

**O uso atual da genética na prevenção, tratamento e cura de doenças****Current use of genetics in prevention, treatment and disease healing**

Eduardo Carvalho Couto¹, Glayrton Bizerra da Costa¹, Lenise Brunna Ibiapino Sousa¹, Daniela Moura Parente Ferrer de Almeida²

¹Acadêmicos do 5º Período de Medicina do Centro Universitário UNINOVAFAPI

²Doutora em Biotecnologia – área Imunologia e Biologia Molecular. Docente da disciplina de Genética Médica do Centro Universitário UNINOVAFAPI

Endereço para correspondência: Universidade Federal do Piauí, Coordenação do Mestrado em Ciências e Saúde, Av. Frei Serafim, Nº 2280
E-mail: educouto02@gmail.com

RESUMO

A expectativa de curar doenças foi impulsionada com as descobertas sobre o material genético. A manipulação do DNA e a maior compreensão da sua natureza geraram grandes perspectivas para avanços terapêuticos. Nesse sentido, este trabalho tem por objetivo reunir informações voltadas para a prevenção, tratamento ou intervenção na evolução de doenças utilizando a genética. Foram utilizados 15 artigos científicos no período de 2002 a 2016, contidos em bancos de dados eletrônicos científicos, além de exemplar literário. Analisando os textos utilizados, percebeu-se que é necessário que mais estudos sejam feitos para que se compreenda de forma mais segura o uso da genética nestes campos e exista um avanço nessa área. Percebeu-se que o uso da genética tem-se focado na terapia gênica, vacinas de DNA e gênica, gene suicida, medicina especializada e interferência por RNA, bem como o uso de marcadores tumorais. Ressalta-se que o aprimoramento dessas pesquisas pode ser um elemento gerador de novas possibilidades na abordagem de patologias diversas.

Palavras-chave: Terapia gênica; Prevenção; DNA.

ABSTRACT

The expectation of disease healing was driven by the findings on the genetic material. Manipulation of DNA and greater understanding of their nature have generated great prospects for therapeutic advances. Thus, this work aims to gather information aimed at prevention, treatment or intervention in the evolution of disease using genetic. Fifteen scientific papers were used covering the period 2002-2016, contained in scientific electronic databases, as well as

literary exemplar. Analyzing the texts used, it was realized the need for more studies to be done in order to understand more safely the use of genetics in these fields and there is a breakthrough in this area. It was noticed that the use of genetic has focused on gene therapy, DNA vaccines and gene, suicide gene, specialized medicine and RNA interference as well as the use of tumor markers. It is emphasized that the improvement of these surveys can be an element that generates new possibilities in addressing various pathologies.

Keywords: Gene therapy; Prevention; DNA.

INTRODUÇÃO

A medicina moderna acrescenta, a cada dia, descobertas importantes em áreas de investigação destinadas ao desenvolvimento de novos paradigmas de tratamento para doenças ainda incuráveis. Entre elas, a expectativa de curar doenças genéticas repousa sobre a identificação de genes responsáveis por sua patogênese e sobre o avanço das tecnologias de DNA recombinante, ou “engenharia genética”, que permitem a manipulação do genoma de forma cada vez mais eficiente e segura (Watson et al., 2006)

A partir da década de 1940 a genética tomou grande impulso. As descobertas sobre a natureza, a composição química e as propriedades do material genético, assim como as primeiras manipulações do DNA de bactérias, começaram a gerar grandes expectativas para avanços terapêuticos. Em meados da década de 1960, começou-se a especulação sobre a possibilidade de utilizar vírus para transferir genes a seres humanos doentes e curar doenças genéticas. (FRIEDMAN, 1997)

Este trabalho tem por objetivo reunir informações a cerca de algumas pesquisas mais promissoras (devido ao caráter abrangente do tema, tentar abranger todas demandaria um livro, no mínimo) voltadas para a prevenção de doenças envolvendo genética e o retardamento do processo evolutivo da doença, eventualmente focando na linha de pesquisa mais abrangente, a terapia gênica, e nos benefícios dessas pesquisas para a prevenção, tratamento ou intervenção na evolução de doenças, bem como discutir as técnicas e avanços desenvolvidos pela comunidade científica nos últimos anos.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo baseado na revisão sistemática de artigos científicos com abordagem principal sobre a prevenção e retardamento da evolução de doenças genéticas. Para o levantamento bibliográfico, optou-se pela busca de artigos em periódicos nacionais e internacionais, no período de 2002 a 2016, disponíveis nas bases de dados pertencentes à Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Scientific Electronic Library Online (SCIELO). Foram utilizados os seguintes descritores: “Terapia gênica”; “DNA”; “Prevenção de Doenças”, em português e inglês. Seguindo os critérios de relevância para o tema, foram selecionados 15 artigos, os quais foram utilizados como base para este estudo.

RESULTADOS

Os artigos científicos utilizados no presente trabalho foram escolhidos segundo critérios de inclusão pré-estabelecidos e foram distribuídos por título, autor e ano (quadro 1).

Quadro 1 – Relação das referências selecionadas envolvendo estudos sobre a genética aplicada a prevenção, tratamento e cura de doenças distribuídos por título, autor e principais resultados.

Autor	Título	Principais Resultados
Friedmann T.	The road toward human gene therapy--a 25-year perspective	As ferramentas utilizadas atualmente não tem sido adequadas para a difícil tarefa de ter um gene eficiente e estável, com sua expressão fiel e regulada, bem como a resolução clínica de uma doença humana.
Huard J, Li Y, Peng H, Fu F.	Gene therapy and tissue engineering for sports medicine	A engenharia de tecidos pode ser combinada com terapia de genes, resultando eventualmente na criação de tecidos ou na regeneração de defeitos de tecidos após um trauma.
Karthikeyan B, Pradeep A.	Gene therapy in periodontics: a review and future implications	A terapia gênica aplicada ao controle da doença periodontal é complicada devido à sua origem multifatorial, complexa predisposição genética, e o risco associado a ela.
Li S-D, Huang L.	Gene therapy progress and prospects: non-viral gene therapy by systematic delivery	A administração sistêmica de lipoplexos, o vetor não-viral mais comumente utilizado, induz uma rápida ativação do sistema imune inato e induz níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias, tais como o fator de necrose tumoral alfa(TNF- α), interferon gama, IL-6 e IL-12.
Dani, U. S	Terapia gênica – Vetores para terapia gênica	Os vetores virais recombinantes são os veículos mais potentes para a transferência gênica, mas a resposta imunológica do hospedeiro e as dificuldades de produção em larga escala e padronização ainda são grandes barreiras para seu uso clínico.
Haisma HJ, de Hon O.	Gene doping	Muitos genes estão prontamente disponíveis para serem usados no mundo do esporte e podem potencialmente ter um efeito sobre o desempenho atlético.
Eibel, Bruna et al .	Terapia gênica para cardiopatia isquêmica: revisão de ensaios clínicos	Terapia gênica é uma alternativa potencialmente benéfica a pacientes cardiopatas isquêmicos, quando esgotadas as terapêuticas convencionais.
Rodrigues Junior, José Maciel et AL.	É possível uma vacina gênica auxiliar no controle da tuberculose?	Destacam-se o antígeno 85 (Ag 85) e a proteína de choque térmico de 65 kDa (hsp65), que tem mostrado resultados satisfatórios. Além de proteger contra infecção experimental, a vacina DNA-hsp65 também apresenta atividade terapêutica.
França, N. R. de; et al.	Interferência por RNA: Uma nova alternativa para terapia	Os estudos vêm trazendo resultados encorajadores,

	nas doenças reumáticas.	mas ainda requer investigações sobre a eficácia, seletividade, estratégias para evitar efeitos fora do alvo e otimização dos sistemas de entrega dos siRNAs.
Linden, Rafael.	Terapia gênica: o que é, o que não é e o que será.	Progressos recentes indicam que, em alguns casos, essa tecnologia poderá chegar à prática clínica dentro de poucos anos.
Nardi, Nance Beyer; et al.	Terapia gênica	Muitas barreiras precisam ser transpostas para que sejam alcançados resultados satisfatórios. Os métodos de transferência gênica disponíveis, ainda que variados, são pouco eficientes e apresentam sérias limitações quanto ao direcionamento celular.
Pacheco, Fernando Azevedo; et al.	Marcadores tumorais no câncer de pulmão: um caminho para a terapia biológica.	Baseando-se no bloqueio da sinalização iniciada pelo EGFR (fator de crescimento epidérmico) a droga oral ZD1839 (Iressa), que inibe de modo reversível e seletivo a atividade tirosina-quinase do EGFR, vem demonstrando bons resultados tanto isoladamente quanto em combinação com outros agentes quimioterápicos.
Rodrigues, Aluizio.	Perspectivas de novos tratamentos para o carcinoma tireoidiano avançado.	Os recursos terapêuticos encontram-se, em sua maioria, em fase pré-clínica de pesquisa. Alguns começam a entrar em fase 1 mas ainda sem resultados conclusivos embora animadores.

Para a discussão abordada no artigo, parece aceitável que se combinem diferentes táticas de tratamento na resolução de um único problema clínico. Em suma, ainda existem poucos grupos de pesquisa dedicados a estudos sobre o uso da genética na prevenção, tratamento e cura de doenças, bem como sobre os efeitos colaterais do método, a expressão em longo prazo dos genes introduzidos e a falta de controle da expressão de tais genes.

DISCUSSÃO

Terapia gênica

A terapia gênica pode ser definida como um conjunto de técnicas que permitem a inserção e expressão de um gene terapêutico em células-alvo que apresentam algum tipo de desordem de origem genética (não necessariamente hereditária), possibilitando a correção dos produtos gênicos inadequados que causam doenças. O material genético inserido nas células do paciente pode gerar a forma funcional de uma proteína que, devido a alterações estruturais no seu gene, é produzida em pequenas quantidades ou sem atividade biológica. É possível também regular a expressão de outros genes, ativá-los ou inativá-los. (HUARD, 2003; KARTHIKEYAN, et al., 2006; HUANG, 2006)

Há dois tipos de técnicas utilizadas na terapia gênica: a germinativa, que se caracteriza pela introdução do material genético nos espermatozoides ou óvulos (células germinativas), e a

somática, pela qual se introduz o material genético em quaisquer outras células (SOUZA, 2000). Esta classificação é de extrema importância uma vez que, até aos dias de hoje, a lei N.º 12/2005 de 26 de janeiro (artigo n.º 8), apenas permite terapia gênica em células somáticas. (BRASIL, ASS DA REPUBLICA, 2005)

A maioria das tentativas clínicas de terapia gênica atualmente em curso são para o tratamento de doenças adquiridas, como AIDS, neoplasias malignas e doenças cardiovasculares, mais do que para doenças hereditárias. (DANI, 200)

A base dessa terapia, em termos práticos, consiste na introdução de genes em células. Contudo, existe certa dificuldade na entrada do DNA puro através da membrana plasmática de células eucarióticas, logo, há necessidade de um carreador que facilite a entrada do DNA nas células vivas. Tal veículo é denominado “vetor”. Há três classes principais de vetores atualmente em desenvolvimento: plasmídeos, vetores virais e vetores nanoestruturados. (LINDEN, 2010)

Nadir, Teixeira, Silva (2002), concorda com esse ponto de vista e explicita exemplos desses vetores além de simplificar o processo quando afirma que o mesmo busca a substituição de um gene defeituoso por um gene normal. Entretanto, essa substituição de um gene em um organismo eucarioto é difícil de ser realizada e pode ser conseguida utilizando vírus, dos quais os principais são os retrovírus, os adenovírus e os vírus adeno-associados. Outras formas de transferência de genes incluem a injeção direta do gene no organismo, bem como métodos utilizando princípios físicos (biolística, eletroporação) ou químicos (lipofecção).

Um exemplo de aplicação prática da terapia gênica gira em torno da redução dos danos provocados por cardiopatia isquêmica, segundo Eibel et. al (2011), a angiogênese é uma resposta a estímulos, como o VEGF, que regulam a migração endotelial, proliferação, sobrevivência e atividade proteolítica. Tal molécula, membro da família do VEGF A, a qual consiste em cinco isoformas, resultantes de divisões alternativas de um *gene* único, ou seja: VEGF121, VEGF145, VEGF165, VEGF189 e VEGF206, é um fator de crescimento específico do endotélio. Age, principalmente, ativando dois receptores do tipo tirosina quinase Flt-1 (*fms-like tyrosine kinase-1, VEGF receptor-1*) e KDR (*kinase-insert domain-containing receptor, VEGF receptor-2*), mas também pode ativar outros receptores, como neuropilin-1 e 2. O VEGF poderia, portanto, desenvolver novos vasos arteriais ou promover a reformação dos vasos existentes. O VEGF165, que contém 165 aminoácidos, funciona interagindo com receptores específicos das células do endotélio, iniciando a cascata de eventos que culmina com a migração de células endoteliais, proliferação e agregação em microtúbulos que acabarão por formar uma rede de sistemas arteriais e venosos.

Outro aspecto relevante abordado por Eibel et. al (2011), é que a terapia gênica em doenças cardiovasculares não visa a substituir um gene anormal, mas suprarregular a expressão de uma proteína útil, aumentando o conteúdo de DNA e sua eficiência dependerá do gene, do vetor e da forma de administração utilizados. Além disso, o VEGF funciona tanto como um importante marcador de dano endotelial, quanto mediador de reparo. Em casos de lesão como isquemia, inflamação e infarto ele tem sua expressão aumentada e estimula a

manutenção, mobilização e recrutamento das células progenitoras endoteliais (CPE) da medula óssea. O potencial angiogênico do VEGF estimula, ainda, a produção endotelial de óxido nítrico por meio da ativação da enzima óxido nítrico sintetase (eNOS).

Entretanto, é válido ressaltar que os métodos de transferência gênica disponíveis, mesmo diversificados, são pouco eficientes e apresentam sérias limitações quanto ao direcionamento celular, sendo necessárias maiores pesquisas nesse meio, ainda que existam poucos grupos de pesquisa dedicados a estudos sobre terapia gênica. Até recentemente havia pouco investimento público nessa área de investigação e praticamente nenhum interesse por parte do setor privado. Contudo, já estão ocorrendo mudanças, como a instalação de uma empresa sediada na Fundação Parque de alta tecnologia de Petrópolis, no estado do Rio de Janeiro, que produziu o vetor para o ensaio clínico de revascularização miocárdica, iniciado em Porto Alegre, um evento pioneiro no país e prenúncio de novas parcerias entre o setor privado e instituições acadêmicas nessa área de investigação científica. (LINDEN, 2010)

Apesar dos avanços científicos e tecnológicos, há ainda muitas dúvidas a respeito dos efeitos colaterais da terapia gênica. Além disso, os efeitos menos conhecidos dizem respeito à expressão em longo prazo dos genes introduzidos e à falta de controle da expressão de tais genes. Outro ponto muito importante é a possibilidade (ainda que pequena) de modificação não apenas das células somáticas, mas também das germinativas. (HAISMA, 2006)

Vacinas de DNA

Dentro da terapia gênica, é possível destacar uma linha de pesquisa que procura a imunização através de genes ou de fragmentos genéticos que codificam antígenos potencialmente imunizantes, carregados por DNA plasmidial. Caso as vacinas saiam do seu estado experimental atual, permitidas apenas para uso veterinário, elas poderão ser prevenção segura e eficaz para doenças diversas, como herpes, síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), malária, tuberculose, hepatite, esquistossomose e dengue, dentre outras. (SILVA, 1997)

Gene suicida

Ainda é válido ressaltar uma modalidade de estudo dentro da terapia gênica que visa contribuir para o tratamento do carcinoma tireoidiano, a terapia do gene suicida. Essa terapia pode ser resume-se em tornar as células malignas sensíveis à determinados medicamentos através de modificações genéticas nas mesmas. Isso foi alcançado através da introdução da enzima viral timidinaquinase do herpes simplex (SHU-TK) mediado pelo adenovírus e dirigida por um promotor específico da célula maligna, o HTERT (human telomerase reverse transcriptase) uma sub-unidade da telomerase), por exemplo. (ALUÍZIO RODRIGUES, 2006)

Embora a eficácia dessa tecnologia para tratamento de cânceres ainda seja motivo de controvérsias, um ensaio clínico feito na Finlândia demonstrou resultados animadores. No estudo, foi feita a ressecção de tumores do SNC, denominados glioblastomas, e o procedimento foi seguido por injeção, ainda no leito cirúrgico, do gene tímida cinase de

herpesvírus através de vetor adenoviral. Foram ainda administradas, diariamente, injeções endovenosas de ganciclovir (fármaco antiviral para tratamento de infecções causadas por citomegalovírus e vírus da herpes) por 14 dias. Como resultado, houve aumento expressivo da sobrevida do grupo de pacientes tratados por terapia gênica. (LINDEN, 2010)

Vacina gênica

Para a produção da vacina gênica, simplificada, retira-se do agente causador da doença, que pode ser um vírus, bactéria, fungo ou parasita, um pedaço da molécula de DNA, e inocula-se nos humanos, esse pedaço de DNA que codifica uma proteína imunogênica, com isso ocorre a indução do sistema imunológico para produzir anticorpos ou estimular a imunidade mediada por células, principalmente linfócitos T auxiliares ou citotóxicos (uma das principais células de defesa de nosso organismo), protegendo contra a infecção causada pelo agente patogênico de onde se originou o DNA. (SILVA, 1997)

Na prática, um exemplo de vacina gênica que atingiu bons resultados em camundongos foi a destinada a combater a tuberculose, já que as inoculações das vacinas de DNA que codificam os genes das proteínas imunogênicas hsp65, hsp70 e 36 KDa por via intramuscular, associados aos promotores do CMV e da hidroximetilglutaril-CoA redutase, conferem proteção significativa contra infecção por *M. tuberculosis*. Provavelmente essa vacina teria efeitos igualmente positivos em humanos. (RODRIGUES, 2004)

Medicina personalizada

Medicina personalizada faz uso de diversas abordagens para a prevenção e o tratamento de diferentes doenças, através da utilização de biomarcadores, em sua maioria marcadores moleculares, para a detecção de traços genéticos específicos, como genes relacionados a doenças hereditárias, oncológicas e infecciosas e, por esse motivo, permite não só a detecção de polimorfismos genéticos que estão envolvidos em diferentes evoluções clínicas dessas doenças, mas também as variações na resposta ao tratamento. Essa detecção é feita graças a análise dos ensaios de medicina personalizada, dirigidos para detectar variações genéticas que alteram interações de fármacos com alvos ou vias metabólicas de fármacos (anabólicas e catabólicas) e podem ser utilizados para detectar diferentes imunogenicidades da droga e para a seleção de formulações farmacêuticas. Tais ensaios empregam diversas metodologias, como a detecção de polimorfismos de nucleotídeo único pela reação de polimerização em cadeia; a detecção de microarranjos de ácidos nucleicos; e o sequenciamento de ácidos nucleicos com sequenciadores de DNA automatizados usando métodos derivados de sequenciamento Sanger ou de nova geração. (JOÃO RENATO REBELLO PINHO; ROBERTA SITNIK; MANGUEIRA, 2014)

Câncer de pulmão

Um exemplo de utilização dos marcadores tumorais é no caso do câncer de pulmão. Dentro desse contexto, os marcadores tumorais tradicionais mostram correlação com carga tumoral e prognóstico no câncer de pulmão, contudo não conseguem influenciar no diagnóstico precoce. Ao contrário dos novos marcadores, que possuem aplicação tanto diagnóstica quanto terapêutica, já que seu alvo é o comportamento biológico do tumor e a interrupção do seu ciclo celular. Houve maior estabilização da doença no tratamento com IMC-C225, ZD1839 e OSI-774 como agentes únicos, o que resultou também em maior número de respostas em distintos tumores primários. Estudos pré-clínicos com IMC-C225, ZD1839 e OSI-774 e resultados clínicos preliminares com IMC-C225 sugerem que existe, ainda, a possibilidade dessa estabilização ser mais eficiente quando em combinação com quimioterapia e radioterapia. (PACHECO; PASCHOAL; CARVALHO 2002)

Existem vários outros genes envolvidos na seleção das terapias mais apropriadas para o câncer de pulmão. Os perfis de expressão e mutações em ERCC1, TS, EGFR, RRM1 (*ribonucleotídeo redutase M1*), KRAS e EML4-ALK (*echinoderm microtubule associated protein like 4 - anaplastic lymphoma receptor tyrosine kinase*), por exemplo, podem fornecer informações para a seleção de vários tratamentos, já que gencitabina interfere na função de síntese de DNA da ribonucleotídeo redutase por meio de sua subunidade ativa (RRM1), e os baixos níveis de expressão de RRM1 estão associados a melhor resposta ao tratamento com gencitabina/carboplatina. O gene KRAS, por outro lado é mutado em cerca de 30% dos casos de câncer de pulmão, que mostram resistência a drogas direcionadas a EGFR (gefitinibe e erlotinibe) usadas na terapia. Após uma minuciosa análise de múltiplos estudos, percebe-se que há um papel preditivo para mutações ativadoras de EGFR com respeito à taxa de resposta e sobrevida livre de progressão com a terapia TKI, particularmente no contexto de primeira linha. O uso do crizotinibe, portanto, é indicado para o tratamento de pacientes com CPCNP avançado localmente ou metastático, que seja positivo para quinase do linfoma anaplásico (ALK), que ocorre em 1 a 7% desses pacientes. (JOÃO RENATO REBELLO PINHO; ROBERTA SITNIK; MANGUEIRA, 2014)

Interferência por RNA

Existem, ainda, pesquisas relacionadas com interferência por RNA (RNAi). Em síntese, tal processo consiste em um mecanismo celular responsável pelo silenciamento gênico pós-transcricional (*post transcription gene silencing* - PTGS) atuante sobre o RNA mensageiro (mRNA). Esse mecanismo baseia-se em uma molécula de fita dupla de RNA (dsRNA - *double stranded RNA*) que, ao ser incorporada na forma ativa a um complexo intracitoplasmático, se liga a uma sequência de nucleotídeos complementar localizada no mRNA-alvo, ocasionando assim o silenciamento, por inibição da tradução e/ou degradação do mRNA. Há evidências de que dsRNAs estejam também envolvidos com a manutenção da condensação de regiões da cromatina e supressão da transcrição nas proximidades dessas regiões, entretanto a associação entre o silenciamento transcricional (*transcription gene silencing* – TGS) e RNAi ainda não está completamente esclarecida. (França et. AL, 2010)

CONCLUSÃO

Diante dos diversos significados da terapia gênica e da manipulação do DNA para o desenvolvimento da ciência, pode-se inferir que o estudo e o desenvolvimento de novas técnicas têm muito a acrescentar na prevenção e no tratamento de doenças, como a produção de vacinas e a redução de cardiopatias, por exemplo. Embora haja alguns riscos e inúmeras questões bioéticas estejam envolvidas, o aprimoramento dessas pesquisas pode ser um elemento gerador de novas possibilidades na abordagem de patologias diversas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRASIL. Lei n. 12/2005 de 26 de Janeiro. Informação genética pessoal e informação de saúde. Brasil: Assembléia da República; 2005

DANI, U. S. Terapia gênica – vetores para terapia gênica. *Revista Biotecnologia – Ciência e Desenvolvimento*. v.12, n. 12, jan/fev. 2000. Disponível em: <<http://www.biotecnologia.com.br/revista/bio12/terapia.pdf>>. Acesso em: 05 mai. 2016

EIBEL, B. et al. Terapia gênica para cardiopatia isquêmica: revisão de ensaios clínicos. *Rev Bras Cir Cardiovasc.*, São José do Rio Preto, v. 26, n. 4, p. 635-646, Dez. 2011.

FRANÇA, N. R. de; JÚNIOR, D. M.; LIMA, A. B.; PUCCI, F. V. C.; et al. Interferência por RNA: Uma nova alternativa para terapia nas doenças reumáticas. *Revista Brasileira de Reumatologia*. São Paulo. v. 50, n. 10, p. 695-709, 2010.

FRIEDMANN T. The road toward human gene therapy- a 25-year perspective. *Ann Med.*, v.29 n.6 p.575-7, 1997.

HAISMA, H.J., et al. Gene doping. *Int J Sports Med.*, v. 27 p. 257-66, 2006.

HUARD, J.; LI, Y.; PENG H.; FU, F. Gene therapy and tissue engineering for sports medicine. *J Gene Med.*, v. 5, p.93-108, 2005.

KARTHIKEYAN, B.V.; PRADEEP A.R. Gene therapy in periodontics: a review and future implications. *J Contemp Dent Pract.* v.7, p.83-91, 2006.

LI, S-D; HUANG L. Gene therapy progress and prospects: non-viral gene therapy by systematic delivery. *Gene Ther.* v.13, p.1313-1319, 2006.

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.

NARDI, N. B.; TEIXEIRA, L. A. K.; SILVA, E. F. Á. da. Terapia gênica. *Ciênc. saúde coletiva*, São Paulo, v. 7, n. 1, p. 109-116, 2002 .

PACHECO, F. A., et al. Marcadores tumorais no câncer de pulmão: um caminho para a terapia biológica. *J. Pneumologia*, São Paulo, v. 28, n. 3, p. 143-149, jun. 2002.

PINHO JR, SITNIK R, MANGUEIRA CL. Medicina personalizada e o laboratório clínico. *Revista Einstein*, São Paulo, v.12, n. 3, p. 366-73, jun. 2014.

RODRIGUES, A. Perspectivas de novos tratamentos para o carcinoma tireoidiano avançado. **Rev. Col. Bras. Cir.**, Rio de Janeiro , v. 33, n. 3, p. 189-197, jun. 2006 .

RODRIGUES JUNIOR, J. M. et al . É possível uma vacina gênica auxiliar no controle da tuberculose?. **J. bras. pneumol.**, São Paulo, v. 30, n. 4, p. 378-387, ago. 2004 .

SOUZA-JÚNIOR, M. T. Mamão Transgênico. **Revista Biotecnologia Ciência & Desenvolvimento**. n. 13 p. 132-137, 2000.

WATSON, J. D. et al. Recombinant DNA: genes and genomics: a short course. S. l.: Freeman, 2006.