



## DESBLOQUEANDO A CURA DO HIV: O POTENCIAL DO CRISPR-CAS9 PARA MODIFICAR GENES E ELIMINAR RESERVATÓRIOS VIRAIS

Bernardo Coradi Burille<sup>1</sup>, Hugo de Sousa Leal Neto<sup>2</sup>, Milena Merino Machado<sup>3</sup>, Davit Willian Bailo<sup>4</sup>, Larissa Cattusso Casagrande<sup>5</sup>.



[ps://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n11p1729-1741](https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n11p1729-1741)

igo recebido em 30 de Agosto e publicado em 15 de Novembro de 2024

### ARTIGO DE REVISÃO

#### RESUMO

O HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana) continua sendo um dos maiores desafios da saúde pública global, afetando milhões de pessoas em todo o mundo. Embora a terapia antirretroviral (TAR) tenha prolongado significativamente a vida de indivíduos infectados, ela não é capaz de erradicar o vírus devido à existência de reservatórios virais latentes, nos quais o DNA proviral do HIV permanece integrado ao genoma das células hospedeiras. A tecnologia CRISPR-Cas9, uma ferramenta de edição gênica de alta precisão, oferece uma nova abordagem para enfrentar essa limitação, permitindo a remoção direta do DNA proviral ou a modificação de genes essenciais para a entrada e replicação do HIV, como o CCR5 e o CXCR4. Este artigo revisa os avanços recentes na aplicação do CRISPR-Cas9 no controle do HIV, com ênfase na excisão do DNA proviral, na modificação de genes do hospedeiro fundamentais para a infecção e na eliminação dos reservatórios virais latentes. A aplicação do CRISPR-Cas9 tem demonstrado resultados promissores em estudos pré-clínicos, reduzindo significativamente a carga viral e inativando o HIV em modelos celulares e animais. Avanços no desenvolvimento de variantes mais precisas da enzima Cas9, sistemas de entrega aprimorados e abordagens combinadas com outras terapias, como a reativação de reservatórios latentes e a imunoterapia, oferecem novas perspectivas para superar essas barreiras. A tecnologia CRISPR-Cas9 tem o potencial de revolucionar o tratamento do HIV, mas sua implementação clínica ainda requer refinamentos técnicos e a solução de questões éticas, particularmente no que diz respeito à edição genética humana. Este artigo explora os progressos, limitações e futuras direções dessa abordagem, discutindo o papel que essa tecnologia pode desempenhar no caminho para a erradicação do HIV.

**Palavras-chave:** CRISPR-Cas9; HIV; Edição Gênica; Reservatórios Virais; Terapia





# UNLOCKING THE HIV CURE: THE POTENTIAL OF CRISPR-CAS9 TO MODIFY GENES AND ELIMINATE VIRAL RESERVOIRS

## ABSTRACT

HIV (Human Immunodeficiency Virus) remains one of the greatest global public health challenges, affecting millions of people worldwide. Although antiretroviral therapy (ART) has significantly prolonged the lives of infected individuals, it is unable to eradicate the virus due to the existence of latent viral reservoirs, in which HIV proviral DNA remains integrated into the genome of host cells. CRISPR-Cas9 technology, a high-precision gene editing tool, offers a new approach to address this limitation by allowing the direct removal of proviral DNA or the modification of genes essential for HIV entry and replication, such as CCR5 and CXCR4. This article reviews recent advances in the application of CRISPR-Cas9 to HIV control, with emphasis on excision of proviral DNA, modification of host genes essential for infection, and elimination of latent viral reservoirs. The application of CRISPR-Cas9 has shown promising results in preclinical studies, significantly reducing viral load and inactivating HIV in cellular and animal models. Advances in the development of more precise variants of the Cas9 enzyme, improved delivery systems, and combined approaches with other therapies, such as latent reservoir reactivation and immunotherapy, offer new perspectives to overcome these barriers. CRISPR-Cas9 technology has the potential to revolutionize HIV treatment, but its clinical implementation still requires technical refinements and the resolution of ethical issues, particularly with regard to human gene editing. This article explores the progress, limitations, and future directions of this approach, discussing the role this technology can play in the path to HIV eradication.

**Keywords:** CRISPR-Cas9; HIV; Gene Editing; Viral Reservoirs; Antiretroviral Therapy.

**Instituição afiliada –** <sup>1</sup> Atitus Educação. <sup>2</sup> Facid - devry. <sup>3</sup> Centro Universitário Integrado. <sup>4</sup> Universidade Paranaense. <sup>5</sup> Centro Universitário de Pato Branco.

**Dados da publicação:**

**DOI:**

**Autor correspondente:** Bernardo Coradi Burille - [bernardo.burille@hotmail.com](mailto:bernardo.burille@hotmail.com)

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)





## INTRODUÇÃO

O Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) permanece uma das maiores questões de saúde pública global, com aproximadamente 38 milhões de pessoas vivendo com a infecção, conforme dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) (Geretti *et al.*, 2021). Desde sua descoberta na década de 1980, o HIV revelou-se um patógeno altamente eficiente, capaz de evadir as respostas imunológicas do hospedeiro e integrar seu material genético ao genoma das células infectadas. Esse mecanismo de integração constitui um dos principais desafios terapêuticos, uma vez que o vírus se esconde no DNA das células hospedeiras, formando reservatórios latentes que não são detectados pelos tratamentos convencionais. Embora a Terapia Antirretroviral (TAR) tenha transformado o tratamento do HIV, convertendo-o de uma doença fatal para uma condição crônica controlável, essa terapia não consegue eliminar o vírus do corpo, e a cura ainda é um objetivo distante (Christopoulos *et al.*, 2023).

A maior limitação da TAR é sua incapacidade de atingir os reservatórios latentes do HIV. Esses reservatórios consistem em células nas quais o DNA do HIV, ou DNA proviral, permanece inativo e pode ser reativado a qualquer momento, especialmente se o tratamento for interrompido. A TAR também exige uma adesão rigorosa e contínua, o que pode resultar no surgimento de cepas virais resistentes e expor os pacientes a potenciais efeitos adversos a longo prazo. Diante dessa limitação, as pesquisas sobre a cura do HIV têm se concentrado na erradicação dos reservatórios virais ou em abordagens que tornem essas células incapazes de gerar novas infecções, através do uso da tecnologia de edição gênica CRISPR-Cas9 (Lin *et al.*, 2021).

Inicialmente descoberta como um sistema de defesa bacteriano contra vírus, a CRISPR-Cas9 foi adaptada para a edição precisa de genomas e rapidamente tornou-se uma das ferramentas mais poderosas e versáteis da biotecnologia moderna. Esse sistema é composto pela endonuclease Cas9 e por um RNA guia (gRNA), que direciona a Cas9 a um local específico do genoma, onde ocorre a clivagem do DNA. Após o corte, o DNA pode ser reparado pelas vias naturais da célula, permitindo tanto a interrupção de genes-alvo quanto a correção de mutações ou a inserção de novas sequências



de DNA (Schmidt *et al.*, 2022). No contexto do HIV, o CRISPR-Cas9 oferece uma oportunidade para atacar diretamente o DNA proviral integrado no genoma das células infectadas, com o potencial de eliminar os reservatórios virais. O sistema pode ser projetado para reconhecer e clivar sequências específicas do HIV, como as regiões de Long Terminal Repeats (LTR), essenciais para a integração e replicação do vírus. O CRISPR-Cas9 também pode ser utilizado para modificar genes do hospedeiro importantes para a entrada ou replicação do HIV, como o gene CCR5, que codifica um co-receptor usado pelo vírus para infectar células T CD4+ (Vasconcelos *et al.*, 2024).

Neste contexto, este artigo revisa os avanços mais recentes no uso da CRISPR-Cas9 como ferramenta de edição gênica para o controle e possível cura da infecção crônica pelo HIV. Discutem-se os mecanismos pelos quais o CRISPR-Cas9 pode interromper a replicação do HIV, eliminar reservatórios latentes e modificar genes do hospedeiro, além das principais limitações e desafios que precisam ser superados para a transição dessa tecnologia à prática clínica.

## **METODOLOGIA**

A metodologia adotada para o desenvolvimento deste artigo seguiu os princípios de uma revisão narrativa, amplamente utilizada em áreas emergentes para oferecer uma visão abrangente e crítica sobre os avanços científicos mais recentes, sem a exigência de análises estatísticas rigorosas ou avaliação quantitativa de dados. Foi realizada uma busca abrangente de artigos científicos, revisões sistemáticas, ensaios clínicos e estudos pré-clínicos nas principais bases de dados, como PubMed, Scopus e Google Scholar, com o intuito de identificar as publicações mais relevantes sobre o uso da tecnologia CRISPR-Cas9 no controle de infecções crônicas por HIV.

A seleção dos estudos seguiu critérios definidos para assegurar a inclusão de trabalhos pertinentes e atualizados. Foram utilizadas palavras-chave como "CRISPR-Cas9", "edição gênica", "HIV", "reservatórios virais" e "cura funcional", além de seus equivalentes em inglês. Priorizou-se os estudos publicados entre 2010 e 2024, com ênfase nos que exploraram o uso da CRISPR-Cas9 em modelos *in vitro* e *in vivo*, sua eficácia na interrupção do



ciclo de vida viral, a eliminação de reservatórios latentes e a modificação de genes do hospedeiro, como o CCR5. Revisões sistemáticas e artigos de revisão que abordam os desafios e avanços tecnológicos também foram incluídos, de modo a fornecer uma visão completa sobre o desenvolvimento dessa área de pesquisa.

Após a busca inicial, os artigos foram analisados detalhadamente para avaliar sua relevância metodológica e científica. Foram considerados aspectos como o desenho experimental, a solidez das conclusões, a inovação tecnológica e o impacto das descobertas no campo da pesquisa sobre HIV. Estudos com dados inconsistentes, metodologia mal descrita ou que não apresentaram resultados conclusivos sobre a aplicabilidade do CRISPR-Cas9 no tratamento do HIV foram excluídos.

Os artigos selecionados foram organizados para estruturar uma discussão coerente e cronológica, desde os primeiros estudos sobre edição gênica do HIV até os desenvolvimentos mais recentes. A análise foi conduzida de forma crítica, considerando os avanços científicos e as limitações que ainda precisam ser superadas. Foram comparadas diferentes abordagens de entrega do CRISPR-Cas9 às células infectadas, além de estratégias alternativas para aumentar a especificidade e reduzir os efeitos colaterais, como mutações indesejadas no genoma do hospedeiro.

Em suma, a revisão incluiu uma análise das perspectivas futuras da aplicação do CRISPR-Cas9 no tratamento do HIV, destacando áreas que demandam maior investigação, limitações técnicas a serem superadas e as possíveis implicações éticas associadas ao uso da edição gênica.

## **RESULTADOS**

### **EDIÇÃO GÊNICA PARA EXCISÃO DO DNA PROVIRAL**

A utilização da tecnologia CRISPR-Cas9 para remover o DNA proviral integrado surge como uma das abordagens mais promissoras na erradicação do HIV em infecções crônicas. Ao contrário da terapia antirretroviral (TAR), que apenas suprime a replicação viral sem eliminar o DNA viral das células hospedeiras, a edição gênica com CRISPR-Cas9 visa remover diretamente o



material genético do HIV nas células infectadas, possibilitando a eliminação permanente do reservatório viral. Esse reservatório, composto por células T CD4+ latentemente infectadas e outros tipos celulares, é o principal obstáculo à cura do HIV, já que o vírus pode ser reativado dessas células, mesmo após longos períodos de supressão viral com TAR (Guizar *et al.*, 2024).

O sistema CRISPR-Cas9, ao ser direcionado ao genoma do HIV, utiliza um RNA guia (gRNA) para reconhecer sequências específicas do vírus integrado, promovendo a clivagem do DNA pela endonuclease Cas9. A quebra de fita dupla resultante é reparada pelo mecanismo celular de junção de extremidades não homólogas (NHEJ), que é suscetível a erros. Esses erros podem causar inserções ou deleções (indels), interrompendo permanentemente a sequência viral, impedindo sua replicação e expressão (Hussein; Abraha, 2024). A abordagem mais comum foca nas regiões LTR (Long Terminal Repeats) nas extremidades do genoma do HIV, fundamentais para a integração e transcrição do provírus. A remoção dessas regiões pelo CRISPR-Cas9 não só inibe a expressão viral, como também impede fisicamente a reativação do reservatório latente (Acosta-Soto *et al.*, 2024).

Apesar desses avanços, a completa erradicação do DNA proviral enfrenta desafios. A diversidade genética do HIV é um dos maiores obstáculos, já que o vírus pode desenvolver variantes resistentes ao CRISPR-Cas9. A alta taxa de mutação do HIV, especialmente nas regiões alvo do gRNA, pode gerar cepas que escapam da clivagem pela Cas9, mantendo a infecção. Estudos como o de Wang *et al.* (2016) demonstraram que mutações nos locais alvo do CRISPR podem comprometer a ligação eficiente do gRNA, limitando a eficácia da edição. Para mitigar esse problema, estratégias recentes têm focado no uso de múltiplos gRNAs, atacando diferentes partes do genoma viral simultaneamente, aumentando as chances de sucesso na excisão do provírus e minimizando o risco de escape viral (Bhia *et al.*, 2024).

Outro desafio importante é a entrega eficaz e precisa do complexo CRISPR-Cas9 às células infectadas pelo HIV, especialmente nos reservatórios latentes. A ativação do sistema CRISPR em células não infectadas pode gerar efeitos off-target, ou seja, mutações indesejadas no genoma do hospedeiro, com possíveis consequências imprevisíveis, como mutagênese ou disfunção celular. Diversas abordagens estão sendo estudadas para melhorar a entrega,



incluindo o uso de vetores virais como adenovírus ou lentivírus, além de nanopartículas lipídicas para transportar o complexo CRISPR-Cas9 às células T CD4+ latentemente infectadas. No entanto, o uso de vetores virais apresenta dificuldades, pois o sistema imunológico pode reconhecer e eliminar esses vetores, especialmente em pacientes previamente tratados com terapias genéticas (Khoshandam *et al.*, 2024).

Apesar dos desafios, as perspectivas para o uso de CRISPR-Cas9 na excisão do DNA proviral são encorajadoras. Novas variantes da enzima Cas9, como as derivadas de espécies bacterianas menores, têm mostrado maior especificidade e menor risco de efeitos off-target. Estratégias combinadas que utilizam edição gênica e reativação dos reservatórios latentes, como a técnica "shock and kill" (reativar e eliminar), podem aumentar a eficácia da eliminação do HIV das células infectadas. Essas abordagens integradas podem representar uma cura funcional, controlando o HIV sem a necessidade de TAR contínua (Klinnert *et al.*, 2024).

#### **ALVO DE GENES DO HOSPEDEIRO**

A edição gênica por meio da tecnologia CRISPR-Cas9 vai além da simples remoção do DNA proviral do HIV. Ela pode ser direcionada a genes do hospedeiro fundamentais para a infecção e propagação do vírus, oferecendo uma abordagem promissora no combate à infecção crônica. Entre esses genes, o CCR5 desempenha um papel essencial, pois codifica um co-receptor necessário para a entrada do HIV-1 nas células T CD4+. A modificação ou inativação do CCR5 nas células do hospedeiro pode conferir resistência à infecção, abrindo novas perspectivas para a cura funcional e possível erradicação do vírus em pessoas infectadas (Saifullah *et al.*, 2024).

O CCR5 é um co-receptor relevante para o HIV nas primeiras etapas da infecção, facilitando a entrada do vírus nas células T CD4+ e promovendo a fusão entre as membranas viral e celular. Uma variante genética natural, conhecida como CCR5Δ32, foi identificada em parte da população. Indivíduos homocigotos para essa mutação são praticamente resistentes ao HIV-1, já que o vírus não consegue utilizar o CCR5 alterado para invadir as células. Esse achado impulsionou várias tentativas de replicar essa resistência em pacientes, utilizando diferentes técnicas de edição gênica. O caso mais notável é o de



Timothy Ray Brown, o "paciente de Berlim", o primeiro a ser funcionalmente curado do HIV após receber um transplante de células-tronco hematopoiéticas de um doador com a mutação CCR5 $\Delta$ 32, demonstrando que a eliminação desse co-receptor pode levar à cura da infecção (Payra *et al.*, 2024).

Além do CCR5, outros cofatores da infecção, como o receptor CXCR4, têm relevância na progressão da doença, especialmente em estágios mais avançados, quando o HIV passa a utilizar esse co-receptor para invadir as células T. O CRISPR-Cas9 também pode ser usado para inativar o gene CXCR4 em células hospedeiras, conferindo resistência a essas variantes virais. No entanto, como o CXCR4 tem funções imunológicas e hematopoiéticas importantes, seu bloqueio apresenta desafios devido aos potenciais efeitos adversos. Isso exige estratégias cuidadosas para garantir que a edição seja precisa e não cause complicações (Vasconcelos Komninakis *et al.*, 2024).

Outra abordagem promissora é a modificação de genes do hospedeiro envolvidos nas vias de replicação viral. O CRISPR-Cas9 pode desativar genes que facilitam a replicação ou a montagem de novas partículas virais. Genes como LEDGF/p75 e Cyclophilin A, envolvidos na integração e replicação do HIV, estão sendo investigados como alvos para edição gênica, com o objetivo de bloquear etapas importantes do ciclo de vida do HIV sem prejudicar a função normal das células (Rohlfes *et al.*, 2024).

Apesar do avanço nas pesquisas, a modificação de genes do hospedeiro enfrenta desafios técnicos e éticos consideráveis. Um dos principais obstáculos é garantir que o CRISPR-Cas9 atinja especificamente as células-alvo, evitando efeitos colaterais. A modificação de genes com funções imunológicas importantes deve ser realizada de maneira criteriosa para prevenir complicações sérias. Além disso, a edição permanente de genes levanta questões éticas sobre as consequências a longo prazo e a possibilidade de transmissão dessas alterações para futuras gerações (Zahedipour *et al.*, 2024). Para superar esses desafios, novos avanços estão sendo feitos para melhorar a precisão e a eficiência do CRISPR-Cas9, com o desenvolvimento de variantes de alta fidelidade da enzima Cas9 e sistemas de entrega mais eficazes, como nanopartículas e vetores virais modificados. Estratégias combinadas, que integram a modificação de genes do hospedeiro com outras



terapias, também estão sendo exploradas para maximizar o sucesso clínico dessas intervenções (Alum *et al.*, 2024).

### **LIMITAÇÕES E DESAFIOS**

A tecnologia CRISPR-Cas9 no combate ao HIV representa um grande avanço na biomedicina, oferecendo uma abordagem promissora para a erradicação do vírus em células hospedeiras. No entanto, apesar dos resultados preliminares encorajadores, sua aplicação clínica ainda enfrenta diversos desafios que precisam ser superados para que se torne uma estratégia viável de cura funcional ou completa da infecção pelo HIV. Entre os principais obstáculos estão a eficiência na entrega do sistema CRISPR-Cas9, a alta taxa de mutação do HIV, os efeitos off-target e questões éticas e imunológicas associadas à modificação genética (Armani-Tourret *et al.*, 2024).

Um dos maiores desafios é a entrega eficiente do sistema CRISPR-Cas9 às células infectadas. Para remover o DNA proviral ou modificar genes do hospedeiro, é essencial que a endonuclease Cas9 e o RNA guia (gRNA) sejam direcionados com precisão a todas as células infectadas, incluindo aquelas nos reservatórios virais latentes, como linfonodos, cérebro e medula óssea. Vetores convencionais, como lentivírus e adenovírus, têm dificuldade em alcançar esses tecidos. Avanços recentes em nanopartículas e exossomos mostram potencial para melhorar essa especificidade, mas ainda estão em fases experimentais e precisam de otimização para uso clínico. Outra possibilidade em estudo é o uso de vetores virais modificados, capazes de reconhecer exclusivamente células infectadas pelo HIV, embora a segurança e eficácia dessas abordagens ainda precisem ser aprimoradas (Kim *et al.*, 2024).

A elevada taxa de mutação do HIV também representa um grande desafio. O vírus é extremamente propenso a mutações, especialmente nas regiões genômicas que são alvo do CRISPR-Cas9, como as regiões LTRs. Essas mutações podem gerar variantes resistentes à clivagem pela Cas9, o que limita a eficácia do tratamento. O uso de um único RNA guia muitas vezes não é suficiente para eliminar o vírus, pois mutações pontuais podem torná-lo ineficaz. Uma estratégia promissora é o uso de múltiplos gRNAs direcionados a diferentes regiões conservadas do genoma viral, dificultando o escape do vírus.



Contudo, essa abordagem aumenta a complexidade do tratamento e pode elevar o risco de efeitos off-target (Lindegger, 2024).

Os efeitos off-target referem-se à possibilidade de a Cas9 causar cortes indesejados em regiões não alvo do genoma do hospedeiro, o que pode levar a mutações adversas, como disfunções celulares ou até câncer. Variantes da Cas9 de alta fidelidade e aquelas baseadas em nickases foram desenvolvidas para minimizar esses riscos, mas a eliminação completa desses efeitos ainda não foi atingida. Ensaios clínicos futuros deverão garantir que a edição genética seja segura e não traga danos colaterais graves (Goel, 2024).

Outro ponto crítico são os desafios imunológicos. A introdução do CRISPR-Cas9 em humanos, especialmente por vetores virais, pode desencadear respostas imunológicas adversas. A proteína Cas9, de origem bacteriana, pode ser vista como estranha pelo sistema imunológico, levando à destruição das células editadas ou causando inflamações indesejadas. Pesquisas atuais buscam variantes menos imunogênicas da Cas9 e o uso de imunossuppressores, embora essas opções também apresentem riscos, como a imunossupressão prolongada (Basar *et al.*, 2024).

A modificação de genes humanos levanta debates importantes, especialmente em relação aos riscos de alterações permanentes no genoma e suas consequências para gerações futuras. Edições em células germinativas, que podem ser herdadas, enfrentam maior resistência ética e regulatória. Além disso, o acesso a essas terapias tende a ser caro, aumentando as disparidades no acesso à saúde (Nielsen *et al.*, 2024).

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A aplicação do sistema CRISPR-Cas9 como ferramenta de edição gênica no combate às infecções crônicas por HIV representa uma inovação biotecnológica de grande impacto. Ao possibilitar a remoção precisa do DNA proviral integrado ao genoma do hospedeiro e a modificação de genes importantes para a infecção, como o CCR5, o CRISPR-Cas9 oferece uma alternativa promissora para superar as limitações das terapias antirretrovirais (TAR), que não conseguem eliminar os reservatórios virais latentes. Estudos pré-clínicos mostram que essa tecnologia pode reduzir de forma significativa

a



carga viral e inativar provírus em células infectadas, estabelecendo uma base sólida para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas voltadas à cura funcional do HIV.

Apesar dos avanços, a aplicação clínica do CRISPR-Cas9 no tratamento do HIV ainda enfrenta obstáculos importantes. Entre eles, destacam-se a dificuldade de entregar o sistema eficientemente às células infectadas, a variabilidade genética do HIV, que pode resultar em escape viral, os efeitos fora do alvo (off-target) e as potenciais respostas imunológicas contra a endonuclease Cas9. A superação desses desafios exige progressos científicos e tecnológicos. O desenvolvimento de variantes mais precisas da endonuclease, métodos avançados de entrega, como nanopartículas e vetores virais modificados, além da utilização de múltiplos RNA guias para prevenir o escape viral, são soluções promissoras que precisam ser aprimoradas para garantir segurança e eficácia em seres humanos.

Futuras abordagens terapêuticas deverão combinar o CRISPR-Cas9 com outras estratégias, como a reativação dos reservatórios latentes, imunoterapias com anticorpos de amplo espectro ou terapias com células CAR-T modificadas. Essas combinações podem aumentar a eficácia da tecnologia, atuando em diferentes frentes no combate ao HIV. As perspectivas a longo prazo indicam que a edição gênica tem o potencial de transformar o tratamento do HIV. No entanto, é fundamental que preocupações éticas e questões de acesso equitativo a essa tecnologia sejam cuidadosamente tratadas. Se o uso do CRISPR-Cas9 no tratamento do HIV se mostrar viável, será não apenas uma revolução científica e médica, mas também exigirá esforços colaborativos para garantir que os avanços sejam acessíveis a todos os pacientes, independentemente de sua condição socioeconômica.

Embora a cura definitiva do HIV ainda esteja em desenvolvimento, o CRISPR-Cas9 surge como uma das tecnologias mais promissoras na busca pela erradicação do vírus. O progresso contínuo no aperfeiçoamento dessa ferramenta e na superação dos desafios existentes poderá, em um futuro próximo, transformar o cenário do tratamento do HIV, possibilitando a erradicação viral ou, no mínimo, uma cura funcional duradoura sem a necessidade de terapia antirretroviral contínua.



## REFERÊNCIAS

ACOSTA-SOTO, America Fernanda et al. Fundamentals of CRISPR-Cas9: Gene-editing technology and basic. **GSC Advanced Research and Reviews**, v. 20, n. 1, p. 042-049, 2024.

ALUM, Esther Ugo et al. Toward a cure—Advancing HIV/AIDs treatment modalities beyond antiretroviral therapy: A Review. **Medicine**, v. 103, n. 27, p. e38768, 2024.

ARMANI-TOURRET, Marie et al. Immune targeting of HIV-1 reservoir cells: a path to elimination strategies and cure. **Nature Reviews Microbiology**, p. 1-17, 2024.

BASAR, Emre et al. Biological Barriers for Drug Delivery and Development of Innovative Therapeutic Approaches in HIV, Pancreatic Cancer, and Hemophilia A/B. **Pharmaceutics**, v. 16, n. 9, p. 1207, 2024.

BHIA, Iman et al. CRISPR/Cas9 from Discovery to Clinical Impact: A Comprehensive Review of History, Mechanisms, Applications, and Future Challenges. **Authorea Preprints**, 2024.

CHRISTOPOULOS, Katerina A. et al. First demonstration project of long-acting injectable antiretroviral therapy for persons with and without detectable human immunodeficiency virus (HIV) viremia in an urban HIV clinic. **Clinical Infectious Diseases**, v. 76, n. 3, p. e645-e651, 2023.

GERETTI, Anna Maria et al. Outcomes of coronavirus disease 2019 (COVID-19) related hospitalization among people with human immunodeficiency virus (HIV) in the ISARIC World Health Organization (WHO) clinical characterization protocol (UK): a prospective observational study. **Clinical Infectious Diseases**, v. 73, n. 7, p. e2095-e2106, 2021.

GOEL, Rajeev. CRISPR/Cas9-mediated genome editing: from basic research to gene therapy. **International Journal of Research in Medical Sciences**, v. 12, n. 6, p. 2200, 2024.

GUIZAR, Paola et al. An HIV-1 CRISPR-Cas9 membrane trafficking screen reveals a role for PICALM intersecting endolysosomes and immunity. **Iscience**, v. 27, n. 6, 2024.

HUSSEIN, A.; ABRAHA, B. Bacterial CRISPR/Cas9 system as discovery of promising solutions for all health problems and advancement in bioengineering. **Int J Mol Biol Open Access**, v. 7, n. 1, p. 49-56, 2024.

KHOSHANDAM, Mohadeseh et al. Clinical applications of the CRISPR/Cas9 genome-editing system: Delivery options and challenges in precision medicine. **Genes & Diseases**, v. 11, n. 1, p. 268-282, 2024.



KIM, Minse et al. Advances in Nanoparticles as Non-Viral Vectors for Efficient Delivery of CRISPR/Cas9. **Pharmaceutics**, v. 16, n. 9, p. 1197, 2024.

KLINNERT, Sarah et al. Targeted shock-and-kill HIV-1 gene therapy approach combining CRISPR activation, suicide gene tBid and retargeted adenovirus delivery. **Gene Therapy**, v. 31, n. 3, p. 74-84, 2024.

LINDEGGER, Daniel Josef. Advanced Therapies for Human Immunodeficiency Virus. **Medical Sciences**, v. 12, n. 3, p. 33, 2024.

LIN, Dong et al. Increased efficiency for biallelic mutations of the CCR5 gene by CRISPR-Cas9 using multiple guide RNAs as a novel therapeutic option for human immunodeficiency virus. **The CRISPR Journal**, v. 4, n. 1, p. 92-103, 2021.

NIELSEN, Ian Helstrup et al. Cell-targeted gene modification by delivery of CRISPR-Cas9 ribonucleoprotein complexes in pseudotyped lentivirus-derived nanoparticles. **Molecular Therapy-Nucleic Acids**, v. 35, n. 4, 2024.

PAYRA, Shuvasree et al. HIV cure: Are we going to make history?. **HIV medicine**, v. 25, n. 3, p. 322-331, 2024.

ROHLFES, Nicholas et al. The nuclear localization signal of CPSF6 governs post-nuclear import steps of HIV-1 infection. **bioRxiv**, p. 2024.06. 20.599834, 2024.

SAIFULLAH, M. et al. The CRISPR-Cas9 induced CCR5  $\Delta$ 32 mutation as a potent gene therapy methodology for resistance to HIV-1 variant: a review. **European Review for Medical & Pharmacological Sciences**, v. 28, n. 6, 2024.

SCHMIDT, Jenna Kropp et al. CRISPR/Cas9 genome editing to create nonhuman primate models for studying stem cell therapies for HIV infection. **Retrovirology**, v. 19, n. 1, p. 17, 2022.

VASCONCELOS KOMNINAKIS, Shirley et al. CRISPR/CAS as a Powerful Tool for Human Immunodeficiency Virus Cure: A Review. **AIDS Research and Human Retroviruses**, 2024.

ZAHEDIPOUR, Farzaneh et al. Harnessing CRISPR technology for viral therapeutics and vaccines: from preclinical studies to clinical applications. **Virus Research**, v. 341, p. 199314, 2024.