

Capítulo 9

CRISPR CAS9 E SUA MANIPULAÇÃO PARA O TRATAMENTO DO HIV: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

MARINA OLIVEIRA DA SILVA¹
EMILLY INGRID DA SILVA¹
ANTONIEL DE OLIVEIRA SOARES¹
AMANNA RAQUEL CUNHA DE ALMEIDA¹
MARTA MYLLARA DE PAULA SILVA²
MIQUÉIAS LIMA FEITOSA³
RITSA RAILA ALBANO DE OLIVEIRA¹

1. Biomédico habilitado em Patologia Clínica.
2. Discente - Graduanda em Biomedicina na UNINASSAU.
3. Docente - Professor fisioterapeuta da Universidade Potiguar.

Palavras-chave
HIV; Crispr Cas9; Edição Genética.

INTRODUÇÃO

O HIV é o agente etiológico da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). Este vírus ataca diretamente o sistema imunológico do indivíduo, infectando principalmente os linfócitos T CD4+, sendo capaz de modificar o DNA dessas células e utilizá-las para replicá-lo, tornando o indivíduo cada vez mais suscetível a doenças. O período da década de 2000 foi marcado pelo avanço das alternativas para tratamento da infecção, visto que os métodos tomaram início no final da década de 1980 (FERNANDES & BRUNS, 2021).

De acordo com o Ministério da Saúde, desde o início da epidemia, em 1980, até junho de 2021, foram identificados 1.045.355 casos de AIDS no Brasil; desde então, 360.323 foram a óbitos, tendo o HIV/AIDS como causa básica. Além disso, a partir de 2000, a faixa etária entre 20 e 24 anos apresenta a maior quantidade de casos de gestantes infectadas pelo HIV (27,5%), notificadas no Sinan entre 2000 e junho de 2021. O HIV passou a ser conhecido por seu poder de infectar humanos a partir do ano de 1981, sendo Robert Charles Gallo e Luc Montagnier os dois pesquisadores que se destacaram na descoberta. Desde então, o aumento dos casos se configura como um problema de saúde pública (BRASIL, 2021).

Mediante o avanço tecnológico na ciência, uma das técnicas que permeia o tratamento da AIDS é o CRISPR (*Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*) (em tradução para o português Repetições Palindrômicas Curtas Agrupadas e Regularmente Interespçadas), cujo objetivo é cortar, substituir, reparar ou inserir o sequenciamento de DNA ou RNA com precisão (CAETANO *et al.*, 2018).

Foi descoberta na década de 1980 por duas pesquisadoras, Emmanuelle Charpentier e Jennifer Doudna, que trabalhavam em uma pesquisa

sobre bactérias e seu ataque a infecções virais. Durante os estudos, foi relatado o CRISPR nas bactérias, utilizando-o para identificar o DNA viral e destruí-lo. Em conjunto, houve a descoberta da proteína Cas9, a qual tem a mesma capacidade de fragmentar e provocar deterioração do DNA no vírus; com o estudo dessa proteína, puderam ver que seria possível usá-la para edição de genomas, entretanto, apenas em 2013 foi usada ativamente em humanos (BARBOZA *et al.*, 2020).

O uso da técnica CRISPR Cas9 no tratamento do HIV tornou-se uma alternativa revolucionária, pois, além de ser de baixo custo, é a que mais se aproxima de uma barreira contra a infecção do vírus, de modo a impossibilitar a ligação do vírus com a célula a partir da edição genética. O presente estudo tem a finalidade de abordar o uso da terapia gênica CRISPR Cas9 e sua manipulação no tratamento do HIV, visando sintetizar informações no que se refere ao tema à sociedade (ANJOS *et al.*, 2020).

MÉTODO

Trata-se de uma revisão bibliográfica realizada no período de quatro meses, por meio de pesquisas nas bases de dados: PubMed, LILACS e SciELO. Foram utilizados os descritores: Terapia Gênica, Transcriptase Reversa, HIV e CRISPR Cas9. Desta busca, foram encontrados 29 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

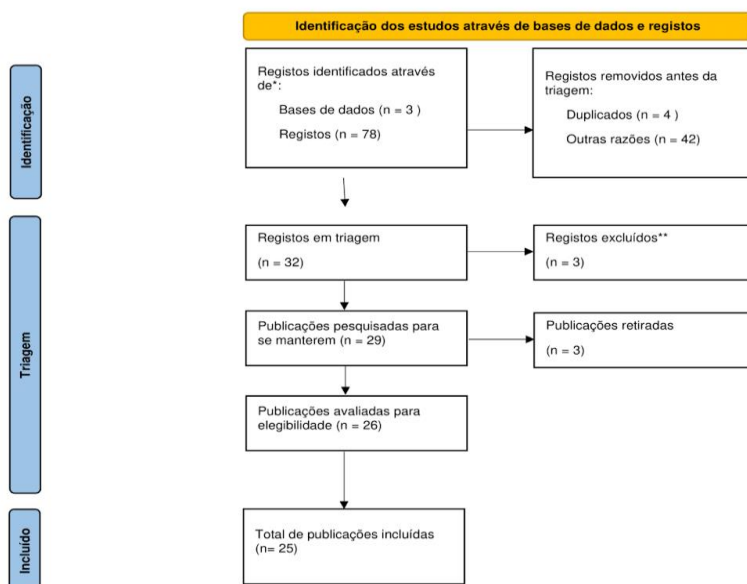
Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português, inglês e espanhol, publicados no período de 2006 a 2024 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção, restaram 25 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa

para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Figura 9.1 Fluxograma de seleção de artigos para a revisão



Dentre os estudos disponíveis na literatura, os artigos que foram selecionados para embasar a pesquisa do presente trabalho estão todos relacionados à terapia CRISPR Cas9 e sua aplicação no HIV, bem como atuação do vírus, fases da doença, formas de infecção e eficácia das técnicas alternativas.

O HIV foi relatado pela primeira vez na década de 1980, quando o agente etiológico da AIDS começou a ser investigado, sendo declarada epidemia mundial. É uma doença que acomete o indivíduo causando danos progressivos no sistema imune, especificamente nos linfócitos T CD4+, macrófagos e células dendríticas, fazendo com que haja uma redução dessas células, com isso, o organismo se torna vulnerável e suscetível a inúmeras infecções, pois acaba

comprometendo o sistema imunológico (RODRIGUES *et al.*, 2020).

A terapia gênica ou genética, como é abordada na literatura, surgiu com o intuito de realizar alterações e correções acentuadamente no DNA. Baseia-se em cortar duas cadeias da dupla hélice de DNA com precisão e encaminhá-lo à região para a edição. Pode gerar dois tipos de via de reparo, a não homóloga, que consiste em unir as extremidades geradas e introduzir mutações adicionais ou ocasionar deleções na área de junção, e a homóloga, que consiste em utilizar o molde a região que corresponde ao cromossomo homólogo ou uma molécula de DNA externa para realizar a união correta das extremidades. Com o avanço da ciência e da tecnologia, esse âmbito cresceu, trazendo novas alternativas para tratamentos de doenças que no

passado eram consideradas incuráveis e agora apresentam chance de cura. Uma dessas terapias é a CRISPR Cas9, com uma alta eficácia para correção de material genético (AZEVEDO *et al.*, 2023; GIONO, 2017).

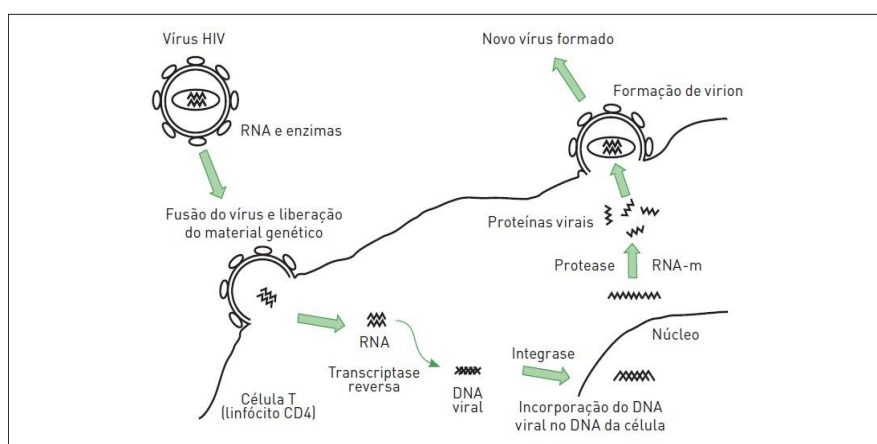
O HIV é um retrovírus pertencente à família Retroviridae, com genoma de duas fitas simples de RNA, que, para se multiplicar, necessita de uma enzima chamada transcriptase reversa que será responsável pela transcrição do seu RNA em DNA proviral (AVELAR & ALEXANDRINO, 2021).

A contaminação com o vírus do HIV precisa acontecer de maneira em que haja exposição aos fluídos biológicos que estão contaminados, como sangue ou espermatozoides, podendo ser transmitido através de relações sexuais ou compartilhamento de objetos individuais que tenham tido contato direto com o fluido contaminado. Logo após a descoberta do sequenciamento genético por completo em 2004, os alvos das pesquisas científicas passaram a visar o estudo e a manipulação de genes. Um dos alvos foi o estudo da transcriptase reversa, que busca compreender

como uma cadeia de RNAm (RNA mensageiro) se converte em uma fita dupla de DNA (LADEIRA, 2011).

A reação em cadeia se inicia quando a gp120 (glicoproteína 120) viral se liga ao CD4 da célula-alvo. Em seguida, a alça v3 da gp120 se expõe e se torna suscetível para ligação com os receptores de citocina, chamados coreceptores, em especial com o CCR5 e CXCR4, permitindo que a gp41 faça a unificação da membrana celular e viral. O nucleocapsídeo viral se insere no citoplasma celular, fazendo a liberação do RNAv (RNA viral), que, através da transcriptase reversa, sintetiza o DNAv (DNA viral) a partir do DNA. Logo que é sintetizado, o DNA viral se une ao cromossomo celular por meio da enzima integrase, desse modo, a célula ativa a laboração da transcrição do gene, multiplicando o DNAv transcrevendo-o e gerando novas partículas virais. Com a ativação da célula, o processo de transcrição de DNA para RNAm é traduzido em proteínas virais (GROTTO & PARDINI, 2006).

Figura 9.2 Síntese do processo de transcriptase reversa e replicação viral do HIV



Fonte: CUNICO *et al.*, 2008.

A literatura retrata três fases da infecção pelo HIV; a fase aguda é o primeiro estágio de contato com o vírus e acarreta um quadro que

varia desde sintomas gripais, febre, mialgia, cefaleia, faringite até mononucleose símile, com tempo estimados de duas a três semanas. A fase assintomática vem em seguida com o indivíduo

já infectado com o vírus, entretanto, sem apresentar sintoma ou manifestação clínica causada pela infecção; isso se dá devido à resposta imunológica que está conseguindo neutralizar o agente infeccioso. A fase sintomática, que é a fase final, na qual já pode ser confirmado o paciente como portador da AIDS, subdivide-se em precoce e tardia; a precoce começa a apresentar as manifestações da doença relacionada à imunodeficiência inicial enquanto a tardia se refere às infecções e neoplasias que não acometem comumente indivíduos imunocompetentes, ocorrendo diminuição da resposta imunológica e intensa replicação viral. Sem intervenções adequadas, o indivíduo pode progredir na doença da fase aguda até a sintomática em aproximadamente 10 anos, todavia, é necessário ressaltar que cada organismo é único e seu tempo de manifestação pode variar (DIAS *et al.*, 2020).

Ao entrar em contato com o organismo do hospedeiro, normalmente por via sexual, o vírus replica-se localmente na mucosa vaginal ou retal e posteriormente as células infectadas migram para os nódulos linfáticos onde estão localizados os linfócitos T CD4⁺ de memória; esse fator permite uma replicação do vírus e sua disseminação para outros tecidos linfáticos de suma importância, sendo o trato gastrointestinal um deles. Desse modo, há uma perda considerável e massiva dos linfócitos T CD4⁺ de memória. Os mesmos são a principal fonte de produção da resposta imune adaptativa, os IFN-gama, responsáveis por uma das mais importantes citocinas antiviral. A alta viremia em conjunto com a redução dos linfócitos permite que a quantidade de vírus chegue a 100 milhões de cópias/mL de plasma. Posteriormente, quando o vírus já conseguiu se instalar nos reservatórios virais, o sistema imune não consegue eliminá-lo e somente a interrupção da replicação é possível, isso que o torna tão incapaz de ser er-

radicado, sua alta capacidade de permanecer latente e de resistir às respostas imunológicas. Após a contaminação do HIV, o organismo se encontra em uma fase de “*eclipse phase*”, na qual é indetectável a presença do RNA viral no plasma do indivíduo. Após meados de 10 dias, a situação se transforma, o hospedeiro adentra a fase de capacidade de transmissão da doença e o mesmo já pode ser diagnosticado através de exames laboratoriais de sangue (LORETO & AZEVEDO-PEREIRA, 2012).

Portanto, pode-se ocorrer a evolução do HIV para AIDS, uma infecção sexualmente transmissível (IST) e que ainda não possui cura. Assim, os pacientes acometidos por esse vírus dependem da terapia antirretroviral para conter a carga viral e recuperar as células do sistema imunológico afetadas, o que exige um tratamento contínuo para melhorar a qualidade de vida dos portadores. Entretanto, ao longo dos tratamentos, o vírus consegue adquirir resistência aos fármacos, fazendo-se necessária a troca dos mesmos (LOPES, 2022).

Tratamentos alternativos estão sendo desenvolvidos. Recentemente, o que está expandindo e trazendo resultados positivos é a técnica CRISPR, que significa *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats* (Repetições Palindrômicas Curtas Agrupadas e Inter-espaçadas), que é uma nova tecnologia para edição gênica que está causando avanços biomédicos. Foi descoberta e relatada pela primeira vez na década de 1980, através de um estudo sobre as bactérias *Escherichia coli*, uma sequência palindrômica de 29 pares de bases com repetições diretas intercaladas de 32 nucleotídeos, entretanto, na época, não se tinha conhecimento sobre sua funcionalidade; com isso, foi apenas relatada em estudo e permaneceu irrelevante até meados dos anos 2000 (ETO & MENDES, 2017; NOGUEIRA, 2021).

Com o passar dos anos, a tecnologia e a ciência foram ganhando espaço. Nos anos 2000, o estudo sobre essas sequências é retomado. A CRISPR, uma técnica de manipulação genética, pode ser utilizada em todo e qualquer organismo que tenha material genético, desse modo, quase todos os organismos vivos. A técnica consiste em cortar parte do material genético infectado, unindo-o a uma fita geneticamente modificada, transcrevendo-a para o RNA mensageiro, possibilitando-a a reconhecer o vírus, enviar resposta a todo o organismo, deixá-lo inativo e, por fim, eliminá-lo sem causar danos ao organismo. Em tese, o vírus modificado insere seu material genético na célula. Esse organismo pega parte do material viral e o unifica a uma sequência palindrômica, a CRISPR, permitindo que haja uma memória celular e um alerta. Quando há essa unificação, é formado o CRISPR RNA, que vai buscar um material genético viral, atraindo o mesmo, unificando-o a si. Quando isso acontece, é chamado e ativa moléculas que irão cortar partes do material genético viral, fazendo com que o mesmo perca sua integridade, tornando-o ineficaz e incapaz de causar danos ao organismo (LOPES, 2022).

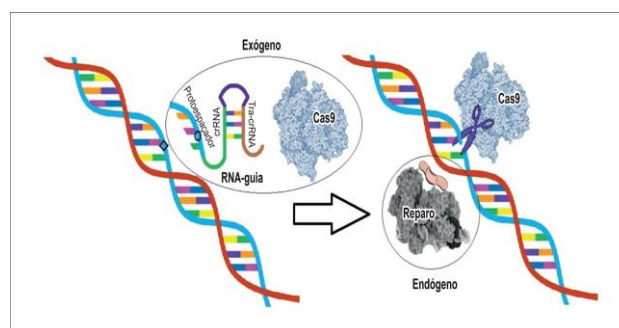
No mesmo período de investigação científica com a CRISPR, o Cas9 começou a ser estudado. As proteínas Cas são endonucleases que utilizam de um RNA guia (RNAg) único para formar pares de bases complementares com o DNA e realizar sua clivagem em locais específicos. Dentre as proteínas utilizadas, a Cas9 se destaca por sua simplicidade em manipulação e alta eficácia. Dois componentes de Cas9 se tornam altamente específicos e eficazes quando aplicados à manipulação de genes (LIU *et al.*, 2017).

Logo que associada à CRISPR, são guiadas até o sequenciamento específico com finalidade de fragmentar o DNA exógeno, agindo como

uma espécie de tesoura. Em 2012, as pesquisadoras Jennifer A. Doudna e Emmanuelle Charpentier revelaram o manual de manipulação da técnica CRISPR Cas9, fazendo-as ganhar o prêmio Nobel de Química em 2020. A técnica pode ser utilizada em qualquer organismo que tenha material genético, abrindo um grande espaço na edição genética nos seres humanos (BATISTA & NUNES, 2019; ETO & MENDES, 2017).

Na **Figura 9.3** é possível verificar a atuação da terapia gênica CRISPR Cas9 em sua técnica de reconhecer o alvo. É criado um RNAg (RNA guia) para reconhecer a sequência genômica e inserir modificações. Quando o pareamento das bases nitrogenadas é realizado, as modificações são acionadas e entra em cena a proteína Cas9, causando quebra na fita de DNA. Ao ser quebrada, é ativado o sistema de reparação e a fita de RNA é unificada a cadeia, que aceita as modificações que estão no sítio do RNAg. Desse modo, é possível realizar correções de mutação que eram originadas do DNA, além de produzir proteínas funcionais. É dessa maneira que é manipulada a CRISPR Cas9 em doenças genéticas e as que afetam o gene, como o HIV (GIONO, 2017).

Figura 9.3 Representação da atuação da CRISPR Cas9



Fonte: AREND *et al.*, 2017.

A terapia gênica CRISPR Cas9 é uma das alternativas mais eficazes para o tratamento do HIV, já que outras técnicas, como a TALEN, já foram testadas sem sucesso como tratamento,

pois houve dificuldade e anelamento incorreto dos nucleotídeos. A facilidade e a eficiência da técnica CRISPR Cas9 veio para revolucionar no tratamento dessa doença, fazendo com que as células infectadas pelo HIV, sejam resistentes ao vírus, degradando seu material genético impedindo que ocorra danos no organismo. Testes em animais foram realizados com sucesso em 2016. O gene do vírus HIV em ratos foi tratado com a terapia e foi retirado 50% do vírus do organismo (BATISTA & NUNES, 2019).

Um dos maiores impasses para a eliminação total do vírus do HIV é seu reservatório viral de células infectadas em estado latente. Após o surgimento da CRISPR Cas9, a terapia começou a ser estudada de forma específica para o combate ao vírus. Um dos métodos de tratamento é o *Long Terminal Repeat* (LTR) e genes estruturais, que são regiões bem conservadas; a introdução de mutações nessas regiões compromete a replicação viral. A CRISPR Cas9 é capaz de promover a inativação e até mesmo a excisão do genoma proviral. Esse sistema tem a vantagem de ser redirecionado a mais de um alvo dentro do genoma proviral, diminuindo, em tese, o risco de escape viral (PEREIRA, 2018).

Entretanto, o sistema CRISPR Cas9 provoca várias inquietações quanto ao quesito ético, levando em consideração os riscos das alterações genéticas proporcionadas pela técnica. Mutações imprevistas são temidas, podendo repercutir nas gerações futuras. Além disso, a técnica possibilita a modificação de diversas características genéticas, promovendo o poder de escolha sobre o fenótipo desejado para o feto, o que pode acarretar um futuro opressivo a uma parcela de indivíduos sem condições de evoluir sua genética igualmente, abrindo ainda mais portas para a desigualdade. Assim, as delimitações do uso das modificações genéticas são cruciais. As principais preocupações referentes a

terapia gênica enquadram-se nos seguintes tópicos: riscos para os indivíduos; afetação à sacralidade do genoma; risco de uma eugenia; terapia gênica em células somáticas; intervenções de “melhora”; e edição genética (HUPFFER & BERWIG, 2020).

CONCLUSÃO

O presente estudo possibilitou o desenvolvimento a respeito dessa temática, comprovando quão promissora tem se tornado a CRISPR Cas9 no uso da edição genômica aplicada a um futuro combate ao HIV. A técnica proporciona a utilização da sua tecnologia para evitar a multiplicação do vírus nas células do hospedeiro e tem apresentado eficácia em seus resultados. Entretanto, para a obtenção do sucesso em sua aplicação, é necessário superar as limitações aos avanços dessa tecnologia.

Mesmo após três décadas da descoberta do vírus do HIV, ainda não há um mecanismo que seja capaz de erradicá-lo por completo do organismo. Casos novos são relatados quase todos os dias, afetando negativamente a saúde pública. Compreender a infecção por HIV já nas primeiras semanas com indícios da fase inicial, é essencial para que seja possível o controle do vírus, impedindo que o mesmo eleve para as outras fases, prejudicando ainda mais seu hospedeiro. Entender a fase inicial do vírus pode ser revolucionário, visto que um dos maiores impasses é o vírus no indivíduo e sua contínua replicação viral.

Ademais, alguns dos limites da técnica possuem origem ética por se tratar de algo revolucionário com capacidade de alterar o código do DNA, já que ainda não se sabe o que pode acontecer ao organismo humano após uma mudança tão significativa. Todavia, é necessário solucionar o impasse ético, visando o desenvolvimento científico. Assim, é recomendável uma forma

de controle legal a partir da elaboração de um consenso referente aos limites éticos, controlando a utilização da técnica nos laboratórios de pesquisa para evitar futuras problemáticas, evoluindo e acelerando os estudos. O espaço que a CRISPR Cas9 ocupa é cada vez maior, com possibilidade de combinações de RNAm para

alcance maior de ataque a regiões afetadas, reduzindo também a quantidade de *off-target*, como citado na literatura, isto é, desvio do alvo.

Portanto, essa tecnologia tem capacidade de revolucionar a ciência, trazendo inúmeros benefícios para a medicina, uma vez que a CRISPR Cas9 possui potencial para tratar não somente o HIV, mas uma gama de outras doenças e neoplasias.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANJOS, I.W.T. *et al.* CRISPR-CAS9 fighting human immunodeficiency virus HIV-1 subtype in CD4+ T lymphocytes: a literature review. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 3, 2020. doi: 10.34119/bjhrv3n5-114.
- AREND, M.C. *et al.* O Sistema CRISPR/Cas9 e a possibilidade de edição genômica para a cardiologia. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 108, p. 81, 2017. doi: 10.5935/abc.20160200.
- AVELAR, I.D.S. & ALEXANDRINO, A.V. Edição genômica pela técnica CRISPR-CAS9 em células infectadas pelo vírus HIV: uma revisão bibliográfica narrativa. *Ciências Biológicas e da Saúde*, v. 27, 2021. doi: 10.5212/Publ.Biologicas.v.27.i2.0002.
- AZEVEDO, K.J.P.L.R. *et al.* Avanços na terapia genética para doenças genéticas raras. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, v. 9, p. 1484, 2023. doi: 10.51891/rease.v9i8.10989.
- BATISTA, F.C.C. & NUNES, C.P. Crispr cas9: atuais aplicações no tratamento do HIV. *Revista de Medicina de Família e Saúde Mental*, v. 1, 2019.
- BARBOZA, C.M.S. *et al.* A técnica de CRISPR-Cas9 na terapia gênica: uma revisão da literatura. *Revista Transformar*, v. 14, p. 562, 2020.
- BRASIL. Ministério da Saúde. HIV/AIDS 2021. Boletim epidemiológico, Secretaria de Vigilância em Saúde, 2021.
- CAETANO, G.C.G. *et al.* Técnica CRISPR-CAS9 e sua utilização na área laboratorial. *Brazilian Journal of Surgery & Clinical Research*, v. 25, 2018.
- CUNICO, W. *et al.* HIV-recentes avanços na pesquisa de fármacos. *Química Nova*, v. 31, p. 2111, 2008. doi: 10.1590/S0100-40422008000800035.
- DIAS, J. *et al.* Principais sintomas e alterações imunológicas decorrentes da infecção pelo vírus HIV: uma revisão bibliográfica. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, v. 40, e2715, 2020. doi: 10.25248/reas.e2715.2020.
- EULÁLIO, K.D. & LUZ, R.P. Resistência transmitida aos antirretrovirais em pacientes infectados pelo HIV-1 atendidos em um centro de referência. *Jornal de Ciências da Saúde do Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí*, v. 1, p. 51, 2018. doi: 10.26694/2595-0290.20181251-626867
- ETO, D.S.R. & MENDES, G.C. O uso do sistema CRISPR-CAS9 para edição dos receptores CXCR4 e CCR5 na terapia do HIV. [S.l.: s.n.], 2022.
- FERNANDES, I. & BRUNS, M.A.T. Revisão sistematizada da literatura científica nacional acerca da história do HIV/AIDS. *Revista Brasileira de Sexualidade Humana*, v. 32, 2021. doi: 10.35919/rbsh.v32i1.916.
- GIONO, L.E. CRISPR/Cas9 y la terapia génica. *Medicina*, v. 77, p. 405, 2017.
- GROTTO, R.M.T. & PARDINI, M.I.M.C. Biologia molecular do HIV-1 e genética da resistência humana à AIDS. *Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR*, v. 13, p. 162, 2006.
- HUANG, Z. *et al.* Current application of CRISPR/Cas9 gene-editing technique to eradication of HIV/AIDS. *Gene Therapy*, v. 24, p. 377, 2017. doi: 10.1038/gt.2017.35.
- HUPFFER, H.M. & BERWIG, J.A. A tecnologia CRISPR-CAS9: da sua compreensão aos desafios éticos, jurídicos e de governança. *Pensar-Revista de Ciências Jurídicas*, v. 25, 2020. doi: 10.5020/2317-2150.2020.9722.
- LIU, C. *et al.* Delivery strategies of the CRISPR-Cas9 gene-editing system for therapeutic applications. *Journal of Controlled Release*, v. 266, p. 17, 2017. doi: 10.1016/j.jconrel.2017.09.012.
- LOPES, L.G. Uso da ferramenta gênica crispr/cas9 na terapia contra hiv/aids: uma revisão sistemática [trabalho de conclusão de curso]. Salvador: Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, 2022.
- LORETO, S. & AZEVEDO-PEREIRA, J.M. A infecção por HIV: importância das fases iniciais e do diagnóstico precoce. *Acta Farmacêutica Portuguesa*, v. 1, p. 5, 2012.
- MORAIS, P.B. *et al.* Terapia gênica: nova perspectiva no avanço à cura da infecção pelo HIV. *Brazilian Journal of Development*, v. 7, p. 60983, 2021. doi: 10.34117/bjdv7n6-462.
- NOGUEIRA, R.F.S. CRISPR-Cas9 against HIV infection [trabalho de conclusão de curso]. Porto: Universidade do Porto, 2021.
- OLIVEIRA, P.D. O vírus HIV e o desenvolvimento da síndrome de imunodeficiência adquirida. *Conselho Editorial*, p. 25. 2023.
- PEREIRA, G.F.P.M. Uso do sistema CRISPR-CAS9 como terapia no combate ao HIV: uma revisão crítica [trabalho de conclusão de curso]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2018.
- RODRIGUES, G.M. *et al.* HIV/AIDS: tratamento e prevenção. *Revista Liberum Accessum*, v. 1, p. 13, 2020.