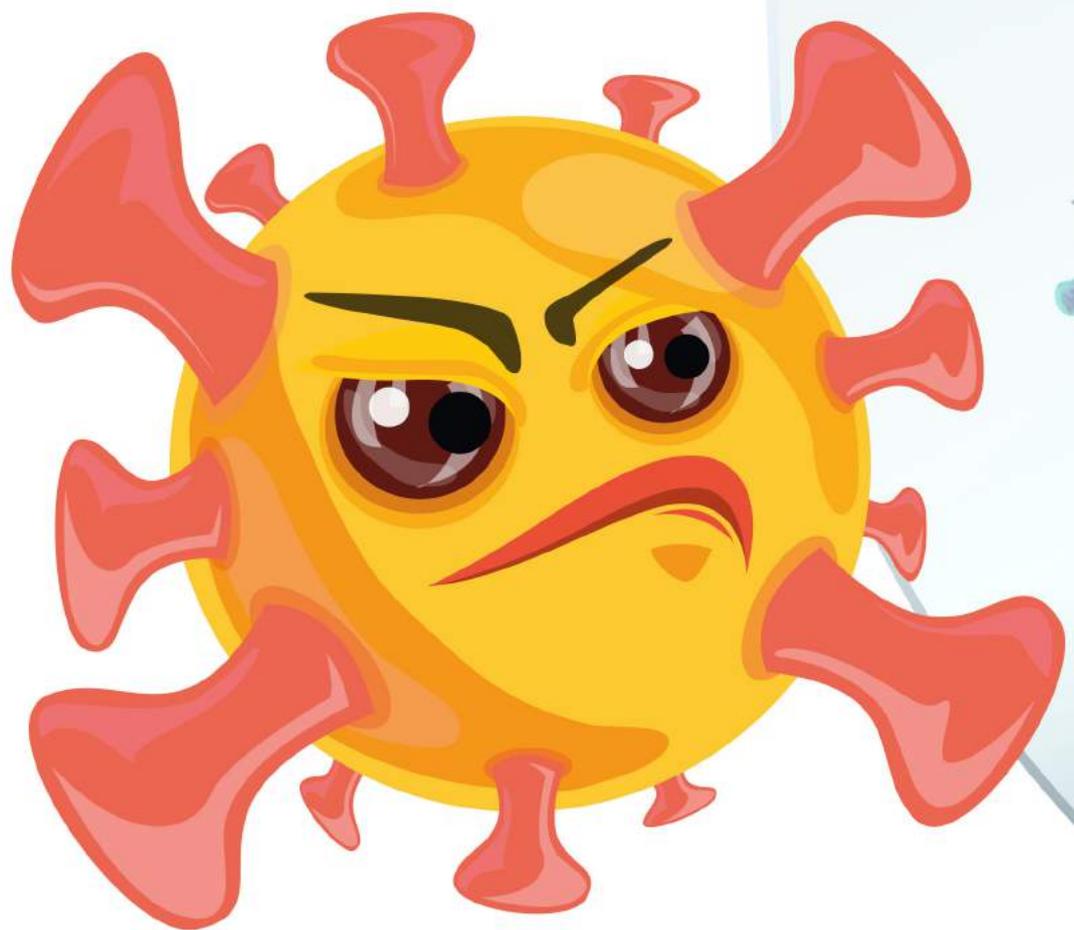


# O gene *CCR5* e a mutação que confere proteção contra o vírus HIV



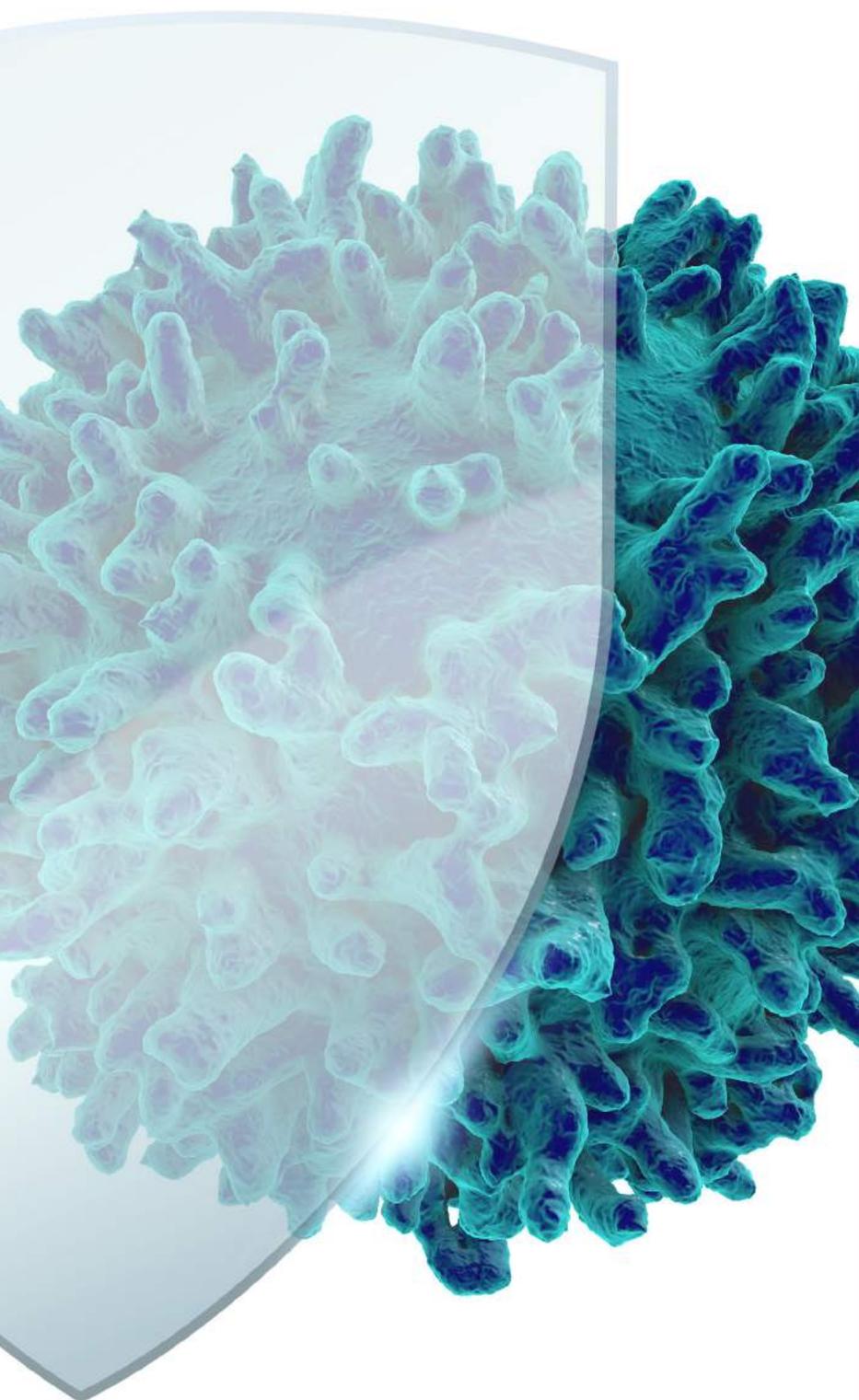
Erna Hérica Domingues de Oliveira<sup>1</sup>, Romário de Sousa Mascarenhas<sup>1</sup>,  
Max Jordan Duarte<sup>1</sup>, Natane de Araújo Miglioli<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Depto de Genética, FMRP, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP

<sup>2</sup> Depto de Imunologia, FMRP, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP

Autor para correspondência - [ernnaoliveira@gmail.com](mailto:ernnaoliveira@gmail.com)

**Palavras-chave:** vírus HIV, gene *CCR5*, sistema imunológico, linfócitos TCD4, Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), mutação *CCR5Δ32*



Uma das maiores descobertas clínicas e científicas a respeito da patogênese do HIV foi alcançada por meio do conhecimento de que o gene *CCR5*, expresso em linfócitos T CD4 (célula CD4) codifica uma proteína de superfície que age como correceptor de quimiocinas, essencial para a ligação e a entrada do HIV na célula CD4 humana. Além disso, a mutação caracterizada pela deleção de 32 pares de bases no gene *CCR5* (*CCR5 $\Delta$ 32*) leva à expressão de uma proteína truncada, ou seja, não funcional, uma vez que não é expressa na superfície celular, conferindo dessa forma, um fenótipo de proteção à infecção pelo HIV-1. A descoberta do papel do gene *CCR5* e do efeito protetor da mutação *CCR5 $\Delta$ 32* despertam um crescente interesse pelo papel terapêutico que o possível bloqueio ou nocaute gênico de *CCR5* possa desempenhar na atenuação, progressão e até mesmo na cura da infecção causada pelo HIV.

# O vírus HIV e a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida - Visão Geral

Durante o início dos anos 80, o vírus HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) tornou-se protagonista no cenário mundial, quando o mundo foi subitamente surpreendido por uma nova doença devastadora, a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) mais conhecida como AIDS (*Acquired Immunodeficiency Syndrome*). A AIDS é uma doença que afeta o sistema imunológico e pode surgir em indivíduos que se encontram no estágio mais avançado da infecção pelo HIV. Esse vírus destrói os linfócitos T CD4 (**Células CD4**) do sistema imunológico, deixando o corpo vulnerável a infecções conhecidas como doenças oportunistas e também ao desenvolvimento de cânceres relacionados às infecções.

De acordo com dados epidemiológicos publicados pela Organização Mundial de Saúde (OMS), 76 milhões de pessoas no mundo foram infectadas pelo HIV desde o início da epidemia. Atualmente existem cerca de 38 milhões de pessoas em todo mundo vivendo com HIV, sendo que 67% dessas pessoas tem acesso à **terapia antirretroviral** e estima-se que 71 milhões de pessoas vivem com HIV e não sabem que estão infectados. No Brasil, de acordo com dados epidemiológicos do Ministério da Saúde, de 1980 a junho de 2020, foram identificados 1.011.617 casos de AIDS. Nos últimos cinco anos, o país tem registrado uma média de 39 mil novos casos de AIDS ao ano.

Até o momento a AIDS não tem cura nem vacina, mas o tratamento com antirretrovirais no início da infecção garante uma expectativa de vida quase que semelhante à de pessoas que não são portadoras do vírus. Mas, sem o tratamento antirretroviral, as pessoas que são diagnosticadas com essa síndrome

normalmente sobrevivem por cerca de três anos, e caso tenham uma doença oportunista grave, a expectativa de vida sem tratamento cai para cerca de um ano. Dentre as doenças oportunistas, a tuberculose é principal causa de morte entre as pessoas que vivem com o HIV, sendo responsável por cerca de um terço das mortes relacionadas à AIDS.

Apesar de não existir cura para AIDS, os dados científicos obtidos com o isolamento do HIV em 1983 e as informações genômicas obtidas a partir de 1985, por meio de clonagem molecular e sequenciamento genético, foram extremamente importantes para desvendar sua origem, interação com o hospedeiro e patogênese. Esses dados foram fundamentais para o desenvolvimento de abordagens para testar, tratar e prevenir a infecção pelo HIV.

Nesse contexto, dentre as grandes descobertas científicas sobre a interação vírus-hospedeiro destaca-se o gene CCR5 que codifica um **correceptor** expresso pela célula CD4, essencial para a entrada do vírus HIV nesta célula. Além disso, o polimorfismo CCR5Δ32 em ambos os alelos do gene CCR5 têm sido fortemente associados à proteção contra a infecção causada pelo HIV.

## Origem e estrutura do vírus HIV

Existem dois tipos de HIV, HIV-1 e HIV-2. O HIV-1 é mais prevalente e mais patogênico, além disso, essa **cepa** é responsável pela vasta **pandemia** global. A introdução do HIV na espécie humana possivelmente ocorreu no período de 1920 a 1940. **Análises filogenéticas** e epidemiológicas sugerem que o HIV-1 pode ter evoluído do vírus da imunodeficiência símia (SIVcpz) de chimpanzé, que está intimamente relacionado ao HIV-1. A transmissão do vírus entre espécies provavelmente ocorreu por meio de pessoas que tinham contato com primatas, mais especificamente no contexto da caça, quando humanos alimentavam-se da carne de chimpanzé, tendo assim contato com o sangue contaminado pelo vírus.

**Células CD4** - linfócitos T que organizam e comandam a resposta imunológica diante de antígenos. Produzidos na glândula timo, eles aprendem a memorizar, reconhecer e destruir microrganismos estranhos que entram no corpo humano.

**Correceptor** - receptor de superfície encontrados nas células B ou T que não se liga a antígenos, mas se liga a outras moléculas e auxilia os receptores de ligação de antígeno a ativar o linfócito.

**Cepa** - grupo de organismos, como bactérias ou vírus, que pertencem à mesma espécie e compartilham pequenas variações genéticas, características não encontradas em outros membros da espécie. Por exemplo, o HIV pode sofrer mutações em diferentes cepas, cada uma com um tipo diferente de resistência a medicamentos anti-retrovirais.

**Pandemia** - disseminação mundial de uma doença infecciosa.

**Análises filogenéticas** - Análises que buscam investigar as relações evolutivas entre os diferentes grupos de indivíduos ou espécies existentes na Terra (extintas ou não).

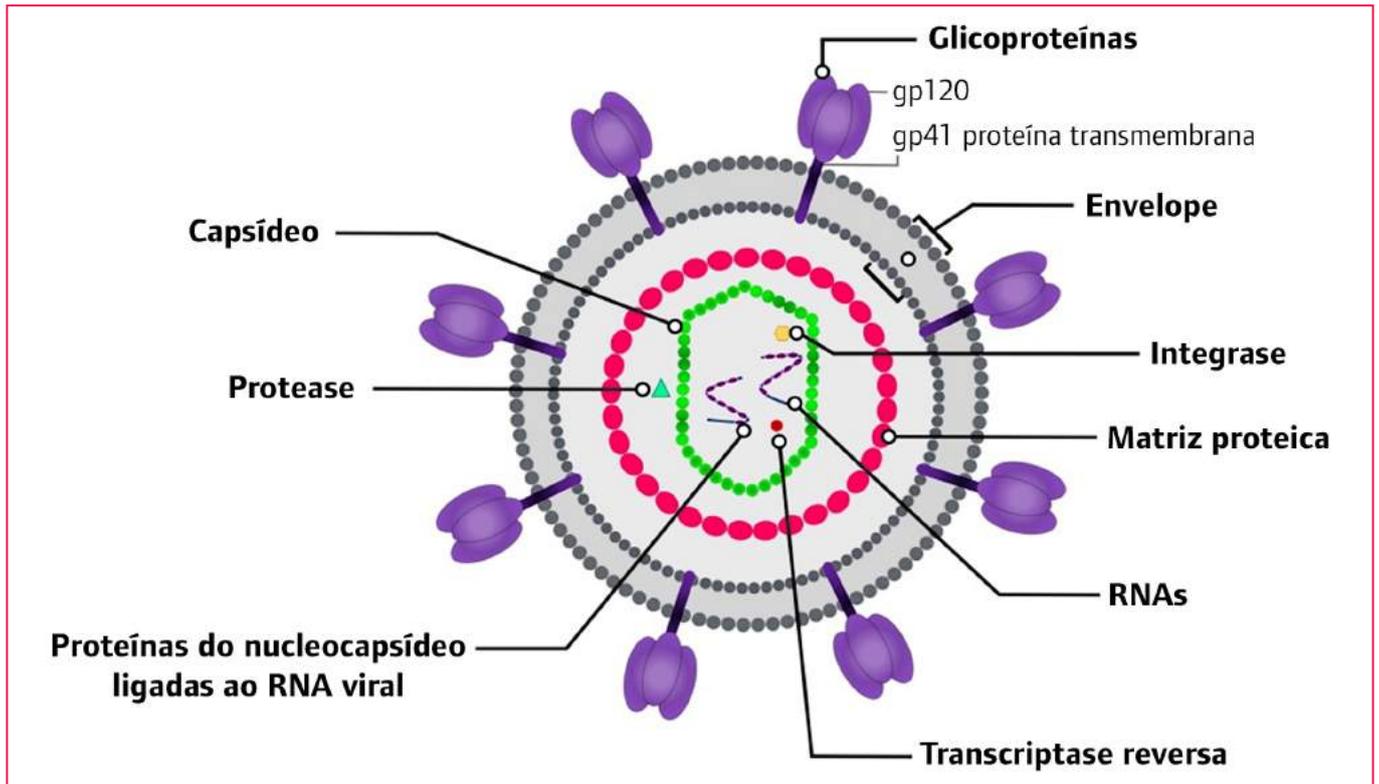
**Terapia antirretroviral** - tratamento com medicamentos que inibem a capacidade de multiplicação do HIV ou de outros tipos de retrovírus no organismo.

**Retrovírus** - vírus cujo genoma é constituído por RNA que se replica em uma célula, primeiramente sintetizando uma molécula de DNA tendo como molde seu genoma de RNA e, a seguir, produzindo uma molécula de dupla fita de DNA que se integrará no DNA da célula hospedeira.

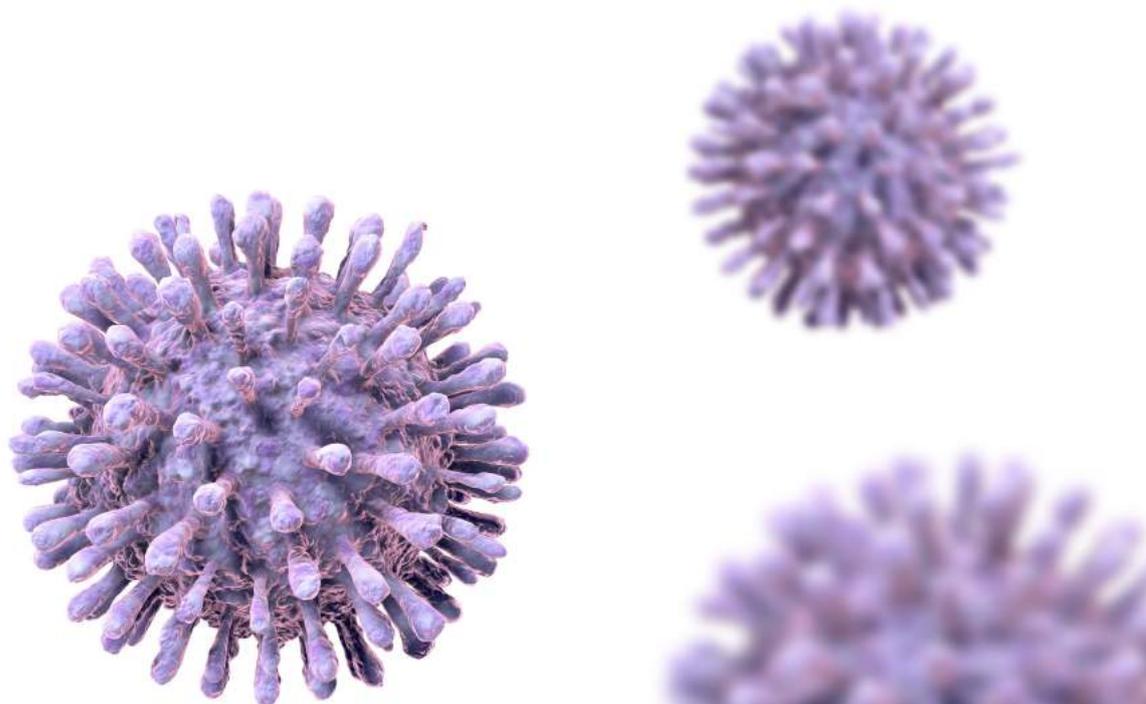
O HIV é um **retrovírus** pertencente à família lentivírus, seu genoma possui 9 kb e contém 9 genes que codificam 15 proteínas. Estruturalmente, o HIV é composto pela parte externa denominada **Envelope**, onde são expressas glicoproteínas de superfície gp120 e glicoproteínas transmembrana gp41. Na camada interna possui uma membrana lipídica, uma matriz proteica e um capsídeo cônico que envolve dois filamentos simples de RNAs ligados a proteínas que formam o nucleocapsídeo. Além disso, são encontradas três enzimas essenciais para a transcrição e replicação viral: a transcriptase reversa, a protease e integrase (Figura 1).

**Kb** - kilobase; unidade de medida de tamanho do DNA ou RNA, correspondente a 1000 pares de base.

**Envelope** - estrutura externa do vírus HIV formado por uma bicamada lipídica originada a partir da membrana da célula hospedeira.



**Figura 1.** Representação esquemática dos principais componentes que formam a estrutura do vírus HIV. O HIV é envolvido por uma bicamada lipídica derivada da membrana da célula hospedeira, denominada de *envelope*. No *envelope*, glicoproteínas de superfície gp120, encontram-se ancoradas ao vírus por meio de interações com a glicoproteína transmembrana gp41. Componentes internos como as enzimas integrase, protease e transcriptase reversa são essenciais para a transcrição e replicação viral. O HIV é um vírus de RNA e seu material genético está envolto por uma estrutura proteica conhecida como capsídeo. Imagem: Duarte, M. J.

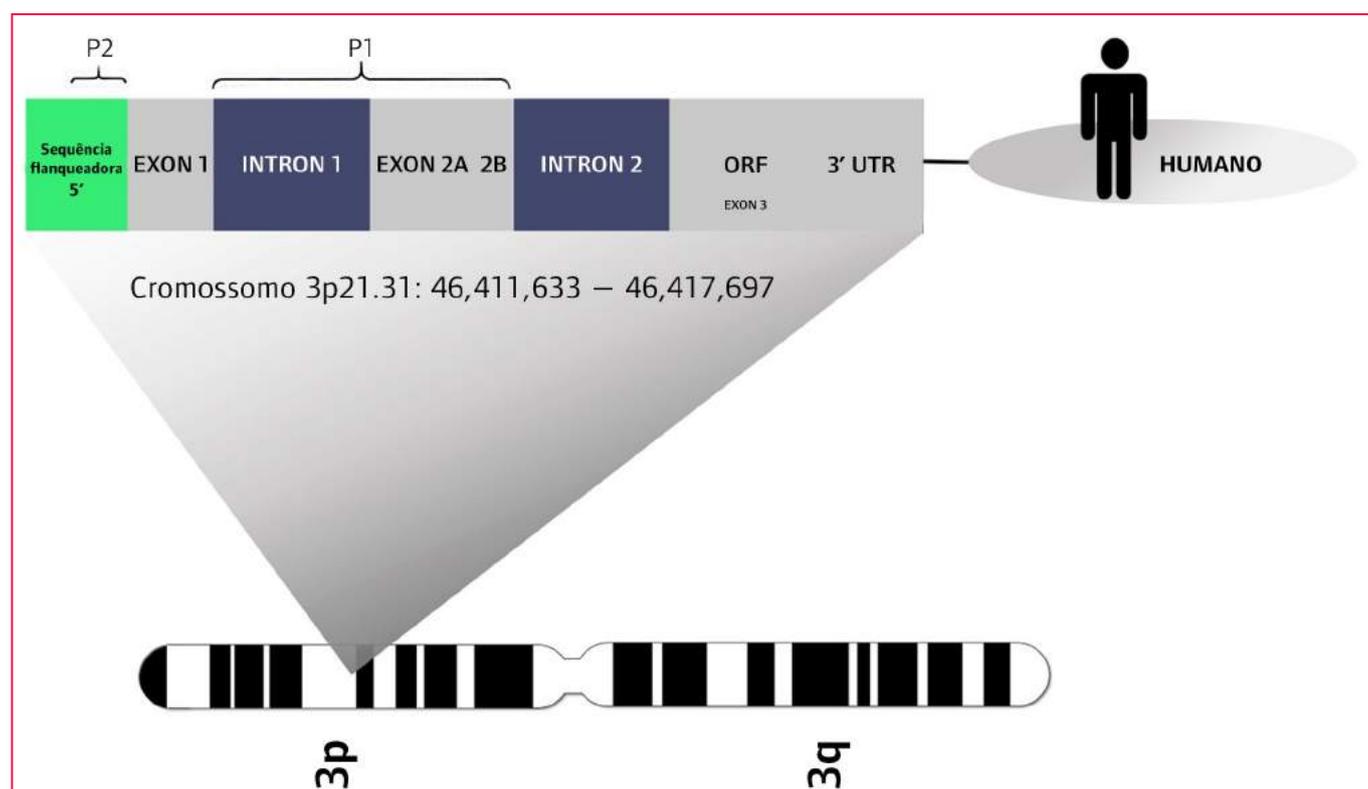


## Propriedades estruturais do gene *CCR5* e da proteína *CCR5*

O gene *CCR5* (Receptor do tipo 5 de **quimiocina** CC) está localizado no braço curto do cromossomo 3, banda 21.31 (3p21.31),

possui 6kb de comprimento, comportando 3 éxons, 2 íntrons e 2 regiões promotoras. O promotor a montante do éxon 1 é denominado P2, enquanto o promotor distal é denominado P1 e abrange regiões do íntron 1 e éxon 2 (Figura 2). A transcrição do gene *CCR5* é iniciada em múltiplos sites de iniciação que são encontrados nos éxons 1 ou 2; o resultado do uso do promotor P1 ou P2 influencia na geração de transcritos diferentes, ou isoformas.

**Quimiocina** - grupo de citocinas que circulam nos locais de inflamação e nos líquidos corporais. Atuam atraindo células primordiais do sistema imune (como os linfócitos T) para o local onde está ocorrendo o processo inflamatório.



**Figura 2.** Representação geral da estrutura e localização cromossômica do gene *CCR5*.

O gene *CCR5* encontra-se localizado no braço curto do cromossomo 3, banda 21, possui 6 kb de comprimento, com três éxons, dois íntrons e duas regiões promotoras, P1 e P2. A ORF completa e a sequência 3'UTR encontra-se no éxon 3.

Segundo informações obtidas no GeneBank do NCBI, o gene *CCR5* de humanos (ID: 1234) pode ser transcrito em duas formas alternativas de RNA, *CCR5A* e *CCR5B*. Esses transcritos são produzidos a partir de P2 e são considerados isoformas longas que codificam a mesma proteína, mas se diferenciam um do outro pelo tamanho da região 5'UTR, sendo a 5'UTR do transcrito *CCR5A* maior. Com relação ao P1, segundo dados da literatura, esse promotor conduz a

expressão de transcritos que se originam a partir de sítios de iniciação encontrados no éxon 2 A ou B e resultam na geração de várias isoformas consideradas truncadas, uma vez que não possuem o éxon 1.

O transcrito primário que codifica a isoforma mais abundante apresenta 3661 nucleotídeos. Após processado, o RNA mensageiro apresenta 1056 nucleotídeos e a proteína possui 352 resíduos de aminoácidos, com peso molecular correspondente a 40,6 **kDa**.

**kDa** - unidade de massa molecular, correspondente a mil Daltons.

**Proteína G** - proteína que se liga à GTP e transmite os sinais da membrana plasmática para outras proteínas de transdução de sinal no interior da célula.

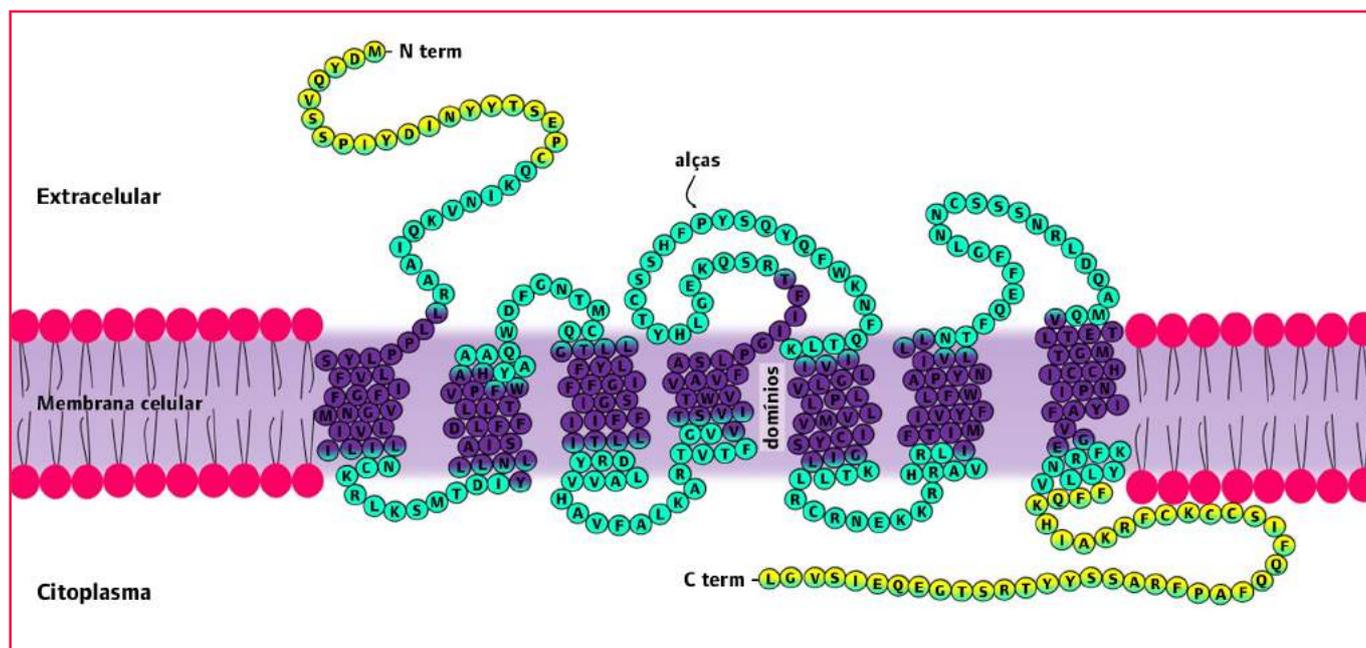
**Macrófagos** - células fagocíticas presentes em muitos tecidos que funcionam na imunidade inata, atuando na destruição de microrganismos e na imunidade adquirida como células apresentadoras de antígeno.

A proteína CCR5 pertence à família de receptores beta quimiocina, predita como uma proteína similar aos receptores acoplados à **proteína G**. É predominantemente expressa na superfície de células do sistema imunológico como as **células T** e **macrófagos** e nesse contexto atua encaminhando estas células aos sítios de inflamação.

Com relação à estrutura proteica, CCR5 apresenta sete **domínios** que passam pela membrana (transmembranares), conectados por três alças extracelulares e três intracelulares. Nas extremidades apresenta a porção amino-terminal (N-terminal) voltada para superfície extracelular e a porção carboxi-terminal (C-terminal) voltada para o citoplasma (Figura 3). A porção N-terminal é rica em tirosina (abreviação Y) e aminoácidos ácidos, e em conjunto com a segunda alça extracelular, formam o sítio de ligação da célula CD4 com as glicoproteínas do HIV, atuando como correceptor desse vírus.

**Células T** - classe de linfócitos que se diferenciam no timo e que incluem células efetoras para a resposta imune mediada por células e células auxiliares requeridas para a resposta imune adaptativa.

**Domínio proteico** - porção de uma proteína com uma estrutura terciária particular. Proteínas grandes são em geral compostas por vários domínios, cada um conectado ao próximo através de regiões flexíveis curtas da cadeia polipeptídica.



**Figura 3.**

**Estrutura predita da proteína CCR5.** A proteína codificada pelo gene *CCR5* é uma proteína transmembranar, apresenta sete domínios ligados por alças, nas quais três estão voltadas para o lado extracelular e, as outras três, para o lado intracelular. A porção N-Terminal (extremidade superior da proteína, destacada em amarelo) e a segunda alça extracelular são sítios de ligação da célula CD4 a receptores do HIV. Imagem: Duarte, M.J.

Além de estar envolvido no processo de infecção pelo HIV-1, o gene *CCR5* tem sido associado a doenças inflamatórias como

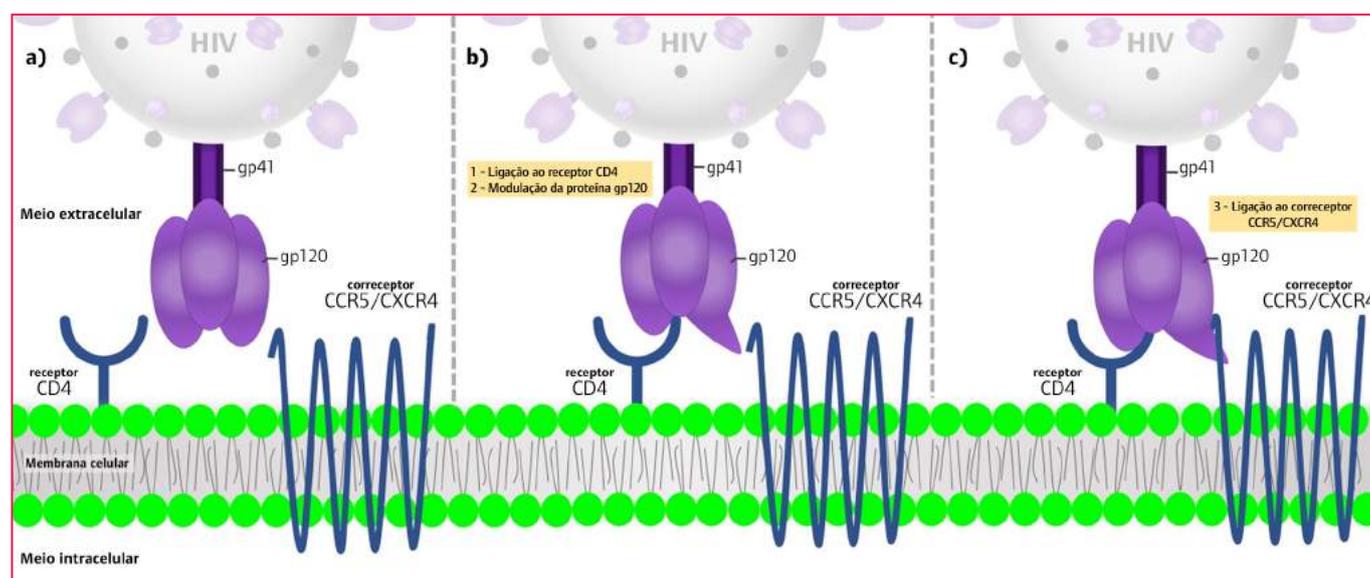
aterosclerose, esclerose múltipla, doença inflamatória intestinal e outras doenças como o câncer.

## O correceptor CCR5 e o mecanismo de infecção do HIV nas células CD4

Desde o início das pesquisas com o HIV, o receptor CD4 expresso na superfície da célula CD4 foi identificado como essencial para entrada do HIV nessas células. No entanto, em meados da década 90, pesquisadores descobriram que além do receptor CD4, as proteínas CCR5 e CXCR4 expressas na superfície das células CD4 atuam como correceptores do HIV. Nos estágios iniciais da infecção, o HIV-1 tem tropismo pelo corre-

ceptor CCR5 (HIV R5-Trópico), já as cepas virais trópicas para o correceptor CXCR4 (HIV X4-Trópico) surgem mais frequentemente nos estágios tardios da infecção. Há também as cepas que tem tropismo pelos dois receptores, denominadas cepas R5/X4.

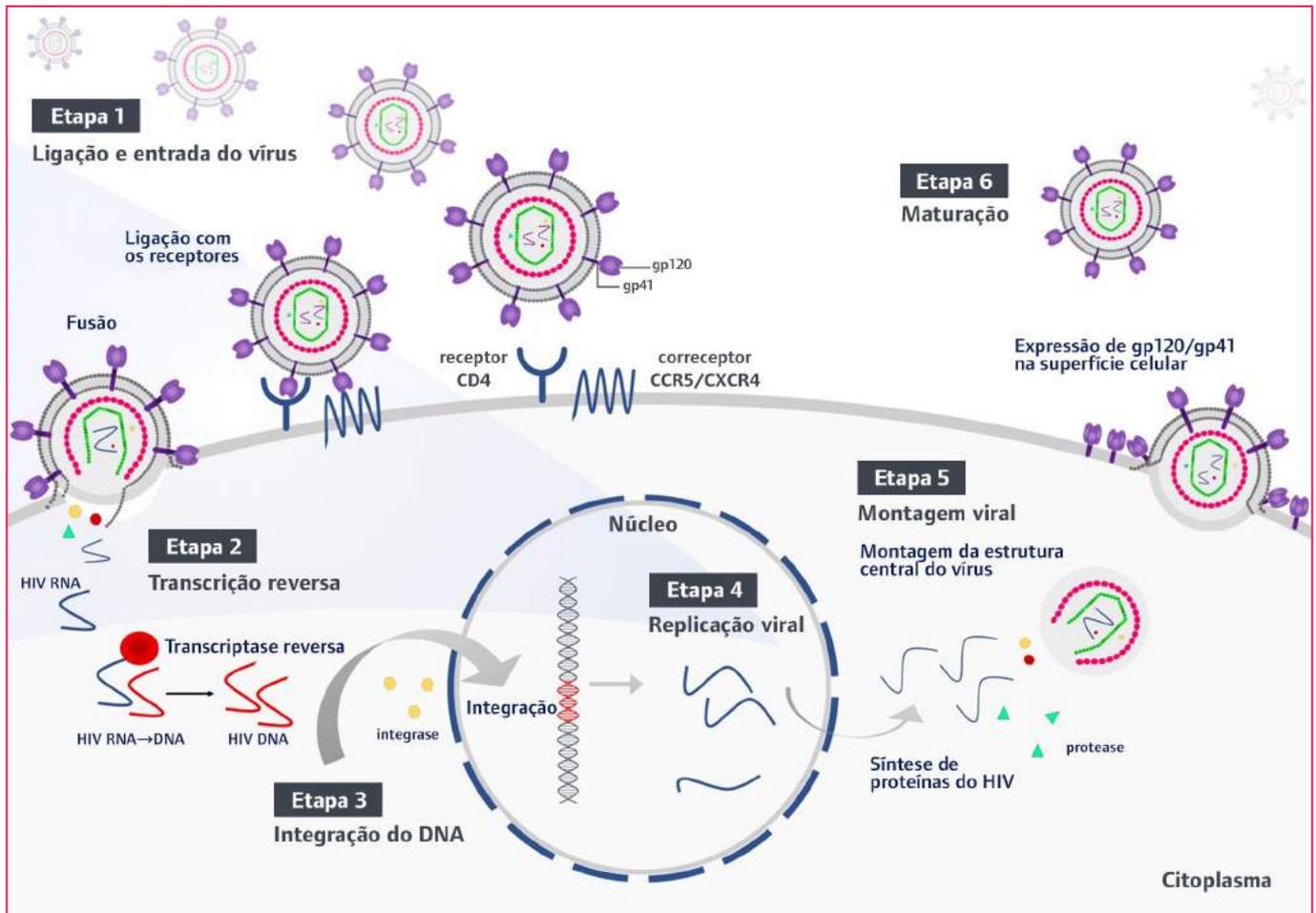
Os correceptores são essenciais para a **primeira etapa** do mecanismo de infecção do HIV na célula CD4, **ligação e entrada**. Essa etapa é caracterizada pela ligação da proteína na gp120, proteína de superfície do vírus, às células CD4 através do receptor CD4, desencadeando uma mudança conformacional de gp120 e ligação do complexo ativo das glicoproteínas virais gp120 e gp41 ao correceptor CCR5 ou ao correceptor CXCR4 (Figura 4a-c).



Em seguida, ocorre a fusão da membrana viral com a membrana da célula CD4, e o vírus libera no citoplasma da célula o seu RNA e as enzimas transcriptase reversa, integrase e protease. Na **segunda etapa** acontece a transcrição reversa do RNA viral em DNA pela enzima transcriptase reversa e, na **terceira etapa** ocorre a integração do DNA viral ao genoma da célula hospedeira pela enzima integrase. Posteriormente, na **quarta etapa**, a replicação viral, através da maquinaria da célula hospedeira

novas moléculas de RNA mensageiro do vírus são transcritas e as suas proteínas traduzidas e translocadas para a superfície celular. Na **quinta etapa** ocorre o processo de montagem da estrutura central viral, onde longas cadeias de proteínas sintetizadas são cortadas em proteínas individuais pela enzima protease. Assim, novos vírus são formados, e por fim, na **sexta etapa** ocorre a maturação viral e, uma vez maduro, os novos vírus nascentes estão prontos para infectar outras células CD4 (Figura 5).

**Figura 4.** Interação e ligação do HIV a célula CD4. (a) O complexo ativo das glicoproteínas de superfície gp120 e transmembrana gp41 controlam a entrada dos componentes do vírus na célula em conjunto com os receptores e os correceptores de superfície CCR5 e CXCR4 da célula CD4. (b) A entrada do vírus HIV é iniciada pela ligação da proteína gp120 com o receptor de superfície celular CD4. Essa ligação resulta em um rearranjo da proteína gp120, permitindo que ela se ligue ao correceptor na superfície da célula. (c) As interações entre a proteína gp120 e os correceptores CCR5/CXCR4 são estabelecidas. Imagem: Duarte, M.J



**Figura 5.**

**Aspectos gerais do mecanismo de infecção do vírus HIV na célula CD4.**

Ilustração dos principais passos da infecção da célula CD4 e o ciclo de replicação do vírus HIV, caracterizados pelos seguintes processos: ligação do vírus ao receptor CD4 e correceptores CCR5 ou CXCR4; fusão com a membrana da célula hospedeira; liberação do RNA e enzimas virais dentro do citoplasma; transcrição reversa do RNA viral para DNA; integração do DNA viral no genoma; transcrição do RNA viral e tradução de proteínas virais que são translocadas para superfície celular para montagem de estrutura central do vírus seguido do processo de maturação onde os novos vírus formados estão prontos para infectar novas células CD4. Imagem: Duarte, M.J.

A identificação da função do CCR5 como correceptor do HIV na célula CD4 possibilitou a revelação de que ele é um alvo importante para o desenvolvimento de uma nova classe de drogas antirretrovirais, conhecida como antagonistas de correceptores ou bloqueadores/inibidores de interação. Como exemplo destaca-se o fármaco Maraviroc (aprovado para utilização pela ANVISA em 2007), uma pequena molécula que se liga ao correceptor CCR5 e causa uma mudança em sua conformação estrutural, especificamente nos sítios de interação do HIV, levando

ao bloqueio da entrada do vírus na célula CD4.

Entretanto, a eficiência do Maraviroc é limitada, visto que algumas cepas virais conseguem utilizar alternativamente o correceptor CXCR4, enquanto outras cepas são capazes de interagir com o CCR5 mesmo quando está ligado ao fármaco. Além disso, há evidências de toxicidade, causada por falta de especificidade ao receptor. Outros fármacos antagonistas do correceptor CCR5 foram desenvolvidos, mas raramente são utilizados por serem de alto custo.

## A mutação CCR5 $\Delta$ 32 e seu efeito protetor contra a infecção causada pelo HIV em humanos

Um grande impacto nas pesquisas com HIV ocorreu em 1996, quando os cientistas descobriram que a mutação CCR5 delta 32 (CCR5 $\Delta$ 32), em ambos os alelos do gene CCR5 (CCR5- $\Delta$ 32/  $\Delta$ 32), conferia proteção às células CD4 contra a infecção pelo HIV-1. Essa mutação, de acordo o HGVS (*Human Genome Variation Society*), é denominada **g.8315\_8346del**.

O alelo CCR5- $\Delta$ 32 é encontrado predominantemente em populações europeias, com frequência gênica de aproximadamente 10% da população. O alelo exibe um declínio de frequência do norte para o sudeste da **Eurásia**, com ocorrências raras ou inexistentes em asiáticos e em populações nativas da África, Américas e Oceania.

A mutação CCR5 $\Delta$ 32 é caracterizada pela deleção de 32 pares de bases que abrange do nucleotídeo 794 ao 825 na região de quadro de leitura aberto (**ORF open read frame**) do gene. Essa deleção gera uma mudança na matriz de leitura (também conhecida como mutação *frameshift* ou de mudança de quadro de leitura) durante a tradução, acarretando a inclusão de sete novos aminoácidos após o aminoácido 174 da proteína e um término prematuro devido à formação de um códon de parada após o aminoácido 182 (Figura 6).

Dessa forma, o alelo mutado codifica uma **proteína truncada** que contém 215 aminoácidos, em comparação com a **proteína selvagem** que contém 352 aminoácidos. A região afetada corresponde à segunda alça extracelular da proteína, que perde os três últimos domínios transmembranares, bem como regiões importantes de interação com a proteína G, responsável pela **transdução de sinal** extracelulares.

Além da proteína CCR5 mutada não ser funcional, a mutação também afeta o local onde CCR5 é expressa nas células CD4, passando a ser localizada no citoplasma e não na superfície da célula como a proteína CCR5 selvagem. Assim, o fenótipo mutante do correceptor CCR5 confere proteção contra a infecção causada pelo HIV, uma vez que esse vírus não consegue se ligar e entrar na célula CD4 do hospedeiro (Figura 7).

Com base nesses conhecimentos, os cientistas inferiram que o **transplante de medula óssea** de um doador portador da mutação CCR5 $\Delta$ 32/ $\Delta$ 32, em homozigose, poderia ser um tratamento eficiente para cura de pacientes com HIV. Essa hipótese foi confirmada até o presente momento com dois pacientes que foram considerados curados da infecção pelo

### Open reading frame (ORF)

- também conhecido como quadro de leitura aberta, é parte de uma sequência do DNA que começa com um códon de iniciação da tradução e termina com um códon de parada; presume-se que seja a sequência codificadora de um gene.

### Transdução de sinal

- conjunto de estímulos mecânicos, químicos ou eletromagnéticos que desencadeiam ligação de um estímulo mecânico, químico ou eletromagnético e que desencadeiam uma resposta celular específica.

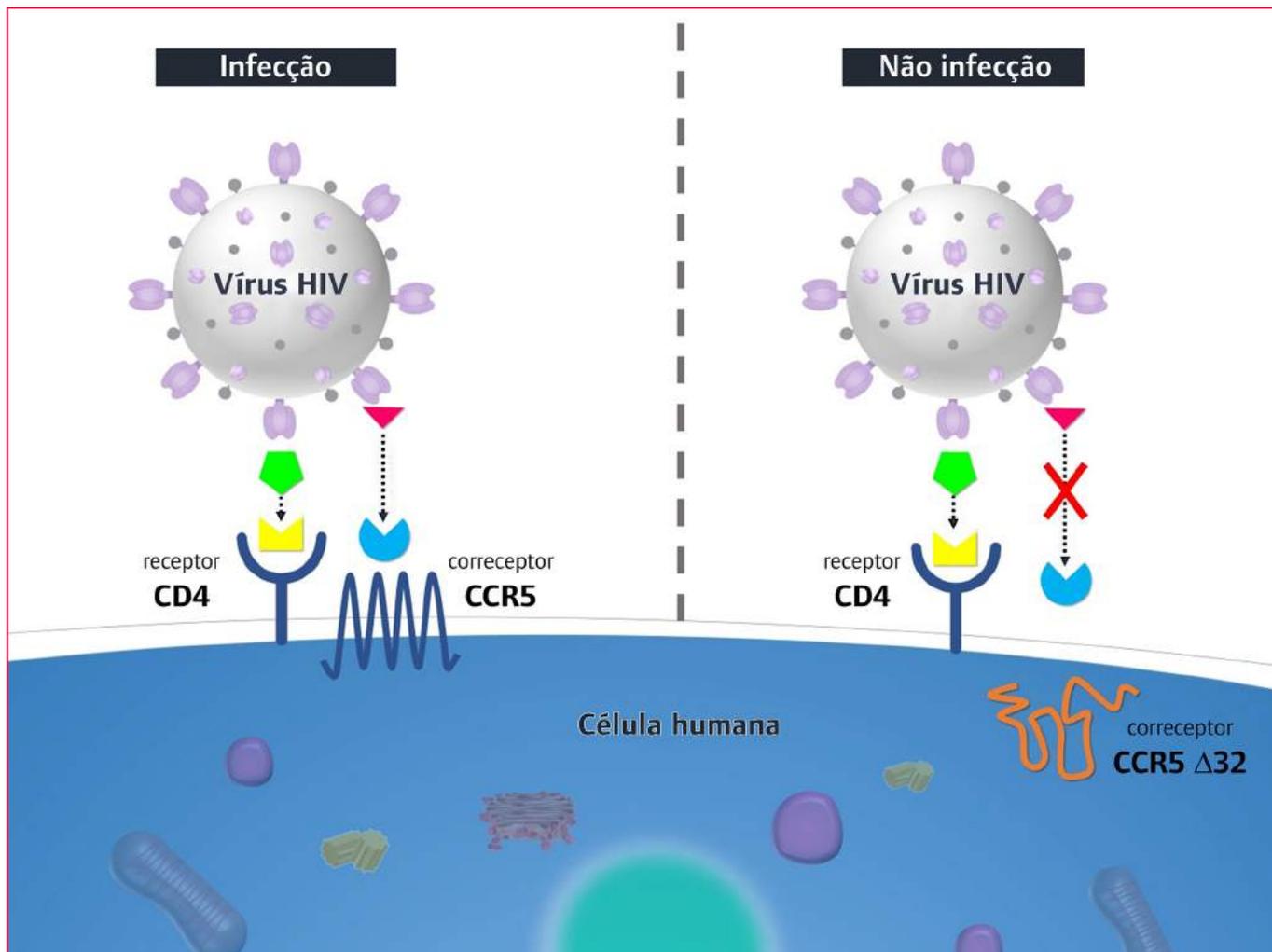
**Eurásia** - porção de massa continental formada pela Europa e pela Ásia.

**Proteína truncada** - proteína que apresenta tamanho menor que a forma selvagem em decorrência de mutações que acarretam no aparecimento de um códon de parada prematuro da tradução (mutações sem sentido ou que afetam a ORF de um gene).

**Proteína selvagem** - forma normal da proteína, não mutante, de um organismo; geralmente é a forma encontrada em maior frequência na natureza.

**Transplante de medula óssea** - tipo de tratamento proposto para algumas doenças que afetam as células sanguíneas, como as leucemias e os linfomas. Consiste na substituição de uma medula óssea doente por células-tronco saudáveis, com o objetivo de reconstituição da medula óssea.





**Figura 7.** Efeito protetor da mutação CCR5Δ32 na célula CD4 contra a infecção causada pelo HIV. Demonstração do mecanismo de interação e ligação dos receptores da célula CD4 CCR5 selvagem (esquerda) e CCR5Δ32 mutante (direita) com o HIV. A mutação CCR5Δ32 gera uma proteína CCR5 não funcional que, ao invés de ser exportada para a superfície da célula CD4 e atuar como correceptor do HIV, localiza-se no citoplasma e, consequentemente, o vírus não consegue interagir e entrar na célula hospedeira, conferindo assim um fenótipo protetor contra a infecção causada pelo HIV ao indivíduo com a mutação. Imagem: Duarte, M.J.

**CRISPR** - do inglês, *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*, ou seja, Repetições Palindrômicas Curtas Agrupadas e Regularmente Inter espaçadas; mecanismo molecular de proteção do genoma bacteriano que tem sido utilizado em laboratório como técnica de edição genômica, que possibilita a indução de mutações específicas e permanentes no DNA.

**Vírus do Nilo ocidental** - retrovírus transmitido para humanos principalmente por mosquitos do gênero *Culex* sp; causa a febre do Nilo Ocidental, uma doença febril aguda.

Já em 2019, um pesquisador chinês chamou a atenção da comunidade científica e da sociedade quando, por meio de uma notícia, revelou ao mundo que deu origem em laboratório a duas crianças gêmeas do sexo feminino portadoras da mutação CCR5Δ32/Δ32, usando a técnica de edição gênica (**CRISPR**). Essa pesquisa não foi publicada em revista científica especializada, onde deveria ter sido submetida à análise de outros especialistas e gerou um conflito bioético pois a edição gênica em humanos não possui autorização legal para ser realizada.

Estudos científicos demonstram também que, apesar da mutação CCR5Δ32/Δ32 conferir proteção contra o HIV, indivíduos portadores dessa mutação podem apresentar um pior prognóstico em casos de doenças inflamatórias. Além disso, a mutação causa um aumento no risco de morte em caso de infecção pelo **vírus do Nilo ocidental** e/ou da influenza, e também uma maior predisposição para o desenvolvimento de problemas ósseos. Embora a técnica de CRISPR tenha o

**Off-targets** - alterações genéticas inespecíficas e não intencionais que podem surgir na sequência de nucleotídeos do DNA, causadas por meio da utilização da técnica CRISPR.

potencial de edição gênica que possibilita a geração de mutações pontuais e específicas no DNA, é relevante outra questão: ela pode gerar também mutações indesejadas (conhecidas como **off-targets**) e causar danos severos ao organismo.

Dessa forma, a possibilidade da utilização da técnica de CRISPR em humanos deve considerar duas premissas importantes: a primeira, o pesquisador deve conhecer todas as consequências da mutação gerada, tanto as positivas quanto as negativas. A segunda, garantir que não serão gerados **off-targets**, evitando assim o surgimento de mutações indesejadas. Por tanto, apesar da técnica CRISPR ser promissora, os cientistas ressaltam que, atualmente, é necessário que sejam estabelecidas normas para seu uso e suas aplicações, regulamentando o que é permitido ou não, a fim de garantir uma aplicação de forma racional e segura.

## Conclusão

A descoberta de que o gene *CCR5* codifica um correceptor na célula CD4, que é essencial para a infecção pelo HIV, trouxe contribuições importantes para o entendimento sobre a patogênese desse vírus. Além disso, a evidência de que indivíduos homocigotos para a mutação *CCR5Δ32* apresentam um fenótipo que confere proteção contra a infecção pelo HIV abriu e continua abrindo perspectivas para novas possibilidades terapêuticas contra o vírus, seja por meio do desenvolvimento de novos fármacos, do transplante de medula a partir de doadores portadores da mutação *CCR5Δ32/Δ32*, ou até mesmo a possibilidade de terapia gênica. Desta maneira, os estudos que abordam o gene *CCR5* contribuem para o desenvolvimento de novas abordagens de tratamento e proteção contra a infecção pelo HIV.

## Para saber mais

DEEKS, S. G.; OVERBAUGH, J.; PHILLIPS, ANDREW.; BUCHBINDER, S.; HIV infection. *Nature Review Disease Primers*, v.1, p.15035, 2015.

VANGELISTA, L AND VENTO, S. The expanding Therapeutic Perspective of CCR5 Blockade. *Frontiers in Immunology*, v.8, p.1981-1987, 2018.

