

## FOCO: Caderno de Estudos e Pesquisas

ISSN 2318-0463

### MANIPULAÇÃO GENÉTICA: APLICAÇÕES DAS TÉCNICAS DE TERAPIA GÊNICA

**MACHADO, Bruna Fernandes<sup>1</sup>**

Faculdades Integradas Maria Imaculada-FIMI  
[brubsfernandes@live.com](mailto:brubsfernandes@live.com)

**CHIROTTO FILHO, Luiz Roberto<sup>2</sup>**

Faculdades Integradas Maria Imaculada-FIMI  
[rchirotto@yahoo.com.br](mailto:rchirotto@yahoo.com.br)



#### RESUMO

Com os avanços da biotecnologia e recorrentes pesquisas da engenharia genética, possibilitou o surgimento de novas técnicas disponíveis e, em particular, a terapia gênica. O tratamento baseia-se na inserção de genes com propriedades terapêuticas no intuito de corrigir, substituir ou suplementar células afetadas por doenças. O tipo mais utilizado de terapia gênica é em células somáticas que possuem a capacidade de receber a proteína terapêutica sem alterar a hereditariedade do indivíduo, nesse tipo de terapia são utilizadas duas formas: as células são introduzidas diretamente no organismo (*in vivo*), ou é feita a modificação de células retiradas do paciente e novamente reintroduzidas (*ex vivo*). Para a transferência do material genético a terapia gênica utiliza vários tipos de métodos para inserção de genes nas células alvo, divididos em três categorias: métodos físicos (microinjeção, eletroporação, plasmídeos), métodos químicos (co-precipitação de fosfato de cálcio, lipossomos) e métodos biológicos (vetores virais). Um grande número de doenças podem ser

<sup>1</sup> Biomédica formada pela instituição Maria Imaculada atua em laboratório de análises clínicas como responsável do setor de bioquímica.

<sup>2</sup> Biomédico e mestre em ciências da saúde. Atua como citopatologista em laboratório de anatomia patológica e docente na instituição Maria Imaculada onde é responsável pelas disciplinas de genética e histopatologia.

indicadas para ensaios clínicos para a terapia gênica, como: câncer, doenças monogênicas, doenças cardiovasculares, doenças infecciosas.

**Palavras-chave:** Terapia gênica. Biotecnologia. Engenharia genética.

## 1. INTRODUÇÃO

A terapia gênica é um método de tratamento terapêutico baseado na introdução de genes específicos saudáveis por meio de vetores para corrigir, substituir ou tratar um gene atípico em uma região previamente conhecida, podendo ser realizada por dois tipos de estratégias, denominadas de *ex vivo* e *in vivo*, que são utilizadas para levar genes para o interior das células somáticas do corpo humano, com uso de técnicas de DNA recombinante, mudando então o curso de uma doença (LINDEN, 2010).

Com a tecnologia de DNA recombinante é possível o estudo de mecanismos de replicação e expressão gênica, na determinação da sequência de um gene e consequentemente da proteína sintetizada ou no desenvolvimento de culturas microbianas capazes de produzir substâncias úteis tais como a insulina humana, produção de hormônios, vacinas e enzimas industriais em grandes quantidades (RODRIGUES et al, 2003)

Todo esse conhecimento até a terapia gênica foi graças ao Projeto Genoma Humano (PGH). Um projeto público internacional criado para desenvolver mapas genéticos e físicos detalhados no genoma humano, que possibilitou conhecer toda a sequência de nucleotídeos. Um dos benefícios do PGH foi o desenvolvimento de técnicas de rastreamento de mutações causadoras de doenças, o que altera radicalmente a abordagem no tratamento tardio de uma doença para prevenção da mesma (BORGES-OSÓRIO; ROBINSON, 2013).

A terapia gênica pode ser utilizada para tratar, como alvo, distúrbios herdados, mas também pode atuar no tratamento de doenças adquiridas, tais como cânceres ou doenças infecciosas. Em todos os casos, um gene clonado deve ser transferido para as células do paciente. Uma vez no interior, ele deve ser apropriadamente expresso em quantidades suficientes para aliviar os sintomas clínicos da doença. É também crucial que o gene transferido seja endereçado ao órgão ou tecido que expressa a mutação (WEY, 2002). A aplicação da terapia gênica tem como objetivo a melhora do quadro

clínico através de uma única administração de um gene terapêutico apropriado (LEMOINE, 1999).

A capacidade de interferir na condição patológica de um indivíduo pela terapia gênica, surge como uma espécie de tábua de salvação para resolver problemas relacionados à saúde humana, pela cura de doenças genéticas herdadas dos pais, ou mesmo de doenças que podem ser adquiridas durante a vida, como o câncer, doenças do coração, entre outras (MENCK; VENTURA, 2007).

O objetivo deste trabalho é analisar o desenvolvimento tecnológico da terapia gênica, métodos e técnicas atualmente utilizados e suas respectivas aplicações na medicina.

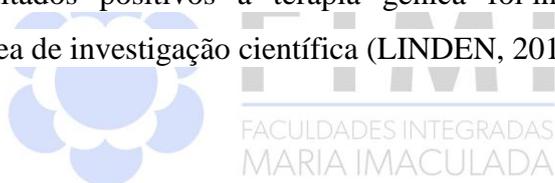
## **2. HISTÓRICO**

No início do século XXI, com o sequenciamento do genoma humano e o desenvolvimento das ferramentas de comparação de genes baseada na informática, foi desvendado um universo jamais imaginado anteriormente. Essas ferramentas foram um apoio fundamental na medida em que várias doenças humanas eram, à custa de muito trabalho, relacionadas a mutações em genes específicos. Os dados do genoma humano foram anunciados várias vezes com pompa e euforia. As manchetes identificavam que, com a “revelação do Livro da Vida”, estaríamos próximos de resolver problemas seculares. De fato, com esses dados foi possível identificar pelo menos 70.000 mutações genéticas em seres humanos (MENCK; VENTURA, 2007).

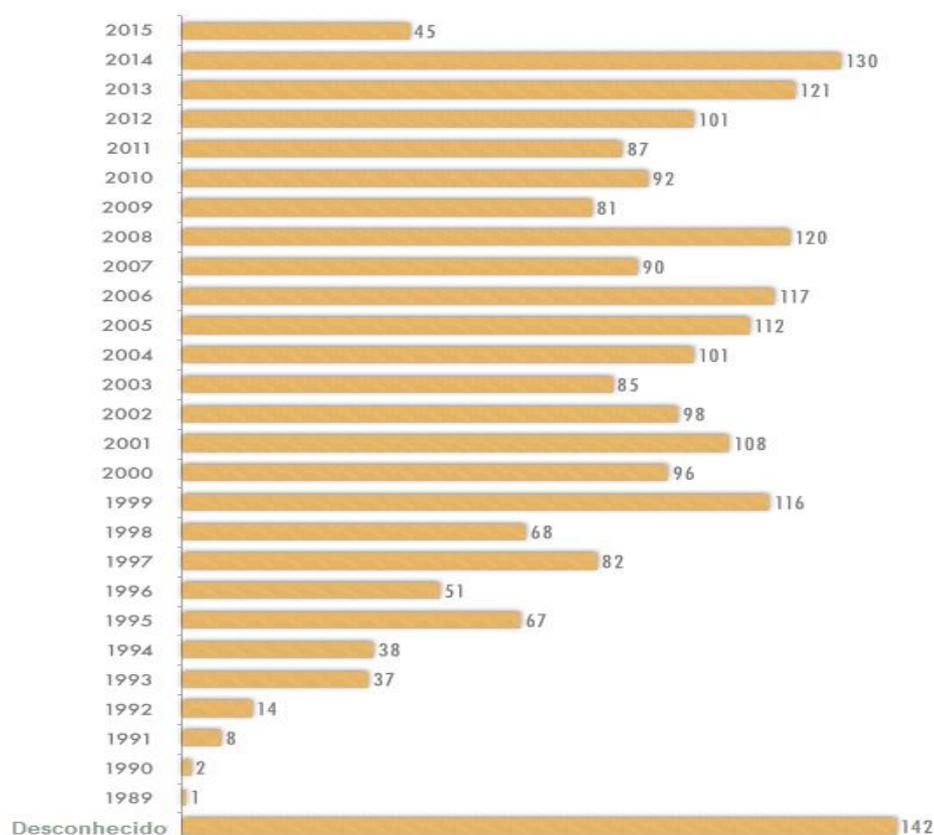
De acordo com Friedmann (1997), em meados da década de 1960, começou a especulação sobre a possibilidade de utilizar vírus para transferir genes a seres humanos doentes e curar doenças genéticas. Ganhou força a proposta de utilizar vírus não-patogênicos como vetores para transferência de genes. Essa proposta gerou intensas pesquisas e foram cogitados os primeiros sistemas de vetores derivados de três espécies virais: retrovírus, adenovírus e vírus adenoassociados. Já no ano de 1990 foi relatado que uma equipe médica norte-americana havia inserido um gene sadio no organismo de uma menina doente e a criança melhorou após esse tratamento (LINDEN, 2010). Em decorrência desses acontecimentos outros programas de investigação consideraram o

desenvolvimento terapêutico ou preventivo de vacinas contra a malária, tuberculose e aos vírus da hepatite A, B e C, *Influenza*, *La Crosse* e Ebola (PENQUE, 2000). Começara uma nova era, a era da terapia gênica (ou terapia genética), ou seja, o procedimento destinado a introduzir em um organismo, com o uso de técnicas de DNA recombinante, genes sadios (nesse contexto denominados “genes terapêuticos”) para substituir, manipular ou suplementar genes inativos ou disfuncionais (LINDEN, 2010).

No decorrer dos anos de 1989 a 2015, foram reportados 2176 ensaios clínicos desenvolvidos no mundo todo. No ano de 2014, muitos cientistas destinaram a terapia gênica não só para as doenças mais cogitadas como câncer e doenças herdadas, o alvo foi utilizar a terapia gênica para cura da surdez e cegueira. Considerando que os dados são atualizados até julho de 2015, o ano de 2014 se destaca até o momento com o maior número de ensaios clínicos de terapia gênica aprovados no mundo todo. Em 1989 se deu pelo tratamento de uma menina de 4 anos de idade que sofria de uma doença genética causada por deficiência da enzima adenosina desaminase (ADA), houve uma melhora clínica e com resultados positivos a terapia gênica foi inspirado o crescimento subsequente dessa área de investigação científica (LINDEN, 2010).



**Figura 1** – Número de ensaios clínicos de terapia gênica aprovados no mundo todo, desde o ano de 1989 até 2015.



Fonte: “Adaptado de” Wileyand Sons, 2015.

FACULDADES INTEGRADAS  
MARIA IMACULADA

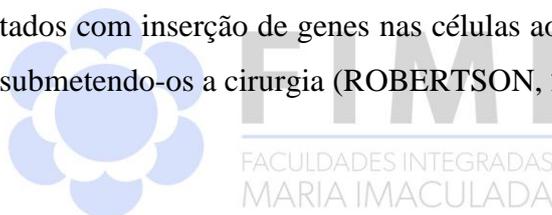
### 3. CONCEITO

A terapia gênica é uma estratégia usada para tratar doenças corrigindo ou modificando os genes na forma em que são expressos. A técnica usada envolve a administração de uma sequência específica de DNA (ácido desoxirribonucleico) ou RNA (ácido ribonucleico) (ROBERTSON, 2015).

Existem dois tipos de terapia gênica, em células somáticas e em células germinativas. A terapia gênica somática consiste na inserção do material genético em células alvo selecionadas, porém a informação genética não é passada para a próxima geração. A terapia gênica germinal envolve a modificação na linha germinal do ser humano, alterando o genoma das futuras gerações (AZEVEDO, 1997).

Para inserirmos dentro da célula um determinado fragmento de DNA contendo a informação genética faltante, os cientistas utilizam a tecnologia de DNA recombinante. Nessa técnica, utiliza-se enzimas de restrição, conhecidas como “tesouras moleculares”, que clivam o fragmento de DNA de interesse a ser inserido. Podemos utilizar essa técnica para a modificação de bactérias, fungos, células de mamíferos e vírus (SHAEFER, 2006). De modo geral, há a necessidade de um carreador que facilite a entrada do DNA nas células vivas. Esse veículo é denominado “vetor” (FÉCCHIO, et al, 2015). Nós classificamos os vetores de acordo com seu método de inserção na célula, estes são: métodos físicos, bioquímicos e biológicos. Os vetores são escolhidos de acordo com a patologia existente. O vetor ideal deve ser de fácil produção, não deve gerar resposta imunológica ao vírus ou ao transgene pelo paciente, deve promover a expressão do gene transgênico de modo eficiente e por longo tempo, além de, se possível, ter especificidade na célula-alvo (MENCK; VENTURA, 2007).

Os pesquisadores esperam que no futuro, a terapia gênica possibilite os pacientes a serem tratados com inserção de genes nas células ao invés da administração de medicamentos ou submetendo-os a cirurgia (ROBERTSON, 2015).



#### **4. TIPOS DE TERAPIA**

A terapia gênica em células Germinativas envolve a modificação dos genes dentro de células germinativas (espermatozoides ou ovócitos). Durante a reprodução, estas células se fundem formando um zigoto, elas se clivam e passam sobre o gene modificado em todas as outras células do corpo durante o desenvolvimento da descendência. Desta forma, a terapia altera o genoma de futuras gerações (AZEVEDO, 1997).

A terapia gênica em células somáticas envolve apenas a inserção de um fragmento previamente conhecido de DNA em células do corpo, usando as estratégias *in vivo* e *ex vivo*. Isso significa que quaisquer efeitos da terapia estão confinados ao indivíduo a ser tratado e não são herdadas por prole futura (ROBERTSON, 2015).

##### **4.1 Estratégias *in vivo* e *ex vivo***

Os procedimentos da terapia gênica *in vivo* consistem em transferir o fragmento de DNA previamente conhecido diretamente para as células ou para os tecidos do paciente (GUERRA, 2000) por meio de vetores, porém dispensando a retirada de células e sua subsequente reintrodução no paciente. Vetores específicos, como os adenovírus podem levar o transgene diretamente ao órgão-alvo adequado (como o fígado) por aplicação direta no organismo (como a injeção endovenosa), levando à eficiente expressão do transgene (MENCK; VENTURA, 2007).

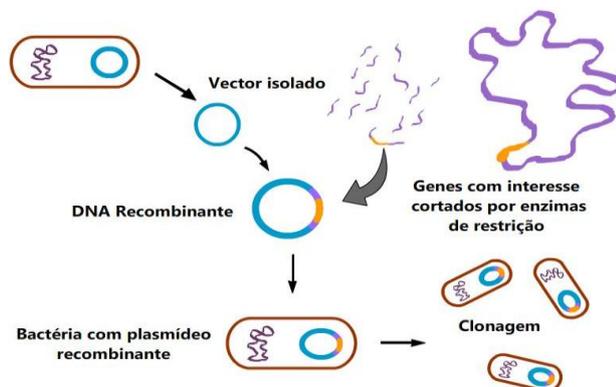
Na estratégia *ex vivo* o DNA é primeiramente transferido para células isoladas de um organismo, previamente crescidas em laboratório. As células isoladas são assim modificadas e podem ser introduzidas no paciente (VEIGA et al; 2009).

## **5. TECNOLOGIA DO DNA RECOMBINANTE**

A capacidade de gerar cópias praticamente infinitas de uma determinada sequência é o fundamento da tecnologia de DNA recombinante. Esse termo refere-se a combinações novas de DNA criadas entre sequências de DNA humano (ou outras) de interesse e moléculas de DNA bacterianos (ou outras) capazes de duplicação ilimitada no laboratório (THOMPSON et al, 1993). Ela abrange um grupo de técnicas moleculares para localizar, isolar, alterar e estudar segmentos de DNA (BORGES-OSÓRIO; ROBINSON, 2013).

A tecnologia do DNA recombinante foi desenvolvida a partir da década de 1970 e têm visado à obtenção de vetores mais seguros e eficientes, em acordo como os princípios bioéticos e de biossegurança necessários para o avanço da técnica (MEIRELLES et al, 2012).

**Figura 2** – Esquema para obtenção do DNA recombinante



**Fonte:** “Adaptado de” Salsa, 2006.

## 6. MÉTODOS PARA INSERÇÃO DE GENES

Os métodos de transferência gênica são geralmente divididos em três categorias: métodos físicos (o transgene é introduzido de maneira mecânica nas células), métodos químicos (o vetor é alguma substância de origem química) e métodos biológicos (emprego de organismos que naturalmente possuem a capacidade de transferir material genético, como os vírus ou algumas bactérias) (NARDI et al, 2002).

### 6.1 Métodos Físicos

Os métodos físicos para inserção dos genes envolvem três tipos distintos, são eles: Microinjeção, um dos métodos mais antigos, e pouco utilizado que consiste na introdução de uma pequena quantidade de DNA diretamente no núcleo da célula-alvo com o auxílio de um aparelho denominado micromanipulador (NARDI et al; 2002), a Eletroporação consiste na preparação das células com uma solução aquosa para torná-las competentes e aptas a receber o DNA. As células são submetidas a alta voltagem (choque elétrico) causando uma desestabilização da membrana externa e a formação de poros, possibilitando a entrada do DNA para o interior da célula (LIMA, 2008) e Plasmídeos que são segmentos de DNA de pouca complexidade, contudo, de grande importância para a expressão de genes, com os quais é possível inserir um DNA terapêutico por técnicas de recombinação (MEIRELLES et al, 2012). Mas, para vencer

a resistência das células à introdução de plasmídeos, é preciso fragilizar a membrana plasmática, o que pode ser obtido por diversos métodos, como o emprego de choques elétricos ou substâncias que a fragilizam quimicamente (LINDEN, 2010). Os vetores plasmidiais são vantajosos por não existir praticamente nenhum limite imposto ao comprimento do fragmento de DNA que possa ser inserido neles (CRAVADOR, 2001).

## 6.2 Métodos Químicos

Nos métodos químicos nós podemos utilizar as técnicas de Co-precipitação de fosfato de cálcio que foi um dos primeiros sistemas descritos, apesar disso, essa técnica é bastante utilizada até hoje na produção de vetores virais por apresentarem vantagens como segurança, simplicidade e custo (NARDI et al; 2002). Segundo Schaefer (2006) nesta técnica, o material genético a ser introduzido nas células é preparado previamente em uma solução contendo um DNA carreador, fosfato de cálcio e solução tampão. É realizada a incubação e a mistura de DNAs é adicionada às células, após algumas horas, é realizado um choque de glicerol.

A utilização de Lipossomos que são vetores independentes de vírus tendem a produzir baixa patogenicidade em relação a utilização dos vetores virais (NARDI et al; 2002).

Os lipossomos são vesículas artificiais catiônicas ou laminares feitas de lipídios que são construídos para formar um complexo não imunogênico com o DNA, capazes de internalização no citoplasma da célula pela fusão com a membrana celular. Uma vez dentro do citoplasma, o complexo se dissocia por meio de processos metabólicos intracelulares normais, liberando o DNA dentro da célula (WESTMAN, 2006). Todavia, a proporção entre os lipídios e a quantidade de DNA ou RNA deve ser cuidadosamente calculada para evitar intoxicação lipídica da célula a ser tratada (AZEVEDO, 1997). Entre as vantagens da utilização de lipossomos podemos citar a simplicidade, baixa imunogenicidade e, em certos casos (dependendo da composição do complexo), capacidade de direcionamento deste vetor para células específicas (NARDI et al, 2002).

## 6.3 Métodos Biológicos

### 6.3.1 Vetores virais

Os vírus possuem a capacidade de invadir as células de forma seletiva com eficiência. A maioria das formas de terapia gênica usa mecanismos virais de endereçamento, pois os vírus funcionam naturalmente para inserir seu material genético na célula (WESTMAN, 2006). A proteína terapêutica é introduzida por precipitação em células produtoras, junto com um plasmídeo contendo genes auxiliares, os quais são necessários para empacotar o DNA do vetor dentro da estrutura de vírus semelhantes aos originais. As classes de vírus mais utilizadas são: adenovírus, retrovírus e adenoassociados. Os vírus são alterados para eliminar a propagação do material genético viral, mas conservam sua habilidade em inserir material genético nas células hospedeiras (MEIRELLES et al, 2012). Uma das primeiras tentativas de terapia gênica começou no início dos anos de 1990, usando um retrovírus em um tratamento *ex vivo* de células somáticas hematopoiéticas na Imunodeficiência (ADA) (WESTMAN, 2006). Os vetores retrovirais têm a habilidade de entrar nas células-alvo, transcrever seu RNA na forma de DNA devido à atividade da enzima transcriptase reversa, e se integrar estavelmente em um cromossomo da célula como resultado da presença das sequências regulatórias retrovirais remanescentes. Uma vez integrado, o gene inserido pode ser expresso para produzir a proteína terapêutica desejada. O vetor retroviral, desprovido dos genes para a replicação viral, não é competente para a replicação, e por isso não é capaz de produzir mais vírus competentes dentro da célula alvo. Portanto, o vetor age como um agente final de transferência gênica, deixando uma cópia de sua sequência no genoma da célula-alvo (DANI, 2000).

Os retrovirais são os vetores preferidos em 80% das experiências clínicas em terapia gênica, pelo fato de apresentarem algumas vantagens tais como eficiente integração ao genoma da célula, e expressão gênica por longo tempo (AZEVEDO, 1997).

Segundo Borges-Osório e Robinson (2013), a geração atual de vetores retrovirais deve ser construída com as seguintes vantagens: (1) ser incapaz de replicação; (2) não ser tóxico para célula; (3) somente um baixo número de cópias do DNA (contendo o gene transferido) se integra ao genoma hospedeiro; (4) o DNA integrado é estável e (5) podem acomodar até 8 kb do DNA adicionado, possuindo espaço suficiente para muitos genes que possam ser transferidos.

Os adenovírus são um grupo de vírus contendo DNA bifilamentar linear que estão primariamente associados às doenças das vias respiratórias superiores e inferiores. Os adenovírus não se integram ao genoma da célula hospedeira (WESTMAN, 2006). O DNA fica livre no núcleo do organismo infectado, e as instruções nessa molécula de DNA são transcritas como qualquer outro gene. A única diferença é que esses genes extras não são replicados quando a célula está prestes a se dividir, assim como os descendentes daquela célula não se replicarão. Como resultado, no tratamento com o adenovírus, será necessária uma readministração em uma população celular crescente (MEIRELLES et al, 2012).

Devido a sua associação com doenças respiratórias, os vetores adenovirais foram usados inicialmente nas tentativas de terapia gênica para fibrose cística em 1993 (WESTMAN, 2006).

Embora vetores adenovirais apresentem alta eficiência, estes induzem uma elevada resposta imunológica que reduz o tempo de expressão do transgene e praticamente impede a reaplicação em um mesmo paciente (MENCK; VENTURA, 2007).

Denominados como vírus pequenos com um genoma de DNA de fita simples, os adenoassociados oferecem a vantagem de não mostrar efeitos prejudiciais em humanos (BORGES-OSÓRIO; ROBINSON, 2013), devido a sua ausência de patogenicidade. A versão recombinante deste vírus, que não contém qualquer gene viral, apenas o gene terapêutico, não se integra ao genoma hospedeiro. Ao contrário, o genoma viral recombinante funde suas extremidades por recombinação ITR (sigla em inglês para Repetições Terminais Invertidas) para formar uma versão circular, que é referida como responsável pela expressão gênica de longa duração. As desvantagens em usar esse vetor inclui a pequena quantidade de DNA que ele pode carregar e a dificuldade em produzi-los (MEIRELLES et al, 2012).

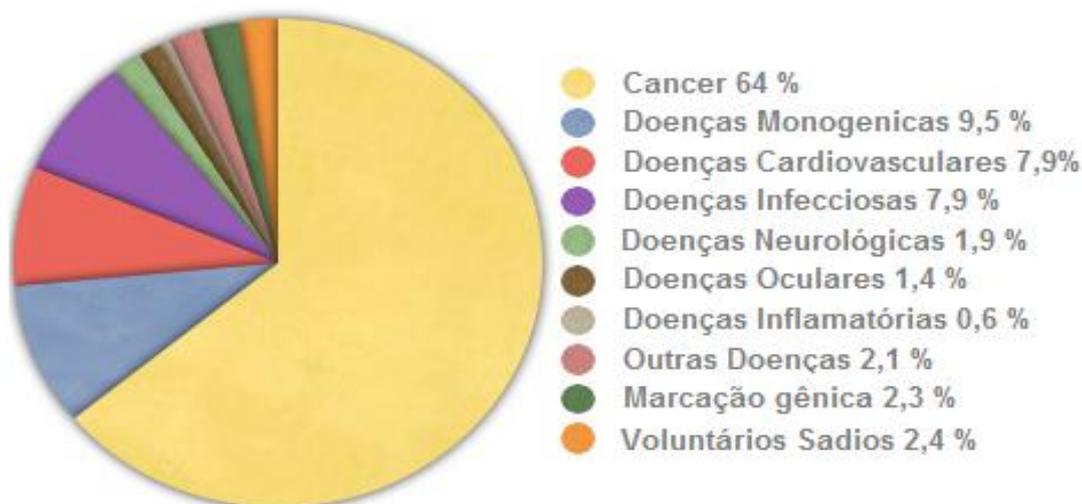
## **7. APLICAÇÕES DA TERAPIA GÊNICA**

A terapia gênica é a esperança de tratamento para um grande número de doenças até hoje consideradas incuráveis por métodos convencionais, das hereditárias e

degenerativas às diversas formas de câncer e doenças infecciosas (FÉCCHIO et al, 2015).

Na figura 3, demonstram-se as indicações clínicas de ensaios clínicos de terapia gênica, sendo o Câncer (64%) a doença mais indicada para desenvolvimento de ensaios clínicos. Segundo Menck e Ventura (2007), ao contrário das doenças monogênicas, que requerem apenas a expressão do gene funcional para a correção do estado patológico, no câncer o objetivo é a eliminação do tecido tumoral. Com menor percentual de indicação (0,6%) as doenças inflamatórias.

**Figura – 3** Indicações Clínicas de Ensaios Clínicos de Terapia Gênica, atualizado em julho de 2015.



**Fonte:** “Adaptado de” Wiley and Sons, 2015.

## 8. DOENÇAS MONOGÊNICAS

A Fibrose Cística é uma doença grave e crônica da infância causada por mutações do Gene Regulador da Condutância transmembranica (CFTR). Ela é um candidato ideal para a terapia gênica, pois: (1) é uma doença monogênica; (2) é uma doença genética recessiva, e os heterozigotos são fenotipicamente normais; (3) a patologia central é o pulmão, acessível ao tratamento; (4) trata-se de uma doença progressiva com o fenótipo virtualmente normal ao nascer, oferecendo uma janela terapêutica (LUCA et al, 2009).

A hemofilia é uma doença congênita hemorrágica que consiste na ausência ou carência acentuada do fator de coagulação VIII (hemofilia A) ou IX (hemofilia B). A terapia gênica na hemofilia é um método revolucionário e com esperanças de sucesso, já que se conhece muito sobre a transmissão da doença, a localização e estrutura do gene e a estrutura e função do fator produzido pelo gene. Atualmente decorrem três ensaios de terapia gênica em pessoas com hemofilia A e B (RODRIGUES, 2005).

### **8.1 Doenças adquiridas**

Para o Câncer a ideia é basicamente introduzir genes que possam interferir no metabolismo da célula cancerosa, bloquear a replicação viral ou simplesmente estimular o sistema de defesa imunológico, propiciando um benefício terapêutico ao paciente (MENCK; VENTURA, 2007). Mais da metade dos protocolos clínicos de terapia gênica hoje em curso apontam para o tratamento de algum tipo de câncer como doença-alvo (NARDI et al, 2002).

As abordagens para o tratamento da Aids (síndrome da imunodeficiência adquirida) através da terapia gênica têm se aproveitado do modelo de vetores vacinais, onde os retrovírus que codificam para segmentos gênicos do HIV (vírus da imunodeficiência humana) são injetados, via intramuscular, induzindo um aumento na resposta imunológica de linfócitos T citotóxicos contra o vírus (NARDI et al, 2002).

## **9. METODOLOGIA**

Realizou-se, durante o período de fevereiro a maio de 2015, nas dependências da biblioteca das Faculdades Integradas Maria Imaculada, um levantamento bibliográfico em livros de genética médica e genética humana informações especializadas no conceito de terapia gênica. Seu desenvolvimento, aplicação clínica e terapêutica se deram a partir de pesquisas em artigos científicos disponíveis em sites e revistas eletrônicas que abordam o assunto com profundidade e conhecimento científico. Foram pesquisadas em sua maioria publicações com datas inferiores a cinco anos.

## 10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A medicina moderna luta contra muitas doenças complexas, cujas causas primárias ainda não são conhecidas e para as quais há, na melhor das hipóteses, apenas tratamentos paliativos. Em certos casos, é possível planejar uma intervenção por meio de terapia gênica, visando reduzir ou evitar a progressão da doença (LINDEN, 2010).

De início, vale considerar que as técnicas de terapia gênica citadas pelos autores no presente trabalho tem sido aprimoradas constantemente, contudo, a tecnologia de DNA recombinante se mostrou como base principal para iniciação da terapia gênica.

Embora a terapia gênica tenha encontrado muitos obstáculos, grandes avanços foram evidenciados em relação as aplicações. As pesquisas iniciais tinham como objetivo as doenças herdadas por serem patologias com características semelhantes.

Atualmente o Câncer tem liderado as pesquisas de doenças indicadas para ensaios clínicos de terapia gênica, além de outras doenças adquiridas como Aids e o Parkinson.

De acordo com Verjovsky (2009) uma nova estratégia criada por pesquisadores brasileiros promete melhorar a eficácia da terapia gênica contra o câncer. A técnica consiste em inserir dois genes em um vírus que os “carrega” para dentro das células cancerosas, que passam a produzir proteínas responsáveis por regular a sua proliferação. O novo método se mostrou mais eficaz do que o procedimento convencional, pois provocou morte rápida de várias células cancerosas humanas em cultura ou inseridas em camundongos, além de ser mais vantajoso economicamente

A esperança é que no futuro a terapia gênica substitua os tratamentos com medicamento e até procedimentos cirúrgicos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AZEVEDO, E. S. **Terapia gênica**, Bahia, 1997.

BORGES-OSÓRIO, M. R.; ROBINSON, W. M. **Genética Humana**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.

CRAVADOR, A. J. M. **Tecnologia do DNA Recombinante**. São Paulo: Faro, 2001.

- DANI, S. E. Terapia gênica. **Biotecnologia, Ciência e Desenvolvimento**. Ribeirão Preto, p. 19, 2000.
- FÉCCHIO, D. C. O Uso da Terapia Gênica no Tratamento de Doenças. **UNINGÁ Review.**, v.21 n.1 p.44-49, 2015.
- FRIEDMANN, T. The Road toward human Gene Therapy a 25 year perspective. **Ann Med.**, v.29 n.6 p.575-7, 1997.
- GUERRA, A. R. As Bases da Terapia Gênica. **Revista de biologia da UFV**. Viçosa, **Erro! A referência de hiperlink não é válida.**V.40, N.2, p. 173-174, 2000.
- LEMOINE, N. R. Understanding Gene Therapy. **Bios Scientific Publishers**. London: September, 1999.
- LIMA, L. M. **Conceitos Básicos de Técnicas em Biologia Molecular**. Paraíba: EMBRAPA, 2008.
- LINDEN, R. “Terapia gênica: o que é, o que não é e o que será”. **Estud. av.**, São Paulo, v.24, n.70, p.31-69, 2010.
- LUCA, G. R.; MENEZES, M. E.O.; CAMPOS, M. **Genética e diagnóstico molecular**. Santa Catarina: Secretaria de saúde do Estado de santa Catarina, 2009.
- MEIRELLES, R. et al. **Biologia Molecular e sua interface com a medicina: Recombinação e terapia gênica**. Bahia: Instituto de Biologia, 2012.
- MENCK, C. F. M.; VENTURA, A. M.; **Manipulando genes em busca de cura: o futuro da terapia gênica**. São Paulo: Instituto de medicina tropical, 2007.
- NARDI, B. N.; TEIXEIRA, K. A. L.; SILVA, A. F. E. **Terapia gênica**, Rio de Janeiro: Revista de Ciências da Saúde Coletiva, p. 110, 2002.
- PENQUE, D. Terapia Génica: um objectivo ou uma realidade. **Biotecnologia Molecular: Avanços e Aplicações**. Lisboa: Tecnobio, 2000.
- RODRIGUES, N. C. A. **Hemofilia: Origem, transmissão e terapia génica**. Lisboa: European Journal of Human Genetics, 2005.
- RODRIGUES, V. et al. **Tecnologia do DNA Recombinante**. Ribeirão Preto, 2003.
- SCHAEFER, R. **Técnicas em Biologia Molecular**. Santa Catarina: EMBRAPA, 2006.
- VEIGA, J. E.; ARAUJO, N. O.; CARDOZO, S. V. Terapia gênica – Uma revisão de literatura. **Saúde e Ambiente**. Rio de Janeiro: ISSN Periódicos, 2009.

ROBERTSON, S. **Gene Therapy**Types. Chicago, EUA: News Medical. 2015.

THOMPSON, M. W.; MCINNES, R. R.; WILLARD, H. F. **Genética Médica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1993.

VERJOVSKY, M. Novo Virus Aumenta a Eficacia da Terapia Gênica. **Instituto Ciencia Hoje**. 2009.

WESTMAN, J. A. **Genética Médica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

WEY, M. **Terapia Gênica**. São Paulo. v. 4, n. 1-2, p. III-IV, 2002.

