



GIULIANI SOARES CAVALCANTI

**A EFICÁCIA DO MAPEAMENTO GENÉTICO NO DIAGNÓSTICO E
TRATAMENTO DE DOENÇAS HEREDITÁRIAS**

Cuiabá/MT

2025

GIULIANI SOARES CAVALCANTI

**A EFICÁCIA DO MAPEAMENTO GENÉTICO NO DIAGNÓSTICO E
TRATAMENTO DE DOENÇAS HEREDITÁRIAS**

Projeto de Conclusão de Curso apresentado à Banca Avaliadora do Curso de Biomedicina, da Faculdade Fasipe, como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Biomedicina

Orientador(a): Michell Charlles de Souza
Costa

Cuiabá/MT

2025

GIULIANI SOARES CAVALCANTI

**A EFICÁCIA DO MAPEAMENTO GENÉTICO NO DIAGNÓSTICO E
TRATAMENTO DE DOENÇAS HEREDITÁRIAS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Banca Avaliadora do Curso de Biomedicina da FASIPE-CPA, como requisito parcial para a obtenção do título de bacharel em BIOMEDICINA.

Aprovado em:

Professor Orientador: Prof. Me. Michell Charlles de Souza Costa
Departamento de Biomedicina - FASIPE

Professor(a) Avaliador(a):
Departamento de Biomedicina - FASIPE

Professor(a) Avaliador(a): Prof.
Departamento de Biomedicina - FASIPE

Prof^o. Me. Michell Charlles de Souza Costa
Coordenador do Curso de Biomedicina
FASIPE - Faculdade CPA

**Cuiabá- MT
2025**

APÊNDICE V

PROTOCOLO DE ENTREGA DA VERSÃO FINAL

Eu _____, orientador(a), pelo presente termo declaro ter feito a devida revisão do Trabalho de Conclusão de Curso intitulado “ _____” de autoria do(a) Graduando(a), _____, do(a) qual fui orientador(a) e certifiquei de que todas as orientações, sugestões e necessidades de correções feitas pela Banca Examinadora da Defesa foram acatadas e cumpridas.

Sendo assim, o texto está pronto para ser entregue à Coordenação de Curso de Biomedicina conforme previsto no Regulamento de Trabalho de Conclusão de Curso.

Cuiabá- MT, de de 2025.

Assinatura do Orientador

DEDICO,

Este trabalho ao meu eu do futuro, e dizer, conseguimos!

Dedico ao meu esposo e aos meus pais por todo apoio durante esta trajetória, saibam que o caminho não foi fácil, mas vocês tornaram o processo mais leve.

Dedico, também, ao meu orientador Me. Michell Charles por toda a paciência, toda dedicação e conhecimento a mim passado.

As minhas amigas, pelas orações e apoio; todos vocês foram fundamentais para que tudo isso se tornasse possível.

AGRADEÇO,

Primeiramente a Deus por ter me sustentado e me guiado até aqui, foram batalhas e tempos difíceis, mas Ele nunca me deixou desamparada.

Agradeço aos meus familiares por todo amor e carinho a mim depositado, vocês são minha base, sou grata pelos meus professores que me ajudaram a chegar até aqui, sem vocês isso não seria possível.

Agradeço a todas as pessoas ao meu redor que me incentivaram a não desistir e seguir em frente em todos os sentidos, sou grata por todos os conselhos e orações que fizeram por mim. A todos, muito obrigada!

EPIGRAFE

“Consagre ao Senhor tudo o que você faz, e os seus planos serão bem-sucedidos”.

Provérbios 16:3

GIULIANI SOARES CAVALCANTI. **A EFICÁCIA DO MAPEAMENTO GENÉTICO NO DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DE DOENÇAS HEREDITÁRIAS**, 2025. 43 folhas. Monografia de Conclusão de Curso- FASIPE- Faculdade de CPA.

RESUMO

Esta revisão narrativa tem como tema central a eficácia do mapeamento genético no diagnóstico e tratamento de doenças hereditárias. Diante dos avanços da biotecnologia e da crescente demanda por diagnósticos mais precisos e terapias individualizadas, o estudo propõe uma reflexão sobre a importância do mapeamento genético como ferramenta essencial na medicina moderna. O mapeamento genético pode contribuir para a identificação precoce de doenças hereditárias, o monitoramento clínico e o desenvolvimento de estratégias terapêuticas personalizadas, além de discutir os aspectos éticos e sociais envolvidos nessa prática. A metodologia utilizada consistiu em uma revisão bibliográfica, baseada em pesquisas realizadas em plataformas como Scielo, PubMed, Google Acadêmico e livros especializados na área. Foram selecionadas publicações entre os anos de 2000 e 2024, nos idiomas português e inglês, priorizando materiais com relevância científica e foco nas aplicações clínicas do mapeamento genético. Foi evidenciado os conceitos fundamentais sobre hereditariedade e a classificação das doenças genéticas, destacando as principais categorias: doenças monogênicas, multifatoriais, cromossômicas e mitocondriais. Também foram discutidas as técnicas mais utilizadas para a construção de mapas genéticos, como a análise de ligação, os estudos de associação genômica ampla (GWAS), o sequenciamento de nova geração (NGS) e o mapeamento físico. O mapeamento genético representa uma ferramenta indispensável para o avanço da medicina personalizada, permitindo diagnósticos mais rápidos, tratamentos direcionados e a adoção de medidas preventivas em populações de risco. Contudo, o estudo também evidenciou a existência de limitações importantes, como o alto custo dos exames, a desigualdade no acesso a essas tecnologias no sistema público de saúde e a necessidade de regulamentação ética mais robusta para garantir a privacidade e a segurança dos pacientes.

Palavras-chave: Doenças hereditárias, DNA, mapeamento genético.

GIULIANI SOARES CAVALCANTI. **THE EFFECTIVENESS OF GENETIC MAPPING IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HEREDITARY DISEASES**, 2025. 43 pages. Undergraduate thesis – FASIPE – CPA college.

ABSTRACT

This narrative review focuses on the effectiveness of genetic mapping in the diagnosis and treatment of hereditary diseases. Given advances in biotechnology and the growing demand for more accurate diagnoses and individualized therapies, the study proposes a reflection on the importance of genetic mapping as an essential tool in modern medicine. Genetic mapping can contribute to the early identification of hereditary diseases, clinical monitoring, and the development of personalized therapeutic strategies, in addition to discussing the ethical and social aspects involved in this practice. The methodology used consisted of a bibliographic review, based on research carried out on platforms such as Scielo, PubMed, Google Scholar, and specialized books in the area. Publications between the years 2000 and 2024 were selected, in Portuguese and English, prioritizing materials with scientific relevance and a focus on the clinical applications of genetic mapping. The fundamental concepts of heredity and the classification of genetic diseases were highlighted, highlighting the main categories: monogenic, multifactorial, chromosomal, and mitochondrial diseases. The most commonly used techniques for constructing genetic maps were also discussed, such as linkage analysis, genome-wide association studies (GWAS), next-generation sequencing (NGS) and physical mapping. Genetic mapping represents an indispensable tool for the advancement of personalized medicine, enabling faster diagnoses, targeted treatments and the adoption of preventive measures in at-risk populations. However, the study also highlighted the existence of important limitations, such as the high cost of tests, unequal access to these technologies in the public health system and the need for more robust ethical regulations to guarantee patient privacy and safety.

Keywords: Hereditary diseases, DNA, genetic mapping.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DH – Doenças hereditárias

FISH – Hibridização in situ fluorescente

GWAS – Mapeamento por associação genômica ampla

MG – Mapeamento genético

NGS – Sequenciamento de nova geração

SNP's – Polimorfismos/nucleotídeos únicos

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Cruzamento cromossômico.....	25
--	----

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Classificações das Doenças Hereditárias.....	22
Quadro 2: Técnicas Moleculares Aplicadas ao Mapeamento Genético: Abordagens e Especificidades.....	28
Quadro 3: Aplicabilidade do mapeamento genético.....	32

SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO	13
1.1Objetivos	16
1.1.1Objetivo Geral.....	16
1.1.2Objetivos Específicos	16
2. REVISÃO DE LITERATURA	17
2.1 Doenças hereditárias: contextualização histórica.....	17
2.2 Classificação das doenças hereditarias.....	19
2.3 Mapeamento genético: conceito e evolução histórica.....	23
2.4 Técnicas para o mapeamento genético.....	25
2.5 Aplicações do mapeamento genético em doenças hereditarias.....	26
2.6 Mapeamento genético e tratamento de doenças hereditarias.....	29
2.7 Aspectos éticos e legais do mapeamento genético.....	30
3. CONSIDERAÇÕES FINAIS	33
4. REFERÊNCIAS	35

1. INTRODUÇÃO

As doenças hereditárias (DH) são aquelas transmitidas de geração em geração por meio do material genético, sendo causadas por mutações ou alterações nos genes ou cromossomos herdados dos pais. Essas condições podem seguir diferentes padrões de herança, como autossômico dominante, autossômico recessivo, ligado ao cromossomo X, e geralmente afetam múltiplos membros de uma mesma família. No final do século XIX e início do século XX, prevalecia a noção de que a manifestação de doenças entre familiares era decorrente de uma predisposição familiar inespecífica. No entanto, essa perspectiva foi gradualmente substituída pela compreensão de que tais doenças possuem causas específicas e rastreáveis no material genético (MENDES, 2012).

Um ponto de inflexão no campo da genética médica ocorreu em 1959, com a identificação da Síndrome de Down como resultado de uma anomalia cromossômica, especificamente, a trissomia do cromossomo 21 e com o subsequente desenvolvimento de testes laboratoriais voltados ao diagnóstico de diversas outras doenças hereditárias. A partir desse momento, os geneticistas passaram a diferenciar mais claramente as doenças hereditárias das condições consideradas de origens genéticas (LOWY, IANA, 2019).

As doenças genéticas exercem um impacto significativo na qualidade de vida dos indivíduos acometidos, assim como de seus familiares. Frequentemente, essas famílias enfrentam não apenas as limitações impostas pela condição clínica, mas também a escassez de informações precisas, o estigma social e o preconceito associados à doença. A complexidade do cuidado exigido por esses pacientes, muitas vezes, implica que um dos pais ou responsáveis precise interromper suas atividades profissionais para se dedicar integralmente à assistência do filho. Além disso, a obtenção do diagnóstico correto representa um obstáculo adicional, uma vez que os sinais e sintomas apresentados por doenças genéticas podem ser confundidos com os de enfermidades mais prevalentes, o que contribui para o retardo diagnóstico e o sofrimento prolongado (ALBERTO et al 2019).

O mapeamento genético (MG) consiste na identificação da localização e da função de genes específicos ao longo do genoma humano, permitindo determinar a associação entre marcadores genéticos e determinadas características hereditárias ou doenças. Essa técnica busca organizar, em um mapa, as regiões cromossômicas que contêm genes ou sequências de DNA relacionadas a condições patológicas, traços fenotípicos ou predisposições genéticas. Trata-se de uma ferramenta essencial na genética moderna, pois fornece subsídios fundamentais para a compreensão dos mecanismos moleculares das doenças, além de permitir o desenvolvimento de abordagens mais eficazes na medicina preventiva e personalizada (MARINA et al 2019).

O MG envolve diversas técnicas avançadas que permitem a identificação e análise de variações no DNA. Entre as principais ferramentas utilizadas estão o sequenciamento de nova geração (NGS), que possibilita a leitura rápida e precisa de grandes segmentos genômicos, e os microarranjos de DNA (DNA microarrays), empregados para detectar variações em genes específicos ou em todo o genoma. Além dessas, a reação em cadeia da polimerase (PCR), a hibridização in situ fluorescente (FISH) e a análise de polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) também são amplamente aplicadas, dependendo do objetivo da análise. Essas técnicas têm transformado o diagnóstico genético, permitindo maior precisão na detecção de mutações e alterações estruturais no genoma humano (SHENDURE et al 2017; MARDIS, 2017).

Diversas patologias podem ser prevenidas, diagnosticadas ou tratadas por meio dessa técnica, configurando-se como um instrumento altamente eficaz para os profissionais da saúde. Por meio da identificação de genes associados às condições patológicas, possibilita-se um melhor entendimento sobre as causas e os mecanismos envolvidos com o objetivo de localizar marcadores genéticos relevantes, contribuindo diretamente para o planejamento terapêutico e o monitoramento da saúde individual (ALBERTO et al 2019).

Dentre as patologias que se destacam são, doenças monogênicas, como fibrose cística, distrofia muscular de Duchenne e hemofilia, além de condições multifatoriais como diabetes tipo 2, câncer de mama hereditário e esquizofrenia. Contudo, apesar de sua utilidade, o MG apresenta limitações importantes. Entre elas, destaca-se a dificuldade em interpretar variantes de significado incerto (VUS), o custo ainda elevado de alguns testes e a limitação em prever manifestações clínicas exatas, especialmente em doenças poligênicas ou influenciadas por fatores ambientais. Além disso, a maioria dos estudos genéticos ainda é baseada em populações europeias, o que pode comprometer a aplicabilidade dos resultados em grupos étnicos diversos (MANOLIO et al 2009; RICHARDS et al 2015).

O perfil genético individual tem se tornado uma ferramenta essencial na medicina personalizada, orientando a escolha de terapias mais eficazes e com menor risco de efeitos adversos. Esse conceito é particularmente relevante na oncologia, na qual testes genômicos permitem identificar mutações tumorais específicas e, com isso, selecionar drogas-alvo mais apropriadas, como no caso do uso de trastuzumabe para câncer de mama HER2-positivo ou inibidores de tirosina quinase em tumores com mutações no gene EGFR. Além do câncer, o farmacogenoma também auxilia na prescrição de medicamentos em áreas como psiquiatria e cardiologia, reduzindo falhas terapêuticas e aumentando a segurança do paciente (GARRAWAY, VERWIJ, 2013; RELLIN, EVANS, 2015).

Atualmente, as diretrizes do Sistema Único de Saúde (SUS) para o acompanhamento das DH frequentemente não contemplam um suporte adequado para os familiares, limitando-se a fornecer informações sobre os riscos associados às condições. Embora muitas dessas doenças ainda não disponham de tratamentos eficazes, o apoio oferecido por uma equipe multiprofissional desempenha um papel crucial, fornecendo amparo emocional e orientações indispensáveis para os pacientes e seus cuidadores. Apesar das dificuldades estruturais enfrentadas, os serviços de genética têm sido frequentemente elogiados pelos pacientes e seus familiares, especialmente pelo acolhimento e qualidade do atendimento prestado pelos profissionais nos centros de pesquisa (ALBERTO et al 2019).

Diante desse contexto, este trabalho adotou uma abordagem qualitativa e descritiva, com o objetivo de relatar e discutir a importância do mapeamento genético como uma ferramenta relevante para a prevenção e o tratamento de doenças hereditárias. A pesquisa foi fundamentada em fontes bibliográficas coletadas de plataformas de pesquisa reconhecidas, como Scielo, Google Acadêmico, PubMed, além de revistas especializadas, livros e diretrizes de saúde. Serão selecionados 84 artigos publicados entre os anos de 2000 e 2024, nos idiomas português e inglês, com a utilização dos seguintes termos de pesquisa: mapeamento genético, biologia molecular, exames genéticos, doenças genéticas e *DNA*. Artigos que não estiverem diretamente relacionados à temática do estudo serão excluídos da análise. O método de pesquisa proposto visou investigar e aprofundar o conhecimento sobre o mapeamento genético, com base em uma análise crítica de pesquisas, artigos e teses já existentes. O propósito é contribuir para o aprimoramento teórico da área, além de auxiliar no desenvolvimento de uma base de informações voltada à compreensão do tema proposto através deste estudo.

1.1 Objetivos

1.1.1 Geral

Descrever sobre a eficácia do mapeamento genético na prevenção e tratamento de doenças hereditárias.

1.1.2 Específicos

- Identificar as principais doenças hereditárias que podem ser diagnosticadas ou monitoradas por meio do mapeamento genético;
- Compreender os fundamentos técnicos do mapeamento genético e sua evolução ao longo do tempo;
- Comparar o mapeamento genético com os principais exames para detecção de doenças hereditárias;
- Avaliar a importância do mapeamento genético na medicina preventiva e na individualização dos tratamentos;
- Investigar as diretrizes e políticas públicas relacionadas ao uso do mapeamento genético no Sistema Único de Saúde (SUS).

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Doenças Hereditárias: contextualização histórica

A hereditariedade é o fenômeno biológico pelo qual genes e características dos pais são transmitidos aos filhos, ocorrendo a partir da fusão dos gametas no momento da fecundação. Os gametas, o óvulo e o espermatozoide contêm, cada um, 23 cromossomos. Após a fusão, esses cromossomos se combinam, formando o núcleo da célula-ovo, que dará origem ao organismo completo. Assim, todas as cerca de 10 trilhões de células do corpo humano derivam dessa única célula e compartilham o mesmo conteúdo genético (CONSOLARO, ALBERTO, 2010).

As primeiras evidências da aplicação prática dos princípios hereditários remontam ao Oriente Médio, há cerca de 10.000 anos. Neste período, surgiram as práticas de domesticação de plantas e animais, em que espécies como trigo, ervilha, cães, bodes e carneiros passaram a ser cultivadas e criadas com base em características observadas e selecionadas. Povos como os assírios e babilônios desenvolveram variedades distintas de tamareiras, diferenciadas por cor, tamanho, sabor e tempo de maturação, demonstrando certo conhecimento empírico da hereditariedade (BENJAMIN, 2004).

Paralelamente, antigos textos sagrados hindus indicam que os primeiros humanos atribuíram a hereditariedade a fatores paternos, enquanto acreditavam que as diferenças entre os filhos eram determinadas pela mãe. Na Grécia Antiga, filósofos propuseram a teoria da pangênese, segundo a qual partículas oriundas de todo o corpo seriam transportadas aos órgãos reprodutivos e, destes, transmitidas ao embrião. Essa teoria fundamentava a ideia da herança de características adquiridas durante a vida, como no caso de alguém que desenvolvesse habilidades musicais e transmitisse esse talento aos filhos. Embora essa concepção tenha sido desacreditada com o tempo, permaneceu popular até o século XX. Os romanos, por sua vez,

apesar de não contribuírem conceitualmente para a genética, aplicaram técnicas de cruzamento animal e vegetal baseadas em tentativa e erro (BENJAMIN, 2004).

O conhecimento moderno sobre hereditariedade começou a se consolidar com os trabalhos de Gregor Mendel, no século XIX. Porém, foi no início do século XX que Walter Sutton e Theodor Boveri, de forma independente, relacionaram os conceitos mendelianos com os cromossomos observados ao microscópio. Eles perceberam que genes e cromossomos existem em pares e se separam durante a formação dos gametas, sugerindo que os genes estão localizados nos cromossomos. Essa observação originou a Teoria Cromossômica da Hereditariedade, segundo a qual os genes são transmitidos de forma estável entre gerações (COLLINS et al 2003).

Entre 1910 e 1940, a genética avançou significativamente com a identificação de múltiplas características hereditárias, permitindo testes contínuos da teoria cromossômica. Mesmo quando os padrões de herança se mostravam mais complexos do que os inicialmente propostos por Mendel, a teoria manteve sua validade e utilidade para compreender a transmissão genética em diferentes espécies, incluindo os seres humanos. Um marco crucial na compreensão da hereditariedade foi a descoberta da estrutura do DNA (KLUG et al 2009).

Em 1953, James Watson e Francis Crick, baseando-se nos dados de difração de raios X produzidos por Rosalind Franklin e Maurice Wilkins, propuseram o modelo da dupla hélice do DNA. Essa estrutura revelou como a informação genética é armazenada, copiada e transmitida entre gerações, consolidando a base molecular da genética. O entendimento da complementaridade entre as bases nitrogenadas, adenina com timina, citosina com guanina, foi essencial para explicar os mecanismos de replicação e mutação genética, revolucionando a biologia molecular e a genética médica. Essa descoberta permitiu o desenvolvimento de técnicas fundamentais como a reação em cadeia da polimerase (PCR) e o sequenciamento de DNA, hoje indispensáveis no diagnóstico de doenças hereditárias (BENJAMIN, 2004).

No final do século XX, o Projeto Genoma Humano (1990-2003) representou outro avanço histórico na biologia moderna. Seu objetivo principal foi mapear e sequenciar todos os pares de bases do DNA humano, identificando e localizando todos os genes existentes. A partir desse projeto, tornou-se possível investigar de forma mais precisa a relação entre genes e doenças, incluindo diversas patologias hereditárias como fibrose cística, distrofias musculares e algumas formas de câncer hereditário. Além disso, o projeto impulsionou o desenvolvimento da medicina personalizada, biotecnologia e farmacogenômica, ao fornecer uma base de dados

genômicos que auxilia na compreensão das variações genéticas entre indivíduos e suas implicações clínicas (COLLINS et al 2003).

Com a chegada da era genômica, as descobertas da genética passaram a influenciar diretamente a prática médica. O avanço da medicina molecular trouxe novas possibilidades para o diagnóstico, tratamento e prognóstico de diversas doenças. Nesse novo contexto, tornou-se essencial que os profissionais da saúde compreendessem como os indivíduos e suas famílias interpretam as informações genéticas, pois, ao contrário de muitas doenças crônicas, as enfermidades hereditárias possuem um forte componente familiar. Assim, os resultados de um teste genético não impactam apenas o indivíduo, mas toda a sua rede familiar, uma vez que apontam o risco compartilhado de desenvolvimento da mesma condição (ALVÁRO, 2012).

Dessa forma, o aconselhamento genético ganhou relevância, acompanhando os avanços científicos e tecnológicos e considerando, além dos aspectos médicos, os impactos psicológicos, familiares e sociais. A chamada genética psicossocial dedica-se ao estudo da experiência familiar frente ao risco genético e ao processo de aconselhamento, abordando questões éticas, morais, relacionais e intergeracionais. O objetivo é promover uma adaptação biopsicossocial mais adequada, favorecendo a compreensão e aceitação das informações genéticas por parte dos indivíduos e suas famílias (MENDES, 2012).

2.2 Classificação das Doenças Hereditárias

As DH são condições causadas por alterações no material genético, transmitidas de geração em geração. Durante a evolução humana, modificações no DNA ocorreram, algumas beneficiando a espécie e outras prejudicando a produção de proteínas, hormônios e enzimas, levando a disfunções orgânicas conhecidas como mutações genéticas, principais responsáveis pelas doenças hereditárias. Essas mutações podem se manifestar de forma perceptível, quando presentes em ambos os alelos e causam sintomas clínicos, ou imperceptível, quando a alteração está presente em apenas um alelo, sem manifestações evidentes, embora ainda possa ser transmitida. Estima-se a existência de cerca de sete mil doenças hereditárias, a maioria raras, mas algumas com grande impacto na saúde pública (ZATZ et al 2002; CESAR, PAULO, 2009; STRACHAN et al., 2010; LODISH et al 2013; ORPHANET, 2021).

As DH podem ser classificadas em quatro grandes grupos principais (QUADRO 1), de acordo com sua origem genética e modo de herança: doenças monogênicas, causadas por mutações em um único gene; doenças multifatoriais, que resultam da interação de múltiplos genes e fatores ambientais; doenças cromossômicas, originadas por alterações no número ou na

estrutura dos cromossomos; e doenças mitocondriais, relacionadas a mutações no DNA mitocondrial, herdado exclusivamente da mãe. Essa classificação é fundamental para o entendimento clínico e para a escolha das estratégias diagnósticas e terapêuticas adequadas (ZATZ et al 2002; STRACHAN et al 2010; PAGONA et al 2019)

Dentre as doenças monogênicas, destaca-se a anemia falciforme, uma condição autossômica recessiva causada pela mutação no gene da hemoglobina. Conforme Paulo (2009), durante o período Pré-Neolítico, indivíduos portadores do traço falciforme apresentaram maior resistência à malária, o que favoreceu a sobrevivência e perpetuação do gene devido à vantagem seletiva. Estudos clássicos confirmam que essa vantagem seletiva explica a alta prevalência da mutação em populações africanas e em áreas endêmicas de malária. A disseminação dessa mutação ocorreu a partir da África para outras regiões do mundo, incluindo o Brasil, onde estados como Nordeste, Minas Gerais e Rio de Janeiro apresentam altas prevalências tanto de portadores assintomáticos quanto de indivíduos com a forma manifesta da doença (NAOUM, 2009; REES et al 2010).

As doenças multifatoriais resultam da interação complexa e dinâmica entre múltiplos genes e fatores ambientais, sem seguirem padrões mendelianos simples de herança. Essas condições apresentam uma expressão fenotípica variável, influenciada por interações genético-ambientais, o que dificulta a predição do risco e o diagnóstico clínico. Exemplos comuns incluem diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial sistêmica, doenças cardiovasculares, obesidade, e alguns tipos de câncer, que juntos representam uma grande parcela das doenças crônicas não transmissíveis responsáveis pela maior morbidade e mortalidade mundial (MANOLIO et al 2009; MCCARTHY, 2010; GLOYN et al 2016; LOH et al 2018; MAHAJAN et al 2018).

A etiopatogenia dessas doenças envolve múltiplas variantes genéticas, cada uma conferindo um pequeno efeito individual, mas cumulativamente influenciando significativamente o fenótipo, além da exposição a fatores como dieta, sedentarismo, tabagismo, estresse e poluição ambiental (WILLER et al 2013; VISSCHER et al 2017; NG et al 2017).

Estudos recentes com análise genômica ampla (GWAS) têm identificado centenas de loci associados, mas a herança genética explicada ainda é parcial, ressaltando a importância das interações gene-ambiente e da epigenética. Esses aspectos tornam o manejo clínico complexo, exigindo estratégias integradas de prevenção, diagnóstico precoce e intervenções personalizadas baseadas no perfil genético e estilo de vida dos indivíduos. O aconselhamento

genético para doenças multifatoriais envolve avaliação do risco familiar, esclarecimento das limitações preditivas e incentivo à modificação dos fatores ambientais para redução do risco (MANOLIO et al 2009; MCCARTHY, 2017; MURRAY, WILSON, 2018; FERREIRA et al 2018; GAO et al 2019).

As doenças cromossômicas resultam de alterações no número ou na estrutura dos cromossomos, podendo afetar todo um cromossomo ou partes dele. Essas alterações podem ocorrer de forma espontânea, geralmente durante a formação dos gametas (óvulos e espermatozoides), ou devido a fatores ambientais que causam danos ao material genético. A síndrome de Down, ou trissomia do cromossomo 21, é a anomalia cromossômica mais comum e uma das principais causas de deficiência intelectual no mundo, caracterizada pela presença de uma cópia extra do cromossomo 21, o que causa alterações no desenvolvimento físico e cognitivo, além de predisposição a problemas cardíacos e outras comorbidades. Existem também outras alterações cromossômicas estruturais, como deleções, duplicações, inversões e translocações, que podem resultar em síndromes específicas e uma variedade de manifestações clínicas, dependendo do segmento cromossômico afetado (HASSOLD et al 2001; STRACHAN et al 2010; BRADLEY et al 2015; SHARON et al 2016; MCCONNELL et al 2018).

As doenças mitocondriais são um grupo heterogêneo de patologias causadas por mutações no DNA mitocondrial (mtDNA), que é herdado exclusivamente da mãe e codifica proteínas essenciais para o funcionamento das mitocôndrias, responsáveis pela produção de energia celular. Essas doenças afetam especialmente tecidos com alta demanda energética, como músculos esqueléticos, coração, cérebro e sistema nervoso, levando a quadros clínicos variados e muitas vezes complexos, incluindo miopatias mitocondriais, neuropatias, encefalopatias e síndromes multisistêmicas (ZATZ; MAYANA, 2002; TURNBULL, 2005; SCHAPIRA, 2012; CHINNERY et al 2018).

Entre as síndromes mitocondriais mais conhecidas estão a síndrome de MELAS (encefalomiopatia mitocondrial, acidose láctica e episódios similares a AVC), a síndrome de LHON (neuropatia óptica hereditária de Leber) e a síndrome de MERRF (epilepsia mioclônica com fibras vermelhas rasgadas). Além disso, não há cura definitiva para a maioria das doenças mitocondriais, mas o manejo clínico focado no controle dos sintomas e na melhora da qualidade de vida tem sido aprimorado com o avanço das pesquisas genéticas e terapêuticas (ZATZ, MAYANA, 2002; TAYLOR et al., 2005; RICHTER et al., 2018).

QUADRO 1: Classificações das Doenças Hereditárias.

Classificação - DH	Características
Doenças Monogênicas	Resultam de mutações em um único gene e seguem padrões clássicos de herança mendeliana, como autossômica dominante, recessiva ou ligada ao X. Geralmente apresentam manifestações clínicas claras e são relativamente raras. Exemplo: anemia falciforme.
Doenças Multifatoriais	Causadas pela interação complexa entre múltiplos genes e fatores ambientais, sem um padrão de herança simples. Apresentam alta variabilidade fenotípica e dificuldade na predição do risco. Exemplos comuns incluem diabetes tipo 2, hipertensão e obesidade.
Doenças Cromossômicas	Originadas por alterações no número ou na estrutura dos cromossomos, como trissomias, monossomias, deleções, duplicações e translocações. Essas alterações afetam grandes segmentos genéticos e podem causar síndromes com múltiplas manifestações clínicas. Exemplo: síndrome de Down.
Doenças Mitocondriais	Causadas por mutações no DNA mitocondrial, herdado exclusivamente da mãe, que afetam a produção de energia celular, especialmente em tecidos de alta demanda energética, como músculos e cérebro. Apresentam expressividade clínica variável e complexa. Exemplos: síndrome de MELAS, LHON.

Fonte: Autor Próprio, 2025.

O diagnóstico das doenças hereditárias tem avançado significativamente com a biologia molecular, permitindo a identificação de mutações específicas sem a necessidade de procedimentos invasivos. Exames de DNA a partir de sangue periférico ou raspado de mucosa bucal são fundamentais para confirmar o diagnóstico, evitando métodos como biópsias musculares dolorosas. A abordagem diagnóstica prática inclui a dosagem de creatinoquinase no soro para suspeita inicial, seguida pela análise molecular para detectar deleções gênicas, como no gene da distrofina, que confirmam diagnósticos de distrofias musculares. Caso os resultados moleculares sejam inconclusivos, a biópsia muscular pode ser indicada para diferenciar entre formas clínicas (ZATZ et al., 2002; GREEN et al 2011).

O aconselhamento genético é uma ferramenta essencial para famílias afetadas por doenças hereditárias, pois auxilia na compreensão da condição, no manejo dos riscos reprodutivos e oferece suporte emocional, especialmente para indivíduos assintomáticos ou com sintomas leves que podem ter dificuldades para aceitar o diagnóstico. Além disso, o diagnóstico precoce é crucial para prevenir complicações associadas, como as cardíacas em certas distrofias. Mulheres portadoras de alelos mutados devem ser informadas sobre o risco aumentado de terem filhos com formas graves congênitas da doença. O diagnóstico pré-natal, por meio da análise genética de vilosidades coriônicas, é possível, mas a previsão da gravidade clínica ainda é limitada devido à heterogeneidade somática (KORFMANN, BRISTOW, 2010; (RISKIN, ELLIOTT, 2017).

O estudo do genoma humano ampliou o entendimento sobre o funcionamento normal e patológico dos genes e suas interações com o ambiente, abrindo caminho para novas terapias. A terapia gênica, embora ainda em desenvolvimento, e o uso de células-tronco, que podem se diferenciar em tecidos afetados, oferecem esperança para o tratamento de doenças genéticas, incluindo as neuromusculares. A criação de bancos de cordões umbilicais no Brasil é uma prioridade estratégica, pois facilita o acesso a essas terapias celulares, especialmente para doenças hematológicas (GLUCKMAN et al 2009; KOHANE et al 2010; NALBANDIAN, 2015).

2.3. Mapeamento genético: conceito e evolução histórica

O MG é uma técnica utilizada para determinar a posição relativa de genes em um cromossomo, baseada na frequência de recombinação genética durante a meiose. Essa ferramenta é fundamental para identificar a localização de genes relacionados a características específicas, incluindo DH. A compreensão da variabilidade genética começou com os estudos de Gregor Mendel, que, ao pesquisar ervilhas, formulou as Leis da Hereditariedade: a Primeira Lei (segregação dos alelos) e a Segunda Lei (segregação independente dos genes). Seus trabalhos também introduziram os conceitos de dominância e recessividade, embora só tenham sido reconhecidos após sua morte, quando Mendel foi consagrado como o Pai da Genética (PIERCE et al 2004).

No início do século XX, os botânicos Hugo de Vries, Erich von Tschermak e Carl Correns redescobriram os trabalhos de Mendel ao obterem resultados semelhantes em experimentos com plantas. Em seguida, William Bateson, um naturalista inglês, passou a investigar se os princípios de Mendel eram aplicáveis a outros organismos. Em 1902, durante experimentos com *Matthiola*, Bateson e sua colaboradora Edith R. Saunders notaram que certas características eram herdadas em conjunto, o que contrariava o princípio da segregação independente. Esse padrão também foi observado por Bateson, Saunders e Punnett (1905–1989) em outras variedades de ervilhas, sugerindo uma relação entre características aparentemente não relacionadas, como a cor das flores e o formato do pólen (DURBANO, 2014).

Embora Bateson não acreditasse que os fatores hereditários estivessem localizados nos cromossomos, Carl Erick, seu contemporâneo, propôs que esses fatores poderiam ser transportados por essas estruturas celulares. Em 1909, Franz Alphon Janssens, ao estudar a espermatogênese de uma salamandra, propôs a teoria da quiasmatisia ao observar estruturas que hoje chamamos de quiasmas. Ele sugeriu que nesses pontos de contato, os cromossomos

homólogos trocavam segmentos, processo atualmente conhecido como *crossing over* (DURBANO, 2014).

Entre 1910 e 1911, o zoólogo Thomas Hunt Morgan iniciou uma nova abordagem em seus estudos com a *Drosophila melanogaster*. Ao observar que certas características eram herdadas juntas, Morgan e seus colaboradores cunharam o termo *linkage* (ligação gênica). A comprovação citológica do *crossing over* viria em 1931, com Harriet Creighton e Barbara McClintock, que demonstraram experimentalmente que os genes estavam posicionados nos cromossomos. Usando uma estirpe de milho com cromossomos homólogos distinguíveis, elas forneceram evidências visuais e genéticas do fenômeno (ZATZ et al 2002).

A partir dessas descobertas, o MG começou a tomar forma como ferramenta para estimar a posição relativa dos genes nos cromossomos com base na frequência de recombinação. Essa frequência é proporcional à distância entre os genes: quanto maior a distância, maior a chance de ocorrência de *crossing over*, e vice-versa. Genes localizados próximos entre si tendem a ser herdados juntos, sendo considerados ligados. De acordo com Farah (2007), dois genes são considerados ligados quando a chance de *crossing over* entre eles é inferior a 50%.

Os MG são construídos a partir da análise de cruzamentos teste, utilizando-se cruzamentos de dois ou três pontos para determinar a ordem e a distância entre os genes. O mapeamento de dois pontos, que analisa pares de genes, requer grande quantidade de dados para se obter uma representação precisa. Em contrapartida, o mapeamento de três pontos é mais eficiente, pois envolve o cruzamento entre um indivíduo triplo heterozigoto e um triplo recessivo. A prole gerada apresenta oito classes fenotípicas distintas, das quais as duas mais comuns correspondem aos fenótipos parentais, e as demais representam recombinações simples e duplas. As classes menos frequentes, resultantes de *crossing over* duplo, são cruciais para a determinação da ordem dos genes, pois permitem identificar quais alelos trocaram de posição (PIERCE et al 2004).

A identificação dos *crossings over* duplos é fundamental para o MG, pois permite uma representação mais precisa da posição relativa dos genes nos cromossomos. Comparando-se os fenótipos resultantes com os parentais, é possível inferir a ordem correta dos genes, aumentando significativamente a compreensão das interações genéticas (DURBANO, 2014).

É importante destacar a distinção entre mapeamento genético e mapeamento físico. Enquanto o MG se baseia na frequência de recombinação para estimar a distância entre os genes, o mapeamento físico mede essas distâncias diretamente em unidades físicas, como pares

de bases, por meio de técnicas moleculares. Portanto, embora ambos tenham como objetivo localizar genes, eles utilizam abordagens e unidades distintas (GREEN et al 2011).

No contexto das doenças hereditárias, o MG desempenha um papel essencial ao possibilitar a identificação de genes associados a patologias específicas. Ao localizar regiões cromossômicas relacionadas a determinadas doenças, torna-se possível desenvolver testes genéticos, compreender os mecanismos moleculares envolvidos e propor estratégias de prevenção, diagnóstico precoce e tratamento personalizado. Com o avanço da biotecnologia e da bioinformática, os mapas genéticos têm se tornado cada vez mais precisos, consolidando-se como ferramentas fundamentais na medicina genômica e no aconselhamento genético (FARAH, 2007).

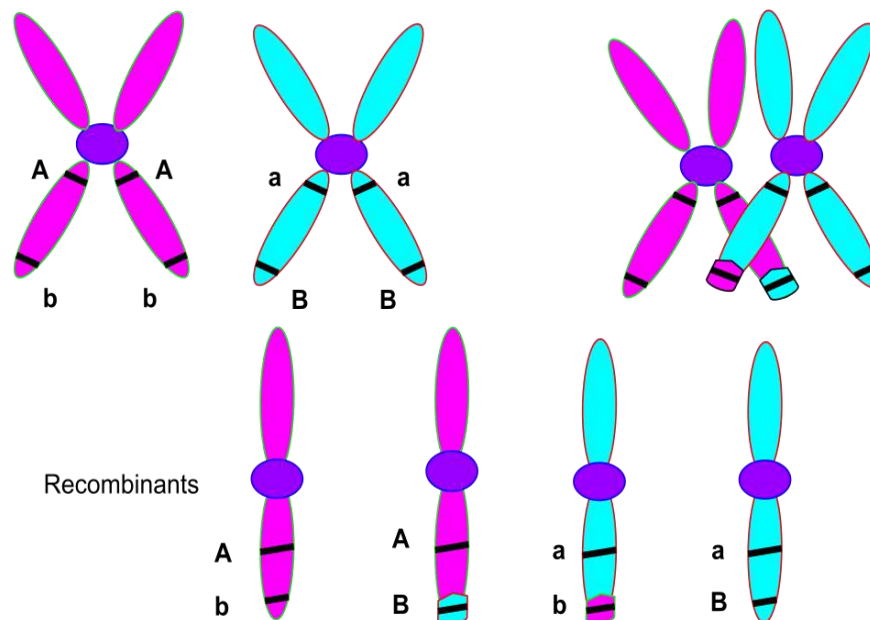


Figura 1: Cruzamento cromossômico.

Fonte: PROVENZANO (2013).

2.4 Técnicas para o Mapeamento Genético

O MG é uma ferramenta essencial para a identificação e localização de genes associados a doenças hereditárias (QUADRO 2). Diversas técnicas são utilizadas para essa finalidade, cada uma com suas especificidades e aplicações clínicas (KOHANE; GIESECKE, 2010). Tais abordagens têm possibilitado avanços expressivos na genética médica, desde a compreensão da base molecular de doenças monogênicas até a identificação de fatores de risco para doenças complexas.

Uma das primeiras estratégias desenvolvidas foi a Análise de Ligação Genética (*Genetic Linkage Analysis*), que consiste na investigação da co-segregação de marcadores genéticos com características fenotípicas em famílias afetadas por determinadas doenças. Essa técnica baseia-se no princípio de que loci gênicos fisicamente próximos tendem a ser herdados juntos devido à baixa frequência de recombinação entre eles. Por meio de marcadores polimórficos, como os microssatélites (short tandem repeats – STRs) e os polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs), é possível estimar a distância genética entre genes, expressa em centimorgans (cM), que corresponde a uma probabilidade de 1% de ocorrência de recombinação entre dois loci. A análise de ligação é particularmente eficaz na identificação de genes responsáveis por doenças monogênicas, como a anemia falciforme, fibrose cística e a doença de Huntington (REES et al., 2010; CESAR, 2009; STRAUB; LIBERMAN, 2003). Apesar de sua utilidade, essa técnica requer um número significativo de membros afetados em múltiplas gerações e possui limitação na resolução espacial, o que dificulta a identificação precisa de variantes causais.

Por outro lado, o Mapeamento por Associação Genômica Ampla (*Genome-Wide Association Studies – GWAS*) revolucionou a genômica populacional ao permitir a detecção de associações entre variantes genéticas e fenótipos em populações de grande escala. Em vez de focar em famílias, o GWAS analisa diferenças na frequência de variantes (geralmente SNPs) entre indivíduos afetados e não afetados, identificando loci associados a doenças multifatoriais, como diabetes tipo 2, doenças cardiovasculares, esquizofrenia e artrite reumatoide (MANOLIO et al., 2009; MCCARTHY et al., 2008). A robustez dessa abordagem decorre do uso de plataformas genotípicas de alta densidade e da análise estatística rigorosa que corrige vieses populacionais e múltiplas comparações. No entanto, os estudos de GWAS geralmente explicam apenas uma fração da herdabilidade estimada, um fenômeno conhecido como “herdabilidade ausente” (*missing heritability*), o que impulsiona a integração dessa abordagem com dados epigenômicos, transcriptômicos e metagenômicos para uma interpretação mais abrangente (GLOYN et al., 2016; FERREIRA et al., 2018).

O Mapeamento Físico é uma abordagem complementar ao mapeamento genético, que visa a localização direta de genes ou sequências específicas no DNA genômico. As principais técnicas incluem a Hibridização in situ fluorescente (*Fluorescent In Situ Hybridization – FISH*), que permite visualizar a posição de genes diretamente nos cromossomos mitóticos por meio de sondas fluorescentes; o uso de bibliotecas genômicas e mapeamento por clonagem para organização de fragmentos grandes de DNA; e os polimorfismos de fragmentos de restrição (*Restriction Fragment Length Polymorphism – RFLP*), que identificam variações na sequência do DNA com base no padrão de digestão enzimática. O mapeamento físico é crucial na investigação de anomalias cromossômicas estruturais, como as translocações, deleções e duplicações que ocorrem em síndromes genéticas, como a Síndrome de DiGeorge e a Síndrome de Down (HASSOLD; HUNT, 2001; GREEN; FARLIE, 2011; KIRCHNER et al., 2019). Além disso, a FISH é amplamente empregada em citogenética pré-natal e na caracterização de neoplasias hematológicas.

O advento do Sequenciamento de Nova Geração (*Next-Generation Sequencing – NGS*) representou um marco na genômica moderna, permitindo o sequenciamento de todo o genoma (WGS) ou apenas das regiões codificantes (WES) com rapidez e alta profundidade de cobertura. O NGS permite a detecção de variantes genéticas raras, mutações de novo, pequenas inserções e deleções (indels) e até mesmo variantes estruturais complexas. Sua aplicação tem sido fundamental na elucidação de doenças de origem genética não diagnosticadas por métodos tradicionais, incluindo síndromes neuromusculares, distúrbios metabólicos, doenças raras e predisposições hereditárias ao câncer, como as mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 (MCCARTHY, 2010; LOH et al., 2018; GAO et al., 2019). Além disso, o NGS tem sido cada vez mais integrado a abordagens clínicas em oncologia de precisão, permitindo terapias-alvo baseadas no perfil genômico individual de tumores.

Por fim, o Mapeamento por Mutagênese é uma estratégia fundamental no estudo funcional de genes. A técnica envolve a indução de mutações aleatórias ou dirigidas em organismos modelo, como *Drosophila melanogaster*, *Mus musculus* (camundongos) e *Danio rerio* (zebrafish), utilizando agentes químicos (como o EMS – etilmetanosulfonato), radiação ionizante ou tecnologias de edição gênica como o sistema CRISPR-Cas9. A partir da triagem fenotípica de indivíduos mutantes, é possível correlacionar mutações específicas com alterações funcionais, permitindo a identificação de genes essenciais para o desenvolvimento, metabolismo ou comportamento (NALBANDIAN et al., 2015; KORFMANN; BRISTOW, 2010; HSU et al., 2014). A precisão do CRISPR-Cas9 tem permitido a criação de modelos altamente específicos de doenças humanas, além de representar um potencial terapêutico em terapias gênicas.

Em conjunto, as diferentes abordagens de mapeamento genético oferecem uma poderosa plataforma para a descoberta e caracterização de genes envolvidos em doenças humanas. A análise de ligação e os estudos de associação genômica ampla fornecem ferramentas para a identificação de regiões genômicas de interesse, enquanto o mapeamento físico e o sequenciamento de nova geração permitem uma resolução molecular mais refinada. Além disso, a mutagênese funcional oferece uma via experimental para validar a função de genes candidatos. A integração dessas técnicas, aliada a avanços em bioinformática e biologia de sistemas, impulsiona a medicina genômica em direção a diagnósticos mais precisos, tratamentos personalizados e estratégias preventivas mais eficazes. O futuro da genômica médica repousa na convergência dessas tecnologias para construir um conhecimento mais completo sobre a base genética das doenças humanas (HSU et al., 2014).

QUADRO 2: Técnicas Moleculares Aplicadas ao Mapeamento Genético: Abordagens e Especificidades

Técnica	Princípio	Aplicações Clínicas	Limitações
Análise de Ligação Genética	Investiga a co-segregação de marcadores genéticos com fenótipos em famílias.	Identificação de genes em doenças monogênicas como fibrose cística e doença de Huntington.	Requer grandes pedigres; baixa resolução; menos eficaz em doenças multifatoriais.
Mapeamento por Associação Genômica Ampla (GWAS)	Associa variantes genéticas com fenótipos em populações usando SNPs.	Deteção de loci associados a doenças complexas como diabetes e esquizofrenia.	Explica apenas parte da herdabilidade; requer grandes amostras e controle estatístico rigoroso.
Mapeamento Físico	Localiza genes diretamente no DNA genômico por FISH, RFLP e bibliotecas genômicas.	Análise de anomalias cromossômicas e investigação de síndromes genéticas.	Menor resolução em comparação ao sequenciamento; técnicas como RFLP são menos usadas hoje.
Sequenciamento de Nova Geração (NGS)	Sequencia regiões codificantes (WES) ou	Diagnóstico de doenças raras, síndromes	Custo ainda elevado; requer infraestrutura

	todo o genoma (WGS) com alta profundidade.	genéticas, e oncologia de precisão.	computacional e bioinformática especializada.
Mapeamento por Mutagênese	Induz mutações em modelos animais para associar genótipos a fenótipos.	Identificação funcional de genes; criação de modelos de doenças humanas.	Limitado a organismos modelo; mutações podem ter efeitos pleiotrópicos complexos.

Fonte: Autor Próprio, 2025.

2.5 Aplicações do mapeamento genético em doenças hereditárias

O MG tem se tornado uma ferramenta essencial na compreensão e no enfrentamento das doenças hereditárias. Historicamente, os primeiros estudos genéticos utilizavam marcadores morfológicos, baseados em características fenotípicas visíveis resultantes de mutações simples em genes específicos. Embora tenham contribuído significativamente para a formulação dos princípios da genética clássica, esses marcadores apresentavam limitações, como o número reduzido de loci disponíveis e a baixa associação com características clínicas relevantes (GUIMARÃES et al 2000).

Com os avanços da biologia molecular, passou-se a utilizar marcadores moleculares, como os polimorfismos de nucleotídeo único (SNP's) e microssatélites, os quais permitem uma análise detalhada do genoma humano. Esses marcadores são independentes de fatores ambientais e possibilitam a detecção de variações genéticas desde os primeiros estágios de desenvolvimento. A evolução paralela da bioinformática e da genética quantitativa tem ampliado consideravelmente a capacidade de analisar grandes volumes de dados genômicos, favorecendo o diagnóstico precoce, o prognóstico e a personalização terapêutica (QUADRO 3) (COLLINS, VARMUS, 2015).

Entre as técnicas empregadas, destaca-se a Análise de *Bulks Segregantes* (*Bulked Segregant Analysis* - BSA), proposta por Michelmore, que permite a identificação rápida de regiões genômicas associadas a características fenotípicas específicas, reduzindo o número de amostras necessárias para análise. Essa abordagem tem sido particularmente útil na identificação de genes ligados a doenças monogênicas e a mutações patogênicas, fornecendo subsídios para o aconselhamento genético e intervenções clínicas mais precisas (LANZA et al 2000).

Um dos exemplos mais emblemáticos da aplicação clínica do MG, está no câncer de mama hereditário, especialmente nos casos associados a mutações nos genes BRCA1 e BRCA2. Essas alterações aumentam significativamente o risco de desenvolvimento do câncer e,

portanto, sua identificação precoce permite estratégias preventivas, como a mastectomia profilática e o monitoramento intensivo. Além disso, o reconhecimento dessas mutações possibilita a aplicação de terapias-alvo, como os inibidores de PARP (poli-ADP-ribose polimerase), que se mostraram eficazes no tratamento de tumores com deficiência na reparação de DNA (MAVADDAT et al 2013; ROBSON et al 2017).

Segundo dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA), embora fatores ambientais e comportamentais desempenhem um papel importante no desenvolvimento de neoplasias, a predisposição genética é um componente significativo, especialmente em tumores de início precoce ou com histórico familiar. O mapeamento genético possibilita o rastreamento de indivíduos em risco, mesmo antes do aparecimento de sintomas, promovendo a medicina preditiva e personalizada (INCA, 2019),

Além disso, as variações genéticas nos genes envolvidos no metabolismo de medicamentos, como os do citocromo P450, têm implicações diretas na farmacogenômica. Essa área do conhecimento utiliza os dados genéticos individuais para prever a resposta a fármacos, evitando efeitos adversos e otimizando a eficácia terapêutica. Dessa forma, o mapeamento genético não apenas esclarece a etiologia das doenças hereditárias, como também orienta decisões clínicas individualizadas (RELLING, EVANS, 2015).

Por fim, a integração dos dados genômicos com informações clínicas, epidemiológicas e familiares tem se consolidado como uma abordagem revolucionária no cuidado integral do paciente com doenças hereditárias. Essa estratégia multidimensional permite não apenas a identificação precisa das mutações causadoras das doenças, mas também a compreensão do contexto biológico, ambiental e social que influencia a expressão fenotípica e a progressão clínica. Ao considerar variáveis como antecedentes familiares, estilo de vida e comorbidades, os profissionais de saúde podem desenvolver planos terapêuticos altamente personalizados, ajustados às necessidades e particularidades de cada indivíduo. Dessa forma, a convergência entre genômica, clínica e dados familiares representa o futuro da medicina, transformando a maneira como entendemos, diagnosticamos e tratamos as doenças hereditárias, com impactos profundos na saúde individual e coletiva (GARRAWAY, LANDER, 2013).

QUADRO 3: Aplicabilidade do mapeamento genético

Área de Aplicação	Descrição	Exemplos / Benefícios
Diagnóstico precoce e preditivo	Identificação de mutações genéticas associadas a doenças hereditárias antes do aparecimento dos sintomas.	Diagnóstico de câncer de mama hereditário (BRCA1/BRCA2), doenças monogênicas, triagem neonatal genética.
Identificação de mutações específicas	Localização de variantes genéticas causadoras ou associadas a patologias.	Deteção de mutações causadoras de fibrose cística, anemia falciforme, doenças metabólicas.
Aconselhamento genético	Suporte para famílias e pacientes na compreensão dos riscos hereditários e tomada de decisões informadas.	Orientação em casos de histórico familiar de câncer, doenças raras, planejamento familiar.
Planejamento terapêutico personalizado	Adaptação do tratamento conforme perfil genético, otimizando eficácia e minimizando efeitos adversos.	Uso de terapias-alvo em câncer, farmacogenômica para ajustar doses de medicamentos como anticoagulantes.
Monitoramento clínico e prognóstico	Avaliação contínua baseada em perfil genético para acompanhar evolução da doença e resposta ao tratamento.	Monitoramento de pacientes com predisposição a doenças cardiovasculares, câncer e distúrbios genéticos.
Pesquisa e desenvolvimento	Descoberta de novos genes, mecanismos patológicos e desenvolvimento de novas terapias e vacinas.	Estudos genômicos para doenças complexas, desenvolvimento de terapias genéticas e imunoterapias.
Medicina preventiva	Identificação de riscos genéticos para implementar estratégias de prevenção individualizadas e de saúde pública.	Programas de rastreamento genético em populações de risco, orientações para mudanças de estilo de vida.

Fonte: Autor Próprio

2.6 Mapeamento genético e tratamento de doenças hereditárias

O planejamento terapêutico personalizado, fundamentado no perfil genético do paciente, possibilita a seleção de tratamentos mais eficazes e seguros, minimizando efeitos adversos e otimizando a resposta clínica. Por exemplo, em doenças como a fibrose cística, o conhecimento das mutações específicas no gene CFTR orienta a escolha de medicamentos moduladores de proteína, que atuam diretamente na correção da função proteica defeituosa. De maneira similar, no câncer, a identificação de biomarcadores genômicos tem direcionado o uso de terapias-alvo e imunoterapias, elevando significativamente as taxas de sucesso e sobrevivência (COLLINS, VARMUS, 2015).

O MG tem revolucionado o tratamento de diversas doenças, permitindo terapias mais precisas e personalizadas. Através da identificação de mutações específicas no DNA, é possível desenvolver tratamentos direcionados que abordam a causa raiz das condições, em vez de apenas aliviar os sintomas. Doenças monogênicas, como a fibrose cística, anemia falciforme e distrofia muscular de Duchenne, têm se beneficiado significativamente dessas abordagens. Por

exemplo, em 2023, pesquisadores liderados por Stuart Orkin, da Harvard Medical School, desenvolveram uma terapia baseada em CRISPR que reativa a produção de hemoglobina fetal em pacientes com anemia falciforme, proporcionando alívio dos sintomas e redução da necessidade de transfusões frequentes (PARK, 2023).

Além disso, o MG tem sido crucial no tratamento de certos tipos de câncer hereditários. A identificação de mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 permite que pacientes com risco elevado de câncer de mama e ovário optem por terapias preventivas ou tratamentos direcionados, como inibidores de PARP, que têm mostrado eficácia em casos com essas mutações (HENDRIX, 2024).

No campo das doenças neurológicas, o mapeamento genético tem facilitado o diagnóstico e o desenvolvimento de terapias personalizadas. Em 2025, pesquisadores utilizaram edição genética para tratar uma criança com deficiência de CPS1, uma doença rara e frequentemente fatal. A terapia personalizada, desenvolvida rapidamente e administrada via CRISPR, resultou em melhorias significativas na saúde da criança. Esses avanços demonstram o potencial transformador do mapeamento genético na medicina moderna, oferecendo esperança para pacientes com condições anteriormente consideradas intratáveis (MOLLA, 2025)

Além dos benefícios clínicos, essa integração reduz consideravelmente os custos do sistema de saúde, ao evitar tratamentos ineficazes, hospitalizações prolongadas e efeitos colaterais desnecessários. A medicina de precisão também promove a saúde preventiva, uma vez que a detecção precoce de riscos genéticos possibilita intervenções antecipadas, como mudanças no estilo de vida, vigilância intensificada e uso profilático de medicamentos. Essas medidas não só melhoram a qualidade de vida dos pacientes, como também diminuem a incidência de complicações graves e a sobrecarga sobre serviços de saúde pública (MANOLIO et al 2015; ASHLEY, 2016).

A implementação dessa abordagem técnica exige, contudo, infraestrutura tecnológica robusta, capacitação profissional e políticas de saúde que garantam o acesso equitativo aos testes genéticos e às terapias personalizadas. Ademais, é fundamental assegurar a ética e a privacidade no manejo dos dados genômicos, respeitando os direitos dos pacientes e prevenindo possíveis discriminações. A colaboração interdisciplinar entre geneticistas, clínicos, bioinformatas, psicólogos e assistentes sociais é indispensável para o sucesso do cuidado integrado, promovendo um modelo centrado no paciente, humanizado e eficaz (BIESECKER, GREEN, 2014; VASSY, LAUTENBACH, 2017).

2.7 Aspectos éticos e legais do mapeamento genético

O MG é uma ferramenta poderosa da medicina moderna, utilizada para identificar variações genéticas associadas a doenças hereditárias e orientar decisões terapêuticas. No entanto, seu avanço exige uma abordagem cautelosa e responsável, uma vez que levanta importantes questões éticas e legais que precisam ser constantemente discutidas e regulamentadas (VASSY, LAUTENBACH, 2017).

Um dos principais desafios éticos do MG diz respeito à privacidade e à confidencialidade das informações genômicas. Como o genoma contém dados extremamente sensíveis, que podem revelar predisposições a doenças futuras ou características hereditárias transmissíveis, há o risco de uso indevido por instituições, empresas de seguro ou empregadores. O princípio da autonomia exige que os indivíduos tenham o direito de decidir se desejam ou não conhecer seus dados genéticos, sendo imprescindível o consentimento livre e esclarecido em todas as etapas do processo (PANTOJA, 2022).

Além disso, o aconselhamento genético pré e pós-teste é uma exigência ética fundamental. A interpretação inadequada dos resultados pode causar sofrimento emocional, discriminação e estigmatização. Por isso, é essencial que as informações sejam transmitidas de forma clara, precisa e contextualizada, com apoio de profissionais qualificados, respeitando a autonomia do paciente e o sigilo das informações (ESTANISLAU & AUGOSTINHO, 2019).

No contexto brasileiro, a legislação também tem buscado acompanhar os avanços científicos. A Portaria nº 822/01 do Ministério da Saúde estabelece diretrizes para a triagem neonatal de doenças genéticas, como as hemoglobinopatias, promovendo a detecção precoce e o acesso ao tratamento adequado. Medidas como essa visam garantir o princípio da equidade no acesso aos cuidados de saúde, independentemente da condição socioeconômica (MELO, 2006).

Do ponto de vista jurídico, o uso do mapeamento genético deve estar em conformidade com os princípios constitucionais da dignidade da pessoa humana, da não discriminação e do direito à intimidade. A Lei Geral de Proteção de Dados Pessoais (LGPD – Lei nº 13.709/2018) reforça essa proteção ao prever regras específicas para o tratamento de dados sensíveis, como os dados genéticos, exigindo maior transparência e responsabilidade das instituições que lidam com essas informações (BRASIL, 2018).

Outra preocupação ética relevante é evitar práticas eugênicas, ou seja, tentativas de selecionar ou eliminar características genéticas consideradas indesejáveis. Embora a tecnologia

possibilite identificar mutações associadas a doenças, seu uso não deve ser confundido com a busca por um "genoma ideal". Qualquer iniciativa que promova discriminação genética viola os princípios da bioética, especialmente o da justiça e o da não maleficência (MARINA et al 2019).

O acesso a testes genéticos no Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil ainda é bastante limitado. Apesar de avanços pontuais, como a aquisição de equipamentos de sequenciamento genético e a criação do Programa Genomas Brasil, a oferta de exames genéticos na rede pública permanece insuficiente, especialmente para doenças raras e certos tipos de câncer. Além disso, os processos burocráticos e a falta de protocolos padronizados dificultam a implementação em larga escala. Recentemente, iniciativas como a parceria entre a Fiocruz e a empresa Illumina, firmada em 2023, visam ampliar o acesso a testes genéticos para diagnóstico e tratamento de diversas condições, com foco em oncologia e doenças infecciosas (SOUZA, SILVA OLIVEIRA, 2024).

Um dos maiores obstáculos para a efetivação dessa política é a carência de infraestrutura e de profissionais qualificados. O Brasil possui atualmente um número reduzido de médicos geneticistas, com cerca de um para cada 520 mil habitantes, número significativamente inferior à recomendação da Organização Mundial da Saúde, que sugere um profissional para cada 100 mil habitantes. A distribuição desigual desses profissionais pelo território nacional e a ausência de formação contínua agravam ainda mais o cenário. Laboratórios com capacidade para realizar testes genéticos de alta complexidade também são escassos na rede pública, o que compromete tanto o diagnóstico precoce quanto o tratamento adequado dos pacientes (BRASIL, 2020; PIRES, 2020).

Apesar dessas dificuldades, o país conta com importantes centros de pesquisa e referência em genética médica. Destacam-se o Centro de Pesquisa sobre o Genoma Humano e Células-Tronco da Universidade de São Paulo (USP), referência em estudos sobre doenças genéticas, e o Hospital de Clínicas de Porto Alegre, coordenado pelo geneticista Roberto Giugliani, que atua fortemente na área de doenças raras. Esses centros têm desempenhado papel fundamental na produção científica, na formação de profissionais especializados e no desenvolvimento de políticas públicas voltadas à genética médica no Brasil (HENDRIX, 2024).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão bibliográfica permitiu uma abordagem abrangente sobre os fundamentos da hereditariedade e os avanços tecnológicos que possibilitaram a identificação precisa de mutações genéticas associadas a uma ampla variedade de doenças. O mapeamento genético demonstrou-se uma ferramenta de inestimável valor para o diagnóstico precoce, o aconselhamento genético, o monitoramento clínico e a definição de condutas terapêuticas mais individualizadas, especialmente em casos de doenças monogênicas, multifatoriais, cromossômicas e mitocondriais.

As técnicas analisadas, como a Análise de Ligação Genética, os Estudos de Associação Genômica Ampla (GWAS), o Mapeamento Físico e o Sequenciamento de Nova Geração (NGS), têm contribuído de forma significativa para a identificação de variantes genéticas, possibilitando avanços consideráveis na compreensão da base molecular das doenças e na prática clínica baseada na medicina personalizada. Essas abordagens vêm favorecendo estratégias de intervenção mais eficazes e, em muitos casos, a prevenção de desfechos clínicos adversos.

Entretanto, o estudo também evidenciou desafios importantes a serem superados para a plena integração do mapeamento genético na rotina da saúde pública brasileira. Entre os principais entraves, destacam-se os elevados custos dos exames, a escassez de profissionais qualificados, a infraestrutura laboratorial limitada e a ausência de políticas públicas robustas que garantam o acesso equitativo a essas tecnologias pela população. Além disso, os aspectos éticos e legais relacionados ao uso de informações genéticas exigem constante revisão e aprimoramento, com o objetivo de assegurar a privacidade dos pacientes, a utilização ética dos dados genômicos e a prevenção de possíveis discriminações genéticas.

Diante do exposto, conclui-se que, apesar das limitações existentes, o mapeamento genético representa uma das mais promissoras inovações no campo da biomedicina. Seu potencial para transformar o diagnóstico, o tratamento e a prevenção de doenças hereditárias é imenso. Espera-se que, com o fortalecimento das políticas de saúde, o incentivo à pesquisa científica e a formação continuada de profissionais especializados, essa tecnologia torne-se cada vez mais acessível e eficiente, contribuindo para a consolidação de uma medicina mais humanizada, precisa e equitativa.

4.REFERÊNCIAS

ALBERTO et al. Da busca pelo diagnóstico às incertezas do tratamento: desafios do cuidado para as doenças genéticas raras no Brasil. **Revista Ciência & Saúde Coletiva**, v. 24, n.10, p. 3637 - 3650, 2019.

ALLISON, A. Protection afforded by sickle-cell trait against subtertian malarial infection. **British Medical Journal**, v. 1, n. 4857, p. 290 - 294, 1954.

ALVÁRO, M. Genética médica e aconselhamento genético: aspectos clínicos e psicossociais. **Revista Brasileira de Genética**, v. 35, n. 2, p. 215 - 230, 2012.

BRADLEY, J. et al. Chromosomal abnormalities in congenital heart disease: a review. **Current Opinion in Cardiology**, v. 30, n. 2, p. 151 - 156, 2015.

BRASIL. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). Estimativa 2019: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Disponível em: <https://www.inca.gov.br/estimativa/2019>. Acessado em: 12 de maio de 2025.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Programa Nacional de Genômica e Saúde de Precisão (Genomas Brasil). Brasília, 2020.

BRITO, C; PORTELA, M; VASCONCELLOS, M. Fatores à persistência à terapia hormonal em mulheres com câncer de mama. **Revista Saúde Pública**, 2014.

CESAR, L; PAULO, J. Genética Humana. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2009.

CESAR, P. O DNA das doenças hereditárias. Academia de Ciência e Tecnologia de São José do Rio Preto – SP. 2009.

CHINNERY, P.; HUTCHINSON, W. Mitochondrial diseases. In: LOVELL-BADGE, R.; PETERS, J. (Eds.). Oxford Textbook of Genetics. **Oxford University Press**, 2018.

COLLINS, F. et al. A vision for the future of genomics research. **Nature**, v. 422, n. 6934, p. 835 - 847, 2003.

COLLINS, F; MORGAN, M.; PATRINOS, A. The Human Genome Project: lessons from large-scale biology. **Science**, v. 300, n. 5617, p. 286 - 290, 2003.

COLLINS, F; VARMUS, H. A new initiative on precision medicine. **New England Journal of Medicine**, v. 372, n. 9, p. 793 - 795, 2015.

CONSOLARO, A. et al. Conceitos de genética e hereditariedade aplicados à compreensão das reabsorções dentárias durante a movimentação ortodôntica. **Revista Dental Press de Ortodontia e Ortopedia Facial**, v. 9, p. 79 - 94, 2004.

CONSOLARO, A; ALBERTO, A. Fundamentos de genética para a saúde. São Paulo: **Editora Médica**, 2010.

DIOGO, L. Introdução às doenças hereditárias do metabolismo. 2017.

DURBANO, J. A História da Genética Clássica nos livros-texto de biologia de nível médio brasileiros: uma análise do crossing-over (permuta). III Conferência Latinoamericana do IHPST-LA. Santiago de Chile, 2014. Comunicação oral CO16.

ESTANISLAU, G; AGOSTINHO, L. Investigação do perfil clínico de pacientes com câncer de mama e/ou ovário candidatos à mutação nos genes BRCA1 e BRCA2: uma revisão de literatura. **Revista Científica da FAMINAS**, 2019.

FARAH, S. *DNA. Segredos e mistérios*. 2ª ed. São Paulo: **Sarvier**, 2007.

FERREIRA, M. et al. Genetic architectures of complex diseases: new insights from genome-wide association studies. **Nature Reviews Genetics**, v. 19, p. 613 - 627, 2018.

GAO, X. et al. The role of epigenetics in complex disease genetics. **Human Molecular Genetics**, v. 28, n. R2, p. 69 - 75, 2019.

GARRAFA, V. Bioética e Ética Profissional: esclarecendo a questão. **Jornal do Conselho Federal de Medicina**, Brasília, n. 98, p. 28, 2000.

GARRAWAY L; VERWEI, J. Genomics-driven oncology: framework for an emerging paradigm. **Journal of Clinical Oncology**, v. 31, n. 15, p. 1806 – 1814, 2013.

GARRAWAY, L; LANDER, E. Lessons from the cancer genome. **Cell**, v. 153, n. 1, p. 17-37, 2013.

GLOYN, A. et al. Genetics of type 2 diabetes: insights into pathogenesis and clinical implications. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 12, p. 441 - 451, 2016.

GLUCKMAN, P. et al. Cord blood banking: science, ethics, and public policy. **Journal of the American Medical Association**, v. 301, n. 2, p. 175 - 177, 2009.

GRAVES, J. Sex chromosome abnormalities and their effects on development. **Nature Reviews Genetics**, v. 17, p. 110 - 121, 2016.

GREEN, E; FARLIE, P; Molecular diagnosis of genetic disease: challenges and opportunities. **Annual Review of Genomics and Human Genetics**, v. 12, p. 287 - 310, 2011.

GUIMARÃES, C. Marcadores moleculares no melhoramento genético. **Ciência Rural**, v. 30, n. 4, p. 719 - 726, 2000.

HASSOLD, T; HUNT, P. To err (meiotically) is human: the genesis of human aneuploidy. **Nature Reviews Genetics**, v. 2, p. 280 - 291, 2001.

HENDRIX, S. Magic medicine: the gene and us. **The Australian**, 27 maio 2024.

KIRCHNER, V. et al. Advances in chromosomal microarray technologies for diagnosis. **Clinical Genetics**, v. 96, n. 3, p. 183 - 194, 2019.

KLUG, W. et al. Conceitos da genética. **Artmed Editora**, 1 jan. 2009.

KLUG, W. et al. *Genética: uma abordagem conceitual*. 3. ed. São Paulo: **Pearson Prentice Hall**, 2009.

KOHANE, I; GIESECKE, T. Genetic therapies: progress and promise. *Annual Review of Medicine*, v. 61, p. 59–68, 2010.

KORFMANN, U; BRISTOW, J. Therapeutic approaches for muscular dystrophies. **Molecular Therapy**, v. 18, n. 1, p. 15 - 25, 2010.

LANZA, M. et al. Análise genética e marcadores moleculares: aplicação no melhoramento de plantas. **Revista Brasileira de Genética**, v. 23, n. 1, p. 13 - 25, 2000.

LANZA, M; GUIMARÃES, C; SCHUSTER, I. Aplicação de marcadores moleculares no melhoramento genético. 2000.

LODISH, H. et al. *Molecular Cell Biology*. 7th ed. New York: **W. H. Freeman**, 2013.

LOH, P. et al. Efficient Bayesian mixed-model analysis increases association power in large cohorts. **Nature Genetics**, v. 50, p. 1124 - 1129, 2018.

MAGALHÃES, D. et al. Interações Realizadas Por Genes Líderes Do Câncer De Mama: Uma Abordagem Computacional. **REAS**, 2019.

MAHAJAN, A. et al. Fine-mapping type 2 diabetes loci to single-variant resolution using high-density imputation and islet-specific epigenome maps. **Nature Genetics**, v. 50, p. 1505 - 1513, 2018.

MANOLIO, T. et al. Finding the missing heritability of complex diseases. **Nature**, v. 461, p. 747 - 753, 2009.

MARDIS, E. DNA sequencing technologies: 2006–2016. **Nature Protocols**, v. 12, n. 2, 365 - 368, 2017.

MARTINS, E. Doenças hereditárias do metabolismo: importância de um diagnóstico precoce para a criança e para a família. 2011. Tese de Doutorado. Centro Hospitalar do Porto - Portugal.

MAVADDAT, N. et al. Pathology of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA). **Breast Cancer Research**, v. 15, n. 2, 2013.

MCCARTHY, M. Genomics, type 2 diabetes, and obesity. *New England Journal of Medicine*, v. 363, p. 233 - 2350, 2010.

MCCARTHY, M. Progress and challenges in genome-wide association studies of complex traits. **Current Opinion in Genetics & Development**, v. 42, p. 1 - 8, 2017.

MCCONNELL, J. et al. Structural chromosomal rearrangements and their clinical implications. **American Journal of Medical Genetics**, v. 178, n. 2, p. 169 - 181, 2018.

MELO, P. et al. A importância do diagnóstico precoce na prevenção das anemias hereditárias. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 28, p. 149 - 152, 2006.

MENDES, Á. Doenças hereditárias, aconselhamento genético e redes familiares e sociais: da ética intergeracional ao papel dos mais velhos. **Revista Kairós-Gerontologia**, v. 15, n. 11, p. 199 - 216, 2012.

MENDES, A. Genética psicossocial: desafios e perspectivas no aconselhamento genético. **Revista Psicologia & Saúde**, v. 4, n. 1, p. 33 - 42, 2012.

MICHELMORE, R; PARAN, I.; KESSELER, R. Identification of markers linked to disease-resistance genes by bulked segregant analysis: a rapid method to detect markers in specific genomic regions by using segregating populations. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 88, n. 21, p. 9828 - 9832, 1991.

MOLLA, R. A baby received a custom CRISPR treatment in record time. **Wired**, 6 fev. 2025.

MURRAY, M.; WILSON, B. Genetic counseling and ethical issues in multifactorial disorders. **Journal of Genetic Counseling**, v. 27, n. 3, p. 435 - 445, 2018.

NALBANDIAN, A. et al. Stem cells in muscle regeneration and therapy of neuromuscular diseases. **Journal of Cellular Physiology**, v. 230, n. 9, p. 2030 - 2037, 2015.

NG, M. et al. Genome-wide association studies of complex diseases: methods and insights. **Genome Medicine**, v. 9, n. 1, p. 1 - 11, 2017.

ORPHANET. Orphanet Report Series: Prevalence of rare diseases: Bibliographic data. Orphanet, 2021. Disponível em: <https://www.orpha.net>. Acessado em: 23 de março de 2025.

PAGONA, T; PAGONA, R. Mosby's Essentials for Nursing Practice. 7th ed. St. Louis: **Elsevier**, 2019.

PANTOJA, R. et al. A aplicação do mapeamento genético na identificação dos polimorfismos do câncer de mama e o direcionamento da terapia alvo. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 10, 2022.

PARK, A. A gene-editing pioneer makes Time's list of the most influential people in health 2023. *Time*, 13 dez. 2023.

PAULO, J. Genética Molecular Humana. São Paulo: **Atheneu**, 2009.

PIERCE, B. Genética: um enfoque conceitual. **Editora Guanabara Koogan**. Rio de Janeiro, 2004.

PIERCE, B; BENJAMIN, M. Genética: uma abordagem conceitual. **LTC**. Rio de Janeiro, 2004.

PIRES, J. Análise estratégica de um centro de genética médica em um instituto de pesquisa nacional em saúde no Brasil: desafios para o SUS. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 25, n. 9, p. 3471 - 3480, 2020.

PROVENZANO, A. Chromosomal Crossover. 2013.

REES, D. et al. Sickle-cell disease. **Lancet**, v. 376, n. 9757, p. 2018 - 2031, 2010.

RELLING, J.; EVANS, J. Pharmacogenomics and the promise of personalized medicine. **Annual Review of Medicine**, v. 66, p. 291-306, 2015.

RELLING, M; EVANS, W. Pharmacogenomics in the clinic. **Nature**, v. 526, n. 7573, p. 343 - 350, 2015.

RICHARDS, S. et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants. **Genetics in Medicine**, v. 17, n. 5, p. 405 - 424, 2015.

RICHTER, U. et al. Therapeutic advances in mitochondrial diseases. **Current Opinion in Neurology**, v. 31, n. 5, p. 604 - 610, 2018.

RISKIN, D.; ELLIOTT, E. Psychological aspects of genetic counseling. **Current Opinion in Pediatrics**, v. 29, n. 6, p. 692 - 697, 2017.

ROBSON, M. et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. **New England Journal of Medicine**, v. 377, n. 6, p. 523 - 533, 2017.

SCHAPIRA, A. Mitochondrial diseases. **Lancet**, v. 379, n. 9828, p. 1825 - 1834, 2012.

SHENDURE, J. et al. DNA sequencing at 40: past, present and future. **Nature**, v. 550, n. 7676, p. 345 - 353, 2017.

SOUZA, A; SILVA, L; OLIVEIRA, M. Doenças raras X o diagnóstico genético no Brasil: desafios a serem superados. **LabNetwork**, 2024.

STRACHAN, T.; READ, A. Human Molecular Genetics. 4th ed. New York: **Garland Science**, 2010.

TAYLOR, R; TURNBULL, D. Mitochondrial DNA mutations in human disease. **Nature Reviews Genetics**, v. 6, p. 389 - 402, 2005.

VISSCHER, P. et al. 10 Years of GWAS discovery: biology, function, and translation. **American Journal of Human Genetics**, v. 101, n. 1, p. 5 - 22, 2017.

WATSON, J.; CRICK, F. Molecular structure of nucleic acids: a structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature*, v. 171, n. 4356, p. 737 - 738, 1953.

WILLER, C. et al. Discovery and refinement of loci associated with lipid levels. **Nature Genetics**, v. 45, p. 1274–1283, 2013.

ZATZ, M.; MAYANA, Z. Doenças Genéticas: Aspectos Clínicos e Moleculares. São Paulo: **Atheneu**, 2002.

ZATZ, M; MAYANA, Z. A biologia molecular contribuindo para a compreensão e a prevenção das doenças hereditárias. **Revista Ciência & Saúde Coletiva**, v. 7, p. 85 - 99, 2002.