

Atena  
Editora

Ano 2021

# GENÉTICA:

Molecular, humana e médica

Renan Monteiro do Nascimento  
(Organizador)

Atena  
Editora  
Ano 2021

# GENÉTICA:

Molecular, humana e médica

Renan Monteiro do Nascimento  
(Organizador)

### **Editora Chefe**

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

### **Assistentes Editoriais**

Natalia Oliveira

Bruno Oliveira

Flávia Roberta Barão

### **Bibliotecária**

Janaina Ramos

### **Projeto Gráfico e Diagramação**

Natália Sandrini de Azevedo

Camila Alves de Cremo

Luiza Alves Batista

Maria Alice Pinheiro

### **Imagens da Capa**

Shutterstock

### **Edição de Arte**

Luiza Alves Batista

### **Revisão**

Os autores

2021 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do Texto © 2021 Os autores

Copyright da Edição © 2021 Atena Editora

Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora pelos autores.

Open access publication by Atena Editora.



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição *Creative Commons*. Atribuição-Não-Comercial-NãoDerivativos 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, inclusive não representam necessariamente a posição oficial da Atena Editora. Permitido o *download* da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

A Atena Editora é comprometida em garantir a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação, evitando plágio, dados ou resultados fraudulentos e impedindo que interesses financeiros comprometam os padrões éticos da publicação. Situações suspeitas de má conduta científica serão investigadas sob o mais alto padrão de rigor acadêmico e ético.

### **Conselho Editorial**

#### **Ciências Humanas e Sociais Aplicadas**

Prof. Dr. Alexandre Jose Schumacher – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Paraná

Prof. Dr. Américo Junior Nunes da Silva – Universidade do Estado da Bahia

Profª Drª Andréa Cristina Marques de Araújo – Universidade Fernando Pessoa

Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof. Dr. Antonio Gasparetto Júnior – Instituto Federal do Sudeste de Minas Gerais

Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília  
Prof. Dr. Arnaldo Oliveira Souza Júnior – Universidade Federal do Piauí  
Prof. Dr. Carlos Antonio de Souza Moraes – Universidade Federal Fluminense  
Prof. Dr. Crisóstomo Lima do Nascimento – Universidade Federal Fluminense  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Cristina Gaió – Universidade de Lisboa  
Prof. Dr. Daniel Richard Sant’Ana – Universidade de Brasília  
Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Dilma Antunes Silva – Universidade Federal de São Paulo  
Prof. Dr. Edvaldo Antunes de Farias – Universidade Estácio de Sá  
Prof. Dr. Elson Ferreira Costa – Universidade do Estado do Pará  
Prof. Dr. Eloi Martins Senhora – Universidade Federal de Roraima  
Prof. Dr. Gustavo Henrique Cepolini Ferreira – Universidade Estadual de Montes Claros  
Prof. Dr. Humberto Costa – Universidade Federal do Paraná  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionele delle Figlie de Maria Ausiliatrice  
Prof. Dr. Jadson Correia de Oliveira – Universidade Católica do Salvador  
Prof. Dr. José Luis Montesillo-Cedillo – Universidad Autónoma del Estado de México  
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins  
Prof. Dr. Luis Ricardo Fernandes da Costa – Universidade Estadual de Montes Claros  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte  
Prof. Dr. Marcelo Pereira da Silva – Pontifícia Universidade Católica de Campinas  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Maria Luzia da Silva Santana – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul  
Prof. Dr. Miguel Rodrigues Netto – Universidade do Estado de Mato Grosso  
Prof. Dr. Pablo Ricardo de Lima Falcão – Universidade de Pernambuco  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Rita de Cássia da Silva Oliveira – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Prof. Dr. Rui Maia Diamantino – Universidade Salvador  
Prof. Dr. Saulo Cerqueira de Aguiar Soares – Universidade Federal do Piauí  
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Vanessa Ribeiro Simon Cavalcanti – Universidade Católica do Salvador  
Prof. Dr. William Cleber Domingues Silva – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

#### **Ciências Agrárias e Multidisciplinar**

Prof. Dr. Alexandre Igor Azevedo Pereira – Instituto Federal Goiano  
Prof. Dr. Arinaldo Pereira da Silva – Universidade Federal do Sul e Sudeste do Pará  
Prof. Dr. Antonio Pasqualetto – Pontifícia Universidade Católica de Goiás  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Carla Cristina Bauermann Brasil – Universidade Federal de Santa Maria  
Prof. Dr. Cleberton Correia Santos – Universidade Federal da Grande Dourados  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Diocléa Almeida Seabra Silva – Universidade Federal Rural da Amazônia  
Prof. Dr. Écio Souza Diniz – Universidade Federal de Viçosa  
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul  
Prof. Dr. Fágner Cavalcante Patrocínio dos Santos – Universidade Federal do Ceará  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Prof. Dr. Jael Soares Batista – Universidade Federal Rural do Semi-Árido  
Prof. Dr. Jayme Augusto Peres – Universidade Estadual do Centro-Oeste  
Prof. Dr. Júlio César Ribeiro – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Lina Raquel Santos Araújo – Universidade Estadual do Ceará  
Prof. Dr. Pedro Manuel Villa – Universidade Federal de Viçosa  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão  
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Talita de Santos Matos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Tiago da Silva Teófilo – Universidade Federal Rural do Semi-Árido  
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas

### **Ciências Biológicas e da Saúde**

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília  
Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas  
Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás  
Profª Drª Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí  
Profª Drª Débora Luana Ribeiro Pessoa – Universidade Federal do Maranhão  
Prof. Dr. Douglas Siqueira de Almeida Chaves – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri  
Profª Drª Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina  
Profª Drª Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília  
Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina  
Profª Drª Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira  
Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Profª Drª Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco  
Prof. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra  
Profª Drª Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras  
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria  
Prof. Dr. Helio Franklin Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de Rondônia  
Profª Drª Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco  
Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande  
Prof. Dr. Jefferson Thiago Souza – Universidade Estadual do Ceará  
Prof. Dr. Jesus Rodrigues Lemos – Universidade Federal do Piauí  
Prof. Dr. Jônatas de França Barros – Universidade Federal do Rio Grande do Norte  
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará  
Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas  
Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande  
Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Profª Drª Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará  
Profª Drª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma  
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federaci do Rio Grande do Norte  
Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá  
Prof. Dr. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados  
Profª Drª Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino  
Profª Drª Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora  
Profª Drª Vanessa da Fontoura Custódio Monteiro – Universidade do Vale do Sapucaí  
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande  
Profª Drª Welma Emidio da Silva – Universidade Federal Rural de Pernambuco

### **Ciências Exatas e da Terra e Engenharias**

Prof. Dr. Adélio Alcino Sampaio Castro Machado – Universidade do Porto  
Profª Drª Ana Grasielle Dionísio Corrêa – Universidade Presbiteriana Mackenzie  
Prof. Dr. Carlos Eduardo Sanches de Andrade – Universidade Federal de Goiás  
Profª Drª Carmen Lúcia Voigt – Universidade Norte do Paraná  
Prof. Dr. Cleiseano Emanuel da Silva Paniagua – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás  
Prof. Dr. Douglas Gonçalves da Silva – Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia  
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná  
Profª Drª Érica de Melo Azevedo – Instituto Federal do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará  
Profª Dra. Jéssica Verger Nardeli – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho  
Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas – Universidade Federal de Campina Grande  
Profª Drª Luciana do Nascimento Mendes – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Norte  
Prof. Dr. Marcelo Marques – Universidade Estadual de Maringá  
Prof. Dr. Marco Aurélio Kistemann Junior – Universidade Federal de Juiz de Fora  
Profª Drª Neiva Maria de Almeida – Universidade Federal da Paraíba  
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte  
Profª Drª Priscila Tessmer Scaglioni – Universidade Federal de Pelotas  
Prof. Dr. Sidney Gonçalo de Lima – Universidade Federal do Piauí  
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

#### **Linguística, Letras e Artes**

Profª Drª Adriana Demite Stephani – Universidade Federal do Tocantins  
Profª Drª Angeli Rose do Nascimento – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro  
Profª Drª Carolina Fernandes da Silva Mandaji – Universidade Tecnológica Federal do Paraná  
Profª Drª Denise Rocha – Universidade Federal do Ceará  
Profª Drª Edna Alencar da Silva Rivera – Instituto Federal de São Paulo  
Profª Drª Fernanda Tonelli – Instituto Federal de São Paulo,  
Prof. Dr. Fabiano Tadeu Grazioli – Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões  
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná  
Profª Drª Keyla Christina Almeida Portela – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Paraná  
Profª Drª Miranilde Oliveira Neves – Instituto de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará  
Profª Drª Sandra Regina Gardacho Pietrobon – Universidade Estadual do Centro-Oeste  
Profª Drª Sheila Marta Carregosa Rocha – Universidade do Estado da Bahia

#### **Conselho Técnico científico**

Prof. Me. Abrãao Carvalho Nogueira – Universidade Federal do Espírito Santo  
Prof. Me. Adalberto Zorzo – Centro Estadual de Educação Tecnológica Paula Souza  
Prof. Dr. Adaylson Wagner Sousa de Vasconcelos – Ordem dos Advogados do Brasil/Seccional Paraíba  
Prof. Dr. Adilson Tadeu Basquerote Silva – Universidade para o Desenvolvimento do Alto Vale do Itajaí  
Profª Ma. Adriana Regina Vettorazzi Schmitt – Instituto Federal de Santa Catarina  
Prof. Dr. Alex Luis dos Santos – Universidade Federal de Minas Gerais  
Prof. Me. Alexandre Teixeira Ribeiro – Centro Universitário Internacional  
Profª Ma. Aline Ferreira Antunes – Universidade Federal de Goiás  
Profª Drª Amanda Vasconcelos Guimarães – Universidade Federal de Lavras  
Prof. Me. André Flávio Gonçalves Silva – Universidade Federal do Maranhão  
Profª Drª Andrezza Lopes – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento Acadêmico  
Profª Drª Andrezza Miguel da Silva – Faculdade da Amazônia  
Profª Ma. Anelisa Mota Gregoleti – Universidade Estadual de Maringá  
Profª Ma. Anne Karynne da Silva Barbosa – Universidade Federal do Maranhão  
Prof. Dr. Antonio Hot Pereira de Faria – Polícia Militar de Minas Gerais  
Prof. Me. Armando Dias Duarte – Universidade Federal de Pernambuco  
Profª Ma. Bianca Camargo Martins – UniCesumar  
Profª Ma. Carolina Shimomura Nanya – Universidade Federal de São Carlos  
Prof. Me. Carlos Antônio dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
Prof. Me. Carlos Augusto Zilli – Instituto Federal de Santa Catarina  
Prof. Me. Christopher Smith Bignardi Neves – Universidade Federal do Paraná  
Profª Drª Cláudia de Araújo Marques – Faculdade de Música do Espírito Santo  
Profª Drª Cláudia Taís Siqueira Cagliari – Centro Universitário Dinâmica das Cataratas  
Prof. Me. Clécio Danilo Dias da Silva – Universidade Federal do Rio Grande do Norte  
Prof. Me. Daniel da Silva Miranda – Universidade Federal do Pará

Profª Ma. Daniela da Silva Rodrigues – Universidade de Brasília  
Profª Ma. Daniela Remião de Macedo – Universidade de Lisboa  
Profª Ma. Dayane de Melo Barros – Universidade Federal de Pernambuco  
Prof. Me. Douglas Santos Mezacas – Universidade Estadual de Goiás  
Prof. Me. Edevaldo de Castro Monteiro – Embrapa Agrobiologia  
Prof. Me. Edson Ribeiro de Britto de Almeida Junior – Universidade Estadual de Maringá  
Prof. Me. Eduardo Gomes de Oliveira – Faculdades Unificadas Doctum de Cataguases  
Prof. Me. Eduardo Henrique Ferreira – Faculdade Pitágoras de Londrina  
Prof. Dr. Edwaldo Costa – Marinha do Brasil  
Prof. Me. Eliel Constantino da Silva – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita  
Prof. Me. Ernane Rosa Martins – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás  
Prof. Me. Euvaldo de Sousa Costa Junior – Prefeitura Municipal de São João do Piauí  
Prof. Dr. Everaldo dos Santos Mendes – Instituto Edith Theresa Hedwing Stein  
Prof. Me. Ezequiel Martins Ferreira – Universidade Federal de Goiás  
Profª Ma. Fabiana Coelho Couto Rocha Corrêa – Centro Universitário Estácio Juiz de Fora  
Prof. Me. Fabiano Eloy Atilio Batista – Universidade Federal de Viçosa  
Prof. Me. Felipe da Costa Negrão – Universidade Federal do Amazonas  
Prof. Me. Francisco Odécio Sales – Instituto Federal do Ceará  
Prof. Me. Francisco Sérgio Lopes Vasconcelos Filho – Universidade Federal do Cariri  
Profª Drª Germana Ponce de Leon Ramírez – Centro Universitário Adventista de São Paulo  
Prof. Me. Gevair Campos – Instituto Mineiro de Agropecuária  
Prof. Me. Givanildo de Oliveira Santos – Secretaria da Educação de Goiás  
Prof. Dr. Guilherme Renato Gomes – Universidade Norte do Paraná  
Prof. Me. Gustavo Krahl – Universidade do Oeste de Santa Catarina  
Prof. Me. Helton Rangel Coutinho Junior – Tribunal de Justiça do Estado do Rio de Janeiro  
Profª Ma. Isabelle Cerqueira Sousa – Universidade de Fortaleza  
Profª Ma. Jaqueline Oliveira Rezende – Universidade Federal de Uberlândia  
Prof. Me. Javier Antonio Albornoz – University of Miami and Miami Dade College  
Prof. Me. Jhonatan da Silva Lima – Universidade Federal do Pará  
Prof. Dr. José Carlos da Silva Mendes – Instituto de Psicologia Cognitiva, Desenvolvimento Humano e Social  
Prof. Me. Jose Elyton Batista dos Santos – Universidade Federal de Sergipe  
Prof. Me. José Luiz Leonardo de Araujo Pimenta – Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria Uruguay  
Prof. Me. José Messias Ribeiro Júnior – Instituto Federal de Educação Tecnológica de Pernambuco  
Profª Drª Juliana Santana de Curcio – Universidade Federal de Goiás  
Profª Ma. Juliana Thaisa Rodrigues Pacheco – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Profª Drª Kamilly Souza do Vale – Núcleo de Pesquisas Fenomenológicas/UFGA  
Prof. Dr. Kárpio Márcio de Siqueira – Universidade do Estado da Bahia  
Profª Drª Karina de Araújo Dias – Prefeitura Municipal de Florianópolis  
Prof. Dr. Lázaro Castro Silva Nascimento – Laboratório de Fenomenologia & Subjetividade/UFPR  
Prof. Me. Leonardo Tullio – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Profª Ma. Lilian Coelho de Freitas – Instituto Federal do Pará  
Profª Ma. Lilian de Souza – Faculdade de Tecnologia de Itu  
Profª Ma. Liliani Aparecida Sereno Fontes de Medeiros – Consórcio CEDERJ  
Profª Drª Lúvia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás  
Prof. Dr. Lucio Marques Vieira Souza – Secretaria de Estado da Educação, do Esporte e da Cultura de Sergipe  
Prof. Dr. Luan Vinicius Bernardelli – Universidade Estadual do Paraná  
Profª Ma. Luana Ferreira dos Santos – Universidade Estadual de Santa Cruz  
Profª Ma. Luana Vieira Toledo – Universidade Federal de Viçosa  
Prof. Me. Luis Henrique Almeida Castro – Universidade Federal da Grande Dourados  
Prof. Me. Luiz Renato da Silva Rocha – Faculdade de Música do Espírito Santo  
Profª Ma. Luma Sarai de Oliveira – Universidade Estadual de Campinas  
Prof. Dr. Michel da Costa – Universidade Metropolitana de Santos

Prof. Me. Marcelo da Fonseca Ferreira da Silva – Governo do Estado do Espírito Santo  
Prof. Dr. Marcelo Máximo Purificação – Fundação Integrada Municipal de Ensino Superior  
Prof. Me. Marcos Aurelio Alves e Silva – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de São Paulo  
Prof. Me. Marcos Roberto Gregolin – Agência de Desenvolvimento Regional do Extremo Oeste do Paraná  
Prof<sup>a</sup> Ma. Maria Elanny Damasceno Silva – Universidade Federal do Ceará  
Prof<sup>a</sup> Ma. Marileila Marques Toledo – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri  
Prof. Dr. Pedro Henrique Abreu Moura – Empresa de Pesquisa Agropecuária de Minas Gerais  
Prof. Me. Pedro Panhoca da Silva – Universidade Presbiteriana Mackenzie  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Poliana Arruda Fajardo – Universidade Federal de São Carlos  
Prof. Me. Rafael Cunha Ferro – Universidade Anhembi Morumbi  
Prof. Me. Ricardo Sérgio da Silva – Universidade Federal de Pernambuco  
Prof. Me. Renan Monteiro do Nascimento – Universidade de Brasília  
Prof. Me. Renato Faria da Gama – Instituto Gama – Medicina Personalizada e Integrativa  
Prof<sup>a</sup> Ma. Renata Luciane Polsaque Young Blood – UniSecal  
Prof. Me. Robson Lucas Soares da Silva – Universidade Federal da Paraíba  
Prof. Me. Sebastião André Barbosa Junior – Universidade Federal Rural de Pernambuco  
Prof<sup>a</sup> Ma. Silene Ribeiro Miranda Barbosa – Consultoria Brasileira de Ensino, Pesquisa e Extensão  
Prof<sup>a</sup> Ma. Solange Aparecida de Souza Monteiro – Instituto Federal de São Paulo  
Prof. Dr. Sullivan Pereira Dantas – Prefeitura Municipal de Fortaleza  
Prof<sup>a</sup> Ma. Taiane Aparecida Ribeiro Nepomoceno – Universidade Estadual do Oeste do Paraná  
Prof. Me. Tallys Newton Fernandes de Matos – Universidade Estadual do Ceará  
Prof<sup>a</sup> Ma. Thatianny Jasmine Castro Martins de Carvalho – Universidade Federal do Piauí  
Prof. Me. Tiago Silvio Dedoné – Colégio ECEL Positivo  
Prof. Dr. Welleson Feitosa Gazel – Universidade Paulista

## Genética: molecular, humana e médica

**Bibliotecária:** Janaina Ramos  
**Diagramação:** Maria Alice Pinheiro  
**Correção:** Maiara Ferreira  
**Edição de Arte:** Luiza Alves Batista  
**Revisão:** Os Autores  
**Organizador:** Renan Monteiro do Nascimento

### Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

G328 Genética: molecular, humana e médica / Organizador Renan Monteiro do Nascimento. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2021.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-65-5983-262-0

DOI: <https://doi.org/10.22533/at.ed.620210207>

1. Genética. I. Nascimento, Renan Monteiro do (Organizador). II. Título.

CDD 576

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

**Atena Editora**

Ponta Grossa – Paraná – Brasil  
Telefone: +55 (42) 3323-5493

[www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)

[contato@atenaeditora.com.br](mailto:contato@atenaeditora.com.br)

## DECLARAÇÃO DOS AUTORES

Os autores desta obra: 1. Atestam não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao artigo científico publicado; 2. Declaram que participaram ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certificam que os artigos científicos publicados estão completamente isentos de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirmam a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhecem terem informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa; 6. Autorizam a edição da obra, que incluem os registros de ficha catalográfica, ISBN, DOI e demais indexadores, projeto visual e criação de capa, diagramação de miolo, assim como lançamento e divulgação da mesma conforme critérios da Atena Editora.

## DECLARAÇÃO DA EDITORA

A Atena Editora declara, para os devidos fins de direito, que: 1. A presente publicação constitui apenas transferência temporária dos direitos autorais, direito sobre a publicação, inclusive não constitui responsabilidade solidária na criação dos manuscritos publicados, nos termos previstos na Lei sobre direitos autorais (Lei 9610/98), no art. 184 do Código penal e no art. 927 do Código Civil; 2. Autoriza e incentiva os autores a assinarem contratos com repositórios institucionais, com fins exclusivos de divulgação da obra, desde que com o devido reconhecimento de autoria e edição e sem qualquer finalidade comercial; 3. Todos os e-book são *open access*, desta forma não os comercializa em seu site, sites parceiros, plataformas de *e-commerce*, ou qualquer outro meio virtual ou físico, portanto, está isenta de repasses de direitos autorais aos autores; 4. Todos os membros do conselho editorial são doutores e vinculados a instituições de ensino superior públicas, conforme recomendação da CAPES para obtenção do Qualis livro; 5. Não cede, comercializa ou autoriza a utilização dos nomes e e-mails dos autores, bem como nenhum outro dado dos mesmos, para qualquer finalidade que não o escopo da divulgação desta obra.

## APRESENTAÇÃO

A Genética é o ramo da Biologia responsável por estudar os genes, os cromossomos, a hereditariedade e a variação dos organismos, além de estudar a forma como estes transmitem as características biológicas de geração para geração. Essa ciência possui áreas específicas, dentre elas, a Genética Molecular, a Genética Humana e Genética Médica/Clínica.

A Genética Molecular estuda a estrutura e a função dos genes e sua interação com outras moléculas no meio intracelular utilizando ferramentas da Biologia Molecular.

A Genética Humana descreve o estudo da transmissão das características biológicas em seres humanos, englobando uma variedade de áreas como a Genética Clássica, a Citogenética, a Genética Molecular, a Genética Bioquímica, a Genética de Populações, a Genética do Desenvolvimento, a Genética Clínica e o Aconselhamento Genético.

A Genética Médica ou Genética Clínica é uma área responsável por realizar avaliação clínica, diagnóstico, tratamento e aconselhamento genético de indivíduos e famílias com diversos tipos de doenças.

Nessa perspectiva, apresento o e-book “Genética: Molecular, Humana e Médica”, uma obra que apresenta 10 capítulos distribuídos no formato de artigos que trazem de forma categorizada e interdisciplinar estudos das Ciências biológicas e suas aplicações na Saúde Humana.

Essa coletânea apresenta uma teoria bem fundamentada nos resultados teóricos e práticos obtidos por vários pesquisadores, professores e acadêmicos que arduamente desenvolveram seus estudos que aqui estão apresentados de maneira concisa e didática. Sabemos o quão importante é a divulgação científica, por isso evidenciamos também a estrutura da Atena Editora, que é capaz de oferecer uma plataforma consolidada e confiável, permitindo que esses pesquisadores exponham e divulguem seus trabalhos científicos.

Desejo a todos uma excelente leitura.

Renan Monteiro do Nascimento

## SUMÁRIO

### **CAPÍTULO 1..... 1**

#### **ATUALIZAÇÕES DA NANOMEDICINA NO TRATAMENTO E DIAGNÓSTICO DE PACIENTES COM CANCER**

Lucas Dalvi Armond Rezende  
Aurélio Alberto Guizolpho  
Luana da Silva Ferreira  
Maíra Dorighetto Ardisson  
Anna Carolina Dockhorn de Menezes Carvalho Costa  
Daniel Altoé Sossai  
Maria Eduarda Morais Hibner Amaral  
Pietra Zava Lorencini  
Nathalia Oliveira Brunelli  
Karolini Zuqui Nunes

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.6202102071>

### **CAPÍTULO 2..... 14**

#### **APLICABILIDADE DA TÉCNICA DE DISSOCIAÇÃO EM ALTA RESOLUÇÃO NO DIAGNÓSTICO DAS SÍNDROMES DE PRADER-WILLI E ANGELMAN**

Igor Ribeiro Ferreira  
Leonardo Henrique Ferreira Gomes  
Letícia da Cunha Guida

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.6202102072>

### **CAPÍTULO 3..... 27**

#### **COMO MENDEL SE INTERESSOU PELA HERANÇA DAS CARACTERÍSTICAS?**

Luiz Augusto Salles das Neves  
Raquel Stefanello  
Renata Smith Avinio  
Kelen Haygert Lencina

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.62021020733>

### **CAPÍTULO 4..... 35**

#### **FACILITANDO A APRENDIZAGEM DE GENÉTICA: UMA PROPOSTA DE AULA PRÁTICA SOBRE A EXTRAÇÃO DE DNA DE VEGETAIS**

Tiago Maretti Gonçalves

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.6202102074>

### **CAPÍTULO 5..... 47**

#### **SÍNDROME DE LI-FRAUMENI, TESTES GENÉTICOS E PERFIL GENÉTICO NO BRASIL.**

Deborah Ribeiro Nascimento  
Gabriel de Sousa Andrade  
Fernanda Meneses Monteiro  
Isabella Gonçalves Oliveira  
Ana Clara Martins Quirino  
Igor Ribeiro Nascimento

Liane de Rosso Giuliani

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.6202102075>

**CAPÍTULO 6..... 55**

**A PREDISPOSIÇÃO GENÉTICA À DIABETES MELLITUS TIPO 2: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

Ítalo Caio Lopes Jucá

José Hélder da Costa Vasconcelos

Lara Maria Alves de Carvalho

Maria Cecília Queiroga dos Santos

Sara da Rocha Silva

Ana Janaina Jeanine Martins de Lemos Jordão

Cristina Ruan Ferreira de Araújo

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.6202102076>

**CAPÍTULO 7..... 67**

**EDITH REBECCA SAUNDERS E A HEREDITARIEDADE NO FINAL DO SÉCULO XIX**

Luiz Augusto Salles das Neves

Raquel Stefanello

Renata Smith Avinio

Kelen Haygert Lencina

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.6202102077>

**CAPÍTULO 8..... 75**

**JOGO DE CARTAS COMO INSTRUMENTO FACILITADOR DA APRENDIZAGEM EM GENÉTICA**

Elisene Gonçalves Rocha

Diones Krinski

Clarice Spies

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.6202102078>

**CAPÍTULO 9..... 85**

**DOENÇA DE LAFORA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Barbara Novais Prado Machado

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.6202102079>

**CAPÍTULO 10..... 95**

**CONVULSÕES FEBRIS: PERSPECTIVAS HISTÓRICA E FUTURA À LUZ DA GENÉTICA**

Marcos Manoel Honorato

Adriele Feitosa Ribeiro

Susan Karolayne Silva Pimentel

Sandro Murilo Moreira de Lima

Jonata Ribeiro de Sousa

Renata de Carvalho Cremaschi

Fernando Morgadinho Coelho

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.62021020710>

<b>SOBRE O ORGANIZADOR.....</b>	<b>106</b>
<b>ÍNDICE REMISSIVO .....</b>	<b>107</b>

## APLICABILIDADE DA TÉCNICA DE DISSOCIAÇÃO EM ALTA RESOLUÇÃO NO DIAGNÓSTICO DAS SÍNDROMES DE PRADER-WILLI E ANGELMAN

Data de aceite: 21/06/2021

### Igor Ribeiro Ferreira

Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF)

Rio de Janeiro – Rio de Janeiro  
<http://lattes.cnpq.br/7981961292306681>

### Leonardo Henrique Ferreira Gomes

Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF)

Rio de Janeiro – Rio de Janeiro  
<http://lattes.cnpq.br/9496388989181580>

### Letícia da Cunha Guida

Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF)

Rio de Janeiro – Rio de Janeiro  
<http://lattes.cnpq.br/6901755890515371>

**RESUMO:** A análise da curva de Dissociação em Alta resolução (*High Resolution Melting* - HRM) é um método conveniente para detecção de padrões aberrantes de metilação ao longo do genoma, bem como a genotipagem de polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs). Esta abordagem rápida, simples, de tubo fechado e econômica possui alta especificidade e sensibilidade no diagnóstico laboratorial das síndromes de Prader Willi (SPW) e Angelman (SA). Este estudo avaliou a aplicabilidade diagnóstica da técnica de MS-HRM como um método de detecção de SPW e

SA. Foram analisados 43 pacientes com suspeita clínica para SPW e SA. O DNA extraído de sangue dos 43 pacientes foi tratado com bissulfito de sódio para posterior análise do padrão de metilação do gene *SNURF-SNRPN* através das técnicas de MS-PCR com dois pares de *primers* descritos por Kosaki et al. 1997 e MS-HRM com um único par de *primer* descrito por Ferreira et al 2019. Ambas as técnicas foram capazes de identificar corretamente 19 pacientes com SPW, 3 pacientes com SA e 21 pacientes controles sem alteração no padrão de metilação. Apesar da concordância diagnóstica em ambas as técnicas, a metodologia de MS-HRM com um único par de *primer* mostrou-se mais eficiente, rápida, com alta reprodutibilidade e sem a necessidade de metodologias adicionais para um diagnóstico preciso de SPW e SA. A técnica de MS-HRM pode contribuir em estudos que objetivem a elucidação da relação genótipo-fenótipo em SPW assim como se tornar ferramenta diagnóstica e de genotipagem para outras doenças epigenéticas.

**PALAVRAS - CHAVE:** Síndrome de Prader-Willi, Síndrome de Angelman, MS-HRM.

### APPLICABILITY OF THE HIGH RESOLUTION MELTING TECHNIQUE IN THE DIAGNOSIS OF PRADER-WILLI AND ANGELMAN SYNDROMES

**ABSTRACT:** High-Resolution Melting (HRM) analysis is a convenient method for detecting aberrant methylation patterns throughout the genome, as well as genotyping single nucleotide polymorphisms (SNPs). This quick, simple, closed-tube, and cost-effective approach has high specificity and sensitivity in the laboratory

diagnosis of Prader Willi (SPW) and Angelman (SA) syndromes. This study assessed the diagnostic applicability of the MS-HRM technique as a method for detecting SPW and SA. 43 patients with clinical suspicion for SPW and SA were analyzed. The DNA extracted from the blood of 43 patients were treated with sodium bisulfite for further analysis of the methylation pattern of the *SNURF-SNRPN* gene through the techniques of MS-PCR with two pairs of primers described by Kosaki et al. 1997 and MS-HRM with a single pair primer described by Ferreira et al 2019. Both techniques were able to correctly identify 19 patients with PWS, 3 patients with AS and 21 control patients with no alteration in the methylation analysis. Despite the diagnostic agreement in both techniques, the MS-HRM methodology with a single primer pair proved to be more efficient, faster, with high reproducibility, and without the need for additional methodologies for an accurate diagnosis of SPW and SA. The MS-HRM technique can contribute to studies that aims to elucidate the genotype-phenotype relationship in SPW as well as become a diagnostic and genotyping tool for other epigenetic diseases.

**KEYWORDS:** Prader Willi syndrome, Angelman syndrome, MS-HRM.

## 1 | CURVA DE DISSOCIAÇÃO EM ALTA RESOLUÇÃO

A análise da curva de Dissociação em Alta resolução (*High Resolution Melting - HRM*) é uma metodologia pós Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) que permite a distinção entre os produtos amplificados de acordo com a temperatura de dissociação da dupla fita de DNA. A capacidade de diferenciação entre os produtos amplificados ocorre devido a adição de um corante fluorescente intercalante de DNA na reação de PCR. A intensidade da fluorescência é inversamente proporcional ao aumento de temperatura na reação. Portanto, à medida que o DNA de fita dupla torna-se fita simples devido ao aumento de temperatura, a emissão de fluorescência diminui. Os sinais de fluorescência medidos têm maior fidelidade (sensibilidade e resolução), aparentemente devido à menor proporção de redistribuição de corante das regiões desnaturadas para aquelas ainda em cadeia dupla. A análise de HRM é um método simples, de baixo custo, altamente sensível e específico com resultados rápidos e de fácil interpretação que permite a análise de fragmentos de DNA de até 250 pb (produtos maiores podem ser analisados, porém com menor resolução) (De Leeneer et al. 2008, Ferreira et al. 2019). Além disso, o HRM é um método não destrutivo que permite uma análise subsequente da amostra através de técnicas complementares como eletroforese ou sequenciamento de DNA. (Kramer et al. 2009)

Devido às suas inúmeras vantagens, a metodologia de análise de metilação através da técnica de HRM (MS-HRM) tem sido amplamente aplicada em laboratórios de diagnóstico e utilizada em triagem de mutações pontuais associadas a doenças. A genotipagem utilizando MS-HRM tem sido utilizada para a detecção de mutações em uma grande variedade de genes como EGFR, BRAF e BRCA (Takano et al. 2008; Pichler et al. 2009; van der Stoep et al. 2009; Dos Santos et al. 2016). Estes fatores tornam a metodologia ideal não só para laboratórios de diagnóstico como também para estudos de casos clínicos atípicos (Velez et al. 2017)

## 1.1 Metilação do DNA

A metilação do DNA é um processo epigenético natural caracterizado pela ligação do grupamento metil (CH<sub>3</sub>) às citosinas pertencentes ao grupo dinucleotídeo CpG (sequências 5' -GC -3'). A metilação das citosinas regula diretamente a expressão gênica devido a modificações covalentes nas histonas que resultam em uma maior compactação da cromatina. Esse processo sinérgico de metilação e alterações na estrutura da cromatina impedem a ligação de agentes regulatórios de fatores de transcrição em sítios de ligação específicos, causando o silenciamento gênico (Buck-Koehntop e Defossez 2013)

O padrão de metilação do DNA tem sido alvo de diversos estudos devido às suas características regulatórias relacionadas por exemplo ao desenvolvimento do sistema imunológico, inativação do cromossomo X em mulheres e *imprinting* genômico. O *imprinting* genômico é um mecanismo de origem germinativa que resulta na expressão de um dos alelos (paterno ou materno) e na ativação do outro alelo. Padrões aberrantes de metilação podem causar instabilidade genômica e mudanças estruturais no genoma. A hipometilação pode aumentar a expressão de promotores oncogênicos e contribuir para processos carcinogênicos, de forma antagônica, a hipermetilação de ilhas CpG pode silenciar genes supressores tumorais. Concomitantemente, defeitos no mecanismo regulador do *imprinting* podem causar alterações na expressão diferencial de genes nos alelos paterno e materno, provocando o desenvolvimento de síndromes genéticas (Li e Sasaki 2011; Tomizawa e Sasaki 2012).

## 1.2 Síndromes de Prader Willi e Angelman

As síndromes de Prader-Willi (SPW) e Angelman (SA) são desordens genéticas raras com prevalência estimada de 1 em cada 15.000 nascimentos (Cassidy e Driscoll 2009). Embora a SPW e a SA ocorram na mesma região genômica, as síndromes possuem características fenotípicas e endócrinas distintas (Costa et al. 2019). A SPW é a causa mais frequente de obesidade secundária, hipotonia neonatal grave, características faciais dismórficas, hiperfagia precoce, desenvolvimento de obesidade mórbida, baixa estatura, hipogonadismo, dificuldades de aprendizagem, imparidades comportamentais e cognitivas; por outro lado, a SA é caracterizada por graves deficiências intelectuais associadas ao atraso no desenvolvimento infantil, convulsões, déficits de fala, espasticidade motora e epilepsia (Clayton-Smith 2003; Buiting 2010)

As SPW e SA originam-se a partir de anormalidades genéticas e epigenéticas no cromossomo 15. O acometimento do alelo paterno na região cromossômica 15q11-q13 resulta no desenvolvimento de SPW, enquanto que, anormalidades no alelo materno na mesma região genômica causam SA. Os mecanismos genéticos que levam a SPW incluem: deleção da região associada à síndrome (~ 75%), dissomia uniparental materna (mUPD) (~ 25%) ou defeito do centro de *imprinting* (IC) (~ 1 % de SPW) (Smith e Hung 2017). Da

mesma forma, o desenvolvimento de SA ocorre devido a deleções no alelo materno do cromossomo 15 (~70-75%), dissomia uniparental paterna (pUDP) (~ 2-3%), defeitos no IC (~ 1-5%) e mutações pontuais na cópia materna do gene *UBE3A* (~ 10-20%) (Butting, Williams, e Horsthemke 2016).

O diagnóstico laboratorial da SPW e SA é laborioso pois demanda a combinação de diversas metodologias moleculares e de citogenética para elucidar o mecanismo genético causador das síndromes (Cassidy e Driscoll 2009). A análise de metilação do DNA é uma abordagem robusta para o diagnóstico da SPW e SA devido à capacidade de identificar corretamente erros no padrão de metilação, porém não sendo possível detectar sua etiologia (deleção, dissomia uniparental ou alteração no IC) (Ramsden et al. 2010). O locus *SNURF-SNRPN* [OMIM # 176270], contém uma ilha CpG com um padrão de metilação variável de acordo com a origem do alelo. O alelo materno do cromossomo 15 concentra uma grande quantidade de dinucleotídeos CpG metilados, contrariamente, o alelo paterno possui maior concentração de dinucleotídeos CpG não metilados (Buller et al. 2000). A amplificação de sequências ricas em GC é essencial para a triagem e diagnóstico de algumas doenças genéticas. A nível molecular, as cópias paternas e maternas desta região podem ser distinguidas através da análise do padrão de metilação do DNA no gene *SNURF-SNRPN*, sendo assim capaz de detectar e distinguir corretamente as síndromes de SPW e SA (Dos Santos et al. 2016).

## 2 | OBJETIVO

Este estudo teve como objetivo a compreensão da metodologia MS-HRM, e exemplificar sua utilização como ferramenta diagnóstica de anormalidades epigenéticas baseando-se na metodologia realizada para detecção de SPW e SA.

## 3 | METODOLOGIA

No estudo de Ferreira et al. 2019 foram selecionados 43 pacientes do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF). Dentre eles, 22 indivíduos com suspeita clínica para SPW, 3 indivíduos com suspeita clínica para SA e 21 pacientes controles sem alteração no padrão de metilação. O sangue dos 43 pacientes incluídos no estudo foram armazenados em tubos EDTAS. O DNA de cada paciente foi extraído e foram submetidos a um tratamento com bissulfito. O DNA convertido pelo tratamento com bissulfito foi utilizado como molde para amplificação através da metodologia de *Methylation-Specific PCR* (MS-PCR) e MS-HRM utilizando os pares de *primers* descritos por Kosaki et al. 1997 e o único par de *primer* descrito por Ferreira et al. 2019. As metodologias, kits utilizados e desenho dos *primers* neste estudo estão descritas de forma detalhada por Ferreira et al 2019.

## 4 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

A abordagem diagnóstica comumente utilizada para a detecção de SPW e SA é baseada na análise do padrão de metilação do exon 1 na ilha CpG do gene *SNURF-SNRPN*. A diferenciação alélica, e consequente diagnóstico da SPW e SA, tem como etapa primordial o tratamento do material genético extraído com bissulfito. A conversão bissulfídica promove uma reação de desaminação das citosinas convertendo todas as citosinas não metiladas em uracila. A sequência de DNA modificada pelo tratamento com bissulfito é distinta da sequência correspondente ao alelo metilado, portanto, Kosaki et al. 1997 propôs a utilização de dois pares de *primers* para cada alelo (metilado e não metilado).

A amplificação por MS-PCR foi realizada com os dois pares de *primers* descritos por Kosaki et al. 1997 e o único par de *primer* descrito por Ferreira et al. 2019. Utilizando o par de *primers* descritos por Kosaki, as amostras genômicas de pacientes com SPW amplificaram apenas o alelo materno apresentando uma única banda fragmentada em gel de agarose com 174 pares de base (pb). Indivíduos com SA apresentaram apenas uma banda com 131 pb relacionada a amplificação apenas do alelo paterno. Em pacientes controles sem alteração no padrão de metilação, ambos os *primers* anelaram-se e amplificaram os alelos materno e paterno, gerando produtos de PCR com 174 pb (materno) e 131 pb (paterno). Os pares de *primers* descritos por Kosaki et al. 1997 amplificam cada alelo independentemente devido às particularidades genômicas relacionadas aos alelos paterno não metilado e materno metilado. Por outro lado, o único par de *primer* descrito por Ferreira et al. 2019 não possui especificidade alélica no locus *SNURF-SNRPN*. Como consequência dessa característica, a amplificação por MS-PCR gera um produto de PCR único para ambos os alelos. Indivíduos com SPW, SA e Controle amplificados com o par de *primers* descrito por Ferreira et al apresentaram fragmento de tamanho único com 196 pb (Figura 1).

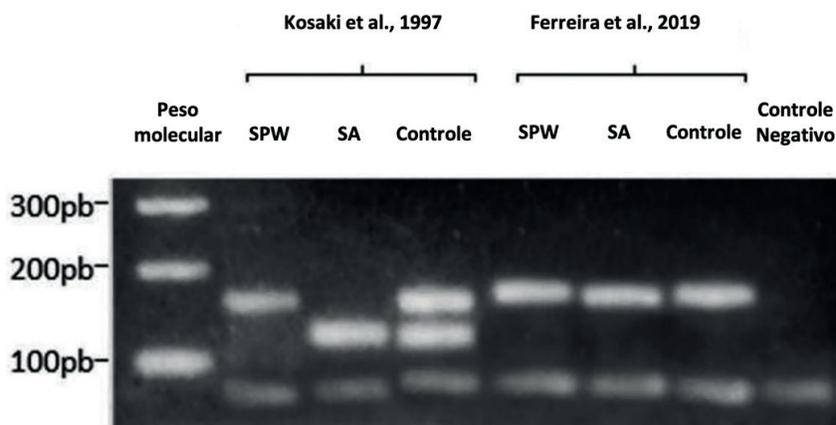


Figura 1 - Visualização por eletroforese em gel de agarose dos fragmentos amplificados com os diferentes pares de *primers* utilizados. Os dois pares de *primers* descritos por Kosaki et al. 1997 amplificaram os alelos materno metilado e alelo paterno não metilado, produzindo fragmentos de respectivamente, 174 pb e 131 pb. O único par de *primer* descrito por Ferreira et al. 2019 amplificou ambos os alelos igualmente gerando uma banda de fragmento única com 196 pb. A banda única de 196 bp é devido à característica de anelamento fora da ilha CpG no locus *SNURF-SNRPN* (Adaptado de Ferreira et al., 2019).

A técnica de MS-PCR utilizando os pares de *primers* descritos por Kosaki et al. 1997 detectaram 19 pacientes portadores de SPW devido a ausência de amplificação do alelo paterno, 3 pacientes portadores de SA devido a ausência da banda representativa do alelo materno e 21 indivíduos sem alteração no padrão de metilação com amplificação em ambos os alelos.

O MS-HRM foi realizado utilizando o único par de *primers* descrito por Ferreira et al. 2019. Os produtos de PCR foram diferenciados através da temperatura de dissociação da dupla fita de DNA (78°C alelo paterno; e 82°C alelo maternos). A metodologia identificou 21 pacientes, dos 43 estudados, com perfil de metilação normal devido à presença de dois picos de dissociação relacionados aos alelos materno e paterno. Nos demais pacientes, a técnica detectou 19 pacientes com ausência da curva de dissociação relacionada ao alelo paterno não metilado (SPW), e 3 indivíduos com ausência da curva de dissociação relacionada ao alelo materno metilado (Figura 2).

A diferenciação alélica através da curva de dissociação ocorre devido às particularidades relacionadas à composição das bases nitrogenadas presentes nos fragmentos parentais amplificados que resultam em diferentes ligações de hidrogênio entre as bases nitrogenadas. O pareamento entre adenina e timina demandam duas pontes de hidrogênio, enquanto que o pareamento entre guanina e citosina necessitam de três pontes de hidrogênio. O tratamento com bissulfito converte as citosinas não metiladas em uracila, alterando significativamente a proporção de pontes de hidrogênio no DNA dupla fita. Essa alteração impacta diretamente na temperatura de dissociação do material genético. Devido

a alta concentração de GC no alelo materno metilado, a temperatura de dissociação do DNA dupla fita é maior comparada ao alelo paterno não metilado. Ambas técnicas de MS-PCR e MS-HRM atingiram uma concordância de 100%, identificando corretamente 19 indivíduos SPW, 3 indivíduos SA e 21 pacientes controles sem alteração no padrão de metilação (Ferreira et al. 2019).

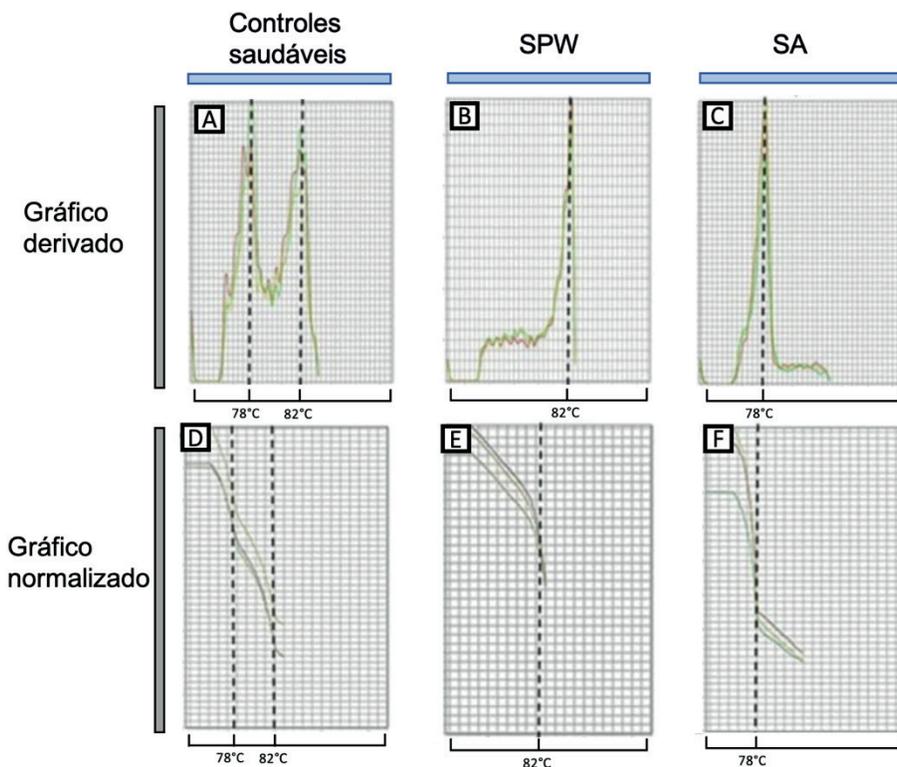


Figura 2 - Curva normalizada e derivada do padrão de metilação de três indivíduos analisados por MS-HRM com o par de *primers* descrito por Ferreira et al 2019. A temperatura de dissociação detectada para o alelo metilado materno foi 82°C e para o alelo não metilado paterno, 78°C. A presença das curvas de dissociação relativas a ambos os alelos representa o paciente controle sem alteração no padrão de metilação (A, D), enquanto que, a ausência da curva de dissociação do alelo paterno é relativa a SPW (B, E) e a ausência da curva de dissociação do alelo materno é relacionada a SA (C, F) (Adaptado de Ferreira et al. 2019)

A análise do padrão de metilação utilizando a técnica de MS-PCR proposta por Kosaki et al. 1997 demanda a utilização de dois pares de *primers* para amplificação dos alelos paterno e materno. Apesar do aparente ganho de especificidade, a utilização de dois pares de *primers* pode levar a resultados falso-negativos devido a competição por reagentes de PCR, e a resultados falso-positivos devido a possibilidade de amplificação de produtos inespecíficos como dímeros de *primers* (Wojdacz e Hansen 2006). Além disso, a

metodologia de MS-PCR requer uma técnica adicional para interpretação dos resultados gerados. A manipulação excessiva de amostras oferece riscos relacionados à contaminação cruzada, reduzindo a sensibilidade e comprometendo um diagnóstico preciso de pacientes. A análise da curva de dissociação através da técnica de MS-HRM ocorre em um sistema “fechado” e dispensa a necessidade de metodologias adicionais para revelação dos resultados. Contudo, a análise de metilação do gene *SNURF-SNRPN* através do MS-PCR e MS-HRM apenas confirmam o diagnóstico de SPW e SA. A elucidação do mecanismo genético responsável pelo desenvolvimento de ambas as síndromes requer técnicas adicionais como Hibridação in situ por Fluorescência (FISH), Amplificação Multiplex de Sondas Dependente de Ligação (MLPA) ou sequenciamento de DNA (Ferreira et al. 2019).

A acurácia da curva de dissocia o   influenciada diretamente pelo corante fluorescente intercalante de DNA utilizado na rea o. Corantes como o *Sybr Green* não são recomendados para diagnóstico de pacientes devido às características não saturantes do DNA que podem comprometer a reprodutibilidade dos experimentos e impactar negativamente na identifica o de doenças (Liew et al. 2004). O estudo realizado por Ferreira et al. 2019 utilizou o corante fluorescente saturante *Melt Doctor* (ThermoFisher, USA) que possui alta especificidade e oferece alta precisão na detec o da temperatura de fusão dos produtos de PCR.

A suspeita clínica de SPW e SA em recém-nascidos   desafiadora, uma vez que as características fenotípicas das síndromes não são evidentes nesta fase. Em um estudo recente, demonstrou-se que a análise de metila o utilizando a técnica de MS-HRM em amostras de sangue do Teste do Pezinho oferece diversas vantagens no rastreio de doenças genéticas em recém-nascidos. Ferreira e colaboradores (2020) testaram diferentes metodologias de extra o de DNA em papéis de filtro com sangue de recém-nascidos (Figura 3). A qualidade do material genético extraído impacta diretamente na reprodutibilidade e eficiência da técnica de MS-HRM, portanto, a identifica o da melhor metodologia de extra o de DNA exerce papel fundamental no diagnóstico preciso de síndromes genéticas. Além disso, o Teste do Pezinho requer um menor volume de sangue para realiza o do MS-HRM. Esta característica   essencial considerando recém-nascidos hipot nicos e sua fragilidade ao procedimento convencional de coleta de sangue (Ferreira et al. 2020).

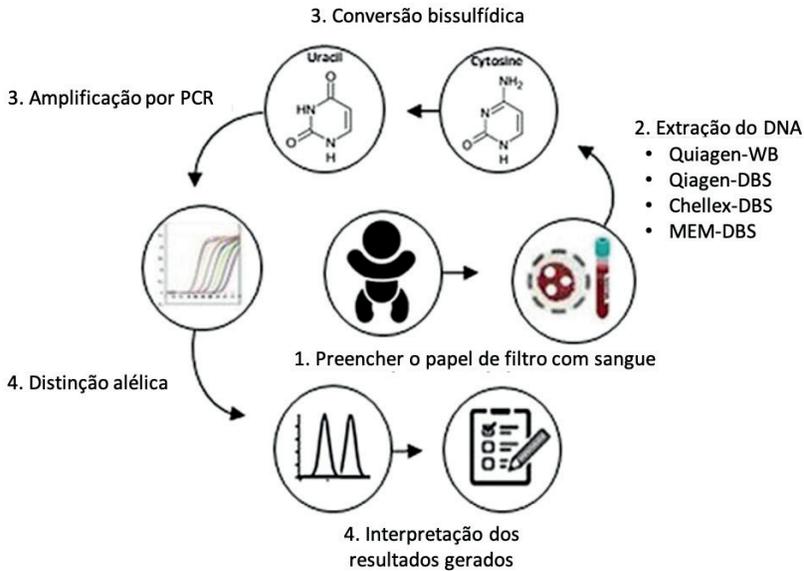


Figura 3 - Metodologia de extração de DNA de amostras de sangue em papel de filtro (Adaptado de Ferreira et al. 2020).

O diagnóstico precoce de síndromes genéticas em recém-nascidos permite uma administração de medicamentos que retardam o agravamento das características relativas à doença, oferecendo uma melhor qualidade de vida (Bacheré et al. 2008). Além das vantagens de uma intervenção médica precoce, um diagnóstico preciso também altera a rotina de Serviços de Saúde públicos e privados. Diversas síndromes necessitam de uma vigilância clínica periódica, e a distinção das mais graves para as mais brandas minimizam os gastos públicos com desordens genéticas raras. Essa diferenciação entre síndromes também permite a inclusão de indivíduos em programas governamentais específicos com equipes multidisciplinares que auxiliem no tratamento ou reversão de particularidades relacionadas à doença (Dodge 1998).

Apesar das características fenotípicas de SPW e SA serem bem descritas na literatura, a relação casuística entre o acometimento de um gene e o desenvolvimento de um fenótipo específico é complexa e demanda maiores estudos (Costa et al. 2019). A técnica de MS-HRM pode contribuir para identificação de mutações pontuais em genes a partir das diferenças de temperatura da curva de dissociação em pacientes confirmados com SPW e SA sem a necessidade de sequenciamento de DNA. Diversos estudos relataram que a análise dos padrões de metilação através do MS-HRM contribuem de forma substancial na identificação de polimorfismos relacionados a espectros clínicos graves em doenças. A validação de uma relação genótipo-fenótipo, assim como a identificação de novos polimorfismos patogênicos em uma síndrome genética, pode promover a implementação de uma medicina personalizada onde o paciente será tratado de acordo com suas

particularidades genômicas ao invés de um tratamento genérico relativo à doença (Pereyra et al. 2012; Teräsjärvi et al. 2017; Wu et al. 2008). Devido a esses fatores, a metodologia tem potencial de oferecer um diagnóstico laboratorial diferencial, sendo essencial para pacientes de SPW e SA com fenótipos clínicos complexos como atraso no desenvolvimento e deficiência intelectual por exemplo.

A técnica de HRM pode ser utilizada com propósitos baseados na análise qualitativa (genotipagem e mapeamento do DNA) ou quantitativa (metilação do DNA). A metodologia pode ser uma alternativa economicamente viável ao Sequenciamento de Nova Geração (NGS) na genotipagem de pandemias virais, se tornando uma ferramenta imprescindível no combate e identificação de variantes emergentes. Um estudo recente demonstrou a aplicabilidade da técnica de HRM na identificação de mutações no vírus SARS-CoV-2 (Covid19). Diaz-Garcia e colaboradores (2021) extraíram RNA de amostras de saliva de pacientes positivos para o vírus e utilizaram a curva de dissociação para identificar inserções/deleções (GGG>ACC) na sequência original do SARS-CoV-2. A variante denominada D614G (GR) é predominante no Brasil e sua distinção e vigilância podem ser úteis para monitorar a evolução da população durante pandemias, validar rotas de transmissão, e determinar sua associação com diferentes desfechos clínicos (Diaz-Garcia et al. 2021). O estudo exemplifica o poder da metodologia de HRM na identificação de polimorfismos virais e infere-se que sua utilização no âmbito de diagnóstico de síndromes genéticas pode contribuir para o esclarecimento genótipo-fenótipo na SPW. Além disso, demonstra que a metodologia pode ser aplicada em diferentes amostras biológicas.

O MS-HRM é uma metodologia diagnóstica rápida, com alta precisão e de fácil interpretação dos resultados. A técnica permite uma análise paralela de diversas amostras sendo um método robusto para rastreio de doenças genéticas em larga escala. A utilização de um único par de *primer* associada a análise da curva de dissociação otimiza a reação de PCR evitando resultados falso-positivos e falso-negativos. Um diagnóstico preciso e eficiente permite uma abordagem médica eficaz minimizando o fenótipo clínico da doença e promovendo uma melhor qualidade de vida para o paciente (Ferreira et al. 2019). A metodologia demonstra ter potencial de elucidar a relação genótipo-fenótipo em SPW assim como se tornar uma ferramenta diagnóstica para outras anormalidades epigenéticas.

## REFERÊNCIAS

Bacheré, N., G. Diene, V. Delagnes, C. Molinas, P. Moulin, e M. Tauber. 2008. “**Early Diagnosis and Multidisciplinary Care Reduce the Hospitalization Time and Duration of Tube Feeding and Prevent Early Obesity in PWS Infants**”. *Hormone Research in Paediatrics* 69 (1): 45–52. <https://doi.org/10.1159/000111795>.

Buck-Koehntop, Bethany A., e Pierre-Antoine Defossez. 2013. “**On how mammalian transcription factors recognize methylated DNA**”. *Epigenetics* 8 (2): 131–37. <https://doi.org/10.4161/epi.23632>.

Buiting, Karin. 2010. “**Prader-Willi Syndrome and Angelman Syndrome**”. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics* 154C (3): 365–76. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30273>.

Buiting, Karin, Charles Williams, e Bernhard Horsthemke. 2016. “**Angelman syndrome — insights into a rare neurogenetic disorder**”. *Nature Reviews Neurology* 12 (10): 584–93. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2016.133>.

Buller, A., A. Pandya, C. Jackson-Cook, J. Bodurtha, M. Tekin, D. S. Wilkinson, C. T. Garrett, e A. Ferreira-Gonzalez. 2000. “**Validation of a Multiplex Methylation-Sensitive PCR Assay for the Diagnosis of Prader-Willi and Angelman’s Syndromes**”. *Molecular Diagnosis: A Journal Devoted to the Understanding of Human Disease Through the Clinical Application of Molecular Biology* 5 (3): 239–43. <https://doi.org/10.1054/modi.2000.9729>.

Cassidy, Suzanne B, e Daniel J Driscoll. 2009. “**Prader–Willi syndrome**”. *European Journal of Human Genetics* 17 (1): 3–13. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2008.165>.

Clayton-Smith, J. 2003. “**Angelman syndrome: a review of the clinical and genetic aspects**”. *Journal of Medical Genetics* 40 (2): 87–95. <https://doi.org/10.1136/jmg.40.2.87>.

Costa, Régis Afonso, Igor Ribeiro Ferreira, Hiago Azevedo Cintra, Leonardo Henrique Ferreira Gomes, e Letícia da Cunha Guida. 2019. “**Genotype-Phenotype Relationships and Endocrine Findings in Prader-Willi Syndrome**”. *Frontiers in Endocrinology* 10. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00864>.

De Leeneer, Kim, Ilse Coene, Bruce Poppe, Anne De Paepe, e Kathleen Claes. 2008. “**Rapid and Sensitive Detection of BRCA1/2 Mutations in a Diagnostic Setting: Comparison of Two High-Resolution Melting Platforms**”. *Clinical Chemistry* 54 (6): 982–89. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2007.098764>.

Díaz-García, Hector, Ana L. Guzmán-Ortiz, Tania Angeles-Floriano, Israel Parra-Ortega, Briceida López-Martínez, Mirna Martínez-Saucedo, Guillermo Aquino-Jarquín, Rocío Sánchez-Urbina, Hector Quezada, e Javier T. Granados-Riveron. 2021. “**Genotyping of the Major SARS-CoV-2 Clade by Short-Amplicon High-Resolution Melting (SA-HRM) Analysis**”. *Genes* 12 (4): 531. <https://doi.org/10.3390/genes12040531>.

Dodge, J A. 1998. “**Neonatal screening for cystic fibrosis**”. *BMJ : British Medical Journal* 317 (7155): 411.

Dos Santos, Jéssica Fernandes, Laís R. Mota, Pedro Henrique Silva Andrade Rocha, e Renata Lúcia L. Ferreira de Lima. 2016. “**A Modified MS-PCR Approach to Diagnose Patients with Prader-Willi and Angelman Syndrome**”. *Molecular Biology Reports* 43 (11): 1221–25. <https://doi.org/10.1007/s11033-016-4055-2>.

Ferreira, Igor Ribeiro, Régis Afonso Costa, Leonardo Henrique Ferreira Gomes, Wilton Darleães dos Santos Cunha, Latife Salomão Tyszler, Sílvia Freitas, Juan Clinton Llerena Junior, Zilton Farias Meira de Vasconcelos, Robert D. Nicholls, e Letícia da Cunha Guida. 2020. “**A Newborn Screening Pilot Study Using Methylation-Sensitive High Resolution Melting on Dried Blood Spots to Detect Prader-Willi and Angelman Syndromes**”. *Scientific Reports* 10 (1): 13026. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-69750-0>.

Ferreira, Igor Ribeiro Ferreira Igor Ribeiro, Wilton Darleães dos Santos Cunha, Leonardo Henrique Ferreira Gomes, Hiago Azevedo Cintra, Letícia Lopes Cabral Guimarães da Fonseca, Elenice Ferreira Bastos, Juan Clinton Llerena Junior, Zilton Farias Meira de Vasconcelos, e Letícia da Cunha Guida. 2019. **"A rapid and accurate Methylation-Sensitive High-Resolution Melting Analysis assay for the diagnostic of Prader Willi and Angelman patients."** *Molecular Genetics & Genomic Medicine* 7 (4). <https://doi.org/1002/MGG3.637>.

Kosaki, Kenjiro, Matthew J. McGinniss, Alexey N. Veraksa, William J. McGinnis, e Kenneth Lyons Jones. 1997. **"Prader-Willi and Angelman Syndromes: Diagnosis"**. *American journal of medical genetics* 73: 308–13.

Kramer, D., F. B. Thunnissen, M. I. Gallegos-Ruiz, E. F. Smit, P. E. Postmus, C. J. L. M. Meijer, P. J. F. Snijders, e D. a. M. Heideman. 2009. **"A Fast, Sensitive and Accurate High Resolution Melting (HRM) Technology-Based Assay to Screen for Common K-Ras Mutations"**. *Cellular Oncology: The Official Journal of the International Society for Cellular Oncology* 31 (3): 161–67. <https://doi.org/10.3233/CLO-2009-0466>.

Li, Yufeng, e Hiroyuki Sasaki. 2011. **"Genomic Imprinting in Mammals: Its Life Cycle, Molecular Mechanisms and Reprogramming"**. *Cell Research* 21 (3): 466–73. <https://doi.org/10.1038/cr.2011.15>.

Liew, Michael, Robert Pryor, Robert Palais, Cindy Meadows, Maria Erali, Elaine Lyon, e Carl Wittwer. 2004. **"Genotyping of Single-Nucleotide Polymorphisms by High-Resolution Melting of Small Amplicons"**. *Clinical Chemistry* 50 (7): 1156–64. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2004.032136>.

Pereyra, Silvana, Tatiana Velazquez, Bernardo Bertoni, e Rossana Sapiro. 2012. **"Rapid multiplex high resolution melting method to analyze inflammatory related SNPs in preterm birth"**. *BMC Research Notes* 5 (1): 69. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-5-69>.

Pichler, Martin, Marija Balic, Elke Stadelmeyer, Christoph Ausch, Martina Wild, Christian Guelly, Thomas Bauernhofer, Hellmut Samonigg, Gerald Hoefler, e Nadia Dandachi. 2009. **"Evaluation of High-Resolution Melting Analysis as a Diagnostic Tool to Detect the BRAF V600E Mutation in Colorectal Tumors"**. *The Journal of Molecular Diagnostics : JMD* 11 (2): 140–47. <https://doi.org/10.2353/jmoldx.2009.080100>.

Ramsden, Simon C., Jill Clayton-Smith, Rachael Birch, e Karin Buiting. 2010. **"Practice guidelines for the molecular analysis of Prader-Willi and Angelman syndromes"**. *BMC Medical Genetics* 11 (1): 70. <https://doi.org/10.1186/1471-2350-11-70>.

Smith, Arabella, e Dorothy Hung. 2017. **"The dilemma of diagnostic testing for Prader-Willi syndrome"**. *Translational Pediatrics* 6 (1): 46–56. <https://doi.org/10.21037/tp.2016.07.04>.

Stoep, Nienke van der, Chantal D. M. van Paridon, Tom Janssens, Petra Krenkova, Alexandra Stambergova, Milan Macek, Gert Matthijs, e Egbert Bakker. 2009. **"Diagnostic Guidelines for High-Resolution Melting Curve (HRM) Analysis: An Interlaboratory Validation of BRCA1 Mutation Scanning Using the 96-Well LightScanner"**. *Human Mutation* 30 (6): 899–909. <https://doi.org/10.1002/humu.21004>.

Takano, Toshimi, Tomoya Fukui, Yuichiro Ohe, Koji Tsuta, Seiichiro Yamamoto, Hiroshi Nokihara, Noboru Yamamoto, et al. 2008. **"EGFR Mutations Predict Survival Benefit from Gefitinib in Patients with Advanced Lung Adenocarcinoma: A Historical Comparison of Patients Treated before and after Gefitinib Approval in Japan"**. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 26 (34): 5589–95. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.16.7254>.

Teräsjärvi, Johanna, Antti Hakanen, Matti Korppi, Kirsi Nuolivirta, Kirsi Gröndahl-Yli-Hannuksela, Jussi Mertsola, Ville Peltola, e Qiushui He. 2017. “**Rapid Detection of Functional Gene Polymorphisms of TLRs and IL-17 Using High Resolution Melting Analysis**”. *Scientific Reports* 7 (1): 41522. <https://doi.org/10.1038/srep41522>.

Tomizawa, Shin-ichi, e Hiroyuki Sasaki. 2012. “**Genomic Imprinting and Its Relevance to Congenital Disease, Infertility, Molar Pregnancy and Induced Pluripotent Stem Cell**”. *Journal of Human Genetics* 57 (2): 84–91. <https://doi.org/10.1038/jhg.2011.151>.

Velez, Daniel Ortiz, Hannah Mack, Julietta Jupe, Sinead Hawker, Ninad Kulkarni, Behnam Hedayatnia, Yang Zhang, Shelley Lawrence, e Stephanie I. Fraley. 2017. “**Massively Parallel Digital High Resolution Melt for Rapid and Absolutely Quantitative Sequence Profiling**”. *Scientific Reports* 7 (1): 42326. <https://doi.org/10.1038/srep42326>.

Wojdacz, Tomasz K., e Lise Lotte Hansen. 2006. “**Reversal of PCR Bias for Improved Sensitivity of the DNA Methylation Melting Curve Assay**”. *BioTechniques* 41 (3): 274, 276, 278. <https://doi.org/10.2144/000112240>.

Wu, Shu-Biao, Michelle G. Wirthensohn, Peter Hunt, John P. Gibson, e Margaret Sedgley. 2008. “**High Resolution Melting Analysis of Almond SNPs Derived from ESTs**”. *Theoretical and Applied Genetics* 118 (1): 1–14. <https://doi.org/10.1007/s00122-008-0870-8>.

## ÍNDICE REMISSIVO

### A

Aprendizagem 6, 7, 16, 35, 36, 37, 43, 45, 75, 76, 77, 79, 80, 81, 82, 83, 101

Atividade lúdica 75

### B

Bateson 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74

Becky Saunders 67

Biologia 5, 35, 36, 45, 46, 70, 75, 76, 81, 83, 106

Biológicas 5, 23, 55, 106

### C

Cancer 6, 1, 2, 5, 6, 7, 8, 9, 12, 13, 48, 50, 53, 54

Conceitos básicos 75, 76, 77, 78, 79, 80

### D

Diabetes Mellitus Tipo 2 7, 55, 56, 57, 63

Diagnóstico 5, 6, 1, 3, 8, 14, 15, 17, 18, 21, 22, 23, 51, 60, 65, 85, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 96, 99, 103, 105

DNA 6, 9, 11, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 26, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 54, 66, 88, 90, 92

### E

Ensino 35, 36, 37, 43, 45, 46, 75, 76, 77, 79, 80, 81, 82, 83, 106

Epilepsia 16, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 97, 98, 99, 100, 102, 103

Epilepsia Mioclonica Progressiva 85, 86

Experimentação 35, 36

### G

Gene 2, 5, 6, 7, 6, 14, 15, 17, 18, 21, 22, 26, 27, 33, 34, 35, 36, 37, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 51, 52, 55, 56, 57, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 73, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 90, 91, 92, 93, 95, 96, 97, 102, 103, 106

Genética Humana 5, 84

Genética Médica 5

Genética Molecular 5, 83, 86, 88, 106

## H

Herança 6, 27, 28, 29, 32, 33, 35, 51, 68, 69, 71, 73, 89, 90, 91, 96, 97, 102, 104

Hereditariedade 5, 7, 28, 29, 34, 67, 68, 72, 73, 74, 84

Horticultura 27, 32, 33

## J

Jogos didático 75

## L

Lafora 7, 85, 86, 88, 89, 90, 92, 93

## M

Mendel 6, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 45, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 77, 78

MS-HRM 14, 15, 17, 20, 21, 22, 23

## N

Nanomedicina 6, 1, 2, 3, 4, 5, 12

Nanopartículas 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11

Napp 27, 29

Neoplasias 2, 9, 48

## O

Oncologia 1, 2, 3, 4, 12

## P

Pacientes 6, 1, 2, 3, 5, 10, 12, 14, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 48, 49, 50, 51, 61, 62, 86, 89, 90, 91, 93, 95, 102, 103, 104

Perfil genético 6, 47, 48, 49

Polimorfismos de Nucleotídeo Único 14, 55, 56, 60, 63

Predisposição genética 7, 55, 56, 57, 60, 63, 96

## S

Saúde 5, 1, 2, 3, 9, 12, 14, 17, 22, 55, 56, 57, 80, 84, 94, 97, 105, 106

Síndrome de Angelman 14

Síndrome de Prader-Willi 14

Síndromes 6, 14, 16, 17, 21, 22, 23, 89, 90, 94, 104

## T

Testes Genéticos 6, 47, 49, 52, 104

*TP53* p.377H 48

Tratamento 5, 6, 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 17, 18, 19, 22, 23, 48, 53, 63, 85, 89, 91, 92, 93, 100, 101, 104, 105

## **U**

Ünger 27, 29

# GENÉTICA:

Molecular, humana e médica

[www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br) 

[contato@atenaeditora.com.br](mailto:contato@atenaeditora.com.br) 

@atenaeditora 

[www.facebook.com/atenaeditora.com.br](https://www.facebook.com/atenaeditora.com.br) 

# GENÉTICA:

Molecular, humana e médica

[www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br) 

[contato@atenaeditora.com.br](mailto:contato@atenaeditora.com.br) 

[@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora) 

[www.facebook.com/atenaeditora.com.br](https://www.facebook.com/atenaeditora.com.br) 