

# CÉLULAS TRONCO NA CURA PERMANENTE AO VÍRUS HIV: UMA REVISÃO

*Data de submissão: 08/09/2023*

*Data de aceite: 01/11/2023*

**Celine Iared Balabuch**

**RESUMO:** A epidemia do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), iniciada em 1981, continua sendo uma das principais fontes de morbidade e mortalidade em todo o mundo. Existem esforços atuais para atualizar estratégias terapêuticas para tratamentos ou elucidar a cura permanente. Assim, o presente trabalho objetiva-se em disponibilizar uma revisão sistemática sobre a utilização de células tronco na cura permanente do vírus HIV e potenciais dificuldades na sua aplicação em massa. Há como objetivos específicos, a pretensão de levantamento e análise das terapias atuais aplicadas ao vírus HIV, com dados obtidos por meio de canais oficiais governamentais e demais artigos; bem como seu mecanismo de infecção e sua prevalência no Brasil e no mundo. Propõem-se uma análise de dados qualitativa de revisão literária com base de levantamento online em plataformas digitais, sendo sintetizados artigos de revisão e aplicados, entre os anos de 2010 e 2022, nacionais e internacionais (inglês). As células tronco apresentam alta capacidade regenerativa e de reposição celular, assim

com a homozigose do gene responsável pela proteína de membrana dos linfócitos TCD4+, a CCR5 transplantes destas células como cura permanente a infecção são possibilidades viáveis e flexíveis. Assim, este trabalho evidencia a terapia imunogenética como uma parte essencial à evolução médica científica no progresso recente relacionados a infecção pelo HIV.

**PALAVRAS-CHAVE:** Células totipotentes; HIV/AIDS; imunoterapia; terapia gênica.

**ABSTRACT:** The Human Immunodeficiency Virus (HIV) epidemic, which began in 1981, continues to be one of the main sources of morbidity and mortality worldwide. Currently, there are many efforts to update therapeutic strategies for treatments or to elucidate a permanent cure. Thus, the present work aims to provide a systematic review on the use of stem cells in the permanent cure of the HIV virus and potential difficulties in its mass application. There are, as specific objectives, the intention of surveying and analysing current therapies applied to the HIV virus, with data obtained through official government channels and other articles, as well as its mechanism of infection and its prevalence in Brazil and worldwide. A qualitative analysis of literary review data

based on online surveys on digital platforms is proposed, review articles being synthesized and applied, between the years 2010 and 2022, national and international (English). Stem cells have a high regenerative capacity and cell replacement, as well as the homozygosity of the gene responsible for the membrane protein of TCD4+ lymphocytes, CCR5 and transplantation of these cells as a permanent cure for the infection are viable and flexible possibilities. Furthermore, this work highlights immunogenetic therapy as an essential part of scientific medical evolution in recent progress related to HIV infection.

**KEYWORDS:** Totipotent cells, HIV/AIDS, immunotherapy, gene therapy.

## 1 | INTRODUÇÃO

O HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana - do inglês “*Human Immunodeficiency Virus*”) permeia entre todas as idades, expondo seus portadores a preconceitos e desigualdades que tendem a afetar seu cotidiano de forma extremamente negativa (MIZIARA, ANDRADE 2016), levando seus portadores a profunda necessidade do suporte de profissionais de saúde, de modo a auxiliar no controle da doença e no enfrentamento de barreiras sociais (SANTOS *et al.*, 2021).

A infecção por esse vírus pode evoluir para a síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA – AIDS, em inglês). O HIV infecta os leucócitos, células responsáveis pelo sistema imunológico em humanos, estes quando se apresentam de forma reduzida, devido a elevada carga viral, deixando os infectados com a saúde muito debilitada. Entretanto, ser infectado pelo HIV, não significa desenvolver AIDS. O vírus da imunodeficiência humana é classificado como um retrovírus, o qual possui um período de incubação prolongado antes do surgimento dos sintomas da doença (DE ARAÚJO STEFANI *et al.*, 1998).

Segundo dados do Ministério da Saúde, até 2020 haviam em torno de 920 mil brasileiros convivendo com o HIV no país. Estima-se que 89% destes foram diagnosticados, mas 77% encontram-se em tratamento, sendo 94% classificados como não transmissores via sexual, devido a carga viral indetectável (BRASIL, 2020).

Refere-se então, dados globais da doença disponibilizados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) onde é estimado que 38,4 milhões [33,9 – 43,8 milhões] de pessoas no mundo convivam com a infecção por HIV, dentre os quais 28,7 milhões receberam terapias antirretrovirais (TARV) em 2021, o que aponta à uma cobertura de 75% [66% - 85%] da população infectada total (OMS, 2022).

De acordo com o Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS (UNAIDS), em 2021, aproximadamente 36,3 milhões [27,2 milhões – 47,8 milhões] de pessoas morreram de doenças relacionadas à síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) desde o início da epidemia na década de 80. A terapia antirretroviral (TARV) reduziu significativamente a mortalidade, a morbidade e a incidência do vírus da imunodeficiência humana (HIV) (OMS, 2022).

A expectativa de vida de pacientes em tratamento com terapia antirretroviral está

entre os 72 e 75 anos, no entanto possuem de 25% a 40% de chance de desenvolverem câncer ao longo da vida. Atualmente, em países economicamente desenvolvidos, o câncer é a principal causa de mortalidade de soropositivos (NOY, 2019).

Apesar da evidente melhora na qualidade de vida dos pacientes acompanhados com tratamento antirretroviral, uma cura permanente à infecção ainda não é uma opção viabilizada, de acordo com necessidades econômicas e decorrências à saúde pela agressividade do tratamento (ZHEN; CARRILO; KITCHEN, 2017).

Uma nova proposta, seria a modificação genética de células tronco transplantadas em pacientes soropositivos. Como demonstrado por Hutter et al, em 2009, com resultados iniciais progressivos a respeito de um paciente portador de HIV-1 diagnosticado com linfoma mieloide agudo, transplantado com células tronco hematopoiéticas resistentes à infecção. (HUTTER *et al.*, 2009)

Com o objetivo de sistematizar os estudos atuais, a fim de discutir os desafios e os recentes avanços imunogenéticos para o desenvolvimento de uma intervenção mais resolutiva para portadores do vírus HIV, este trabalho visa, revisar novas abordagens práticas sobre o uso de células tronco resistentes à infecção na cura do HIV. Espera-se auxiliar os portadores com uma revisão a um novo tratamento de transplantes de células tronco numa possível cura a doença, permitindo assim uma melhor qualidade de vida desses brasileiros, independente da infecção viral.

## 2 | METODOLOGIA

A proposta de análise dos dados é pelo método qualitativo de revisão integrativa de leitura, utilizada para sintetizar as pesquisas disponíveis sobre determinada temática com o objetivo de direcionar a prática pautando-se em conhecimento científico (SOARES *et al.*, 2010).

Para a elaboração da pesquisa foram utilizados artigos científicos de revisão e aplicados, publicados em revistas indexadas entre os anos de 2010 e 2022. Tendo por escolha das referências estudadas publicações nacionais e internacionais (inglês) que oferecerão mérito ao desenvolvimento do conteúdo. As plataformas de uso para o trabalho serão as bases de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO), Google Acadêmico, PubMed da National Library of Medicina (NLM) e Biblioteca Digital Unicesumar.

Foram associadas aos descritores devidamente selecionados pelo Descritores em Ciência e Saúde (DeCS) da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), em português: HIV/AIDS; terapia gênica; células totipotente; imunoterapia; e quando associados em inglês serão pesquisados por: HIV/AIDS; “*gene therapy*”; “*totipotent cells*”; “*immunotherapy*”.

Para os critérios de análise de corte os artigos selecionados deverão estar nos padrões de datas do século XXI, temáticas que abordem os descritores mencionados, sendo estes combinados ao operador booleano AND para a coleta de dados.

### 3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

A primeira busca de artigos nas plataformas de pesquisa resultou em 1388 artigos. Após a leitura e análise dos títulos e resumos foram selecionados 177 artigos, os demais foram eliminados por serem inconsistentes com o tópico de pesquisa. Posteriormente, com a leitura dos textos completos dos artigos selecionados, 12 artigos foram incluídos nesta revisão. 23 artigos foram excluídos, pois não se enquadraram no critério para o plano de estudo. O fluxograma de seleção de publicações é mostrado na figura 1.

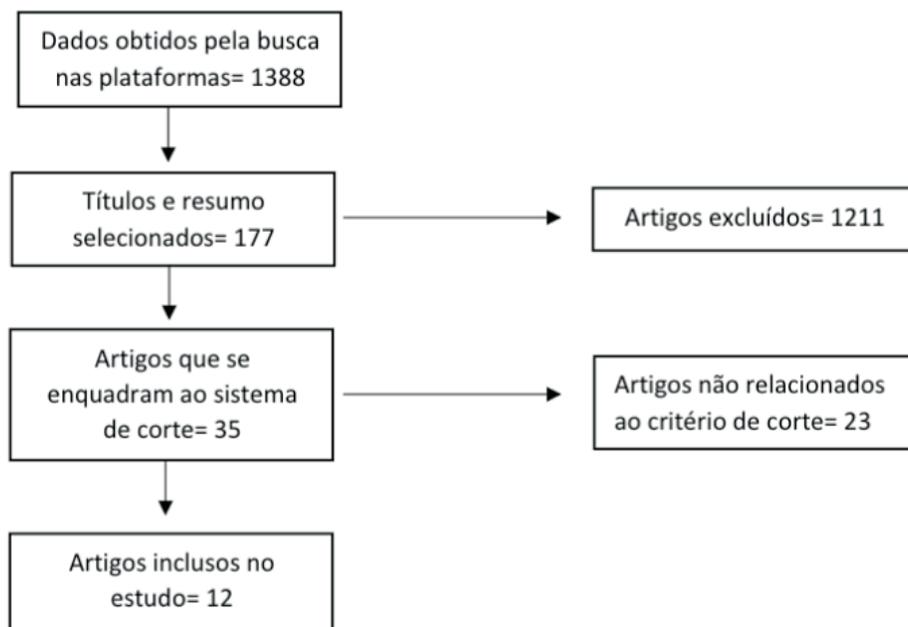


Figura 1: Fluxograma da seleção de artigos.

Fonte: Adaptado de Chi et al. (2020)

#### 3.1 MECANISMOS DE INFECÇÃO DO HIV

As principais células a serem alvos dos ataques do vírus HIV, são os linfócitos T CD4+, células de defesa responsáveis pela memorização, reconhecimento e destruição de microrganismos estranhos, notoriamente, ocasionando a redução deste grupamento de linfócitos. Assim, com a ação do vírus há uma mutação na capacidade de defesa afetado diretamente pelo desequilíbrio imunológico crônico e progressivo do corpo humano (NUNES JÚNIOR; CIOSAK, 2017).

Pertencente à família *Retroviridae* (retrovírus), o vírus HIV é classificado em HIV-1 e HIV-2, onde possuem 50% de similaridades entre seus genomas. No entanto, apesar de apresentarem genes e proteínas similares, há algumas diferenças na composição de aminoácidos e peso molecular. A diferenciação se deve a análise filogenética das sequências

nucleotídicas dos tipos 1 e 2, onde ambos são considerados distantes filogeneticamente, e o HIV-1 apresenta dominância entre casos no Brasil e no mundo (BRASIL, 2018; KHALID *et al.*, 2021).

Considera-se de fato, complexa, a atual epidemia de HIV no Brasil, pois os estados do país apresentam variação na prevalência de grupos e subtipos, de modo que já foram registrados casos de formas recombinantes e infecção dupla (BRASIL, 2018).

Como retrovírus, o HIV, apresenta RNA com seu material genético e a enzima de transcriptase reversa, fatores que permitem ao vírus copiar seu RNA ao DNA da célula penetrada, está que passará a replicar o DNA viral elevando os níveis de infecção afetando todo o corpo humano. É por este mecanismo, que o sistema de defesa é comprometido refletindo na vulnerabilidade a infecções oportunistas e cânceres (KHALID *et al.*, 2021; NUNES JÚNIOR; CIOSAK, 2017).

## 3.2 TERAPIAS

Dentre estratégias aplicadas na tentativa de contenção da epidemia de HIV, o Brasil faz uso de abordagens simultâneas em diferentes níveis sociais. Inicialmente, há as intervenções biomédicas, subdivididas em clássicas e uso de antirretrovirais (ARV) (BRASIL, 2022).

As intervenções biomédicas clássicas visam a propagação e utilização em massa de métodos de barreira, sendo estes preservativos (masculina e feminina) e gel lubrificante, distribuídos de forma gratuita em Unidades Básicas de Saúde (UBS) (BRASIL 2022).

Os ARVs são os fármacos utilizados no cuidado ao HIV, como tratamento tem objetivo de reduzir os níveis da infecção, inibindo a replicação viral e auxiliar na proteção contra outras patologias oportunistas (NUNES JÚNIOR; CIOSAK, 2017); desde 1996, estão disponíveis gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS), presentes como 22 medicamentos em 38 apresentações farmacêuticas variáveis (BRASIL, 2022). O protocolo medicamentoso ideal da TARV é o esquema de combinação de três ou mais ARVs, onde serão prescritos medicamentos de pelo menos 2 das 5 classes diferentes (NUNES JÚNIOR; CIOSAK, 2017).

## 3.3 CÉLULAS TRONCO E O HIV

O uso de células tronco hematopoiéticas tem sido ideal na transferência gênica, pela renovação e longevidade, para que haja a criação de vetores e células-tronco pluripotentes induzidas (iPS) que formam um outro fenótipo. Para que não ocorra reinfecção, deve ocorrer a transferência de um vetor contendo RNA dando resistência a reinfecção (GONÇALVES; PAIVA, 2017).

Uma nova proposta, seria a modificação genética de células tronco transplantadas em pacientes soropositivos. Como demonstrado por Hutter *et al.*, em 2009, com resultados iniciais progressivos a respeito de um paciente portador de HIV-1 diagnosticado com

linfoma mieloide agudo, transplantado com células tronco hematopoiéticas resistentes à infecção (HUTTER *et al.*, 2009).

De modo que, com esses transplantes acaba-se oferecendo mais uma forma de abordagem a terapia antirretroviral, concedendo a esses pacientes uma chance de viverem livres dos medicamentos e dos efeitos colaterais causados pela TARV, como a incidência de outras comorbidades, oferecendo uma esperança de cura (HUTTER *et al.*, 2009).

A seguir apresenta-se os artigos selecionados pelos critérios de corte (Tabela 1), diferentes tipos de estudo apresentando relações entre transplantes de células tronco, edição e mutações gênicas relacionados.

Autores	Data do Estudo	Tipo de Estudo
Noy, 2019	Outubro de 2019	Revisão Sistemática
Zhen; Carrilo; Kitchen, 2017	Março de 2017	Revisão Sistemática
Hutter <i>et al.</i> , 2009	Fevereiro de 2009	Estudo de Caso
Xu <i>et al.</i> , 2017	Agosto de 2017	Investigação Experimental em laboratório
Khalid <i>et al.</i> , 2021	Agosto de 2021	Revisão Sistemática
Allers <i>et al.</i> , 2011	Março de 2011	Investigação Experimental em laboratório
Younan; Kowalski; Kiem, 2013	Novembro de 2013	Revisão Sistemática
Watters <i>et al.</i> , 2016	Julho de 2016	Investigação Experimental em laboratório
Duarte <i>et al.</i> , 2015	Mai de 2015	Estudo de Caso
Henrich <i>et al.</i> , 2014	Setembro de 2014	Estudo de Caso
Yukl <i>et al.</i> , 2013	Mai de 2013	Revisão Sistemática
Kuritzkes, 2016	Janeiro de 2016	Revisão Sistemática

Tabela 1: Súmula de artigos incluídos.

Fonte: Elaborada pelas autoras (2022).

Como demonstra Noy, 2019 atualmente os portadores infectados pelo HIV possuem uma alta expectativa de vida, entre 72 e 75 anos. Entretanto o câncer ainda assume uma das principais causas de mortalidade dessas pessoas; esses linfomas que acabam afetando os portadores possuem características únicas, que acabam dificultando os métodos de tratamento. Um dos linfomas mais encontrado em portadores é o linfoma de Burkitt, onde

são encontradas mutações no gene BCL6. Com o tratamento de células tronco, pacientes acometidos com os linfomas responderam de forma positiva ao tratamento.

A utilização dos receptores antigênicos quiméricos (CARs) apresentam resposta positiva no tratamento de câncer, podendo ser utilizadas no tratamento do HIV. A utilização desses receptores é uma alternativa de alto custo com resultados benéficos aos pacientes, considerando ainda a possibilidade de desenvolver imunidade celular generalizada vitalícia sem a utilização de terapias antirretrovirais, sendo assim sinônimo de cura para os portadores.

Hutter *et al.*, 2009 demonstra como a infecção por HIV-1 necessita de um receptor do tipo CCR5, que tem como intuito fornecer resistência contra a infecção. Com o transplante do doador homocigoto CCR5 ao paciente portador de leucemia mieloide aguda, ocorre uma alta resistência ao HIV-1. Enquanto a carga viral é indetectável, o portador não é submetido a terapia antirretroviral. Após aproximadamente 20 meses depois do transplante, ainda não apresentava viremia detectável, no entanto foi possível a detecção genômica do vírus podendo representar reservatórios virais e isso pode ter uma relação com variantes com tropismo pelo receptor X4.

O transplante de células tronco é um método que possui grande sucesso em pacientes portadores de HIV. Pessoas que possuem mutações no gene CCR5 possuem uma resistência ao HIV-1. Quando ocorre um transplante para uma pessoa portadora do HIV-1, a quantidade detectável foi quase mínima. Xu *et al.*, 2017 apresenta que após 12 semanas do transplante, foram realizadas coletas onde apontaram eficiência de 32% de cleavage, no RNA é observada uma diminuição do RNA HIV-1. O tratamento com CCR5 ablacionado fez com que o sistema imune fosse reconstituído e com uma maior resistência à infecção do HIV-1.

Ao relatar boa parte da trajetória do HIV e a luta da ciência em busca de uma cura, apresenta diversos estudos para tratamentos trabalhados ao longo do tempo. Assim, o transplante de células tronco tem seu destaque em nome do conhecido “Paciente de Berlim”, retratado como um caso de cura após transplante para tratamento de outra malignidade, no entanto um dos principais pontos para que ocorra a cura sendo propriamente dita seria a homocigose do gene CCR5, sendo nesse caso a mutação  $\Delta 32/\Delta 32$ , onde apresenta resistência a infecção ao vírus HIV. Desse modo, Khalid *et al.*, 2021 conclui a necessidade de novos experimentos para melhores determinações genéticas e destaca as possíveis dificuldades ao trabalhar com a específica necessidade de um paciente compatível e portador da homocigose para o transplante.

Allers *et al.*, 2011 apresenta resultados promissores com a reconstituição imune de células T CD4+ a nível sistêmico e da mucosa intestinal após transplante CCR5  $\Delta 32/\Delta 32$ . Por meio de quimerismo das células e genotipagem de alelos CCR5 houve a eliminação completa de células T hospedeiras do vírus. Pode-se concluir que o paciente representado no estudo foi curado da infecção por HIV, mesmo que as células recuperadas possam

apresentar certa suscetibilidade a infecção pelo HIV X4.

No artigo de Younan; Kowalski; Kiem, 2013 cita-se sobre os pacientes de Boston, estes que em 2010 passaram por transplantes alogênicos de homozigotos ao gene CCR5, ambos os pacientes registraram remissão da viremia demonstrando, assim como o paciente de Berlim, que há uma alta possibilidade de cura total com esse tratamento, no entanto essa “taxa” de cura seria diretamente dependente do quimerismo celular, sendo necessário quimerismo total entre as células transplantadas e o paciente. É debatido então, a importância dos ensaios clínicos e estudos com primatas, utilizando-se de transplantes autólogos para facilitar a reconstituição do sistema imunológico.

Watters *et al.*, 2016 expõe que em razão ao grande ataque do vírus HIV nas células, a sua eliminação se torna um grande problema. Assim, acredita-se que os controladores de elite (CE), têm a função de manter a resistência imune por longo prazo. Por serem um reservatório primário do vírus, as células TCD4+, são responsáveis pela rápida recuperação da carga viral quando ocorre o interrompimento da terapia antirretroviral. Entretanto, após ser realizado o transplante de CCR5  $\Delta$ 32 houve uma diminuição de células do tipo X4, ilustrando que não houve uma recuperação do vírus, mesmo essas espécies estando presentes no RNA, o que exemplifica a possibilidade das células homozigoto transplantadas do gene CCR5 afetarem também o gene CXCR4.

Devido a considerável escassez de doadores homozigotos CCR5  $\Delta$ 32/ $\Delta$ 32, Duarte *et al.*, 2015 consideraram a realização de transplantes de células de cordão umbilical, sendo parte das células transplantadas com características homozigóticas. O procedimento combinado a manutenção de terapia antirretroviral e controle semanal de estágio de infecção, tropismo viral e quimerismo celular apresentou resultados pertinentes quanto à eliminação total da infecção por HIV; vale destacar que devido a progressão do linfoma o paciente veio a óbito impossibilitando controle longínquo de possível rebote viral.

Ao apresentar dois pacientes portadores de HIV-1 que foram submetidos ao transplante de células tronco em viés de outras doenças hematológicas, Henrich *et al.*, 2014 demonstra possibilidades de remissão viral e sinaliza a necessidade de novos estudos quanto a determinação dos reservatórios virais a longo prazo, ambos os pacientes apresentaram rebote viral após um período de 2 semanas da quantificação viral negativa e com o retorno ao uso de antirretrovirais eliminação viral e de sintomas que apontaram síndrome retroviral aguda.

A busca incessante pela cura do HIV gera um grande interesse, com isso Yukl *et al.*, 2013 demonstram alguns desafios a serem trabalhados na especificação da taxa viral de estudos clínicos intervencionais. Devido a essa grande busca, objetivou-se que transplantes de células hematopoiéticas CCR5  $\Delta$ 32, levam a uma diminuição do RNA viral em pacientes tratados e apresenta resultados satisfatórios quanto à eliminação da viremia, no entanto pequenos focos resistes teriam sido encontrados no plasma e reto, ambos podendo apontar células não competentes a replicação viral.

Kuritzkes, 2016 sintetiza casos clínicos registrados para salientar que transplantes de células tronco na cura a infecção ao HIV ainda não oferecem resultados exatos, há um paciente considerado curado após anos de infecção e transplante. Vale o destaque aos riscos destes procedimentos in vivo, apesar de alternativas viáveis no momento da intervenção terapêutica deve-se focar na cura a outras malignidades sanguíneas de caso a caso. Outros estudos que não obtiveram resultados tão positivos, apresentam, no entanto, informações promissoras quanto a necessidade de determinação de reservatório viral e acompanhamento controlado da TARV.

## 4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

As células tronco hematopoiéticas apresentam alta capacidade regenerativa e de reposição celular, assim com a homozigose do gene responsável pela proteína de membrana dos linfócitos TCD4+, a CCR5, transplantes destas células como cura permanente a infecção do HIV são alternativas promissoras e flexíveis, a serem trabalhadas e viabilizadas. Com o primeiro caso de grande representatividade de cura da infecção pelo HIV tendo sido registrado em 2009, 14 anos depois ainda sem uma cura definitiva pode-se destacar o grande potencial de pesquisas laboratoriais com células tronco para determinar o valor curativo a longo prazo dos transplantes. Desse modo, como supracitado há várias intercorrências que impossibilitam seu uso geral, isso se deve tanto ao alto custo dos procedimentos e tal qual sua agressividade ao sistema imunológico do paciente, quanto às dificuldades relacionadas à necessidade de doadores homozigotos CCR5 e provável necessidade de diferentes abordagens terapêuticas perante as variações genéticas do vírus. Portanto esse tratamento permanece inerente a TARV, esperando por novas confirmações e determinações para sua aplicação a outros pacientes.

## AGRADECIMENTOS

Ao PIBIC8 voluntário, Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica, do Centro Universitário de Maringá (UniCesumar).

## CONFLITO DE INTERESSE

Nenhum.

## REFERÊNCIAS

Allers, K., Hütter, G., Hofmann, J., Loddenkemper, C., Rieger, K., Thiel, E., & Schneider, T. (2011). Evidence for the cure of HIV infection by CCR5 $\Delta$ 32/ $\Delta$ 32 stem cell transplantation. *Blood*, 117(10), 2791–2799.

Brasil, Ministério da Saúde. (2020). *Casos de Aids diminuem no Brasil*

<https://www.gov.br/aids/pt-br/assuntos/noticias/2022/maio/casos-de-aids-diminuem-no-brasil#:~:text=Atualmente%2C%20cerca%20de%20920%20mil,terem%20atingido%20carga%20viral%20indetect%C3%A1vel>

Brasil, Ministério da Saúde. (2022). *Tratamento* <https://www.gov.br/aids/pt-br/assuntos/hiv-aids/tratamento>

Duarte, R. F., Salgado, M., Sánchez-Ortega, I., Arnan, M., Canals, C., Domingo-Domenech, E., Fernández-de-Sevilla, A., González-Barca, E., Morón-López, S., Nogue, N., Patiño, B., Puertas, M. C., Clotet, B., Petz, L. D., Querol, S., & Martínez-Picado, J. (2015). CCR5  $\Delta$ 32 homozygous cord blood allogeneic transplantation in a patient with HIV: a case report. *The lancet. HIV*, 2(6), e236–e242.

Gonçalves, G. A. R., & Paiva, R. de M. A. (2017). Gene therapy: advances, challenges and perspectives. *Einstein (São Paulo)*, 15(3), .

Henrich, T. J., Hanhauser, E., Marty, F. M., Sirignano, M. N., Keating, S., Lee, T. H., Robles, Y. P., Davis, B. T., Li, J. Z., Heisey, A., Hill, A. L., Busch, M. P., Armand, P., Soiffer, R. J., Altfeld, M., & Kuritzkes, D. R. (2014). Antiretroviral-free HIV-1 remission and viral rebound after allogeneic stem cell transplantation: report of 2 cases. *Annals of internal medicine*, 161(5), 319–327.

Hütter, G., Nowak, D., Mossner, M., Ganepola, S., Müssig, A., Allers, K., Schneider, T., Hofmann, J., Kücherer, C., Blau, O., Blau, I. W., Hofmann, W. K., & Thiel, E. (2009). Long-term control of HIV by CCR5  $\Delta$ 32/ $\Delta$ 32 stem-cell transplantation. *The New England journal of medicine*, 360(7), 692–698.

Khalid, K., Padda, J., Wijeratne Fernando, R., Mehta, K. A., Almanie, A. H., Al Hennawi, H., Padda, S., Cooper, A. C., & Jean-Charles, G. (2021). Stem Cell Therapy and Its Significance in HIV Infection. *Cureus*, 13(8), e17507.

Kuritzkes, D. R. (2016). Hematopoietic stem cell transplantation for HIV cure. *The Journal of clinical investigation*, 126(2), 432–437.

Miziara, L. A. F., & Andrade, S. M. O. de. (2016). O significado do HIV/Aids na vida de crianças e adolescentes que vivem com a doença. *Boletim - Academia Paulista de Psicologia*, 36(90), 16-30.

Noy, A. (2019). Optimizing treatment of HIV-associated lymphoma. *Blood*, 134(17), 1385–1394.

Nunes Júnior, S. S., & Ciosak, S. I. (2018). Terapia antirretroviral para HIV/AIDS: o estado da arte. *Journal of Nursing UFPE On Line*, 12(4), 1103-1111.

Santos, É. E. P. dos., Ribeiro, A. C., Padoin, S. M. de M., Valadão, M. C. da S., & Paula, C. C. de. (2021). Comunicação do diagnóstico de infecção pelo HIV: experiência de jovens. *Revista Bioética*, 29(4), 867-879.

Stefani, M. M. de A., Vieira, R. B. B., Pereira, G. A. de S., Teixeira Júnior, J., & Ferro, M. O. (1998). Entendendo como o HIV infecta células humanas: quimiocinas e seus receptores. *Revista de Patologia Tropical*, 27 (1), 1-10.

Watters, S. A., Mlcochova, P., Maldarelli, F., Goonetilleke, N., Pillay, D., & Gupta, R. K. (2016). Sequential CCR5-Tropic HIV-1 Reactivation from Distinct Cellular Reservoirs following Perturbation of Elite Control. *PLoS one*, *11*(7), e0158854.

WHO. (2022) *HIV* [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids?utm\\_medium=email&utm\\_source=transaction](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids?utm_medium=email&utm_source=transaction)

Xu, L., Yang, H., Gao, Y., Chen, Z., Xie, L., Liu, Y., Liu, Y., Wang, X., Li, H., Lai, W., He, Y., Yao, A., Ma, L., Shao, Y., Zhang, B., Wang, C., Chen, H., & Deng, H. (2017). CRISPR/Cas9-Mediated CCR5 Ablation in Human Hematopoietic Stem/Progenitor Cells Confers HIV-1 Resistance In Vivo. *Molecular therapy: the journal of the American Society of Gene Therapy*, *25*(8), 1782–1789.

Younan P, Kowalski J, Kiem H-P. Genetic Modification of Hematopoietic Stem Cells as a Therapy for HIV/AIDS. *Viruses*. 2013, *5*(12), 2946-2962.

Yuki, S. A., Boritz, E., Busch, M., Bentsen, C., Chun, T. W., Douek, D., Eisele, E., Haase, A., Ho, Y. C., Hütter, G., Justement, J. S., Keating, S., Lee, T. H., Li, P., Murray, D., Palmer, S., Pilcher, C., Pillai, S., Price, R. W., Rothenberger, M., ... Deeks, S. G. (2013). Challenges in detecting HIV persistence during potentially curative interventions: a study of the Berlin patient. *PLoS pathogens*, *9*(5), e1003347.

Zhen, A., Carrillo, M. A., & Kitchen, S. G. (2017). Chimeric antigen receptor engineered stem cells: a novel HIV therapy. *Immunotherapy*, *9*(5), 401–410.