

CRISPR-CAS9 NO TRATAMENTO DO HIV-1: POTENCIAL TERAPÊUTICO E BARREIRAS TRANSLACIONAIS

Modalidade: Resumo Expandido

Raquel da Silva Alves; Eduarda Calisto de Oliveira; Naiara Stefanello
Faculdade Donaduzzi

1. INTRODUÇÃO

A tecnologia CRISPR-Cas9 tem sido investigada como uma alternativa terapêutica para o HIV-1 por permitir a modificação direta de alvos virais ou celulares relacionados à persistência da infecção. A proposta se diferencia da terapia antirretroviral combinada, pois a TARV controla a replicação viral, mas não elimina o provírus integrado em linfócitos T CD4⁺ de memória e outros reservatórios latentes (MASLENNIKOVA; MAZUROV, 2022; ARMANI-TOURRET et al., 2024). Esse limite mantém a infecção como condição crônica.

A permanência do HIV-1 em reservatórios celulares explica o rebote viral após a interrupção do tratamento e sustenta a necessidade de adesão vitalícia à TARV. Nesse contexto, o CRISPR-Cas9 se destaca por utilizar uma nuclease programável guiada por RNA, capaz de reconhecer sequências específicas do DNA e induzir quebras de dupla fita em regiões selecionadas. No HIV-1, essa abordagem tem sido explorada principalmente por duas vias: edição direta do provírus integrado e modificação de genes celulares envolvidos na entrada viral, como o co-receptor CCR5 (MASLENNIKOVA; MAZUROV, 2022).

Entre 2021 e 2026, a plataforma EBT-101 ganhou destaque por representar uma das primeiras aplicações clínicas in vivo de CRISPR-Cas9 direcionada ao HIV-1 em adultos sob TARV estável. A estratégia utiliza vetor AAV9 para entrega da nuclease e de RNAs-guia voltados a regiões conservadas do provírus, buscando produzir deleções extensas e reduzir o escape mutacional (BURDO et al., 2024; MOSO et al., 2025). Os dados iniciais indicaram viabilidade e tolerabilidade preliminar, mas o rebote viral após interrupção analítica da TARV demonstrou que uma única intervenção sistêmica ainda não alcança todos os reservatórios competentes para replicação. Assim, este estudo tem como objetivo analisar evidências publicadas entre 2021 e 2026 sobre eficácia, limitações e perspectivas translacionais do CRISPR-Cas9 no tratamento do HIV-1.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

A aplicação do CRISPR-Cas9 contra o HIV-1 se baseia na formação de um complexo ribonucleoproteico composto pela nuclease Cas9 e por RNAs-guia, capaz de reconhecer sequências complementares no DNA proviral integrado. Após a clivagem, a célula aciona mecanismos endógenos de reparo, principalmente a junção de extremidades não homólogas, que pode introduzir inserções ou deleções no sítio editado e comprometer regiões essenciais à replicação viral (MASLENNIKOVA; MAZUROV, 2022). A edição pode tornar o provírus funcionalmente inviável.

A elevada variabilidade genética do HIV-1 torna frágeis estratégias baseadas em alvo único, pois mutações nas regiões reconhecidas pelos RNAs-guia podem favorecer escape viral. Por isso, a literatura recente tem destacado abordagens multiplexadas, com múltiplos RNAs-guia voltados a regiões conservadas, como LTR, gag e pol. Essa estratégia aumenta a chance de deleções provirais extensas e reduz a sobrevivência de variantes parcialmente editadas (BURDO et al., 2024; MOSO et al., 2025).

A edição do hospedeiro constitui uma via complementar, especialmente pela modulação do gene CCR5 em linfócitos T CD4⁺ e células-tronco hematopoéticas. A perda funcional desse co-receptor mimetiza parcialmente a resistência observada em indivíduos com deleção CCR5Δ32, reduzindo a entrada de variantes R5-trópicas do HIV-1. Estudos recentes indicaram elevada eficiência de edição em células hematopoéticas e proteção contra infecção em modelos experimentais (CLAIBORNE et al., 2025). A limitação é clara: a ausência de CCR5 não impede a infecção por cepas X4-trópicas, não remove provírus já integrado e pode favorecer desvio de tropismo viral (KHAMAIAKAWIN et al., 2024).

Outro ponto central é a entrega das ferramentas de edição. Os reservatórios latentes estão distribuídos em tecidos linfoides, trato gastrointestinal, nichos mieloides e possíveis compartimentos do sistema nervoso central, o que dificulta o alcance sistêmico da tecnologia. Vetores AAV9, como os usados na plataforma EBT-101, permitem entrega in vivo e demonstraram biodistribuição em modelos pré-clínicos, mas apresentam limitações relacionadas à persistência da nuclease, imunogenicidade e dificuldade de redosagem (BURDO et al., 2024; MOSO et al., 2025). Sistemas não virais, como nanopartículas lipídicas, surgem como alternativa por permitirem entrega transitória de mRNA ou complexos ribonucleoproteicos, reduzindo o tempo de exposição celular à nuclease (MASARWY et al., 2024).

A segurança genômica permanece como uma das maiores barreiras translacionais. Clivagens fora do alvo podem gerar alterações em regiões codificantes ou regulatórias do genoma do hospedeiro, com impacto potencial sobre estabilidade cromossômica e função celular (MARQUES; VITORINO; VENTURA, 2026). Além disso, a estratégia multiplexada, embora útil contra o escape viral, pode aumentar o risco de grandes deleções, inversões e translocações cromossômicas decorrentes de múltiplas quebras simultâneas (BAILEY et al., 2024). Por isso, a aplicação clínica exige variantes Cas9 de alta fidelidade, desenho rigoroso de RNAs-guia e métodos sensíveis de sequenciamento profundo.

3. METODOLOGIA

O estudo foi delineado como revisão bibliográfica narrativa e integrativa, de abordagem qualitativa e caráter exploratório, voltada ao mapeamento crítico do uso do CRISPR-Cas9 no manejo terapêutico do HIV-1. Foram incluídos artigos científicos originais, estudos pré-clínicos, estudos clínicos iniciais e revisões críticas publicados entre 2021 e 2026, em português ou inglês, disponíveis na íntegra e relacionados à edição gênica, latência viral, reservatórios celulares, CCR5, sistemas de entrega e segurança genômica. Foram excluídos estudos fora do recorte temporal, duplicados, editoriais, cartas ao editor e resumos de eventos sem densidade metodológica.

O levantamento foi realizado nas bases PubMed/MEDLINE, ScienceDirect e SciELO, utilizando descritores baseados em DeCS/MeSH, como “CRISPR-Cas9”, “HIV-1”, “Gene Editing”, “Viral Latency” e “Therapeutic Use”, combinados pelo operador booleano AND. Os estudos foram triados por títulos e resumos, seguidos da leitura crítica do texto completo. As informações foram organizadas em quatro eixos: mecanismos de ação e estratégias multiplexadas; edição de co-receptores celulares; barreiras farmacotécnicas de entrega; e segurança genômica.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise da literatura indica que o EBT-101 representa um marco translacional da edição gênica aplicada ao HIV-1, por avançar de modelos pré-clínicos para ensaios iniciais em adultos sob TARV estável. Os dados descritos por Moso et al. (2025) apontaram

segurança e tolerabilidade preliminar, mas a interrupção analítica da TARV resultou em rebote da viremia plasmática. Esse achado indica que a edição obtida não foi suficiente para manter controle virológico sem tratamento contínuo. Estudos pré-clínicos já demonstravam que a administração sistêmica de CRISPR direcionado a regiões conservadas poderia alcançar tecidos relevantes e produzir edição proviral mensurável (BURDO et al., 2024). Em humanos, porém, uma única intervenção sistêmica não demonstrou abrangência suficiente para atingir a totalidade das células infectadas que compõem o reservatório latente competente para replicação.

Os resultados sobre modulação de CCR5 mostraram desempenho expressivo em modelos celulares. Claiborne et al. (2025) descreveram frequências superiores a 90% de edição em células hematopoéticas humanas, com proteção contra infecção por HIV em modelos xenográficos. Apesar disso, a inativação de CCR5 não impede infecção por cepas X4-trópicas, não elimina o provírus integrado e pode favorecer pressão seletiva para desvio de tropismo (KHAMAIAWIN et al., 2024). Estratégias combinadas, associando knockout de CCR5 a inibidores de fusão ou anticorpos anti-HIV, surgem como alternativa para ampliar a barreira contra variantes R5, X4 e de tropismo misto (FEIST et al., 2025).

Os sistemas de entrega permanecem como obstáculo decisivo. Vetores AAV9 viabilizam entrega in vivo, mas apresentam entraves como persistência intracelular da nuclease, imunogenicidade e limitação de redosagem após sensibilização antivector (BURDO et al., 2024; MOSO et al., 2025). As nanopartículas lipídicas representam alternativa não viral por permitirem entrega transitória de mRNA ou complexos ribonucleoproteicos, reduzindo o tempo de exposição genômica à nuclease (MASARWY et al., 2024). Mesmo assim, ainda precisam superar limitações de estabilidade sistêmica, tropismo celular e entrega eficiente em reservatórios extra-hepáticos.

A segurança genômica é outro eixo crítico. Edições fora do alvo podem introduzir alterações em regiões funcionais do genoma do hospedeiro, enquanto múltiplas quebras simultâneas podem aumentar a ocorrência de deleções extensas, inversões e translocações cromossômicas (BAILEY et al., 2024; MARQUES; VITORINO; VENTURA, 2026). Assim, o CRISPR-Cas9 apresenta potencial terapêutico real contra o HIV-1, mas sua consolidação como estratégia curativa depende da convergência entre potência antiviral, entrega eficiente, baixa imunogenicidade e segurança genômica comprovada.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A literatura recente mostra que o CRISPR-Cas9 avançou como estratégia experimental relevante para o tratamento do HIV-1, principalmente por propor uma intervenção voltada ao componente genético da persistência viral. Entre 2021 e 2026, estudos pré-clínicos, ensaios iniciais em humanos e modelos de proteção celular ex vivo demonstraram viabilidade técnica para atuar sobre o provírus integrado e sobre fatores celulares envolvidos na entrada viral. A aplicação clínica definitiva, porém, ainda não foi alcançada.

As principais limitações envolvem a dificuldade de atingir todos os reservatórios latentes, o rebote viral após interrupção da TARV, a imunogenicidade de vetores e nucleases e os riscos de alterações genômicas indesejadas. Esses fatores impedem a translação clínica imediata. O avanço da tecnologia depende do refinamento de sistemas de entrega, do uso de plataformas não virais com melhor tropismo tecidual e da incorporação de variantes Cas9 de alta fidelidade. O CRISPR-Cas9 ainda não constitui cura disponível para o HIV-1, mas permanece uma das estratégias mais promissoras para modificar a perspectiva terapêutica futura da infecção.

REFERÊNCIAS

ARMANI-TOURRET, Marie et al. Immune targeting of HIV-1 reservoir cells: a path to elimination strategies and cure. **Nature Reviews Microbiology, London**, v. 22, n. 6, p. 328-344, 2024. DOI: 10.1038/s41579-024-01010-8.

BAILEY, Susan M. et al. Monitoring genomic structural rearrangements resulting from gene editing. **Journal of Personalized Medicine, Basel**, v. 14, n. 1, art. 110, 2024. DOI: 10.3390/jpm14010110.

BURDO, Tricia H. et al. Preclinical safety and biodistribution of CRISPR targeting SIV in nonhuman primates. **Gene Therapy, London**, v. 31, p. 224-233, 2024. DOI: 10.1038/s41434-023-00410-4.

CLAIBORNE, Daniel T. et al. High frequency CCR5 editing in human hematopoietic stem progenitor cells protects xenograft mice from HIV infection. **Nature Communications, London**, v. 16, art. 446, 2025. DOI: 10.1038/s41467-025-55873-3.

FEIST, William N. et al. Multilayered HIV-1 resistance in HSPCs through CCR5 knockout and B cell secretion of HIV-inhibiting antibodies. **Nature Communications, London**, v. 16, art. 3103, 2025. DOI: 10.1038/s41467-025-58371-8.

KHAMAIKAWIN, Wannisa et al. CRISPR/Cas9 genome editing of CCR5 combined with C46 HIV-1 fusion inhibitor for cellular resistant to R5 and X4 tropic HIV-1. **Scientific Reports, London**, v. 14, art. 10852, 2024. DOI: 10.1038/s41598-024-61626-x.

MARQUES, Bárbara S.; VITORINO, Carla; VENTURA, Fátima V. CRISPR applications in HIV management: prevention, diagnosis, monitoring and treatment. **Current HIV/AIDS Reports, Cham**, v. 23, n. 1, art. 1, 2026. DOI: 10.1007/s11904-025-00769-6.

MASARWY, Razan et al. Delivery of nucleic acid based genome editing platforms via lipid nanoparticles: clinical applications. **Advanced Drug Delivery Reviews, Amsterdam**, v. 211, art. 115359, 2024. DOI: 10.1016/j.addr.2024.115359.

MASLENNIKOVA, Alexandra; MAZUROV, Dmitriy. Application of CRISPR/Cas genomic editing tools for HIV therapy: toward precise modifications and multilevel protection. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, Lausanne**, v. 12, art. 880030, 2022. DOI: 10.3389/fcimb.2022.880030.

MOSO, Michael A. et al. CRISPR/Cas9 for achieving postintervention HIV control. **Current Opinion in HIV and AIDS, Philadelphia**, v. 20, n. 5, p. 432-440, 2025. DOI: 10.1097/COH.0000000000000963.