

TERAPIA GENÉTICA: UMA POSSÍVEL CURA PARA O ALZHEIMER

¹Aline Gregatti Borges; ¹Álison S. Magalhães Macedo; ¹Raíssa V. da Silva.
²Andreza F. M. Dionello; ²Miriam B. Xavier; ²Rafaela F. França.

RESUMO: A Doença de Alzheimer (DA) é um distúrbio genético complexo caracterizado como demência e é resultado de uma interação de fatores tanto genéticos quanto ambientais, causando atrofia cerebral e declínio das funções cognitivas do paciente afetado. As terapias para a DA estão voltadas para o tratamento apenas de seus sintomas, e não para suas causas, tal fato é de suma preocupação pois tal doença está entre as principais demências que ocorrem nos seres humanos. Este trabalho tem como finalidade explicar de forma clara e objetiva, os principais processos fisiológicos da DA e uma nova possibilidade de tratamento para esta, a Terapia Genética (TG). Para isso utilizou de ferramentas de pesquisa acadêmica a fim de elaborar a presente revisão integrativa. A TG vem se destacando como tratamento alternativo e eficaz para uma classe de doenças monogênicas, ou seja, que são causadas por mutações em apenas um gene. O que não ocorre com a DA, pois esta se associa com mutações em diversos genes simultaneamente. Através do presente trabalho observa-se a grande importância da TG direcionada para a Doença de Alzheimer e que as técnicas e conhecimento acerca da DA e da terapia genética ainda não permitem a sua utilização como alternativa de tratamento pois seria necessário diagnosticar as mutações em cada paciente de forma individual e traçar um planejamento específico para cada caso.

PALAVRAS-CHAVE: Alzheimer; terapia genética; genes; doença genética; demência.

ABSTRACT: Alzheimer's Disease (AD) is a complex genetic disorder characterized as dementia and is the result of an interaction of both genetic and environmental factors, causing brain atrophy and decline in the cognitive functions of the affected patient. The therapies for AD are aimed at treating only their symptoms, not their causes, which is of great concern since such disease is among the major dementias that occur in humans. This work aims to explain clearly the main physiological processes of AD and a new possibility of treatment for this, Gene Therapy (TG). For this, he used academic research tools to elaborate the present integrative review. TG has been highlighted as an

¹Graduandos do Trabalho de Conclusão de Curso da Faculdade de São Lourenço.

² Orientadoras do Trabalho de Conclusão de Curso da Faculdade de São Lourenço.

alternative and effective treatment for a class of monogenic diseases, that is, they are caused by mutations in only one gene. This does not occur with AD, as AD is associated with mutations in several genes simultaneously. The present work shows the great importance of TG directed to Alzheimer's Disease and that the techniques and knowledge about AD and gene therapy still do not allow its use as an alternative treatment since it would be necessary to diagnose the mutations in each patient individually and draw up a specific planning for each case.

KEY WORDS: Alzheimer; gene therapy; genes; genetic disease; dementia.

INTRODUÇÃO

A tecnologia aplicada à medicina proporciona melhores condições de vida, cuidando do envelhecimento saudável, logo o tempo médio de vida aumenta. Sendo assim, nota-se grande crescimento na população idosa mundial bem como no Brasil. É natural que tal envelhecimento traga consigo muitos problemas de saúde relacionados a idade como as demências. Em território nacional a faixa etária acima de 60 anos alcançará por volta de 30 milhões de pessoas e acima dos 80 anos por volta dos 5 milhões de pessoas, estas são as projeções até o ano 2.020 segundo (BURLÁ, *et al*, 2013 *apud* OMS 2008).

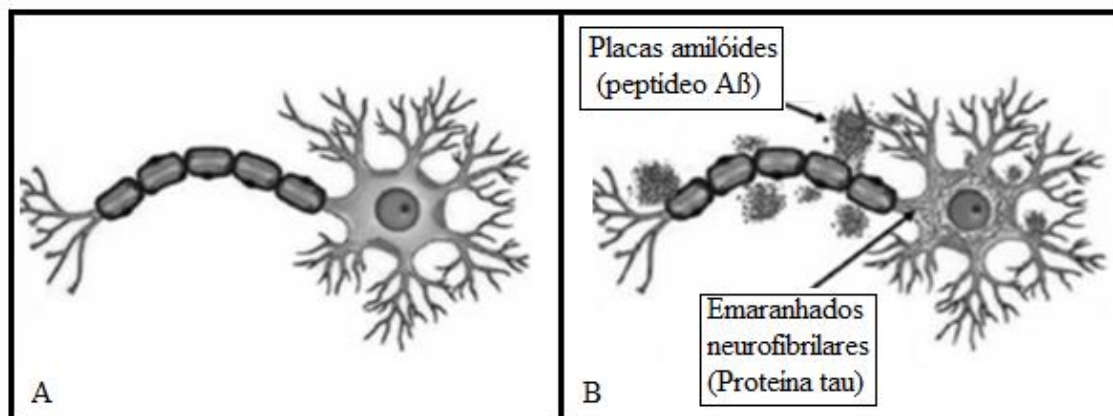
O período entre 1950 e 1965 foi marcado por uma taxa de natalidade aumentada, esta geração revolucionou a sociedade com mudanças comportamentais, preocupando-se com o meio ambiente e preparando-se para a velhice buscando sempre qualidade de vida. Esta geração também desfruta dos desenvolvimentos tecnológicos que é empregado em larga escala no cuidado com a saúde logo a mortalidade naturalmente tardia pode ser ainda mais adiada quando elimina-se as mortes evitáveis aumentando ainda mais a parcela da terceira idade por volta do ano de 2.020. (BURLÁ, *et al*, 2013 *apud* CAMARANO; KANSO 2011).

Alois Alzheimer ao relatar o caso de uma senhora de 51 anos de idade foi o responsável por descrever as características básicas da DA. Após o óbito da paciente constatou-se atrofia cerebral e presença de fusos neurofibrilares, placas senis e perda neuronal. Estes fusos neurofibrilares são resultado do acúmulo de pares de filamentos espiralados (PHF), por sua vez os PHF's que se associam a proteínas *tau* causam a fosforilação destas reduzindo sua capacidade de polimerizar tubulina, tornando-se altamente insolúvel. Este fenômeno causa ruptura do citoesqueleto e sucessiva morte

neuronal. Há indícios de que a deposição de b-amilóide promove a fosforilação anormal da *tau*. (ALMEIDA, 1997)

A formação das placas senis (figura 1) descrita por Alois Alzheimer se dá à partir do depósito do b-amilóide que são frações de uma proteína maior conhecida como “proteína precursora de amiloide” (APP), que é facilitadora de crescimento neuronal e também possui função reguladora da proteína G, além de proporcionar adesão entre as células. O gene produtor da APP foi localizado no braço longo do cromossomo 21. As placas senis são um conjunto formado pela b-amilóide associada a células neuronais distróficas, micróglia e astrócitos. (ALMEIDA,1997).

Figura 1 - Diferenças esquemáticas entre um neurônio saudável (A) e um neurônio de um paciente com DA (B). Fonte: Falco, et al (2016)



Segundo Smith (1999) e Machado (2011) A Doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa, apresentando-se como demência, está intimamente ligada ao envelhecimento, embora não sejam processos comuns, mas sim patológicos o que não exclui a parcela mais jovem da população de desenvolverem DA. Os pacientes com DA representam cerca de 70% dos casos de demência, levando os pacientes a uma condição de total dependência de cuidadores já que seu mecanismo afeta funções cognitivas indispensáveis como a memória, orientação, atenção e linguagem.

Apesar de a maioria dos fatores de risco da Doença de Alzheimer estarem ligados à sua herança genética há também muitas outras condições agravantes relacionadas ao ambiente e ao estilo de vida do indivíduo podendo, deste modo, serem controladas. São fatores como: doença cardiovascular e cerebrovascular, hipertensão, hiperlipidemia, alterações hormonais, síndromes metabólicas, diabetes, alimentação inadequada, sofrimento psíquico e traumatismo crânio-encefálico. (PRADO, D. M. D. *apud*. PATTERSON, C. et al, 2007).

Sereniki e Vital (2008) relatam que as características histopatológicas observadas em pacientes com a doença de Alzheimer ocorrem devido à presença de depósitos fibrilares amiloidais, excesso na produção anormal da proteína tau, redução neuronal e sináptica além de serem observados quadros de inflamação. Foi constatadas alterações nos cérebros dos pacientes portadores da doença evidenciando a existência de degeneração e inibição dos neurônios e marcadores colinérgicos, consequente diminuição na formação das enzimas acetilcolinesterase e colina acetiltransferase presentes no córtex cerebral resultando consequentemente no aparecimento da demência, o acúmulo das placas senis levando o paciente à morte precoce.

Caliman, Oliveira (2005) e Chaves (2008) afirmam que os tratamentos farmacológicos para DA não permitem a cura, mas visam o abrandamento dos sintomas cognitivos proporcionando maior conforto para os pacientes e retardando a evolução da demência buscando melhorar as funções colinérgicas no cérebro inibindo a ação das colinesterases.

A terapia genética auxilia na cura das doenças hereditárias além de impedir o surgimento da patologia futuramente. A influência genética na DA não se relaciona apenas com as mutações e os polimorfismos pois pode ser observada também na hereditariedade da doença, desta forma a terapia genética abre as portas para a prevenção mais eficaz para a DA uma vez que atua na inibição das causas das doenças e não apenas na eliminação de seus sintomas. (FÉREZ, 2003) e (APRAHAMIAN, MARTINELLI e YASSUDA, 2009).

Gonçalves, Paiva (2017) definem a terapia genética como o aperfeiçoamento genético através de genes modificados utilizando-os para tratamento terapêutico. Pode-se notar um grande avanço nas pesquisas laboratoriais acerca da terapia genética, contudo sua realização até este momento é experimental.

O avanço da genética iniciou-se em 1940, com experiências utilizando composições químicas e material genético de bactérias possibilitando uma ampla evolução terapêutica. Na década de 1960, cientistas estudavam a alternativa de aplicação de vírus para substituir genes modificados para a provável cura de doenças genéticas. Tal estudo obteve bons resultados, porém é necessário o aperfeiçoamento na pesquisa. Durante 1990, surgiram os primeiros indícios da terapia genética, empregando técnicas de DNA recombinante para sobrepor genes modificados. (FÉCCHIO, D. C.; MACEDO, L. C.; RICCI, L. 2015)

Portanto, diante da epidemiologia da DA e também de todos os desafios encontrados na luta para oferecer um tratamento realmente eficaz contra a patogenicidade do Alzheimer, é necessária a realização de estudos e pesquisas acerca da relação de suas causas genéticas e possíveis terapias.

OBJETIVO

Este artigo tem como finalidade explicar de forma clara os principais processos genéticos no desenvolvimento da DA além de expor diversas linhas de pensamento acerca da possibilidade de ter a terapia genética como principal método de controle, buscando a total recuperação do paciente com a Doença de Alzheimer.

METODOLOGIA

Para a redação deste artigo foram realizadas pesquisas através de ferramentas acadêmicas por informações sobre terapia genética, evolução genética da DA, hipóteses de terapia genética como tratamento para DA a fim de elaborar esta revisão bibliográfica integrativa. Além de artigos científicos disponíveis nas plataformas digitais como Scielo, Lilacs, PubMed e Associação Brasileira do Alzheimer, buscou-se conteúdo no acervo da Faculdade São Lourenço.

DESENVOLVIMENTO

O material genético usado em transferências genéticas apresenta-se em forma plasmidial (gene inserido em plasmídeo eucarioto) ou em forma viral (gene modificado substituindo uma região do gene viral). Os mais comumente utilizados são os da forma viral garantindo bons resultados. (NARDI, TEIXEIRA, SILVA 2012)

De acordo com Silva (2001), diversos vírus auxiliam na transição genética, estes recebem o nome de vetores virais, sendo os mais utilizados: retrovírus, adenovírus e vírus adenoassociado. Entretanto é inerente a estes vetores algumas vantagens e desvantagens: por serem vetores naturais apresentam grande resistência à degradação, mas por outro lado a possibilidade de ocorrer uma resposta imune é maior, tornando-os ofensivos ao organismo.

Segundo Linden (2010), por ser uma sequência de DNA relativamente simples os plasmídeos são eficazes para expressão de genes, onde é capaz de inserir um gene terapêutico por técnicas de DNA recombinante. Porém, para poder vencer a resistência das células, os plasmídeos terão que fragilizar a membrana celular, e para isso serão obtidos diversos métodos como o emprego de choques elétricos ou substâncias que

fragilizam quimicamente a membrana celular. Há uma outra alternativa que consiste em aplicar uma grande quantidade de plasmídeos em áreas próximas das células, mesmo que tenha uma eficiência muito baixa, uma pequena fração será capaz de cruzar a membrana e já produzir efeitos, ou injetar rapidamente um grande volume de solução contendo plasmídeos.

No entanto, essas técnicas são limitadas, pois o seu uso em introduzir genes em órgãos de difícil acesso como o cérebro é improvável. Desta forma, o emprego de vetores plasmidiais é limitado a algumas circunstâncias, como na introdução por injeção intramuscular, como no caso das vacinas de DNA ou no músculo cardíaco, ou ainda em estudos experimentais em animais. Apesar disso, essa tecnologia pode ter aplicações importantes na introdução de um gene sadio em células isoladas e combinar terapia genética com terapia celular.

Os vetores de origem viral para a terapia genética baseiam-se em remover os genes envolvidos nos mecanismos patogênicos e de proliferação viral, eles preservam apenas o essencial para a invasão das células sem multiplicação, seguida da inserção de um gene terapêutico no que resta do DNA viral. Com a retirada de um gene que confere o caráter patogênico e a multiplicação permitem que um vírus da mesma subfamília do perigoso HIV possa dar origem a um vetor útil para terapia genética.

Os vetores virais diferem entre si, alguns são mais eficientes, outros possuem uma capacidade de veicular genes grandes. Uns têm maior propensão a provocar reações inflamatórias do que outros. Já os vetores como os derivados dos retrovírus, possuem uma propriedade de se integrar ao genoma das células. Isso será positivo quando se quer uma expressão permanente do gene terapêutico, contudo pode causar efeitos adversos graves.

A nanotecnologia é uma outra forma de introduzir DNA em células. Incluindo polímeros que formam verdadeiras redes que prendem um gene e soltam sua carga quando penetram nas células, assim como vesículas de lipídios contendo o DNA, capazes de fundir com a membrana das células, liberando seu conteúdo no interior destas últimas.

Vetores nanoestruturados podem ser enriquecidos com moléculas que ajudam a especificar em que tipos de células o conteúdo poderá penetrar, de outro modo permitem guiar ou transferir seletivamente os vetores de um compartimento para outro, como do sangue para o cérebro. Esta última técnica é importante, pois facilitará a terapia genética cerebral sem a necessidade de uma neurocirurgia para introduzir o vetor, bastando injeções endovenosas.

Células modificadas a partir de uma introdução de um gene terapêutico podem ser encapsuladas em compartimentos produzidos pelos polímeros inertes e, em seguida, introduzida no organismo. A nanotecnologia tem vantagem por ser uma técnica em que as células podem produzir e secretar moléculas terapêuticas enquanto ficam isoladas do sistema imune do paciente. Assim sendo, as células encapsuladas não precisam ser derivadas do próprio paciente. A seguir, a Tabela 1, mostra as propriedades dos vetores virais (retrovírus, adenovírus e vírus adenoassociados), plasmídeos e nanoestruturados.

Tabela 1: Propriedades de diversos tipos de vetores virais e não virais para terapia gênica. Fonte: Linden (2010)

	Retrovírus	Adenovírus	Vírus Adenoassociados	Plasmídeos	Nanoestruturados
Provírus	RNA	DNA	DNA	DNA	DNA OU RNA
Capacidade	~ 9 kB	~ 30 kB	4,6 kB	Ilimitado	Variável
Integração no genoma do receptor	Sim	Não	Raríssima	Não	Não
Rearranjos do transgene	+	-	-	-	-
Duração da expressão do transgene	Longa	Transitória	Longa em células pós-mitóticas	Transitória	Transitória
Transdução de células pós-mitóticas	-	+++	++	+	+
Imunidade preexistente no receptor	Não	Sim	Sim	Não	Não
Efeitos adversos	Mutagênese insercional	Resposta inflamatória	Leve resposta inflamatória	Não	?
Transmissão em linhagem germinativa	-/+	-	-/+	-	?

Atualmente a terapia genética tem sido estudada para o tratamento de diversas patologias, como fibrose cística, hemofilias, hemoglobinopatias, distrofias musculares, doenças cardiovasculares, câncer de mama, de próstata, de ovário, leucemias entre outros. Os adenovírus são classificados como os vetores que apresentam patogenicidade moderada e tropismo pelas células humanas. Apresentando um alto índice de imunogenicidade estes vetores podem ter sua ação interrompida. (NARDI, N. B.; TEIXEIRA, L. A. K.; SILVA, E. F. A.; 2002).

Os vetores por vírus adenoassociados (AAV) são obtidos através dos parvovírus não patogênicos sendo assim muito seguros mas por outro lado são de difícil manipulação. Assim como os retrovírus e os adenovírus, são capazes de infectar células em divisão e incorporar seus genes nas células hospedeiras (SILVA, MATTE, GIUGLIANI 2001).

No processo de terapia gênica (TG) pode-se encontrar as seguintes etapas: Isolamento do gene, composição do vetor, substituição para as células no tecido-alvo e a formação da proteína codificada representada pelo gene terapêutico inserido nas células (Figura 2). Os genes que são introduzidos nos organismos pelo método da terapia gênica, podem ser usados através de duas técnicas: *in vivo* e *ex vivo* (Figura 3). Na técnica *in vivo* os adenovírus (1) levam o gene modificado até o órgão-alvo, como o fígado por exemplo, por meio de injeção endovenosa (2). Na técnica *ex vivo* ocorre o cultivo *in-vitro* de células de um tecido-alvo (A); que logo em seguida receberão o vetor com o gene terapêutico (B); e após seleção e expansão (C); as células terapêuticas serão introduzidas novamente ao paciente (D) tornando-se capazes de revelar o gene exógeno esperado. (MENCK, VENTURA 2007).

Figura 2 - Etapas envolvidas em um experimento de terapia gênica, exemplificado com um vetor viral. Fonte: MENCK & VENTURA (2007)

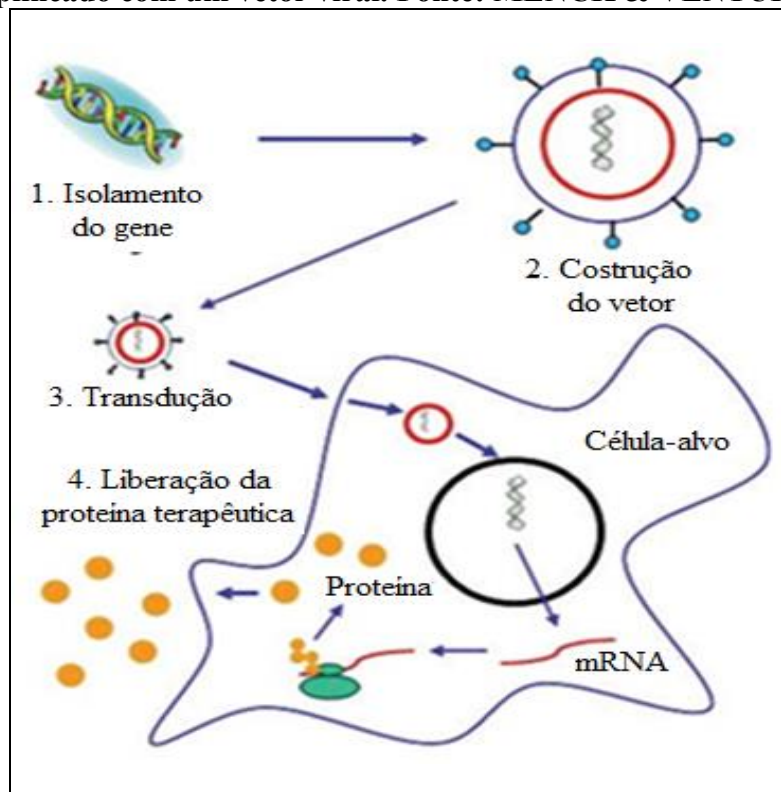
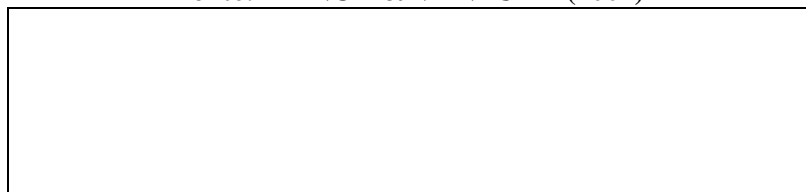
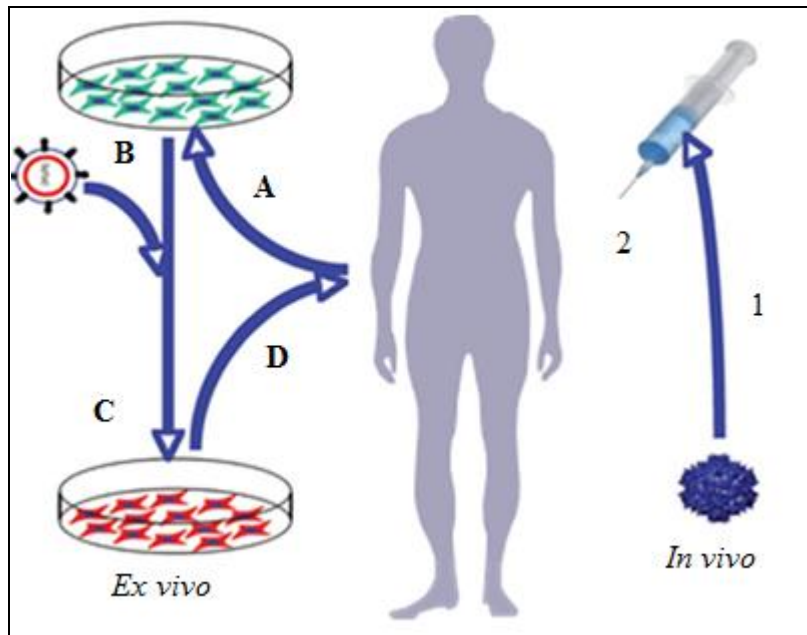


Figura - 3 Estratégias de terapia gênica *in vivo* e *ex vivo*. Fonte: MENCK & VENTURA (2007)





Ao longo desse tempo, desde a descoberta da terapia gênica, já foram relatados resultados positivos através desse método utilizando-o para o tratamento de diversas doenças. Estudos apontam que o tratamento de doenças monogênicas, em especial aquelas que são realizadas na linhagem tronco hematopoiética, obtiveram ótimos resultados para os pacientes. O grande sucesso da terapia gênica foi no tratamento da imunodeficiência severa combinada, cerca de 90% dos pacientes tratados não demonstraram nenhum efeito adverso. (STRAUSS, E. C & STRAUSS, B. E. 2015)

De acordo com Demeterco (2001) a terapia gênica também obteve sucesso em casos de Diabetes Mellitus, por meio de transplante de células β -pancreáticas, possibilitando ao paciente o término de injeções de insulina. COSTA, *et al* (2011) relataram resultados positivos da terapia gênica no tratamento da osteoporose, foram feitos testes experimentais em animais objetivando bons resultados na regeneração óssea.

Apesar dos poucos resultados positivos a terapia gênica está longe de alcançar sua proposta inicial. Algumas barreiras ainda impedem que resultados satisfatórios desse método aplicado no tratamento de diversas doenças sejam alcançados. A transferência genética infelizmente apresenta técnicas pouco eficientes além de possuir diversos problemas em relação ao direcionamento celular. (NARDI, N. B.; TEIXEIRA, L. A. K.; SILVA, E. F. A.; 2002)

A ideia da heterogeneidade da DA surgiu quando houve descobertas de alguns casos de DA familiar (DAF) pré-senil comprovando que os casos em sua maioria não se relacionavam apenas com o cromossomo 21. Logo descobriu-se a relação de outros

cromossomos com a DAF localizando-se o gene no braço longo do cromossomo 14 responsável pela maioria de tais casos. Ainda há muito o que se descobrir pois existem casos de DAF que não se relacionam com nenhum desses dois cromossomos o que só afirma a heterogeneidade da DA. Todos os avanços obtidos ainda não foram suficientes para explicar os casos de DA de início tardio. (ALMEIDA, 1997)

De acordo com Almeida (1997) na década de 90 associou-se a Apolipoproteína E (ApoE) produzida no cromossomo 19 e a DA. A ApoE tem função moduladora e reguladora do colesterol e outras lipoproteínas de baixa densidade auxiliando na regeneração do sistema nervoso central e periférico e no metabolismo lipídico normal do cérebro, apresentando polimorfismo em E2, E3 e E4 que estão diretamente relacionadas com duas correntes de pensamento distintas na patogenicidade da DA: o primeiro defende que a presença do alelo E4 promove alteração no metabolismo de *tau* favorecendo o surgimento de placas senis e afeta a taxa de fosforilação da *tau* causando maior formação de fusos neurofibrilares e o segundo afirma que a ausência de E2/E3 é prejudicial uma vez que esses dois alelos facilitam a ligação entre *tau* e microtúbulos levando a estabilização do citoesqueleto, inibindo assim a fosforilação anormal da *tau*.

Além destes, há outros dois genes importantes localizados nos cromossomos 14 e 1 respectivamente Prensilina 1 (PS1) e Prensilina 2 (PS2) os quais se interagem com caspases (proteases) causando apoptose (Smith1999).

A heterogeneidade da DA, apesar de já ser conhecida ainda é uma lacuna a ser preenchida pois há muitos fatos a serem explicados justamente por não se ter conhecimento de todos os influenciadores, a Tabela 2 dispõe os principais genes já conhecidos e informações que nos mostram a complexidade genética de tal doença.

Tabela 2 - Principais genes identificados na doença de Alzheimer (DA), seus produtos, localização cromossômica, idade de Alzheimer

Gene: produto	Localização o cromossômica	Idade de acometimento	% de casos de acometimento precoce	% Total de casos de DA	Autores
APP	21	45 a 66	<1	< 0,1	St. George-Hysiop et al.
OS 1	14	28 a 62	40	1 a 2	Schellemborg et al.
OS 2	1	40 a 85	<1	< 0,1	Levy-Lahad et al
ApoE 4	19	> 60	(Fator de risco)	> 50	Pericak-Vance et al.
A2M	12	> 70	(Fator de risco)	?	Blacker et al.
Catepsina D	?	74 ± 10,3	(Fator de risco)	?	Papassotiropoulos et al.

APP - Proteína precursora de b-amiloide
PS - Presenilina, tipos 1 e 2
ApoE4 – Apolipoproteína E do tipo 4

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pôde-se observar no decorrer da pesquisa que os escassos artigos encontrados sobre os avanços da terapia genética na Doença de Alzheimer se tornam redundantes e que os estudos ainda estão em fase inicial havendo muitas incertezas acerca do assunto.

A DA, por possuir vários fatores genéticos (além dos ambientais) que resultam no seu desenvolvimento, é considerada uma doença heterogênea e os grandes sucessos da TG foram justamente para patologias monogênicas, ou seja, que se apoiam em apenas uma causa genética. Com o atual nível de discernimento sobre o assunto é extremamente precoce a afirmar que a terapia genética já é uma alternativa de tratamento das causas da DA pois existem inúmeras objeções a serem superadas tais como: conhecer a patogênese em cada indivíduo para a partir daí traçar um plano terapêutico e desenvolver a capacidade de tratar diversos genes simultaneamente.

É de competência do profissional Biomédico atuar de forma altruísta buscando proporcionar melhores prognósticos para a população afetada por qualquer patologia, sendo assim, possui todos os recursos para realizar pesquisas, preencher lacunas e desenvolver técnicas genéticas fundamentais na luta contra a Doença de Alzheimer.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, O. P. **Biologia Molecular da Doença de Alzheimer: uma luz no fim do túnel?**. Associação Médica Brasileira, vol 43, nº 1, pp. 77-81. São Paulo Jan-Mar (1997). Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-42301997000100017> > Último acesso em: 16 Out 2018.

APRAHAMIAN, I; MARTINELLI, J. E; YASSUDA, M. S. **Doença de Alzheimer: revisão da epidemiologia e diagnóstico**. Revista Brasileira de Clínica Médica pp. 27-35 , 2009. Disponível em: <<http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2009/v7n1/a27-35.pdf>> Último acesso em: 16 Out 2018

BURLÁ, C; *et al.* **Panorama prospectivo das demências no Brasil: um enfoque demográfico**. Ciência & Saúde Coletiva, vol. 18, nº 10, pp. 2949-2956, ano (2013). Disponível em: < <http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2009/v7n1/a27-35.pdf> > Último acesso em: 16 Out 2018.

CALIMAN, G. T; OLIVEIRA, R. M. **Novas Perspectivas no Tratamento da doença de Alzheimer**. Revista Iniciação Científica CESUMAR, vol. 07, n. 2, pp 141-162. Jan-Dez(2005). Disponível em: < <http://periodicos.unicesumar.edu.br/index.php/iccesumar/article/view/112> > Último acesso em: 16 Out 2018.

CHAVES, M. B; FERREIRA, A. **Terapia Medicamentosa da doença de Alzheimer.** Revista Eletronica de Farmácia, Vol 1, pp. 1-7. Ano (2008). Disponível em: <<https://revistas.ufg.br/REF/article/view/4608> > Último acesso em: 10 Jul 2018."

COSTANZI-STRAUSS, E; Strauss, B. E. **Perspectives of Gene Therapy.** *Revista Medica São Paulo*, pp. 211-222. Out-Dez de 2015. Disponível em: <<https://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/108767/107192>> . Último acesso em: 16 Out 2018

COSTA, R. P; *et al.* **Terapia Gênica para Osteoporose.** *Acta Ortopédica Brasileira*. vol 19 n° 1, São Paulo (2011). Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-78522011000100012> Último acesso em: 16 Out 2018

DEMETERCO, C. LEVINE, F. **Terapia Gênica para o Diabetes.** *Arq Bras Endocrinol Metab.* Vol 45 n° 1. Fevereiro (2001). Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abem/v45n1/a13v45n1.pdf>> Último acesso em: 16 Out 2018.

FALCO, *et al.* **Doença de Alzheimer: hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento.** *Quim. Nova*, Vol 39. n°1 pp. 63-80, Rio de Janeiro, ano 2016. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.5935/0100-4042.20150152>>. Último acesso em: 16 Out 2018.

FÉCCHIO, D. C., MACEDO, L. C., & RICCI, G. C.. **Use of Gene Therapy in the Treatment of Diseases.** *Revista UNINGÁ Review*, vol, 21, n° 1, pp. 44-49, Data: 27 de Nov de 2015. Disponível em: < <http://revista.uninga.br/index.php/uningareviews/article/view/1614> > Último acesso em: 16 Out 2018.

Férez, J. G. **Terapia gênica e a doença de Alzheimer: aspectos bioéticos.** *Conselho Federal de Medicina*. Data: 24 Mar 2003. Disponível em: <http://portal.cfm.org.br/index.php?option=com_content&view=article&id=20081:&catid=46> Último acesso em: 16 Out 2018

GONÇALVES, G. A; PAIVA, R. **Gene Therapy: Advances, Challenges and Perspectives.** *Hospital Israelita Albert Einstein*, São Paulo, 15(3) pp. 369-375. Ano (2017). Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29091160>> Último acesso em 14 out 2018.

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. Ano 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-40142010000300004&lng=en&nrm=iso>. Último acesso em: 15 nov 2018.

MACHADO, J.C. *et al.* **Declínio cognitivo de idosos e sua associação com fatores epidemiológicos em Viçosa, Minas Gerais.** *Rev. Bras. Geriatr. Gerontol.*, Rio de Janeiro, 14(1) pp: 109-121. Ano (2011). Disponível em : <<http://www.scielo.br/pdf/rbagg/v14n1/a12v14n1.pdf>> Último acesso em: 10 Out 2018.

MENCK, C. F., & VENTURA, A. M. (Set-Nov de 2007). **Manipulando Genes em Busca de Cura: O Futuro da Terapia Gênica.** *Revista USP*, n° 75 pp. 50-61, São Paulo, Set-Nov (2007) Disponível em: < <http://www.revistas.usp.br/revusp/article/view/13620/15438> >. Último acesso em: 09 Out 2018.

NARDI, N. B; TEIXEIRA, L. A. K.; SILVA, E. F. **Terapia Gênica**. Ciência e Saúde Coletiva, vol.7, n° 1, pp. 109-116. Ano (2002). Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-81232002000100010> >. Último acesso em: 16 out 2018.

PRADO, D. M D. **Factores Genéticos Envolvidos na Doença de Alzheimer** . Universidade Fernando Pessoa Faculdade de Ciências da Saúde, Porto (2010). Disponível em: < https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/2489/1/TM_18429.pdf > . Último acesso em: 16 Out 2018.

SERENIKI, A; VITAL, M. A. B. F. **A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos**. Rev. psiquiatr. Rio Gd. Sul, Vol. 30, n. 1, ano 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-81082008000200002&lng=en&nrm=iso>. Último acesso em: 15 nov 2018.

SILVA, C. D; MATTE, U. S; GIUGLIANI, R. **Terapia Gênica: Uma nova estratégia para o tratamento de doenças**. Revista HCPA, pp. 379-386. Ano (2001). Disponível em: < <https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/163868/000337220.pdf?sequence=1> >. Último acesso em: 16 Out 2018.

SMITH, M. A. C. **Doença de Alzheimer**. Revista Brasileira de Psiquiatria vol.21, 03-07. Outubro (1999). Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbp/v21s2/v21s2a03.pdf> Último acesso em: 16 Out 2018.