

GENÉTICA:

Molecular, humana e médica

2

Benedito Rodrigues da Silva Neto
(Organizador)

GENÉTICA:

Molecular, humana e médica

2

Benedito Rodrigues da Silva Neto
(Organizador)

Editora chefe

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Editora executiva

Natalia Oliveira

Assistente editorial

Flávia Roberta Barão

Bibliotecária

Janaina Ramos

Projeto gráfico

Camila Alves de Cremo

Luiza Alves Batista

Maria Alice Pinheiro

Natália Sandrini de Azevedo

Imagens da capa

iStock

Edição de arte

Luiza Alves Batista

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 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 Federacl 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

Genética: molecular, humana e médica 2

Diagramação: Daphynny Pamplona
Correção: Bruno Oliveira
Indexação: Gabriel Motomu Teshima
Revisão: Os autores
Organizador: Benedito Rodrigues da Silva Neto

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

G328 Genética: molecular, humana e médica 2 / Organizador Benedito Rodrigues da Silva Neto. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2021.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-65-5983-575-1

DOI: <https://doi.org/10.22533/at.ed.751211410>

1. Genética. I. Silva Neto, Benedito Rodrigues da (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

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

Podemos definir a genética como a parte da ciência que estuda a hereditariedade, assim como a estrutura e função dos genes e a variação dos seres vivos. Através da genética podemos compreender os mecanismos e leis que regem a transmissão das características através das gerações. Essa genética clássica quando aprofundada revela outras subáreas, como a genética molecular que tem as suas fundações na genética clássica, mas dá um enfoque maior à estrutura e função dos genes ao nível molecular, abordando o DNA, genes e o genoma que controlam todos os processos vivos, nos ajudando na compreensão da biologia humana em saúde e doença.

Outra subárea de importância é a genética humana, que tem como estratégia descrever o estudo da transmissão genética em seres humanos, englobando a genética clássica propriamente dita, a citogenética, a bioquímica, genética populacional, genética do desenvolvimento etc. Por fim a genética médica ou genética clínica é a especialidade que lida com o diagnóstico, tratamento e controle dos distúrbios genéticos e hereditários. É uma área que enfoca não só o paciente, mas também toda a família, principalmente por meio do aconselhamento genético.

Além das três subáreas que destacamos acima a genética compreende um leque outras áreas específicas, no entanto ao mencionar a genética humana, molecular e médica estamos abrindo caminho para o segundo volume do livro publicado dentro do contexto dessas definições.

É muito nítido que nos últimos anos a genética tem influenciado diversas pesquisas promissoras em todo o mundo, contribuindo de forma significativa em diversas áreas e principalmente na saúde e aliada à revolução tecnológica essa tem contribuído muito com o avanço no campo da pesquisa.

Assim, esperamos que mais uma vez o conteúdo deste material possa somar de maneira significativa aos novos conceitos aplicados à genética, influenciando e estimulando cada vez mais a pesquisa nesta área em nosso país. Desejamos que seja mais um volume que anteceda inúmeros outros dentro desse contexto. E por fim parabenizamos cada autor pela teoria bem fundamentada aliada à resultados promissores, e principalmente à Atena Editora por permitir que o conhecimento seja difundido e disponibilizado para que as novas gerações se interessem cada vez mais pelo ensino e pesquisa em genética.

Desejo a todos uma excelente leitura!

Benedito Rodrigues da Silva Neto

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1..... 1

ANORMALIDADES CROMOSSÔMICAS E INFERTILIDADE MASCULINA: ACONSELHAMENTO GENÉTICO E ICSI

Alan da Silva Lira
Leide de Almeida Praxedes
Leila Montenegro Silveira Farah
Johny Adrian Rodrigues Nascimento Oliveira
Ana Paula Muniz Serejo
Deise Seferino Lima

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.7512114101>

CAPÍTULO 2..... 13

APLICAÇÕES DA GENÉTICA MOLECULAR NA CIÊNCIA FORENSE - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Cássia Pereira da Silva
Milena Martins do Nascimento
Adriana Freitas Neves

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.7512114102>

CAPÍTULO 3..... 28

ASPECTOS GENÉTICOS DA FIBROSE CÍSTICA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Amanda Holanda Cardoso Maciel
Vitor Araújo Marinho
Lídia Vieira do Espírito Santo
Guilherme Pinho Mororó
Marla Rochana Braga Monteiro
Morgana Cléria Braga Monteiro
Lucas Lessa de Sousa
Raquel Matoso Freire
Lucas Oliveira Sibellino
Ticiane Freire Bezerra
Maria Denise Fernandes Carvalho

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.7512114103>

CAPÍTULO 4..... 41

DISTRIBUIÇÃO ALÉLICA DO POLIMORFISMO BDNF VAL66MET EM PACIENTES COM DOENÇA FALCIFORME DA BAHIA, BRASIL

Wellington dos Santos Silva
Tiago da Silva Lopes
Danielle Palma Silva Barreto
Rita Lucena
Abrahão Fontes Baptista
Gabriel Santos da Silva

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.7512114104>

CAPÍTULO 5	47
DNA REPAIR GENES POLYMORPHISMS: INFLUENCE UPON SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND ITS CLINICAL MANIFESTATIONS	
Suelen Cristina de Lima	
Jaqueline de Azevêdo Silva	
Nadja Maria Jorge Asano	
Gisele Vagjel Fernandes	
Lucila Maria Valente	
Paulo Roberto Eleutério de Souza	
Sergio Crovella	
Paula Sandrin-Garcia	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.7512114105	
CAPÍTULO 6	58
GENÉTICA FORENSE APLICADA À INVESTIGAÇÃO DE CRIMES SEXUAIS	
Angela Aparecida de Oliveira	
Darlene Cabral	
Danielly Beraldo dos Santos Silva	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.7512114106	
CAPÍTULO 7	69
O IMPACTO DA MEDICINA PERSONALIZADA NO SETOR DA SAÚDE	
Benedito R. da Silva Neto	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.7512114107	
SOBRE O ORGANIZADOR	74
ÍNDICE REMISSIVO	75

CAPÍTULO 1

ANORMALIDADES CROMOSSÔMICAS E INFERTILIDADE MASCULINA: ACONSELHAMENTO GENÉTICO E ICSI

Data de aceite: 01/10/2021

Alan da Silva Lira

Mestrado em Ciência animal, Universidade Estadual do Maranhão, São Luís- MA
<https://orcid.org/0000-0003-3162-7714>

Leide de Almeida Praxedes

Doutora em Genética, Universidade de São Paulo-USP, São Paulo -SP
<http://lattes.cnpq.br/0266819401910733>

Leila Montenegro Silveira Farah

Doutora em Genética, Universidade de São Paulo- USP, São Paulo -SP
<http://lattes.cnpq.br/300406388699716>

Johny Adrian Rodrigues Nascimento Oliveira

Graduação em Biomedicina, Faculdade UNINASSAU, São Luís- MA
<https://orcid.org/0000-0003-1386-7554>

Ana Paula Muniz Serejo

Mestrado em Saúde e Ambiente (PPGSA/UFMA), São Luís- MA,
<https://orcid.org/0000-0002-4376-4364>

Deise Seferino Lima

Especialista em Genética Humana e Clínica, Faculdade de Ciências da Saúde de São Paulo, FACIS, São Paulo -SP
<http://lattes.cnpq.br/8442711473320523>

RESUMO: Anormalidades cromossômicas surgem principalmente durante os processos meióticos e/ou mitóticos modificando a quantidade ou estrutura dos cromossomos nas células. Nos

mamíferos, o cromossomo Y é essencial para a determinação do sexo, diferenciação precoce de gênero e controle da espermatogênese. Uma variedade de anormalidades citogenéticas está associada à perturbações da espermatogênese resultantes da diminuição da fertilidade ou infertilidade masculina, tais como oligozoospermia e azoospermia. O aconselhamento genético é definido como um processo de comunicação relativo à ocorrência e ao risco de recorrência de uma doença genética em uma família. Envolve-se num estudo abrangente de genética com vários protocolos, condutas éticas, conhecimento dos métodos de diagnósticos empregados em cada situação. A ICSI é uma das mais tecnologias de reprodução assistida que pode ser utilizada para a reprodução de homens oligozoospermicos graves e azoospermicos. No campo da infertilidade masculina, sobretudo com as anormalidades cromossômicas, o aconselhador genético deve utilizar-se de protocolo específico para a orientação não diretiva na decisão dos meios de tratamento que podem beneficiar na aquisição de uma gravidez normal como também na orientação na transmissão de mutações e cromossomos anormais nos seus descendentes. **PALAVRAS-CHAVE:** Aconselhamento Genético, ICSI, Anomalias Cromossômicas, Infertilidade masculina.

CHROMOSOMIC ABNORMALITIES AND MALE INFERTILITY: GENETIC COUNSELING AND ICSI

ABSTRACT: Chromosomal abnormalities arise mainly during meiotic and/or mitotic processes,

modifying the amount or structure of chromosomes in cells. In mammals, the Y chromosome is essential for sex determination, early gender differentiation and spermatogenesis control. A variety of cytogenetic abnormalities are associated with spermatogenesis disorders resulting from decreased fertility or male infertility, such as oligozoospermia and azoospermia. Genetic counseling is defined as a communication process regarding the occurrence and risk of recurrence of a genetic disease in a family. It engages in a comprehensive study of genetics with various protocols, ethical conduct, knowledge of diagnostic methods used in each situation. ICSI is one of the assisted reproductive technologies that can be used for the reproduction of severe oligozoospermic and azoospermic males. In the field of male infertility, especially with chromosomal abnormalities, the genetic counselor must use a specific protocol for non directive guidance when deciding on the means of treatment that can benefit in the acquisition of a normal pregnancy as well as guidance in the transmission of mutations and abnormal chromosomes in their descendants.

KEYWORDS: Genetic counseling, ICSI, Chromosomal Anomalies, Male infertility

1 | INTRODUÇÃO

Uma variedade de anormalidades citogenéticas está associada com perturbações da espermatogênese resultantes da diminuição da fertilidade masculina. Uma revisão de dados de 11 pesquisas de 9.766 homens inférteis com oligozoospermia e azoospermia revelou uma incidência de 5,8% de anomalias cromossômicas. Anomalias dos cromossomos sexuais foram predominantes em homens inférteis azoospermicos e oligospermicos com uma incidência de 4,2%, enquanto que as anomalias autossômicas foram observadas em apenas 1,5% das populações combinadas. Estas frequências foram significativamente maiores do que os 0,38% da incidência de anomalias cromossômicas encontradas em uma série de triagens citogenéticas neonatais. A incidência de anomalias cromossômicas sexuais e autossômicas em triagens neonatal foi de 0,14% e 0,25%, respectivamente (BARROS *et al.*, 2020).

Em um comentário publicado na literatura os dados reunidos a partir de seis pesquisas citogenéticas de homens com azoospermia e cinco pesquisas citogenéticas de homens com oligozoospermia (BARROS *et al.*, 2020) revelaram uma incidência de anomalias citogenéticas em 13,7% e 4,6% da população, respectivamente. A síndrome de Klinefelter (47,XXY) e mosaico de Klinefelter (46,XY/47,XXY) foram as anomalias predominantemente observadas em 10,8% dos homens com azoospermia. As anomalias dos cromossomos sexuais não-Klinefelter e anomalias autossômicas foram observadas em apenas 1,8% e 1,1% dos homens com azoospermia, respectivamente. Na população de oligozoospermicos, as anomalias autossômicas foram relatadas em 3% dos homens e as anomalias dos cromossomos sexuais foram observados em apenas 1,6% da população.

Diante destas circunstâncias dentre outras tantas relacionadas à infertilidade humana vivenciamos nas últimas décadas um avanço das pesquisas e tecnologias em reprodução assistida na expectativa de viabilizar a reprodução humana (SAKKAS *et al.*, 2015). Considerando a complexidade de fatores envolvidos a figura do conselheiro genético se torna

fundamental. Seu papel, de um modo geral, é entrevistar pacientes e conhecer as histórias das famílias de cada cônjuge. Abordar, além das questões relacionadas à infertilidade masculina, as questões relacionadas à infertilidade feminina como é o caso da idade materna avançada, e discutir os riscos genéticos de ICSI e outras manipulações de gametas e embriões. Recomendar a triagem genética quando necessário e oferecer aconselhamento genético antes e depois da triagem considerando as informações obtidas a partir dos testes genéticos (KOHN *et al.*, 2015). Especificamente com relação à infertilidade masculina, o conselheiro deve considerar ainda, o rastreamento de etiologia genética fundamental, particularmente análise cromossômica para rearranjos de alterações numéricas e estruturais, deleções ou mutações do cromossomo Y e teste para portador de fibrose cística para todos os pacientes com ausência congênita bilateral dos vasos deferentes (BARROS *et al.*, 2020).

Com tudo o objetivo do trabalho foi revisar a literatura a respeito da infertilidade masculina provocada pelas anormalidades cromossômicas e o aconselhamento genético para a reprodução assistida por meio de ICSI.

2 | MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão bibliográfica de literatura especializada sobre as principais anormalidades cromossômicas que apresentam como infertilidade masculina e como deve ser realizado o aconselhamento genético para reprodução assistida por meio de ICSI. Foi realizado um levantamento bibliográfico nas bases de dados Google Scholar, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), PubMed até o ano de 2021, que permite o uso de terminologia comum em inglês, português e alemão, utilizando os descritores: Aconselhamento Genético, ICSI, infertilidade masculina, Anomalias Cromossômicas.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÕES

3.1 ALTERAÇÕES CROMOSSÔMICAS

Anormalidades cromossômicas surgem principalmente durante os processos meióticos e/ou mitóticos modificando, ou não, a quantidade de cromossomos de uma célula, determinando o aparecimento de quantidades de cromossomos anormais, ou alterações nas estruturas dos cromossomos. Nos mamíferos, o cromossomo Y é essencial para a determinação do sexo, diferenciação precoce de gênero e controle da espermatogênese (ISHIKAWA *et al.*, 2007).

3.1.1 CONDIÇÕES ANEUPLÓIDES: 47,XXY (SÍNDROME DE KLINEFELTER) E 47,XYY

Estudos indicam que cerca de 80% dos homens com síndrome de Klinefelter (SK) têm o cariótipo 47,XXY e 20%, aneuploidias cromossômicas de alto grau, mosaicismo 46,XY /

47,XXY, ou cromossomo X estruturalmente anormal. Com uma prevalência estimada de cerca de 1 em 600 homens recém-nascidos, a SK é a anomalia de cromossomo sexual mais comum. Ela está entre as causas genéticas mais frequentes de infertilidade humana, ocorrendo em 11% dos homens com azoospermia e 4% de homens inférteis apresentam o fenótipo clássico da SK, que é bastante conhecido, mas muitos indivíduos afetados apresentam apenas sinais muito discretos. Consequentemente, a doença é subdiagnosticada; Apenas cerca de 25% dos homens adultos recebem diagnósticos e menos de 10% do número esperado são diagnosticados antes da puberdade (WIKSTRÖM *et al.*, 2011).

Na maioria das vezes, a única esperança de paternidade biológica em casais SK é extração testicular de espermatozoides (TESE) combinada com injeção intracitoplasmática do espermatozoide (ICSI). Até a data, já se relatou que mais de 100 crianças nasceram saudáveis após ICSI com espermatozoide testicular de homens SK não mosaico. A taxa de sucesso inicial de TESE nos homens adultos 47,XXY em pequenos estudos foi de 40 a 50%. Até o momento, uma nova técnica chamada microdissecção testicular (MICRO-TESE) demonstrou taxas significativamente melhores de recuperação de espermatozoides em comparação com a TESE convencional. As diferenças das taxas de recuperação de espermatozoides foram além de 70% em comparação com a TESE convencional, portanto, esta técnica deve ser favorecida em vez da TESE. Taxas de nascidos vivos de 20 a 46% foram relatadas, uma vez que o espermatozoide é obtido. No homem SK, o único fator preditivo para a recuperação bem-sucedida do espermatozoide parece ser a histopatologia testicular, mas, mesmo com nenhum espermatozoide em cortes histológicos, a TESE tem sido bem-sucedida. Nem ultrassonografia testicular, extensa análise cromossômica, grau de virilização, volume testicular, nem soro de testosterona, FSH, LH, nem nível de inibina B é preditivo para o resultado da TESE; assim, mesmo os pacientes com níveis de inibina B imensurável foram sujeitos a TESE bem-sucedida (WIKSTRÖM *et al.*, 2011).

Em meninos com SK, o número de espermatogônias adultas tipo Ad - de importância fundamental para o desenvolvimento da fertilidade masculina - é marcadamente reduzido e indica um potencial de fertilidade severamente prejudicado, mesmo antes da puberdade. A criopreservação de sêmen contendo números muito baixos de espermatozoides de meninos SK em puberdade precoce é possível e deve ser adequadamente oferecida aos pacientes antes do início da suplementação de testosterona. A taxa de sucesso esperado é, no entanto, extremamente baixa porque desde o início da puberdade evidencia-se uma aceleração acentuada na depleção de células germinativas, além disso, a capacidade dos meninos para fornecer amostras de sêmen durante a puberdade precoce é limitada. Outra opção seria TESE, se a amostra de biópsia contiver células germinativas haploides (WIKSTRÖM *et al.*, 2011).

3.1.2 CARIÓTIPO 47, XYY

Muitos homens com cariótipo 47,XYY são férteis, apesar da anormalidade cromossômica sexual. Alguns pesquisadores têm sugerido que o cromossomo Y extra é perdido antes da meiose partena, conservando assim a fertilidade nestes pacientes. Estudos comparando a aneuploidia dos espermatozoides entre homens 47,XYY férteis e inférteis revelam que a maior parte dos espermatozoides produzidos por estes homens tem cariótipo normal. Um ponto de impedimento para as células germinativas geneticamente anormais pode residir nos espermatócitos ou espermátides nas fases primária e secundária de desenvolvimento que conduzem a uma eliminação contínua dessas células durante a espermatogênese. Isso pode causar vários graus de parada de maturação, bem como as concentrações de espermatozoides heterogêneos vistas em homens com anomalias genéticas (KIM *et al.*, 2013).

Por outro lado, vários estudos demonstram homens 47,XYY com uma porcentagem significativa de mosaicismos no sêmen, aneuploidia, ou hiperdiploidia, variando de 0,57% a 77,8%. O aumento da taxa de dissomia YY em homens com o cariótipo 47,XYY transmite células hiperdiploides particulares que podem sofrer divisão meiótica. Foi levantada a hipótese de que as células com dissomia YY surgem por causa de pares bivalentes YY na meiose I que deixam o univalente X livre, eliminando-o na anáfase. Estes espermatozoides podem sofrer divisão meiótica, aumentando assim o risco de transmissão genética anormal à prole (KIM *et al.*, 2013).

3.1.3 TRANSLOCAÇÕES AUTOSSÔMICAS DO X E AUTOSSÔMICAS DO Y

Em homens com oligozoospermia e azoospermia inexplicável, anormalidades genéticas foram identificadas, incluindo anormalidades cromossômicas e deleções (del) da região do fator de azoospermia (AZF) do cromossomo Y. Além de algumas exceções associadas com fenótipos férteis ou subférteis, translocações Y/autossomo geralmente levam à infertilidade masculina (ISHIKAWA *et al.*, 2007).

Em translocações X/autossomo no sexo masculino, a azoospermia é o achado mais frequente, embora alguns poucos casos tenham sido relatados com oligozoospermia severa. A falha espermatogenética de uma translocação X/autossomo é muito mais sensível às interrupções meióticas do que na oogênese, devido a uma série de checkpoints no ciclo celular da meiose. Alguns estudos meióticos de homens inférteis que possuem rearranjos cromossômicos sugeriram que a falha meiótica observada nesses pacientes pode estar ligada a uma interação entre o “sex body” e o rearranjo (ISHIKAWA *et al.*, 2007).

3.1.4 TRANSLOCAÇÕES AUTOSSÔMICAS RECÍPROCAS

Translocações recíprocas de cromossomos autossômicos estão presentes em cerca

de 1/625 homens, mas muitas vezes não há sintomas, exceto infertilidade primária. Um estudo relatou um homem de 37 anos de idade e sua mulher com 39 anos que se queixava de infertilidade primária. A Fertilização in vitro (FIV) resultou na gravidez, mas dois abortos espontâneos. Após testes cromossômicos, o homem foi diagnosticado com uma translocação recíproca e sua esposa foi diagnosticada com mosaico de síndrome de Turner. Através de TESE e FIV com PGD, eles conseguiram ter dois filhos saudáveis (KOHN *et al.*, 2015).

As translocações balanceadas são mais comumente em casais que tiveram dois ou mais abortos espontâneos e em homens inférteis do que na população em geral. Os portadores de translocação recíproca balanceada se pareiam na meiose e na anáfase, os cromossomos se segregam a partir de três configurações (Alternada, adjacente-1 e adjacente-2). Assim, leva a gametas balanceados, desbalanceados e normais. Embora a segregação 2:2 é a mais comum, pode acontecer a segregação 3:1, levando a uma trissomia ou monossomia (NUSSBAUM *et al.*, 2008).

3.1.5 TRANSLOCAÇÕES ROBERTSONIANAS

Translocações Robertsonianas são anomalias cromossômicas mais comuns entre homens inférteis, caracterizado pela fusão cêntrica de dois dos cromossomos acrocêntricos (cromossomos 13, 14, 15, 21, 22) e resultando em um cariótipo de 45 cromossomos. As mais frequentes reorganizações são t (13q; 14q) e t (14q; 21q), com uma frequência estimada de 0,97% e 0,20%, respectivamente. Recentemente, em um estudo de SOBOTKA *et al.* (2015) foi encontrado uma translocação Robertsoniana rara entre o 14 e 22 caracterizado por azoospermia, defeitos meióticos e aneuploidia testicular do esperma. Desde 1976, vários estudos têm demonstrado que os portadores de anomalias cromossômicas, especialmente translocações, têm uma espermatogênese alterada caracterizada por oligozoospermia grave. Além disso, as anomalias ultra estruturais incomuns de espermatozoides relacionadas com a imaturidade foram observadas em portadores de translocação Robertsoniana. Alterações espermatogênicas podem ser consequência de anomalia no emparelhamento dos cromossomos reorganizados durante a prófase I da meiose originando uma configuração trivalente que propicia a segregação de forma alternada, produzindo espermatozoide normal ou equilibrado. Espermatozoides desequilibrados são gerados por um padrão de segregação adjacente e que poderiam ser responsáveis por abortos espontâneos ou descendentes aneuploides. Em portadores de translocações Robertsonianas a análise de hibridização fluorescente in situ (FISH) demonstrou uma porcentagem de espermatozoide normal ou equilibrado que vão desde 73,6% até 91%. Contrastando resultados que mostram uma elevada porcentagem de espermatozoides desequilibrados derivados de segregação adjacente variando de 3% a 36% (PIOMBONI *et al.*, 2014).

3.1.6 RISCOS DE ICSI PARA HOMENS PORTADORES DE TRANSLOCAÇÕES CROMOSSÔMICAS

A injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) ao contrário da fertilização *in vitro*, que necessita de uma quantidade e qualidade ótimas de espermatozoides para o sucesso da fertilização, é uma técnica de micromanipulação que envolve a injeção direta de espermatozóide no oócito. A ICSI pode ser realizada com semem fresco ou criopreservado. Entretanto, apesar da larga aplicação desta técnica, falta consenso relacionado às implicações genéticas da ICSI e eficácia do diagnóstico pré-implantacional na reprodução assistida. Além disso, o aumento das evidências de fatores genéticos envolvidos com a infertilidade masculina e o risco potencial de transmissão de desordens genéticas à prole gera uma preocupação maior com relação à segurança da técnica (MERCHANT *et al.*, 2011).

Portadores de translocações equilibradas, tanto recíprocas quanto Robertsonianas, não têm necessariamente infertilidade ou fenótipos anormais. No entanto, como as translocações interferem com o pareamento e segregação nos cromossomos normais na meiose I, existe um potencial para formação de gametas desbalanceados e subsequentemente descendentes anormais desbalanceados. Em portadores de translocações equilibradas, a espermatogênese resulta na produção de três combinações de gametas, normais, balanceados anormais e desbalanceados anormais. As primeiras duas combinações podem levar a prole fenotipicamente normal; contudo, a última combinação pode produzir concepções desequilibradas contendo uma duplicação e uma deleção de segmentos dos cromossomos (NUSSBAUM *et al.*, 2008).

KISS *et al.* (2009) relataram os resultados de seu programa de rastreamento de cariótipo de todos os casais com infertilidade masculina grave e sua prole derivada de ICSI. Nos 261 casais atendidos, 11 homens (4,2%) e 3 mulheres (1,2%) tinham cariótipo anormal, todos consistindo de anomalias cromossômicas estruturais. Os 11 homens cromossomicamente anormais tinham seis translocações Robertsonianas 13q14q, duas translocações autossômicas, duas inversões autossômicas e um cromossomo marcador. Nas 83 gestações concebidas por ICSI, oito fetos foram produzidos a partir dos 14 casais com portadores de anomalias cromossômicas estruturais. Três dos oito filhos eram normais e cinco fetos herdou as anormalidades cromossômicas idênticas às encontrados em seus pais. KISS *et al.* (2009) concluíram que a prole cromossomicamente normal pode ser concebida através de ICSI para portadores inférteis de translocações cromossômicas balanceadas. Além disso, os investigadores recomendaram fortemente que o cariótipo deve ser realizado em todos os homens inférteis antes de iniciar a ICSI e o diagnóstico pré-natal deve ser oferecido para todas as gestações derivados de ICSI (MARQUI, 2018).

3.1.7 INVERSÕES

Inversão pericêntrica é um rearranjo cromossômico estrutural, que é o resultado de

duas quebras de ambos os lados do centrômero em um único cromossomo e é seguida por uma rotação de 180° e reintegração do segmento invertido no mesmo cromossomo. Na população em geral, a frequência de inversões pericêntricas é estimada como sendo variável a partir de 0,089% a 0,34%, ou mesmo a 1-2%. A maioria das inversões pericêntricas afeta a própria região pericêntrica do cromossomo 2 e a região heterocromática dos cromossomos 1, 9, 16 ou Y, que são consideradas como polimorfismos não-patológicos. Geralmente, os portadores de inversões pericêntricas não mostram alteração fenotípica, mas eles podem ter riscos para a fertilidade, tais como a produção de gametas cromossomicamente desbalanceados e / ou insuficiência espermatogênica causada pela reorganização cromossômica. Durante a meiose, o emparelhamento total de um invertido e seus cromossomos homólogos normais requer a formação de um circuito de inversão, o que pode produzir dois gametas anormais com ambos segmentos de cromossomos duplicados e deletados para as regiões distais à inversão [duplicação p / eliminação q (dup p / del q) ou eliminação p / q duplicação (del p / q dup)] (LUO *et al.*, 2014).

3.1.8 CROMOSSOMOS MARCADORES SUPRANUMERÁRIOS E ANÉIS

Pequenos cromossomos marcadores supranumerários (SSMC) são cromossomos muito pequenos e não identificados que são ocasionalmente observados em preparações de cromossomos, geralmente em mosaicismo e estão em adição aos cromossomos normais (NUSSBAUM *et al.*, 2008). Eles são encontrados quatro vezes mais frequentemente em fenótipos de subfertilidade em comparação com a população em geral. A razão para esta observação ainda é incerta. No entanto, sugere-se uma ligação de arquitetura da intérfase e a função do genoma. Um estudo revelou que a presença de SSMC influencia a arquitetura nuclear de células do sangue periférico e fibroblastos, levando à hipótese de que os SSMC poderiam ter efeitos semelhantes em células de espermatozoide, possivelmente levando à infertilidade (KARAMYSHEVA *et al.*, 2015).

A configuração em anel dos cromossomos foi observada como uma alteração estrutural possível de ocorrer em todos os cromossomos. Esta alteração geralmente resulta de quebras das partes terminais em ambos os braços do cromossomo, seguindo por fusão das extremidades quebradas. Como consequência pode-se obter: nenhuma perda de material genético e a formação de um completo cromossomo em anel, ou a perda de material genético que pode resultar na síndrome de microdeleção subtelomérica. Um cromossomo em anel também pode resultar a partir da fusão dos telômero de um cromossomo inerentemente instável propenso a circularização. (RAJESH *et al.*, 2011).

3.1.9 DELEÇÕES YQ11 E OS AZFS

Segundo POONGOTHAI *et al.*, (2009) O cromossomo Y é um dos menores cromossomos humanos e consiste de um braço curto (Yp) e um longo (Yq). O cromossomo Y possui 60 megabases (MB) em tamanho, 60 milhões de nucleotídeos. Dos 27 genes dos cromossomos Y identificados, nove estão localizados no Yp e o 18 no Yq. As regiões pseudoautossômicas (PARS), que pareiam com o cromossomo X durante a meiose, estão localizadas em ambas as extremidades do cromossomo Y. A região exterior da PARS que não recombinam é chamada de região de não recombinação do cromossomo Y (NRY). O Yp e a parte proximal da Yq consistem de eucromatina, enquanto que a parte distal do Yq é composta de heterocromatina e esta região pode variar em comprimento para constituir cerca de metade a dois terços da Yq. Portanto, o Yq pode ser citogeneticamente dividido em uma região proximal eucromática (Yq11, subdividida em Yq11.1, 11,21, 11,22 e 11,23) e uma região distal heterocromática (Yq12), enquanto que o braço curto eucromático é chamado de Yp11. Recentemente, os métodos moleculares identificaram os loci envolvidos na produção e diferenciação do esperma. O cromossomo Y foi dividido em sete intervalos de deleção. Cada um destes intervalos é subdividido em sub-intervalos (A, B, C, etc.).

Em 1976, Tiepolo e Zuffardi foram os primeiros a hipotetizar uma relação entre deleções do cromossomo Y e infertilidade masculina. As microdeleções Yq foram detectados em 5% a 15% dos homens com falha na espermatogênese. Essas deleções incluem o bloqueio total da heterocromatina Yq12 e parte da eucromatina adjacente da Yq (Yq11.23) e estão agrupados dentro dos intervalos de 5 e 6 do cromossomo Y. Conseqüentemente foi postulado que pelo menos um fator genético do cromossomo Y, essencial para o desenvolvimento de células germinativas do homem, está localizado no Yq11 distal. Ele foi definido como o gene fértil Y suportado ou fator de azoospermia (AZF). A região AZF é subdividida em três regiões de ponto de acesso que não se sobrepõem definidos como AZFa, AZFb e AZFc. Além disso, recentemente, uma quarta região, AZFd, foi proposta entre AZFb e AZFc. Até agora, pelo menos, 12 genes foram isolados a partir destas regiões. Vários genes localizados nas regiões AZF estão expressos nos testículos e poderia, portanto, ser visto como “genes candidatos AZF” (POONGOTHAI *et al.*, 2009).

Seguindo o aconselhamento genético sobre os problemas nas regiões do cromossomo Y, a maioria dos casais ainda prossegue com a FIV utilizando tanto os espermatozoides do parceiro masculino quanto espermatozoides de doadores. Em um pequeno número de casos, os casais têm usado PGD para selecionar embriões do sexo feminino para a transferência, em uma tentativa de evitar a transmissão da anomalia genética a seus filhos, enquanto outros pacientes optam pela adoção de embrião (POONGOTHAI *et al.*, 2009).

Ainda segundo POONGOTHAI *et al.*, (2009) haverá uma maior sobreposição entre a medicina reprodutiva e genética e é imperativo que os profissionais que trabalham nesses dois campos, colaborem estreitamente para tratar pacientes com infertilidade da melhor

maneira possível.

3.1.10 ACONSELHAMENTO GENÉTICO, TRIAGEM DE CARIÓTIPO E TESTES DE MICRODELEÇÕES DO AZF.

A definição de aconselhamento genético é fornecida pela National Society of Genetic Counselors, dos Estados Unidos (2006), estabelecendo que o aconselhamento genético é o processo de ajudar as pessoas a compreender e se adaptar às implicações médicas, psicológicas e familiares decorrentes da contribuição genética para a enfermidade. Também, engloba a interpretação das histórias clínicas e familiares para avaliar a probabilidade de ocorrência ou recorrência da doença; a educação a respeito de hereditariedade, exames, tratamento, prevenção, ajuda e pesquisa; e o aconselhamento adequado para promover escolhas conscientes e adaptação à condição de risco.

Homens inférteis 46,XY considerando ICSI devem receber aconselhamento genético em relação aos seus riscos de ter uma microdeleção em AZF, que poderia ser a causa de sua infertilidade e que a microdeleção poderia ser transmitida a seus filhos, provavelmente resultando em sua futura infertilidade. Os homens devem ter a oportunidade de serem examinados para microdeleções na região AZF. Ainda precisarão saber que os homens inférteis não mosaicos que carregam microdeleções AZF em seu DNA extraído de leucócitos irão transmitir a mutação para todos os seus filhos (KISS *et al.* 2009).

Se o mosaicismo gonadal é prevalente na população masculina estéril selecionada, então o risco de transmissão de cada indivíduo de uma microdeleção é maior do que a incidência geralmente citada de 18%. A transmissão de mutações em homens com mosaicismo gonadal depende da razão do Y intacto para os cromossomos de Y mutantes na sua linha germinal. Borges e Macedo (2016) propuseram que a gestão dos homens inférteis com possível mosaicismo com microdeleção AZF gonadal seria melhorada com diagnóstico genético pré- implantacional. O diagnóstico pré-implantacional iria permitir a separação de embriões gerados por ICSI carregando microdeleções AZF de embriões com os cromossomos Y intactos antes da transferência de embriões não afetado para o útero. (ARMBRUSTER, QUAYLE, 2016).

4 | CONCLUSÃO

O capítulo revela que há um risco maior de homens inférteis carregarem e transmitirem para a sua prole anormalidades cromossômicas significativas, no entanto, oferece a ICSI como uma nova forma de viabilizar a reprodução destes pacientes. Além disso, o capítulo revela que o aconselhamento genético deve levar os pacientes a compreenderem melhor as suas anormalidades genéticas. O aconselhamento genético visa um tipo de abordagem que facilita a estes pacientes melhores compreensões às implicações médicas, sociais e psicológicas em que estão envolvidos, o que evidencia uma crescente necessidade de

aconselheiros genéticos na população, em especial, que ofereçam suporte ao trabalho das clínicas de reprodução assistida.

REFERÊNCIAS

ARMBRUSTER, E; QUAYLE, J. **Aconselhamento Genético. Academia Accelerating The World's Research**, [s. l], p. 2-17, 2016.

BARROS, B. M ; SANTOS, T. S; CARVALHO, C. **infertilidade masculina de origem genética: uma revisão sistemática. Rev. Ciên. Saúde**, [s. l], v. 5, n. 2, p. 20-27, 2020

BORGES, C.H.S; MACEDO, L.C. **Infertilidade masculina decorrente de microdeleções no cromossomo Y. Reprodução & Climatério**, [S.L.], v. 31, n. 3,p. 169-174 ,set. 2016. ElsevierBV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.recli.2015.12.006>.

ISHIKAWA, T.; KONDO, Y.; YAMAGUCHI, K.; OBA, T.; SAKAMOTO, Y.; TAKENAKA, A.; FUJISAWA, M. **An unusual reciprocal X-autosome translocation in an infertile azoospermic man**. *Fertil Steril*. 2007 Sep;88(3):705.e15-7. Epub 2007 Mar 26.

KARAMYSHEVA, T.; KOSYAKOVA, N.; GUEDICHE, N.; LIEHR, T. **Small supernumerary marker chromosomes and the nuclear architecture of sperm - a study in a fertile and an infertile brother**. *Syst Biol Reprod Med*. 2015 Jan;61(1):32-6.

KIM, I.W.; KHADILKAR, A.C.; KO, E.Y.; SABANEKH, E.S. JR. **47,XXX Syndrome and Male Infertility**. *Rev Urol*. 2013;15(4):188-96.

KISS, A; ROSA, R.F.M; DIBI, R.P; ZEN, P.R.G; PFEIL, J.N; GRAZIADIO, C; PASKULIN, G.A. **Anormalidades cromossômicas em casais com história de aborto recorrente. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, [S.L.], v. 31, n. 2, p. 68-74, fev. 2009. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-72032009000200004>.

KOHN, T.P.; CLAVIJO, R.; RAMASAMY, R.; HAKKY, T.; CANDRASHEKAR, A.; LAMB, D.J.; LIPSHULTZ, L.I. **Reproductive outcomes in men with karyotype abnormalities: Case report and review of the literature**. *Can Urol Assoc J*. 2015 Sep-Oct;9(9- 10):E667-70.

LUO, Y.; XU, C.; SUN, Y.; WANG, L.; CHEN, S.; JIN, F. **Different segregation patterns in five carriers due to a pericentric inversion of chromosome 1**. *Syst Biol Reprod Med*. 2014 Dec;60(6):367-72.

MARQUI, A. B. T. **Chromosomal abnormalities in recurrent miscarriages by conventional karyotyping analysis. Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, [S.L.], v. 18, n. 2, p. 265-276, jun. 2018. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1806-93042018000200002>.

MERCHANT R, GANDHI G, ALLAHBADIA G N. **In vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection for male infertility. Indian J Urol**. 2011 Jan-Mar; 27(1): 121–132.

NATIONAL SOCIETY OF GENETIC COUNSELORS' DEFINITION TASK FORCE, RESTA R, BIESECKER, B.; BENNETT, R.; BLUM, S; HAHN, S. et al. **A new definition of Genetic Counseling**: National Society of Genetic Counselors' Task Force report. *J Genet Couns*. 2006; 15(2):77–83.

NUSSBAUM, R.I.; MCINNES, R.R.; WILLARD, H.F. Thompson e Thompson: **genética médica**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008

PIOMBONI, P.; STENDARDI, A.; GAMBERA, L. **Chromosomal aberrations and aneuploidies of spermatozoa**. *Adv Exp Med Biol*. 2014;791:27-52

POONGOTHAI, J.; GOPENATH, T.S.; MANONAYAKI, S. **Genetics of human male infertility**. *Singapore Med J*. 2009 Apr;50(4):336-47.

RAJESH, H.; FRECKMANN, M.L.; CHAPMAN, M. **Azoospermia and paternal autosomal ring chromosomes: case report and literature review**. *Reprod Biomed Online*. 2011 Oct;23(4):466-70.

SAKKAS D, RAMALINGAM M, GARRIDO N, BARRATT CL. **Sperm selection in natural conception: what can we learn from Mother Nature to improve assisted reproduction outcomes?** *Hum Reprod Update*. 2015 Nov-Dec;21(6):711-26. doi: 10.1093/humupd/dmv042. Epub 2015 Sep 19.

SOBOTKA, V.; VOZDOVA, M.; HERACEK, J.; RUBES, J. **A rare Robertsonian translocation rob(14;22) carrier with azoospermia, meiotic defects, and testicular sperm aneuploidy**. *Syst Biol Reprod Med*. 2015;61(4):245-50.

WIKSTRÖM, A.M.; DUNKEL, L. Klinefelter syndrome. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab**. 2011 Apr;25(2):239-50.

ÍNDICE REMISSIVO

A

Aconselhamento genético 4, 5, 1, 3, 9, 10, 11

Anomalias cromossômicas 1, 2, 3, 6, 7

B

BDNF 5, 41, 42, 43, 44, 45, 46

C

Ciências forenses 5, 13, 14, 18, 58, 59, 60, 65, 66

D

Delitos sexuais 58

Desafios 29, 69, 73

DNA 4, 6, 10, 13, 14, 15, 16, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 31, 40, 41, 42, 44, 47, 48, 49, 50, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 71

DNA repair genes 6, 47, 48, 49, 53, 54, 55

Doença falciforme 5, 41, 43, 44, 45

F

Fibrose cística 5, 3, 28, 29, 31, 38, 39, 40

G

Genética 2, 4, 5, 6, 1, 3, 5, 9, 10, 11, 13, 14, 17, 22, 24, 25, 26, 28, 29, 31, 32, 36, 37, 38, 40, 58, 59, 60, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 69, 73, 74

Genética molecular 2, 4, 5, 13, 14, 22, 40, 69, 74

Genômica 69, 73

I

ICSI 5, 1, 2, 3, 4, 6, 7, 10

Infertilidade masculina 5, 1, 3, 5, 7, 9, 11, 34

L

LIG4 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 57

M

Medicina personalizada 6, 69, 70, 71, 72, 73

P

PCR 15, 16, 17, 21, 26, 41, 42, 44, 46, 50, 58, 59, 61, 62, 64

Polimorfismo 5, 19, 41, 43, 44

Proteína CFTR 29, 33

S

Saúde 69, 70, 72, 73

SNPs 13, 20, 21, 22, 23, 26, 47, 48, 49, 50, 51, 53, 54

Systemic Lupus Erythematosus 6, 47, 48, 52, 53, 55, 56, 57

T

Técnicas moleculares 13, 14, 58, 60

Terapia alvo 29

V

Val66Met 5, 41, 42, 43, 44, 45, 46

GENÉTICA:

Molecular, humana e médica

2

-  www.atenaeditora.com.br
-  contato@atenaeditora.com.br
-  [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)
-  www.facebook.com/atenaeditora.com.br

GENÉTICA:

Molecular, humana e médica

2



www.atenaeditora.com.br



contato@atenaeditora.com.br



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



www.facebook.com/atenaeditora.com.br