

CCR5-Δ32: UMA JANELA PARA O FUTURO DA RESISTÊNCIA AO HIV

Ana Carolina Machado Leite ⁽¹⁾, Samara De Miranda Jorge ⁽¹⁾, Lucas da Silva Rezende ⁽²⁾

1- Discentes em Biomedicina no Centro Universitário do Vale do Ribeira, SP – UNIVR

2- Docentes no Centro Universitário do Vale do Ribeira, SP – UNIVR

Resumo

O vírus do HIV (imunodeficiência humana) acomete cerca de 39,9 milhões de pessoas pelo mundo, ele ataca diretamente o sistema imunológico do indivíduo, se instalando dentro das células por meio dos receptores CD4 presentes nos linfócitos T-CD4⁺ para iniciar sua replicação, além disso, algumas cepas do HIV utilizam co-receptores CCR5 presentes em macrófagos para infectar os indivíduos. Foram descobertas nas populações algumas mutações no gene do receptor CCR5, que confere resistência natural à célula contra o vírus do HIV, sendo a mais conhecida a CCR5-Δ32, que consiste numa deleção de 32 pares de bases do gene CCR5. O objetivo dessa pesquisa é investigar como os polimorfismos genéticos estão associados à resistência ao HIV e discutir como essas mutações podem nortear estratégias futuras de terapias voltadas ao tratamento e a possível cura do HIV. Por meio da metodologia de revisão bibliográfica, foi possível analisar estudos de diferentes sites de dados científicos que contribuíram para esse trabalho, tendo como conclusão as diferentes abordagens terapêuticas em desenvolvimento: transplante de medula óssea, CRISPR-Cas9 e Maraviroque, que evidenciaram que a mutação CCR5-Δ32 continua a ser um dos alvos mais promissores na busca por uma terapia curativa para o HIV.

Descritores: HIV, CCR5, mutações, receptores, vírus

CCR5-Δ32: A WINDOW INTO THE FUTURE OF HIV RESISTANCE

Abstract

The Human Immunodeficiency Virus (HIV) affects approximately 39.9 million people worldwide. It directly attacks the immune system by entering host cells through CD4 receptors present on CD4⁺ T lymphocytes to initiate its replication. Additionally, some HIV strains use the CCR5 co-receptors found on macrophages to infect individuals. Certain mutations in the CCR5 receptor gene have been identified in populations, providing natural cellular resistance against HIV, with the most well-known being CCR5-Δ32, which consists of a 32 base-pair deletion in the CCR5 gene. The aim of this research is to investigate how genetic polymorphisms are associated with HIV resistance and to discuss how these mutations can guide future therapeutic strategies targeting the treatment and potential cure of HIV. Through a literature review methodology, studies from various scientific data sources were analyzed. The results highlight different therapeutic approaches currently under development—such as bone marrow transplantation, CRISPR-Cas9, and Maraviroc, indicating that the CCR5-Δ32 mutation remains one of the most promising targets in the search for a curative therapy for HIV.

Introdução

O HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana) é um vírus que ataca o sistema imunológico, responsável por proteger o corpo contra doenças. Ele é o agente etiológico da AIDS, sendo um retrovírus que após infectar linfócitos T CD4⁺ e macrófagos, inicia sua replicação viral por meio de transcriptase reversa dentro dessas células. Essa infecção ocorre por meio da ligação simultânea da proteína gp120 (presente na superfície do vírus) ao receptor de quimiocina CCR5 (presente na membrana dos linfócitos e macrófagos). Após sua entrada, o HIV integra seu genoma ao DNA da célula hospedeira, promovendo sua replicação e eventual lise celular. Esse processo leva à depleção dos linfócitos T CD4⁺, comprometendo a resposta imune e favorecendo a ocorrência de infecções oportunistas. (SCIENCE, 1983).

O resultado do relatório da UNAIDS utilizado neste artigo afirma que até o final de 2023, aproximadamente 39,9 milhões de pessoas em todo o mundo viviam com HIV, com cerca de 990 mil casos registrados apenas no Brasil (UNAIDS, 2024). Apesar do avanço nos tratamentos antirretrovirais, que transformaram a AIDS de uma condição fatal para uma doença crônica controlável, a cura definitiva ainda não foi alcançada. Nesse contexto, estudos sobre fatores genéticos associados à resistência natural à infecção pelo HIV tornaram-se cada vez mais relevantes. Dentre os elementos genéticos que influenciam a susceptibilidade ao HIV, destaca-se o polimorfismo CCR5-Δ32, uma deleção de 32 pares de bases no gene que codifica o co-receptor CCR5. Essa mutação resulta na produção de um receptor defeituoso, incapaz de se expressar na superfície celular, o que impede a entrada do HIV em células CD4⁺. Indivíduos homozigotos para essa mutação (Δ32/Δ32) são amplamente resistentes à infecção por cepas do HIV que dependem desse co-receptor, enquanto indivíduos heterozigotos (+/Δ32) apresentam menor suscetibilidade e progressão mais lenta da doença. (SAMSON *et al.*, 1996).

A distribuição do alelo CCR5-Δ32 é desigual entre populações, a frequência alélica do CCR5-Δ32 observada na população analisada foi de 1%, valor consideravelmente inferior ao relatado em outras populações. O polimorfismo CCR5-Δ32 é predominantemente encontrado em indivíduos de origem europeia, apresentando alta frequência neste grupo. Estudos recentes indicam que a edição genômica visando inativar o gene CCR5 pode representar uma via promissora para o desenvolvimento de terapias curativas para o HIV. (GUPTA, *et al.* 2012).

Dessa forma, o presente trabalho tem como objetivo investigar como os polimorfismos genéticos estão associados à resistência ao HIV e discutir como essas mutações podem nortear estratégias futuras de terapias voltadas ao tratamento e a possível cura do HIV.

Metodologia

A metodologia presente neste artigo trata-se de uma revisão bibliográfica analítica com base em estudos brasileiros e internacionais que abordam a mutação do gene receptor CCR5 que confere a resistência ao vírus do HIV, além de suas perspectivas para terapias gênicas e curativas, sendo a pesquisa norteadas pelas seguintes questões "Como a mutação do gene CCR5 e o seus polimorfismos contribuem para a resistência ao HIV?" e "Como essa mutação pode contribuir em pesquisas de desenvolvimento do combate à doença?". Esse estudo teve como base os artigos que se encaixam nos seguintes critérios: presença do funcionamento do vírus HIV, perspectivas para desenvolvimento de tratamentos, especificações sobre o gene CCR5 e sua mutação $\Delta 32$, além de terapias desenvolvidas ou em desenvolvimento utilizando a mutação como base para tratamento.

A coleta de dados para essa pesquisa foi realizada por meio dos seguintes sites de dados científicos: arca Fiocruz, scielo, escavador.com, Ministério da Saúde, relatório da UNAIDS, entre outros. Nessa busca, selecionou-se materiais publicados nos últimos 5 anos (salvo para estudos bases e bibliografias importantes) e publicados nos idiomas português e inglês, além de publicações contendo as seguintes palavras chaves: HIV, CCR5, mutações, receptores, vírus.

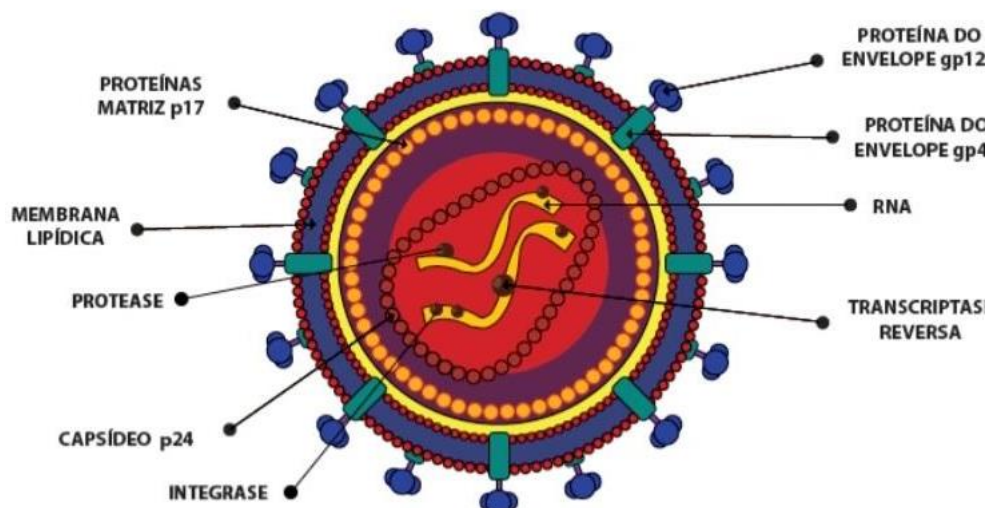
Resultados

DESENVOLVIMENTO DO VÍRUS E INTERAÇÃO COM O SISTEMA IMUNE

O Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) é um retrovírus pertencente à família Retroviridae, subfamília Lentivirinae, caracterizada por agentes virais de evolução lenta e capazes de causar degeneração progressiva do sistema imunológico (Coffin *et al.*, 2021). Como retrovírus, o HIV possui em seu material genético duas fitas de RNA, além da enzima transcriptase reversa, responsável por converter o RNA viral em DNA complementar. Esse DNA é posteriormente integrado ao genoma da célula hospedeira pela ação da integrase, estabelecendo o início do ciclo replicativo (Freed & Martin, 2013). Na figura 1 é possível observar que sua estrutura é composta por um envelope lipídico derivado da membrana da célula infectada, que recobre o capsídeo formado pela proteína p24. No interior viral encontram-se as enzimas transcriptase reversa, protease e integrase, fundamentais para a replicação do vírus. A protease atua clivando polipeptídeos virais, permitindo a maturação de partículas infecciosas. Externamente, o envelope é recoberto por glicoproteínas, destacando-se a gp120 e a gp41. A gp120 interage diretamente

com receptores presentes nas células-alvo, enquanto a gp41 atravessa o envelope viral e participa do processo de fusão entre as membranas viral e celular (PIRES *et al*, Biblioteca virtual em saúde 2014).

Figura 1: Estrutura celular do vírus HIV



Fonte : Protti, Bruna Lovizutto *et al*. Estrutura do vírus do HIV 2014-pg06 Biblioteca virtual em saúde. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diagnostico_hiv_2014.pdf

No momento em que a infecção inicial ocorre, o HIV entra em contato com as células T-CD4 utilizando as proteínas presentes em sua superfície para se ligar aos receptores CD4 presentes em linfócitos e macrófagos (células presentes na defesa imune do organismo). A proteína presente na superfície do vírus se liga diretamente ao receptor de quimiocinas CCR5, logo após a proteína gp41 é ativada se mesclando com a membrana celular e permitindo a infecção do vírus por um sistema que pode ser denominado de chave-fechadura. Após a ligação, a gp120 sofre alterações conformacionais que possibilitam a interação com co-receptores de quimiocinas, em destaque o CCR5. Essa etapa é indispensável para a ativação da gp41, que promove a fusão das membranas e a entrada do material genético viral na célula hospedeira. Uma vez no interior, a integrase insere o DNA viral recém-sintetizado no genoma celular, formando o provírus. (C.B. WILEN, J.C. TILTON, R.W. DOMS, 2012).

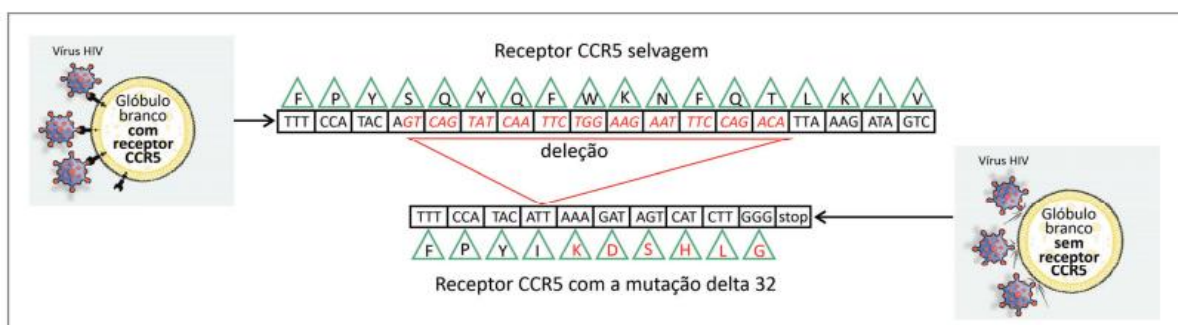
Durante esse processo, há progressiva destruição dos linfócitos T CD4+, células essenciais para a coordenação da resposta imune. Esses linfócitos funcionam como mediadores da comunicação entre diferentes células do sistema imunológico, ativando mecanismos de defesa contra patógenos. A perda dessas células compromete a eficiência do sistema imune, deixando o organismo vulnerável a infecções oportunistas e neoplasias, característica central da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS). (UNAIDS, 2024).

A interação do HIV com o co-receptor CCR5 é de importância crucial para a entrada viral, funcionando como um mecanismo de “chave-fechadura”. Nesse contexto, variações genéticas que alteram a estrutura ou expressão do CCR5 podem modificar a suscetibilidade à infecção. A mutação mais conhecida é a deleção de 32 pares de bases no gene CCR5 ($\Delta 32$), que resulta em uma proteína truncada e não funcional. Indivíduos heterozigotos para essa mutação apresentam menor progressão da doença, enquanto os homozigotos são altamente resistentes à infecção pelo HIV, uma vez que o vírus não consegue utilizar o CCR5 como via de entrada (LIBERT *et al.*, 1998; GALVÃO-CASTRO, CASTILHO & BRITES, 2020).

POLIMORFISMO DO GENE CCR5 E RESISTÊNCIA AO HIV

A interação entre o envelope viral e os receptores celulares é um passo fundamental para a entrada do HIV na célula hospedeira. A maioria das cepas do HIV utiliza o CCR5 como co-receptor, juntamente com o CD4, para penetrar nas células do sistema imunológico. Contudo, a existência de um polimorfismo específico, conhecido como CCR5- $\Delta 32$, tem sido associada à resistência natural à infecção. A figura 2 ilustra a estrutura do corte genético presente na fita de DNA da molécula, que se trata de uma deleção de 32 pares de bases na região codificadora do gene, que resulta em uma proteína truncada e não funcional, ausente da membrana celular. Indivíduos homozigotos para essa mutação ($\Delta 32/\Delta 32$) geralmente não expressam CCR5 funcional, o que impede a entrada do HIV e confere resistência à infecção. Já os heterozigotos ($+/ \Delta 32$) apresentam uma redução parcial na expressão do co-receptor, o que está associado a uma progressão mais lenta da doença (SAMSON *et al.*, 1996).

Figura 2- deleção dos pb no código genético.



Disponível em <https://doi.org/10.1007/s40011-021-01237-y/>. Adaptado.

Além do interesse epidemiológico e evolutivo, o estudo dos polimorfismos no gene CCR5 tem despertado atenção pelo seu potencial terapêutico. A descoberta de que a ausência funcional do co-receptor pode

bloquear a infecção viral tem impulsionado o desenvolvimento de novas abordagens, como antagonistas farmacológicos do CCR5 (ex. Maraviroque), estratégias de edição gênica (como CRISPR-Cas9) e transplantes de células-tronco de doadores com genótipo $\Delta 32/\Delta 32$, como evidenciado nos casos de remissão funcional do HIV nos chamados "pacientes de Berlim e Londres" (GUPTA et al., 2019 ; DORR P., WESTBY, M, *et al.* Maraviroc , 2005)

ORIGEM $\Delta 32$ E ABORDAGENS TERAPÊUTICAS BEM SUCEDIDAS

Estudos em genética evolutiva sugerem que a deleção $\Delta 32$ no gene CCR5 teve origem no norte da Europa e foi disseminada ao longo do continente europeu, possivelmente por meio da migração e expansão populacional dos povos vikings. Era comum na Europa desde a era a.C com epidemias de varíola, acredita-se que isso gerou uma pressão evolutiva, selecionando somente os indivíduos que tinham a mutação do gene CCR5 (deleção delta 32), que eram resistentes à infecção pelo vírus da varíola. Acredita-se que atualmente 10 a 14% dos indivíduos de origem Europeia tenham a mutação. No entanto, alguns pesquisadores apontam que na verdade essa mutação ocorreu de outra forma, Christopher Duncan (2019), da Universidade de Liverpool, que considerou isso improvável, pois esse vírus só se desenvolveu no século XVII o que, geneticamente falando, não foi há tanto tempo para ter exercido uma pressão seletiva rápida.

Na pesquisa por abordagens terapêuticas e desenvolvimento de vacinas para proteção, tiveram dois grupos que chamaram bastante atenção dos pesquisadores, são eles: Pessoas que apesar de sorotipo, apresentam evolução lenta ou inexistente da doença e aqueles que apesar de expostos ao vírus permaneciam soronegativos. Através do estudo genético desses indivíduos criou-se a hipótese que a deleção delta 32 no gene CCR5 estaria associada com o padrão lento de evolução pelo vírus HIV (indivíduos heterozigotos) e também a resistência natural à infecção (indivíduos homozigotos). (LIU R. *et al.*, 1996)

Houve a confirmação dessa hipótese com um caso muito conhecido por “Paciente de Berlim”, esse caso se trata de um homem chamado Timothy Brow, americano residente em Berlin. Ele foi diagnosticado com HIV em 1995 e em 1997, durante a terapia antirretroviral, desenvolveu leucemia mieloide aguda. Por conta desse estado clínico, ele precisava de um transplante de medula óssea, o doador selecionado por seus médicos, além de ser imunogeneticamente compatível, era homozigoto portador da mutação delta 32. Durante a recuperação após o transplante de medula óssea, os exames laboratoriais não detectaram a presença do HIV no sangue do paciente Timothy Ray Brown. Porém, em 2008, ocorreu uma recidiva da leucemia, o que levou os médicos a optarem por um segundo transplante, realizado com o mesmo doador.

Após esse novo procedimento, a leucemia não retornou e a carga viral do HIV permaneceu indetectável. Timothy foi monitorado continuamente ao longo dos anos, por meio dos métodos mais sensíveis disponíveis para detecção do HIV, e mesmo 12 anos após o primeiro transplante, os resultados seguiram negativos. Contudo, no final de setembro de 2020, após cinco meses de luta contra uma nova recidiva da leucemia, o paciente veio a óbito. (OLIVEIRA, MASCARENHAS *et al* , GENÉTICA NA ESCOLA,2021).

Recentemente foi divulgado o caso do chamado “Paciente de Londres”, diagnosticado com HIV em 2003 e iniciado em terapia antirretroviral desde então. Em 2012, o paciente recebeu o diagnóstico de Linfoma de Hodgkin e após a falha de tratamentos quimioterápicos convencionais, os médicos optaram por um transplante de medula óssea. O doador selecionado possuía a rara mutação genética CCR5 $\Delta 32/\Delta 32$ (homozigoto). Mais de trinta meses após o transplante, o câncer permanecia em remissão e os testes sorológicos continuavam negativos para HIV, sugerindo uma possível remissão funcional da infecção. Apesar desses resultados promissores, o transplante de medula óssea trata-se de um procedimento complexo, invasivo e de alto risco, que pode comprometer a vida do paciente e demanda um investimento financeiro elevado. Além disso, a mutação CCR5 $\Delta 32/\Delta 32$ é extremamente rara, o que dificulta a disponibilidade de doadores imunologicamente compatíveis com pessoas vivendo com HIV. Dessa forma, essa estratégia permanece restrita a casos excepcionais, nos quais o transplante já se faz necessário por outras condições clínicas graves, como determinados tipos de câncer hematológico. (OLIVEIRA,MASCARENHAS *et al.* GENÉTICA NA ESCOLA,2021) .

PERSPECTIVAS PARA O DESENVOLVIMENTO DE TRATAMENTOS E SEUS OBSTÁCULOS

O desenvolvimento de terapias curativas para o HIV constitui um dos maiores desafios da medicina moderna, sobretudo devido à elevada taxa de mutações do vírus e à sua habilidade em estabelecer reservatórios latentes em células hospedeiras. Essa característica dificulta tanto a eliminação completa do

patógeno quanto a manutenção de uma resposta imunológica eficaz em longo prazo. Apesar dessas barreiras, os estudos em torno da mutação no gene CCR5-Δ32 têm representado um marco importante na investigação científica, abrindo novas perspectivas para o desenvolvimento de tratamentos inovadores e, possivelmente, de estratégias curativas (HUANG; WILSON; DERDEYN, 2020; GALVÃO-CASTRO; CASTILHO; BRITES, 2020).

Entre os avanços mais relevantes, destaca-se o maraviroque, um antagonista do receptor CCR5 aprovado para uso clínico desde 2007. Esse fármaco atua bloqueando a ligação do HIV ao co-receptor CCR5, impedindo a entrada do vírus nas células T CD4+. Sua utilização foi um marco por demonstrar que a manipulação farmacológica do CCR5 poderia alterar de forma significativa o curso da infecção. Contudo, o maraviroque não representa uma solução definitiva. Um dos principais obstáculos é a possibilidade de o vírus utilizar o co-receptor CXCR4 como via alternativa de entrada, o que reduz a eficácia do tratamento. Além disso, há registros de desenvolvimento de resistência viral e a necessidade de adesão contínua ao esquema terapêutico, o que limita seu potencial como terapia curativa (DORR P., WESTBY, M, *et al.* Maraviroc , 2005)

Outra estratégia que trouxe grande impacto para a comunidade científica foi o transplante de medula óssea de doadores homozigotos para o alelo CCR5-Δ32. Casos emblemáticos, como o do “Paciente de Berlim” (2009) e do “Paciente de Londres” (2019), demonstraram que a substituição do sistema hematopoiético por células resistentes ao HIV pode levar à remissão sustentada da infecção. Apesar dos resultados promissores, esse método apresenta limitações severas. Trata-se de um procedimento de alto risco, indicado principalmente em pacientes com neoplasias hematológicas que já necessitam de transplante como parte do tratamento oncológico. Além disso, a dificuldade em encontrar doadores compatíveis homozigotos para CCR5-Δ32 restringe ainda mais sua aplicação em larga escala. Dessa forma, embora o transplante com mutação CCR5-Δ32 represente uma prova de conceito valiosa, não pode ser considerado uma solução universal para o HIV. (LIBERT *et al.*, 1998; GUPTA *et al.*, 2019)

A edição gênica, sobretudo pela tecnologia CRISPR-Cas9, desponta como uma das abordagens mais promissoras no campo da terapia curativa para o HIV. Estudos recentes têm explorado tanto a possibilidade de inativar o provírus latente integrado ao genoma das células hospedeiras quanto de induzir artificialmente a mutação CCR5-Δ32 em células-tronco hematopoiéticas e linfócitos T (HUANG; WILSON; DERDEYN, 2020).

Os avanços nesse campo são notáveis, mas ainda existem obstáculos técnicos e éticos consideráveis. Entre eles, destacam-se a precisão do corte genômico, o risco de mutações indesejadas (efeitos off-target), as preocupações relacionadas à segurança clínica e os dilemas bioéticos sobre a manipulação de células germinativas. Apesar disso, a edição gênica representa, possivelmente, a estratégia mais próxima de uma

aplicação universal e definitiva contra o HIV, desde que consiga superar os desafios de segurança e aplicabilidade. Uma das candidatas mais avançadas em ensaios clínicos é o EBT-101 (Excision BioTherapeutics), um agente baseado em vetor AAV que entrega guias e nuclease CRISPR para excisão de trechos provirais, contudo, a intervenção, até o momento dos relatórios públicos, não evitou, de forma consistente, o rebote viral após interrupção da terapia antirretroviral em todos os participantes. (CRISPR MEDICINE NEWS. Clinical trial update: Positive clinical data for first-ever CRISPR therapy for HIV)

A seguir, apresenta-se a tabela 1 que sugere uma análise comparativa entre os métodos atualmente investigados e citados nesse tópico, sendo eles: Maraviroque, Transplante de medula óssea e CRISPR-Cas9, destacando seus mecanismos de ação, os principais obstáculos enfrentados e suas evidências clínicas recentes:

Tabela 01- Análise das terapias possivelmente curativas

Método terapêutico	Mecanismo de ação	Obstáculos Principais	Evidência clínica recente
Maraviroque	Bloqueia o receptor CCR5, impedindo a entrada do HIV nas células-alvo	Resistência viral; necessidade de uso contínuo	Ensaios fase II/III e coortes de seguimento demonstram eficácia em 48 semanas em pacientes com tropismo CCR5
Transplante de medula óssea	Substituição do sistema hematopoiético por células com CCR5-Δ32	Alto risco, dificuldade de doadores compatíveis, complexidade do procedimento, restrito a casos de neoplasias associadas	Casos de remissão duradoura (paciente Berlim ; paciente Londres) — relatos de casos e séries pequenas.
CRISPR-Cas9	Edição genética para inativar provírus ou introduzir CCR5-Δ32 em células imunes	Questões éticas, efeitos off-target e segurança na aplicação clínica	EBT-101 Ensaio Fase 1/2 segurança preliminar, detecção do produto em sangue; não evitou rebote em todos os participantes, mas houve atraso no rebote em ao menos um participante (16 semanas).

As diferentes abordagens aqui discutidas, evidenciam que os métodos utilizados para inibição do CCR5 são potencialmente eficazes, contudo, eles têm suas limitações devido à alta complexidade e lacunas ainda existentes nos estudos de desenvolvimento desses tratamentos.

Conclusão

Esse estudo buscou revisar o gene CCR5-Δ32 como um importante caminho a ser seguido no desenvolvimento da cura do HIV. Podemos observar que durante o mecanismo de infecção, a quimiocina CCR5 presente na superfície de linfócitos está diretamente ligada à entrada do vírus do HIV na célula humana, contudo, indivíduos portadores da mutação -Δ32 expressam um gene que ocasiona em uma proteína truncada não funcional, o que impede a entrada do vírus na célula-alvo. Os resultados encontrados indicam que diante desse mecanismo, a mutação CCR5-Δ32 se mostra um grande alvo promissor na busca por um tratamento curativo para a doença; o uso do maraviroque demonstrou que a manipulação farmacológica do CCR5 é viável e abre possibilidades para o desenvolvimento de novos fármacos por meio da tecnologia de CRISPR-Cas9, como o caso do medicamento em desenvolvimento EBT-101. Já os transplantes de medula óssea confirmaram a possibilidade de induzir remissão viral duradoura em humanos, embora seja um procedimento que apresenta dificuldades em doadores compatíveis e alta complexidade de realização. Diante disso, o aprofundamento na compreensão dos efeitos moleculares e populacionais dos polimorfismos do CCR5 se mostra relevante não apenas para a biologia da infecção pelo HIV, mas também para a formulação de terapias personalizadas e estratégias curativas inovadoras.

Referências bibliográficas

BARRÉ-SINOUSSE, *et al* . Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*, v. 220, n. 4599, p. 868-871, 20 maio 1983

COFFIN, J. M.; HUGHES, S. H.; VARMUS, H. E. Retroviruses. Cold Spring Harbor: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1997.

CRISPR MEDICINE NEWS. Clinical trial update: Positive clinical data for first-ever CRISPR therapy for HIV. Disponível em: <https://crisprmedicineneeds.com/news/clinical-trial-update-positive-clinical-data-for-first-ever-crispr-therapy-for-hiv/>. Acesso em: 12 out. 2025.

C.B. WILEN, J.C. TILTON, R.W. DOMS. HIV: cell binding and entry. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, v. 2, n. 8, p. a006866, 2012.

DORR, P. et al. Maraviroc (UK-427,857), a potent, orally bioavailable, and selective CCR5 antagonist with anti-HIV-1 activity. p. 4721-4732, 2005.

EXCISION BIOTHERAPEUTICS. Excision Biotherapeutics presents positive interim clinical data. Disponível em: <https://www.excision.bio/news/press-releases/detail/10/excision-biotherapeutics-presents-positive-interim-clinical>. Acesso em: 12 out. 2025.

FREED, E. O.; MARTIN, M. A. HIVs and their replication. In: **FIELDS, B. N. et al. (eds.).** Fields Virology. 6. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2013. p. 1502–1561.

GALVÃO-CASTRO, B.; CASTILHO, J. L.; BRITES, C. Resistência natural ao HIV: Polimorfismos genéticos e implicações terapêuticas. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 23, supl. 1, p. e200007, 2020.

GENÉTICA NA ESCOLA. Revista Genética na Escola. Disponível em: <https://geneticanaescola.com/revista/article/download/377/344/349>. Acesso em: 12 out. 2025.

GUPTA, R. K. et al. HIV-1 remission following CCR5 Δ 32/ Δ 32 haematopoietic stem-cell transplantation. *Nature*, v. 568, p. 244–248, 2019.

GUPTA, A., PADH, H. Distribuição global do polimorfismo CCR5 delta 32: papel na proteção contra o HIV-1. *BMC Infect Dis* 12 (Supl. 1), O16 (2012). <https://doi.org/10.1186/1471-2334-12-S1-O16>

HUANG, Y.; WILSON, C. C.; DERDEYN, C. A. Gene editing and stem cell therapy for HIV cure. *Cell Stem Cell*, v. 26, n. 6, p. 772–776, 2020.

HOMOZYGOUS defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection (LIU R. et al.) foi publicado em *Cell* em 1996 (vol. 86, nº 3, pp. 367-377).

LIBERT, F. et al. The Δ 32 mutation in the CCR5 gene and resistance to HIV-1 infection. *New England Journal of Medicine*, v. 339, n. 13, p. 971–972, 1998.

NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE. PubMed Central (PMC). Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3321258>. Acesso em: 12 out. 2025.

PIRES, G. N. *et al.* Biologia molecular do HIV e implicações clínicas. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 50, n. 2, p. 239–248, 2014.

SAMSON, M. *et al.* Resistance to HIV-1 infection in caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR5 chemokine receptor gene. *Nature*, v. 382, n. 6593, p. 722–725, 1996.

UNAIDS. Global HIV & AIDS statistics — Fact sheet. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, 2024. Disponível em: <https://www.unaids.org> Acesso em: 29 jun. 2025.