

Влияние генетических факторов человека на высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ)*

Туманов А.С.

ФГБУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского» МЗ РФ,
123098, Москва, ул. Гамалеи, 16, тел./факс: 8-499-190-30-63, e-mail: desep@mail.ru

Изучение генетических факторов человека, ассоциированных с эффективностью лечения ВИЧ-инфекции, является важным направлением в борьбе с ней и СПИДом. За последние два десятилетия было обнаружено много ассоциаций между различными аллельными вариантами генов человека и эффективностью антиретровирусной терапии (АРТ) ВИЧ-инфекции. Особенный интерес для исследователей представляют аллельные варианты генов, ассоциированные с тяжёлыми осложнениями, возникающими при применении АРТ. Многие из изученных ассоциаций требуют проведения подтверждающих и уточняющих исследований. В данной статье проведён обзор генетических факторов, дающий ключ к пониманию возможности повышения эффективности применения АРТ для ВИЧ-инфицированных пациентов.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, генетические факторы хозяина, высокоактивная антиретровирусная терапия

Введение

Внедрённая в медицинскую практику около 25 лет назад АРТ на первых этапах оказалась недостаточно эффективным инструментом в борьбе с ВИЧ-инфекцией и СПИДом, однако последующее появление высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) позволило существенно повысить действенность лечения ВИЧ-инфицированных лиц, увеличить продолжительность и повысить качество их жизни.

Использование ВААРТ привело к увеличению числа научных исследований по повышению эффективности её применения, что, в свою очередь, позволило обнаружить один из важнейших факторов, оказывающих влияние на эффективность применения ВААРТ в борьбе с ВИЧ-инфекцией и СПИДом, — геном человека. Поиск аллельных вариантов генов человека, ассоциированных с эффективностью ВААРТ, является на данный момент времени одним из важнейших направлений научных изысканий в сфере борьбы с ВИЧ-инфекцией и СПИДом. В данной статье это и нашло своё отражение в виде небольшого обзора по генетическим факторам человека, ассоциированным с ВААРТ.

Эффективность антиретровирусных препаратов

С каждым годом в мире проводится всё больше исследований, посвящённых влиянию особенностей генома человека на успешность применения АРТ. Особенный интерес для исследователей представляет влияние генетических факторов человека на эффективность применения разных групп антиретровирусных препаратов и возникновение при этом разнообразных осложнений у ВИЧ-инфицированных пациентов.

К таким генетическим факторам относятся метаболические ферменты. Их ярким образцом служит большая группа ферментов суперсемейства цитохромов P450 (cytochrome P450, CYP450), основной функцией которых является катализ окисления органических субстанций. Большая часть семейства CYP450 вовлечена в метаболизм и биоактивацию лекарственных препаратов, участвуя в 75% общего числа различных метаболических реакций, при этом, как правило, чем сильнее экспрессия данных ферментов, тем ниже концентрация лекарственных препаратов в клетке, и наоборот.

Применительно к АРТ объектом влияния данной группы является содержание препаратов АРТ в клетках, продуцирующих ВИЧ. У пациентов, имеющих низкую экспрессию или недостаток части метаболических ферментов, наблюдается высокая плазматическая концентрация лекарственных препаратов, которая, в свою очередь, может вызвать токсичность. Напротив, при слишком высокой активности ферментов группы CYP450 концентрация лекарственных препаратов не достигает уровня эффективности, достаточной для ингибирования вируса.

Так, установлено, что изофермент CYP2D6 метаболизирует большую часть антиретровирусных препаратов. Аллельные варианты *CYP2D6*9*, *CYP2D6*10* и *CYP2D6*17* ассоциированы с ингибированием изофермента CYP2D6, в то время как присутствие аллеля *CYP2D6*2* усиливает ферментативную активность. Аллельные варианты изоферментов CYP2C9 и CYP2C19 также связывают с инактивацией данных изоферментов или снижением их аффинности к субстрату [9, 13, 17].

* Работа выполнена при финансовой поддержке Седьмой рамочной программы Европейского союза по проекту Collaborative HIV and Anti-HIV Drug Resistance Network (CHAIN) №223131, а также Министерства образования и науки Российской Федерации, соглашения 8148, 8154 и 8479.

Сильное влияние на активность и экспрессию семейства ферментов оказывает наличие однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) в генах, ответственных за кодирование данных ферментов. Появление SNP в генах происходит в результате точковых мутаций (замена одного азотистого основания другим), что, как правило, приводит к изменению экспрессии и функциональности соответствующих кодируемых белков.

Многие исследователи уделяют внимание поиску однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) в генах ферментов семейства CYP450, которые оказывают влияние на эффективность АРТ путём изменения экспрессии и активности ферментов данного семейства. В таблице представлены некоторые известные SNP в генах ферментов семейства CYP450, например уже установлено, что гаплотип *CYP2B6**6 связан с низкой экспрессией CYP2B6 белка, которая приводит к увеличению концентрации эфавиренца в цитоплазме клетки [1, 9, 13, 23, 26].

Важным фактором успешности применения АРТ является преодоление так называемой множественной лекарственной устойчивости организма, представляющей собой защитный механизм, снижающий внутриклеточную концентрацию потенциально токсичных агентов широкого спектра химических веществ (ксенобиотиков), включая лекарственные препараты.

К внутриклеточным факторам, реализующим данный механизм, относятся транспортный белок множественной лекарственной устойчивости (MDR) Р-гликопротеин (P-glycoprotein, P-gr). P-gr принадлежит к большому семейству ABC-транспортных белков, в составе которого имеется ABCB1. Кодировается P-gr у человека геном *MDR1*, который отличается заметным полиморфизмом.

Так, например, полиморфизм C3435T (замена цитозина на тимин) в 26-м экзоне гена *MDR1*, по результатам некоторых работ, ассоциирован с фармакокинетикой ингибитора протеазы (ИП) ВИЧ-1 нелфинавира. При наличии замены С на Т происходит увеличение экспрессии белка, что выражается снижением концентрации препарата в цитоплазме. Во многих работах отмечают, что данный вид полиморфизма имеет слабое неравновесное сцепление с двумя другими SNP белка P-gr — G2677T и C1236T [7, 20, 23, 25].

Так же как и Р-gr, другие транспортные белки множественной лекарственной устойчивости, в частности MRP, могут определять низкую терапевтическую концентрацию лекарственных препаратов. Например, у пациентов, получающих ВААРТ и имеющих низкую экспрессию MRP1, обнаружили более высокую внутриклеточную концентрацию ритонавира и саквинавира, чем у пациентов с высокой экспрессией MRP1 [7, 25].

Таким образом, генетическая вариабельность и функциональность полиморфизмов у ABC- и MRP-белков, а также метаболизирующих ферментов, в совокупности отражаясь на вариативности лекарственного ответа, оказывает сильное влияние на эффект применения антиретровирусных препаратов.

Реакция гиперчувствительности

Одно из тяжёлых осложнений, с которым приходится сталкиваться при применении антиретровирусных препаратов, — реакция гиперчувствительности (РГЧ), которая при определённых условиях может привести к смерти пациента. В терапевтической практике описано, по крайней мере, два вида РГЧ — к препаратам «абакавир» из группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ОТ) (НИОТ) и «невирапин» из группы ненуклеозидных ингибиторов ОТ (ННИОТ).

В работах многих исследователей было показано, что РГЧ к этим препаратам имеет связь с особенностями генома хозяина. Примером может служить провоспалительный цитокин — фактор некроза опухоли (TNF-α), оказывающий влияние на липидный метаболизм, коагуляцию, устойчивость к инсулину, функционирование эндотелия и активирующий ядерный транскрипционный фактор NF-κB. Оказалось, что полиморфизм 308A в гене *TNF-α* ассоциирован с гиперчувствительностью к абакавиру у представителей негроидной расы [21].

Многие исследователи находят связь РГЧ с человеческими лейкоцитарными антигенами (HLA), которые кодируются группой генов человеческого комплекса гистосовместимости (МНС) и выполняют функцию распознавания чужеродных либо собственных антигенов, играющую важную роль в активации иммунного ответа.

Таблица

Генетические варианты изоферментов семейства CYP450, ассоциированных с осложнениями, возникающими при ВААРТ

Ген	SNP	Идентификационный номер SNP	Лекарственный препарат	Фармодинамика
<i>CYP2B6</i>	G516T	rs3745274	Невирапин	Реакция гиперчувствительности
			Эфавиренц	Периферическая нейропатия
	T983C	rs28399499	Невирапин	Реакция гиперчувствительности
			Эфавиренц	Периферическая нейропатия
<i>CYP3A4*1B</i> / <i>CYP3A5*1</i>			Индинавир	Гипербилирубинемия Нефролитиаз

Наличие аллеля *HLA-B*5701* тесно ассоциировано с реакцией гиперчувствительности к абакавиру и его производным среди лиц европеоидной расы; его встречаемость в европейской популяции в среднем составляет 3—8% [26]. Этот пример активно обсуждался в литературе [18, 22] и до сих пор считается наиболее удачным, т.е. имеющим максимальную прогностическую ценность, в отношении осложнений лечения ВИЧ-инфекции.

На практике, управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) с 2008 г. рекомендует проводить тестирование пациентов на *HLA-B*5701* перед назначением терапии абакавиром, что снижает риск развития РГЧ к препарату. В России данное тестирование рекомендовано с 2009 г. (Приказ Росздравнадзора от 03.12.2009).

Ещё одним примером влияния на эффект ВААРТ может служить аллельный вариант *HLA-DRB1*0101*, который, возможно, является иммуногенетическим маркером гиперчувствительности к невирапину, проявляющейся невирапинсвязанными гепатитами и сыпью у европеоидов. Кроме аллеля *HLA-DRB1*0101* с гиперчувствительностью к невирапину связывают ещё несколько аллелей: *HLA-Cw*8*, *HLA-B*14*, *HLA-Cw*4*, *HLA-B*3505* [2, 14, 23, 26, 27].

Как видно из приведённых данных, реакция гиперчувствительности имеет более сильную связь с особенностями генома хозяина, чем это представлялось ранее. Таким образом, знание о данной особенности связи РГЧ с генными факторами человека даёт возможность на практике снизить число случаев РГЧ, возникающих у ВИЧ-инфицированных индивидуумов, находящихся на АРТ.

Липодистрофия

Липодистрофия представляет собой одно из тяжёлых осложнений, возникающих у ВИЧ-инфицированных пациентов при применении антиретровирусных препаратов, включая ингибиторы протеазы, и характеризуется, в первую очередь, потерей подкожной жировой клетчатки в области лица, рук и ног. У некоторых ВИЧ-инфицированных лиц липодистрофия может протекать с сопутствующим отложением лишнего жира в области шеи и верхней части спины, что приводит к образованию двойного подбородка и горбу на спине («горб буйвола»).

Липодистрофия развивается примерно у 40% пациентов в течение года после начала лечения, если в схемы антиретровирусного лечения включены ингибиторы протеазы. Таким образом, приобретённая липодистрофия у ВИЧ-инфицированных лиц, получающих АРТ, — широко распространённое осложнение.

Большинство ВИЧ-инфицированных индивидуумов с липодистрофией могут считаться относительно здоровыми, однако нередко она сопровождается резистентностью к инсулину, гипертриглицеридемией и снижением

уровня концентрации липопротеинов высокой плотности в плазме крови.

Как и описанные до этого ранее осложнения, липодистрофия, как оказалось, тоже имеет связь с геномом человека. Так, было замечено, что полиморфизм С3954Т гена *IL-1β*, кодирующего провоспалительный цитокин — член семейства интерлейкина 1, снижает риск развития липодистрофии у ВИЧ-инфицированных пациентов, находящихся на ВААРТ и принимающих, в частности, ставудин из группы НИОТ [6]. Полиморфизм 238А гена *TNF-α* связывают с липодистрофией, нередко наблюдаемой у пациентов европеоидной расы, получающих в качестве лечения препараты группы НИОТ [21, 24]. Ещё один ген *IL-18*, ассоциированный, по мнению некоторых авторов [10], с липодистрофией, содержит несколько полиморфизмов, которые в комбинации ассоциируются с защитным эффектом против липодистрофии.

Полиморфизмы Т455С, С482Т и С3238G гена *АРОС3*, кодирующего аполипопротеин плазмы крови из группы липопротеинов низкой и высокой плотности, по результатам некоторых исследований, приводят к увеличению содержания триглицеридов в крови при применении антиретровирусных препаратов из группы ИП, в частности ритонавира; это, в свою очередь, увеличивает риск липодистрофии и сердечно-сосудистых заболеваний [8].

Наличие липодистрофии у ВИЧ-инфицированных индивидуумов, находящихся на ВААРТ, связывают также с полиморфизмами генов *Fas*, *Arb2*, *Arb3*, *HFE*, *LPIN1* или *POLG* [11, 15, 19, 28].

Нейропатия

Нередко у ВИЧ-инфицированных лиц, находящихся на АРТ, наблюдаются различные осложнения со стороны нервной системы; примером может служить периферическая нейропатия. *Периферическая нейропатия* — это состояние, вызванное повреждением одного или нескольких периферических нервов, приводящее к нарушению обмена сигналами между центральной и периферической нервными системами. Симптомы периферической нейропатии развиваются постепенно и медленно прогрессируют; чаще всего, пациенты испытывают покалывание и онемение, которые сначала начинаются в кистях рук и стопах, а затем распространяются на всё тело.

Этот вид осложнений чаще всего связывают с побочным эффектом препаратов группы НИОТ, при этом многие исследования обнаруживают связь между периферической нейропатией и геномом человека.

Так, при применении ставудина и его производных у ВИЧ-инфицированных пациентов, в геноме которых имеются полиморфизмы С2890Т и А3428G гена *POLG* митохондриальной ДНК, кодирующего митохондриальную γ-ДНК-полимеразу, наблюдается риск развития периферической нейропатии [3].

Полиморфизмы G516T и C983T в гене, кодирующем метаболический изофермент CYP2B6, ассоциированы с сильным повышением риска появления периферической нейропатии у пациентов, получающих эфавиренц. Аналогичные осложнения лечения эфавиренцем связывают с наличием полиморфизма C3435T гена *MDR1* [16].

Другие осложнения ВААРТ

В сфере интересов исследователей среди осложнений, встречающихся у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих специфическое лечение, находится также гипербилирубинемия — состояние, характеризующееся увеличенным количеством в сыворотке крови желчного пигмента билирубина.

Фермент UGT1A1 трансформирует небольшие липофильные молекулы, такие, как билирубин, стероиды, гормоны, лекарственные вещества, в водорастворимую форму, пригодную для дальнейшей экскреции. Он оказывает влияние и на токсичность антиретровирусных препаратов — атазанавира, индинавира из группы ингибиторов протеаз, и на уровень билирубина в крови у ВИЧ-инфицированных пациентов. Как было обнаружено, наличие аллеля *UGT1A1*28*, связанного со снижением транскрипции данного фермента, повышает риск развития гипербилирубинемии [23, 26, 27].

У индивидуумов, получающих ВААРТ, при наличии аллеля *HLA-A*68* наблюдается высокий риск астматических осложнений, в то время как у лиц, имеющих аллель *HLA-Cw*6*, шанс получить астму намного ниже [12].

Другое осложнение — нейтропения — характеризуется угрозой жизни состоянием в виде быстрого снижения числа циркулирующих в крови нейтрофилов; по результатам некоторых проведённых исследований нейтропения ассоциируется с полиморфизмом A1203A (rs11568695) гена *MRP4* [4].

У такого осложнения, как дислипидемия, характеризующегося повышением содержания липидов в крови ВИЧ-инфицированных пациентов, принимающих ритонавир, многие исследователи находят связь с группой генов человека: *ABCA1*, *APOA5*, *APOC3*, *APOE* и *CETP* [5, 19].

Заключение

Как видно из данных этого краткого обзора, с каждым годом становится всё очевиднее наличие сильной связи между эффективностью применения ВААРТ у ВИЧ-инфицированных индивидуумов и особенностями генома человека, что позволяет говорить о появлении в скором времени новых методов прогнозирования, планирования, применения и повышения эффективности ВААРТ с учётом этих ассоциаций. В данном обзоре представлена лишь малая часть генетических факторов человека, оказывающих заметное влияние на проявление осложнений при проведении ВААРТ и её эффективности.

Список литературы

1. Akihiko S., Stephen A. Spector Effect of Host Genetic Variation on the Pharmacokinetics and Clinical Response of Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors // *Futur HIV Ther.* — 2008. — Vol. 2, №1. — P. 69—81.
2. Alfrevic A., Pirmohamed M. Drug induced hypersensitivity and the HLA complex // *Pharmaceuticals.* — 2011. — Vol. 4. — P. 69—90.
3. Anderson K.S. A transient kinetic approach to investigate nucleoside inhibitors of mitochondrial DNA polymerase gamma // *Methods.* — 2010. — Vol. 51, №4. — P. 392—398.
4. Anderson P.L., Lamba J., Aquilante C.L. et al. Pharmacogenetic characteristics of indinavir, zidovudine, and lamivudine therapy in HIV-infected adults: a pilot study // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* — 2006. — Vol. 42. — P. 441—449.
5. Arnedo M., Taffe P., Sahli R. et al. Contribution of 20 single nucleotide polymorphisms of 13 genes to dyslipidemia associated with antiretroviral therapy // *Pharmacogenet. Genomics.* — 2007. — Vol. 17, №9. — P. 755—764.
6. Asensi V., Rego C., Montes A.H., Collazos J. et al. IL-1beta (+3954C/T) polymorphism could protect human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients on highly active antiretroviral treatment (HAART) against lipodystrophic syndrome // *Genet. Med.* — 2008. — Vol. 10, №3. — P. 215—223.
7. Bierman W.F., Scheffer G.L., Schoonderwoerd A. et al. Protease inhibitors atazanavir, lopinavir and ritonavir are potent blockers, but poor substrates, of ABC transporters in a broad panel of ABC transporter-overexpressing cell lines // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2010. — Vol. 65, №8. — P. 1672—1680.
8. Bonnet E., Bernard J., Fauvel J. et al. Association of APOC3 polymorphisms with both dyslipidemia and lipodystrophy in HAART-receiving patients // *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* — 2008. — Vol. 24, №2. — P. 169—171.
9. Brown K.C., Hosseinipour M.C., Hoskins J.M. et al. Exploration of CYP450 and drug transporter genotypes and correlations with nevirapine exposure in Malawians // *Pharmacogenomics.* — 2012. — Vol. 13, №1. — P. 113—121.
10. Castelar L., Silva M.M., Castelli E.C. et al. Interleukin-18 and interferon-gamma polymorphisms in Brazilian human immunodeficiency virus-1-infected patients presenting with lipodystrophy syndrome // *Tissue Antigens.* — 2010. — Vol. 76, №2. — P. 126—130.
11. Chiappini F., Teicher E., Saffroy R. et al. Relationship between polymerase gamma (POLG) polymorphisms and antiretroviral therapy-induced lipodystrophy in HIV-1 infected patients: a case-control study // *Curr. HIV Res.* — 2009. — Vol. 7, №2. — P. 244—253.
12. Foster S.B., Lu M., Thompson B., Rich K.C., Matukas L.M., Mason R., Winchester R., MacDonald K.S., Shearer W.T. Association between HLA inheritance and asthma medication use in HIV positive children // *Aids.* — 2010. — Vol. 24, №13. — P. 2133—2135.
13. Heil S.G., van der Ende M.E., Schenk P.W. et al. Associations between ABCB1, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6, and CYP3A5 alleles in relation to efavirenz and nevirapine pharmacokinetics in HIV-infected individuals // *Ther. Drug Monit.* — 2012. — Vol. 34, №2. — P. 153—159.
14. Huang X., Ling H., Mao W., Ding X. et al. Human leukocyte antigen profile in HIV-1 infected individuals and AIDS patients from Chongqing, China // *Microbiol. Immunol.* — 2009. — Vol. 53, №9. — P. 512—523.
15. Kallianpur A.R., Hulan T., Canter J.A. et al. Hemochromatosis (HFE) gene mutations and peripheral neuropathy during antiretroviral therapy // *AIDS.* — 2006. — Vol. 20. — P. 1503—1513.

16. Kallianpur A.R., Hulan T. Pharmacogenetics of nucleoside reverse-transcriptase inhibitor-associated peripheral neuropathy // *Pharmacogenomics*. — 2009. — Vol. 10. — P. 623–637.
17. Kirby B.J., Collier A.C., Kharasch E.D. et al. Complex drug interactions of HIV protease inhibitors 2: in vivo induction and in vitro to in vivo correlation of induction of cytochrome P450 1A2, 2B6, and 2C9 by ritonavir or nelfinavir // *Drug Metab. Dispos.* — 2011. — Vol. 39, №12. — P. 2329–2337.
18. Mallal S., Phillips E., Carosi G. et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 358, №6. — P. 568–579.
19. Marzocchi A., Schwarz J., Di Giambenedetto S. et al. The effect of polymorphisms in candidate genes on the long-term risk of lipodystrophy and dyslipidemia in HIV-infected white patients starting antiretroviral therapy // *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. — 2011. — Vol. 27, №12. — P. 1299–1309.
20. Masebe T.M., Bessong P.O., Nwobegahay J. et al. Prevalence of MDR1 C3435T and CYP2B6 G516T polymorphisms among HIV-1 infected South African patients // *Dis. Markers*. — 2012. — Vol. 32, №1. — P. 43–50.
21. Nolan D., Moore C., Castley A. et al. Tumour necrosis factor- α gene-238G/A promoter polymorphism associated with a more rapid onset of lipodystrophy // *AIDS*. — 2003. — Vol. 17. — P. 121–123.
22. Rizzardini G, Zucchi P. Abacavir and lamivudine for the treatment of human immunodeficiency virus // *Expert. Opin. Pharmacother.* — 2011. — Vol. 12, №13. — P. 2129–2138.
23. Sanchez H.V., Gutierrez R.F. Toxicogenetics of antiretroviral treatment (II): neurotoxicity, hepatotoxicity, lactic acidosis, kidney damage, and other adverse effects of antiretroviral drugs // *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* — 2008. — Vol. 26, №6. — P. 24–33.
24. Silva M.M., Simoes R.T., Castelli E.C. et al. TNF microsatellite alleles may confer protection against the development of lipodystrophy syndrome in Brazilian HIV patients // *Int. J. Immunogenet.* — 2010. — Vol. 37, №5. — P. 379–385.
25. Tarr P.E., Telenti A. Toxicogenetics of antiretroviral therapy: genetic factors that contribute to metabolic complications // *Antivir. Ther.* — 2007. — Vol. 12, №7. — P. 999–1013.
26. Tozzi V. Pharmacogenetics of antiretrovirals // *Antiviral Res.* — 2010. — Vol. 85, №1. — P. 190–200.
27. Wang L., McLeod H.L. et al. Genomics and Drug Response // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — Vol. 364. — P. 1144–1153.
28. Zanone P.B., Riva A., Nasi M. et al. Genetic polymorphisms differently influencing the emergence of atrophy and fat accumulation in HIV-related lipodystrophy // *AIDS*. — 2008. — Vol. 22, №14. — P. 1769–1778.

The influence of human genetic factors on HAART

Tumanov A.S.

The D.I. Ivanovsky Institute of Virology of The Ministry of Health of The Russian Federation; 123098, Russia, Moscow, Gamaleya str., 16; fax/phone: 8-499-1903063, e-mail: desep@mail.ru

The review discusses role of human genetic factors in efficiency and complications of highly active antiretrovirus therapy (HAART). Genetic polymorphism of cytochrom P450 and multidrug resistance systems (specifically, CYP2B6 and MDR1/MRP1/P-gp, respectively) affects intracellular concentration of numerous antiretroviral drugs (AD) that may explain differences in clinical efficacy of HAART. Genetic background might also impact in rate of miscellaneous complications in patients receiving HAART. Thus hypersensitivity to reverse transcriptase inhibitors has been shown to be dependent on the presence of TNF α cytokine gene variant 308A or some alleles of HLA class I (HLA-B*5701, HLA-B*3505, HLA-B*14, HLA-Cw*4, HLA-Cw*8) or class II (HLA-DRB1*0101) loci. Protection from lipodystrophia that represents serious complication of HAART depends on presence of particular alleles of polymorphic cytokine genes IL-1, IL-18 and TNF beta. Vice versa, susceptibility to enhanced triglyceride level following HAART is associated with polymorphic alleles of APOC3, *Arb2*, *Arb3*, *HFE*, *LPIN1* and *POLG* loci whereas increased risk of neuropathy is associated with genetic variants G516T and C983T of CYP2B6 gene. Various complications like hyperbilirubinemia, neutropenia and asthma were found to be associated with UGT1A1*28 that controls small lipophilic molecules, A1203A (rs11568695) of *MRP4* and *HLA-A*68*, respectively. Data clearly demonstrates the need in personalization through genetic profiling in HAART to increase its efficiency and decrease the rate of complications.

Key words: HIV-1, human genetic factors, Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART)