitas juga dapat terjadi pada obat lain seperti rilpivirine, etravirine, dan doravirine akibat perubahan genetik virus. Bahkan, resistensi terhadap dolutegravir (DTG), yang memiliki peran penting dalam terapi HIV modern, telah dilaporkan pada sebagian individu yang mengalami kegagalan supresi virus.

Secara konvensional, resistensi ARV terutama dikaitkan dengan perubahan genetik pada genom HIV sebagai akibat dari tingginya laju replikasi dan rendahnya fidelitas enzim reverse transcriptase. Kondisi tersebut menghasilkan populasi virus yang beragam dan memungkinkan munculnya mutasi yang dapat mengurangi sensitivitas virus terhadap obat. Mutasi pada gen yang mengode target ARV, terutama reverse transcriptase, dapat mengubah struktur atau fungsi enzim sehingga obat tidak lagi mampu menghambat replikasi virus secara optimal. Salah satu contoh adalah mutasi M184V yang diketahui menyebabkan resistensi terhadap lamivudine dan emtricitabine. Penelitian pada pasien HIV di Indonesia juga menunjukkan

adanya mutasi K20I dan V179D pada gen reverse transcriptase yang berhubungan dengan potensi resistensi terhadap efavirenz dan nevirapine. Namun, keberhasilan terapi ARV tidak hanya ditentukan oleh perubahan genetik virus. Variasi genetik pada host dapat memengaruhi respons imun terhadap HIV maupun proses farmakokinetik obat, sehingga berpotensi menyebabkan perbedaan respons terapi antarindividu. Perspektif ini menjadi penting karena gen-gen host yang teridentifikasi dalam penelitian, seperti HLA-B, HLA-DRB1, HLA-DRA, HLA-DQA1, MICA, dan HCP5, terutama berhubungan dengan regulasi respons imun dan presentasi antigen, bukan merupakan penyebab langsung resistensi obat sebagaimana mutasi pada genom virus. Dengan demikian, terdapat perbedaan mekanistik antara resistensi yang secara langsung disebabkan oleh perubahan target obat pada virus dan variasi respons terapi yang dipengaruhi oleh faktor genetik host. Pendekatan genomik host lebih banyak digunakan untuk memahami kerentanan terhadap infeksi HIV, pengendalian replikasi virus, dan respons imun, tetapi potensinya dalam menjelaskan variasi respons terhadap terapi ARV masih perlu dikaji lebih lanjut.

Farmakogenomik merupakan pendekatan yang memanfaatkan informasi genetik untuk memahami perbedaan respons individu terhadap obat. Pendekatan ini dapat membantu menjelaskan mengapa suatu obat memberikan efektivitas atau efek samping yang berbeda pada individu yang berbeda. Dalam terapi ARV, variasi gen yang berperan dalam metabolisme dan transport obat, seperti UGT1A1 dan beberapa gen dari kelompok cytochrome P450 serta transporter obat, dapat memengaruhi kadar obat dalam plasma, efektivitas terapi, dan risiko toksisitas. Selain faktor metabolisme obat, variasi gen pada sistem major histocompatibility complex (MHC), khususnya kelompok HLA, dapat memengaruhi proses presentasi antigen dan respons imun terhadap HIV.

Salah satu pendekatan yang dapat digunakan untuk mengidentifikasi variasi genetik yang berhubungan dengan suatu karakteristik adalah Genome-Wide Association Study (GWAS). Pendekatan ini memungkinkan identifikasi single nucleotide polymorphisms (SNP) yang berasosiasi dengan suatu fenotipe melalui analisis variasi genetik dalam skala genom. SNP dapat berada pada wilayah pengode maupun non-pengode dan dapat memengaruhi fungsi gen melalui perubahan struktur protein maupun regulasi ekspresi gen. Dalam penelitian ini, keberadaan SNP pada wilayah intronik juga menjadi penting karena variasi non-coding tidak selalu bersifat netral dan dapat berhubungan dengan regulasi ekspresi gen. Selanjutnya, anotasi fungsional melalui missense variant, cis-expression quantitative trait loci (cis-eQTL), biological process, cellular component, molecular function, dan Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway dapat digunakan untuk memberikan gambaran biologis terhadap gen yang teridentifikasi.

Berdasarkan permasalahan tersebut, penelitian ini bertujuan mengidentifikasi SNP yang berpotensi berkontribusi terhadap variasi respons terhadap terapi ARV

pada HIV menggunakan pendekatan GWAS, menentukan gen yang memiliki risiko biologis berdasarkan enam kriteria anotasi fungsional, serta mengevaluasi hubungan gen target dengan kandidat obat menggunakan database DrugBank. Hasil penelitian menunjukkan bahwa sebagian besar SNP yang teridentifikasi berada pada wilayah intronik, dengan beberapa gen seperti MICA, HLA-B, HLA-DRB1, HLA-DRA, HLA-DQA1, HCP5, UGT1A1, dan FGF1 memiliki relevansi biologis lebih tinggi. Gen-gen tersebut terutama berkaitan dengan respons imun, presentasi antigen, dan metabolisme obat. Temuan ini menunjukkan bahwa variasi genetik host berpotensi berkontribusi terhadap variasi respons terapi HIV melalui modulasi respons imun dan interaksi gen-obat, meskipun pemetaan menggunakan DrugBank dalam penelitian ini belum menghasilkan kandidat obat ARV baru yang secara spesifik menargetkan gen terkait resistensi.

2. Metode

Penelitian ini merupakan penelitian non-eksperimental dengan pendekatan bioinformatika (*in silico*) yang dilaksanakan selama delapan minggu. Penelitian bertujuan mengidentifikasi variasi genetik pada *host* yang berpotensi berhubungan dengan respons atau resistensi terhadap terapi antiretroviral pada *Human Immunodeficiency Virus* (HIV), menetapkan gen kandidat berdasarkan anotasi fungsional, serta mengevaluasi hubungan gen-obat untuk memperoleh kandidat *drug repurposing*. Data yang digunakan seluruhnya berupa data sekunder dari basis data publik. Data *single nucleotide polymorphism* (SNP) diperoleh dari NHGRI-EBI GWAS Catalog, informasi lokasi dan karakteristik fungsional varian diperoleh melalui HaploReg v4.2, sedangkan informasi fungsi protein dan gen diperoleh dari UniProt (Sollis et al., 2023; The UniProt Consortium, 2025; Ward & Kellis, 2016). GWAS Catalog merupakan basis data terkurasi yang menghimpun hasil studi asosiasi genom manusia, sedangkan UniProt menyediakan informasi sekuens dan anotasi fungsional protein.

Pengumpulan data dilakukan dengan menelusuri GWAS Catalog menggunakan kata kunci yang berkaitan dengan HIV dan resistensi terapi ARV. Data SNP dicatat dan diolah menggunakan Microsoft Excel, kemudian diseleksi berdasarkan kriteria inklusi berupa nilai *p-value* $< 5 \times 10^{-8}$, memiliki anotasi *missense variant* atau berada pada wilayah intronik, mempunyai *rs number* yang lengkap, serta berkaitan dengan gen yang memperoleh skor anotasi fungsional ≥ 2 . SNP yang tidak memiliki identitas *rs number* lengkap dikeluarkan dari analisis. SNP yang memenuhi kriteria selanjutnya dianalisis menggunakan HaploReg v4.2 untuk mengetahui lokasi genomik, tipe varian, dan potensi regulasinya. Gen terkait dinilai berdasarkan enam kriteria anotasi fungsional, yaitu *missense variant*, *cis-expression quantitative trait loci* (*cis-eQTL*), *biological process*, *cellular component*, *molecular function*, dan *Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes* (KEGG) *pathway*. Setiap kriteria diberi skor 1 jika terpenuhi dan skor 0 jika tidak terpenuhi sehingga setiap gen memperoleh skor total

0–6. Gen dengan skor ≥ 2 ditetapkan sebagai gen kandidat untuk analisis lanjutan (Ward & Kellis, 2016).

Gen kandidat kemudian dianalisis menggunakan DrugBank dan Drug–Gene Interaction Database (DGIdb) untuk mengidentifikasi obat yang mempunyai hubungan atau aksi farmakologis terhadap target gen. Kandidat obat diprioritaskan berdasarkan kesesuaian interaksi dengan gen target, kemudian ditelusuri melalui ClinicalTrials.gov untuk mengetahui fase dan status uji klinisnya (Freshour et al., 2021; Wishart et al., 2018). Data dianalisis secara deskriptif-kualitatif berdasarkan identitas SNP, gen terkait, tipe dan lokasi varian, skor anotasi fungsional, interaksi gen–obat, serta perkembangan klinis kandidat obat. Hasil analisis selanjutnya diinterpretasikan berdasarkan fungsi biologis gen dan kemungkinan keterlibatannya dalam respons atau resistensi terhadap terapi ARV. Penelitian ini tidak melibatkan pengambilan spesimen, intervensi, ataupun kontak langsung dengan manusia dan hewan karena seluruh data bersumber dari basis data publik tanpa identitas individual. Meskipun demikian, penetapan kebutuhan pembebasan atau persetujuan etik tetap mengikuti kebijakan institusi tempat penelitian dilaksanakan.

3. Hasil dan Pembahasan

Hasil

Identifikasi dan Karakteristik SNP

Hasil analisis data GWAS mengidentifikasi sejumlah *single nucleotide polymorphisms* (SNP) yang berpotensi berkaitan dengan variasi respons terhadap terapi antiretroviral (ARV) pada HIV. SNP yang teridentifikasi memiliki lokasi dan karakteristik fungsional yang beragam, meliputi wilayah intronik, *3'-untranslated region* (3'-UTR), dan *missense variant*. Beberapa SNP yang menjadi perhatian adalah rs59440261 pada gen MICA, rs2395029 pada HCP5, rs4148325 pada UGT1A1, rs2523608 pada HLA-B, rs17160151 pada FBN3, rs7126904 pada ST14, rs150933152 pada CLEC18B, rs859208 pada AKR7A2, dan rs2070715 pada FGF1. Mayoritas SNP ditemukan pada wilayah intronik, sedangkan sebagian lainnya berada pada wilayah 3'-UTR atau menghasilkan perubahan asam amino.

Distribusi frekuensi alel menunjukkan adanya variasi antarpopulasi. SNP rs59440261 pada MICA memiliki frekuensi alel minor sebesar 0,02 pada populasi Afrika (AFR) dan Amerika campuran (AMR), 0,01 pada populasi Asia (ASN), serta 0,06 pada populasi Eropa (EUR). Sementara itu, rs2800778 pada PBX1 menunjukkan frekuensi relatif tinggi, yaitu 0,68 pada AFR, 0,98 pada AMR, serta 1,00 pada ASN dan EUR. Hasil tersebut menunjukkan bahwa variasi genetik yang teridentifikasi tidak terdistribusi secara seragam pada seluruh kelompok populasi.

Perbedaan frekuensi alel antarpopulasi penting diperhatikan dalam interpretasi farmakogenomik karena latar belakang genetik dapat memengaruhi prevalensi suatu varian dan kontribusinya terhadap respons terapi. Varian yang jarang ditemukan pada satu populasi dapat memiliki frekuensi lebih tinggi pada

populasi lain sehingga nilai prediktifnya belum tentu sama pada setiap kelompok. Oleh karena itu, hasil penelitian berbasis data populasi global perlu divalidasi pada populasi lokal sebelum digunakan sebagai dasar pengambilan keputusan klinis.

Dominasi SNP intronik merupakan salah satu temuan penting dalam penelitian ini. Varian intronik tidak mengubah urutan asam amino secara langsung, tetapi berpotensi memengaruhi regulasi ekspresi gen, proses *splicing*, aktivitas *enhancer* atau *promoter*, dan ikatan faktor transkripsi. Oleh karena itu, anotasi menggunakan HaploReg v4.2 diperlukan untuk menilai potensi regulasi varian nonkode yang ditemukan dalam hasil GWAS (Ward & Kellis, 2016). Meskipun demikian, keberadaan SNP intronik belum dapat diartikan sebagai penyebab langsung resistensi ARV karena dampak biologisnya masih memerlukan validasi fungsional.

Gen Kandidat Berdasarkan Anotasi Fungsional

Penentuan gen kandidat dilakukan menggunakan enam kriteria anotasi fungsional, yaitu *missense variant*, *cis-expression quantitative trait loci (cis-eQTL)*, *biological process*, *cellular component*, *molecular function*, dan KEGG *pathway*. Setiap kriteria diberikan skor 1 apabila terpenuhi dan skor 0 apabila tidak terpenuhi sehingga setiap gen memperoleh skor total antara 0 dan 6. Gen dengan skor total ≥ 2 ditetapkan sebagai gen kandidat karena dianggap memiliki dukungan fungsional yang lebih kuat untuk dianalisis lebih lanjut.

Hasil penilaian menunjukkan bahwa HLA-DRB1 dan HLA-DRA memperoleh skor tertinggi, yaitu masing-masing 4. HLA-DQA1 dan AKR7A2 memperoleh skor 3, sedangkan HLA-B, ZNF90, dan MICA memperoleh skor 2. Berdasarkan kelompok kriterianya, *cis-eQTL* memberikan jumlah skor tertinggi, yaitu 6, diikuti *biological process* dan *cellular component* masing-masing 4, *molecular function* sebesar 3, *missense variant* sebesar 2, serta KEGG *pathway* sebesar 1. Total skor dari seluruh kriteria anotasi adalah 20.

Tingginya kontribusi kriteria *cis-eQTL* menunjukkan bahwa sebagian besar gen kandidat memiliki potensi keterkaitan dengan regulasi ekspresi gen. Sementara itu, dominasi HLA-DRB1, HLA-DRA, HLA-DQA1, dan HLA-B memperlihatkan bahwa sistem *human leukocyte antigen* dan *major histocompatibility complex* merupakan aspek biologis yang menonjol dalam hasil penelitian. Gen-gen tersebut berperan dalam presentasi antigen dan pengaturan respons imun adaptif terhadap infeksi, termasuk respons tubuh terhadap HIV.

Peran Gen Kandidat terhadap Respons Terapi ARV

Gen MICA merupakan salah satu gen kandidat yang teridentifikasi melalui SNP rs59440261 dan memperoleh skor anotasi fungsional 2. MICA mengode protein yang berperan sebagai ligan reseptor NKG2D pada sel *natural killer* dan sel T sitotoksik. Interaksi tersebut mendukung pengenalan serta eliminasi sel yang mengalami stres atau terinfeksi virus. Karena rs59440261 berada pada wilayah

intronik, varian tersebut tidak mengubah urutan asam amino secara langsung, tetapi berpotensi memengaruhi regulasi ekspresi MICA dan respons imun antarindividu.

Gen UGT1A1 juga menunjukkan relevansi biologis karena berperan dalam proses glukuronidasi di hati dan metabolisme berbagai senyawa endogen maupun eksogen. SNP rs4148325 pada UGT1A1 terletak pada wilayah intronik sehingga kemungkinan pengaruhnya lebih berkaitan dengan regulasi gen daripada perubahan struktur protein. Variasi pada gen metabolisme obat dapat memengaruhi paparan obat, efektivitas terapi, atau risiko efek samping. Oleh karena itu, UGT1A1 berpotensi menjadi salah satu faktor genetik yang perlu dipertimbangkan dalam penelitian respons individual terhadap terapi ARV.

HCP5 dan FGF1 juga memiliki potensi relevansi terhadap variasi respons terapi. HCP5 merupakan *long non-coding RNA* yang berada pada wilayah MHC kelas I dan berdekatan dengan gen imun penting, seperti HLA-B dan MICA. Posisi tersebut menunjukkan kemungkinan peran HCP5 dalam regulasi respons imun. Sementara itu, FGF1 berperan dalam proliferasi sel, angiogenesis, serta modulasi proses inflamasi. SNP rs2070715 pada FGF1 berada pada wilayah intronik sehingga kemungkinan dampaknya perlu dinilai melalui analisis ekspresi dan validasi fungsional.

HLA-DRB1 dan HLA-DRA memperoleh skor anotasi tertinggi karena memenuhi kriteria *cis-eQTL*, *biological process*, *cellular component*, dan *molecular function*. HLA-DQA1 memperoleh skor 3, sedangkan HLA-B memperoleh skor 2. Dominasi kelompok HLA memperkuat dugaan bahwa variasi genetik pada sistem MHC dapat memengaruhi kemampuan tubuh dalam mengenali antigen HIV, mengaktifkan respons imun, serta mengendalikan replikasi virus. Akan tetapi, keterkaitan tersebut belum membuktikan adanya hubungan sebab-akibat dengan kegagalan atau resistensi terapi ARV.

Hasil penelitian perlu diinterpretasikan secara hati-hati karena resistensi ARV terutama berhubungan dengan mutasi pada genom HIV, khususnya pada gen *pol* yang mengode enzim target terapi, seperti *reverse transcriptase*, protease, dan integrase. Gen *host* yang ditemukan dalam penelitian ini, seperti HLA-B, HLA-DRB1, HLA-DRA, HLA-DQA1, MICA, HCP5, dan UGT1A1, lebih tepat dipandang sebagai faktor yang berpotensi memengaruhi respons imun, pengendalian virus, metabolisme obat, toksisitas, atau keberhasilan terapi daripada sebagai penyebab langsung resistensi obat.

Analisis Hubungan Gen–Obat dan Drug Repurposing

Analisis hubungan gen–obat menggunakan DrugBank dan DGIdb belum menghasilkan kandidat obat baru yang secara spesifik menargetkan perubahan genetik atau *missense variant* yang ditemukan. Meskipun beberapa gen memperoleh skor anotasi ≥ 2 dan memiliki relevansi biologis, interaksi yang tersedia belum menunjukkan molekul terapeutik yang dapat secara langsung digunakan untuk mengatasi resistensi ARV. Hasil ini menunjukkan bahwa keberadaan hubungan

antara gen dan obat dalam basis data belum selalu dapat diterjemahkan menjadi bukti efektivitas klinis. DrugBank dan DGIdb berfungsi sebagai sumber awal pemetaan interaksi yang tetap memerlukan verifikasi eksperimental dan klinis (Freshour et al., 2021; Wishart et al., 2018).

Temuan penelitian menunjukkan bahwa kontribusi utama pendekatan farmakogenomik ini berada pada tahap pemetaan variasi genetik dan prioritasasi gen kandidat, bukan pada penemuan obat baru. HLA-DRB1 dan HLA-DRA menjadi kandidat utama berdasarkan skor anotasi, sedangkan HLA-DQA1, AKR7A2, HLA-B, ZNF90, dan MICA memenuhi batas penetapan gen kandidat. Integrasi data SNP, anotasi fungsional, dan hubungan gen–obat dapat menjadi dasar untuk merumuskan hipotesis baru mengenai keterlibatan faktor genetik *host* dalam respons imun serta variasi farmakologis terhadap terapi HIV.

Implikasi dan Keterbatasan Penelitian

Secara keseluruhan, hasil penelitian memperlihatkan bahwa variasi genetik *host* yang berpotensi berkaitan dengan respons terapi ARV didominasi oleh SNP intronik dan gen yang berhubungan dengan sistem imun. Kehadiran UGT1A1 juga memperlihatkan bahwa aspek metabolisme obat perlu dipertimbangkan bersama dengan faktor imunogenetik. Integrasi kedua aspek tersebut berpotensi mendukung pengembangan terapi HIV yang lebih individual melalui pemilihan regimen, pemantauan efektivitas, serta antisipasi efek samping berdasarkan karakteristik genetik pasien.

Penelitian ini memiliki keterbatasan karena menggunakan data sekunder dan analisis bioinformatika tanpa validasi eksperimental maupun klinis. Hubungan yang ditemukan bersifat prediktif dan belum dapat digunakan sebagai dasar rekomendasi terapi. Penelitian lanjutan perlu mencakup analisis ekspresi gen, pengujian fungsi varian, replikasi pada populasi yang lebih beragam, serta evaluasi hubungan antara genotipe, kadar obat, respons virologis, dan kejadian efek samping. Validasi tersebut diperlukan untuk menilai potensi kelompok HLA, MICA, HCP5, UGT1A1, dan gen kandidat lainnya sebagai biomarker farmakogenomik dalam terapi HIV.

Kesimpulan

Penelitian ini mengidentifikasi sejumlah *single nucleotide polymorphisms* (SNP) melalui pendekatan GWAS yang berpotensi memengaruhi variasi respons terhadap terapi antiretroviral (ARV) pada HIV. Mayoritas SNP berada pada wilayah intronik sehingga menunjukkan dominasi variasi *non-coding* yang berpotensi memengaruhi regulasi ekspresi gen. Gen MICA, HLA-B, HLA-DRB1, HLA-DRA, HLA-DQA1, HCP5, UGT1A1, dan FGF1 diketahui memiliki relevansi biologis terhadap respons imun, presentasi antigen, serta metabolisme obat. Berdasarkan *Six Functional Annotation Criteria*, gen kandidat didominasi oleh kelompok HLA dalam sistem *major histocompatibility complex* (MHC). Temuan ini menunjukkan bahwa faktor genetik *host*

berpotensi memengaruhi respons imun dan efektivitas terapi, meskipun resistensi ARV secara langsung tetap terutama berkaitan dengan mutasi pada genom HIV.

Penelitian ini belum menemukan kandidat obat baru yang secara langsung dapat digunakan untuk mengatasi resistensi HIV. Hasil pemetaan hubungan gen-obat melalui DrugBank dan DGIdb masih bersifat eksploratif dan belum dapat diterapkan sebagai rekomendasi terapi klinis. Meskipun demikian, integrasi data variasi genetik, anotasi fungsional, dan interaksi gen-obat berpotensi mendukung pengembangan terapi HIV yang lebih individual dan presisi. Oleh karena itu, diperlukan penelitian lanjutan melalui validasi eksperimental dan klinis untuk memastikan fungsi SNP dan gen kandidat serta menilai potensinya sebagai biomarker farmakogenomik dalam pemilihan dan pemantauan terapi ARV.

Daftar Pustaka

- Apetroaei, M. M., Velescu, B. Ș., Nedea, M. I., Dinu-Pîrvu, C. E., Drăgănescu, D., et al. (2024). Drug resistance in the context of human immunodeficiency virus treatment: Dynamic and ever evolving subject matter. *Biomedicines*, 12(4). <https://doi.org/10.3390/biomedicines12040915>
- Bayón-Gil, Á., Hernández, I., Dalmau, J., Nieto, J. C., Urrea, V., Garrido-Sanz, L., Caratú, G., García-Guerrero, M. C., Gálvez, C., Salgado, M., Erkizia, I., Lagufa, F., Resa-Infante, P., Massanella, M., Tonda, R., Morata, J., Hong, K. Y., Koshy, J., Goldman, A. R., et al. (2025). Host genetic and immune factors drive evasion of HIV-1 pathogenesis in viremic nonprogressors. *Med*, 6(2). <https://doi.org/10.1016/j.medj.2024.09.007>
- Desta, Z., Gammal, R. S., Gong, L., Whirl-Carrillo, M., Gaur, A. H., Sukasem, C., Hockings, J., Myers, A., Swart, M., Tyndale, R. F., Masimirembwa, C., Iwuchukwu, O. F., Chirwa, S., Lennox, J., Gaedigk, A., Klein, T. E., & Haas, D. W. (2019). Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2B6 and efavirenz-containing antiretroviral therapy. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 106(4), 726-733. <https://doi.org/10.1002/cpt.1477>
- Hariastuti, dkk. (2016). Potensi resistensi virus HIV-1 terhadap terapi anti retroviral (ART) pada pasien VCT di beberapa kota di Indonesia.
- Javani, G., Nurdin, S. A., Qamariyah Khoirunisa, S., & Kunci, K. (2022). Profil mutasi terhadap resistensi antiretroviral golongan reverse transcriptase inhibitor pada pasien HIV di Indonesia. *Indonesian Chemistry and Application Journal*, 5(2). <https://doi.org/10.26740/icaj.v5i2.23211>
- Ranasinghe, S., Cutler, S., Davis, I., Lu, R., Soghoian, D. Z., Qi, Y., Sidney, J., Kranias, G., Flanders, M. D., Lindqvist, M., Kuhl, B., Alter, G., Deeks, S. G., Walker, B. D., Gao, X., Sette, A., Carrington, M., & Streeck, H. (2013). Association of HLA-DRB1-restricted CD4+ T cell responses with HIV immune control. *Nature Medicine*, 19(7), 930-933. <https://doi.org/10.1038/nm.3229>
- Telele, N. F., Kalu, A. W., Gebre-Selassie, S., Fekade, D., Marrone, G., Grossmann, S., Neogi, U., Tegbaru, B., & Sönnernborg, A. (2019). A viral genome wide association study and genotypic resistance testing in patients failing first line

-
- antiretroviral therapy in the first large countrywide Ethiopian HIV cohort. *BMC Infectious Diseases*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4196-8>
- Tremmel, R., Zhou, Y., Camara, M. D., Laarif, S., Eliasson, E., & Lauschke, V. M. (2025). PharmFreq: A comprehensive atlas of ethnogeographic allelic variation in clinically important pharmacogenes. *Nucleic Acids Research*, 53(D1), D1498–D1509. <https://doi.org/10.1093/nar/gkae1016>
- Weinshilboum, R. M., & Wang, L. (2017). Pharmacogenomics: Precision medicine and drug response. *Mayo Clinic Proceedings*, 92(11), 1711–1722. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.09.001>
- Więcek, K., & Chen, H. C. (2023). Understanding latent HIV-1 reservoirs through host genomics approaches. *iScience*, 26(11). <https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.108342>
- Yu, Z. J., Mosher, E. P., & Bumpus, N. N. (2025). Pharmacogenomics of antiretroviral drug metabolism and transport. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-021320>