



## ***GENOMA HUMANO: 20 anos do sequenciamento que revolucionou a ciência.***

Jemima Abrantes Soares<sup>2</sup>, Elber Felipe Borges<sup>3</sup>, Daniella Santos Terrinha<sup>4</sup>, Vitor Lucas do Carmo<sup>5</sup>, Paula Davis Ribeiro do Valle<sup>6</sup>, Rafaela Magalhães de Souza Cruz<sup>7</sup>, Victor Portes Oliveira<sup>8</sup>, Aline Aparecida Silva Martins<sup>1</sup>

### **ARTIGO DE REVISÃO**

#### **RESUMO**

O presente artigo tem por desígnio realizar uma varredura da literatura médica vigente sobre o sequenciamento do Genoma Humano, realizado majoritariamente pela iniciativa internacional Projeto Genoma Humano (PGH), iniciada no ano de 1990, sendo de grande relevância no meio científico. O completo sequenciamento foi finalizado somente 20 anos depois, pela iniciativa privada *Telomere-to-Telomere* (T2T). O conhecimento do genoma humano levantou problemáticas éticas e sociais, demandando a criação do *Ethical, Legal and Social Implications Research Program* (ELSI). Os anos de estudos exigiram a criação de novas tecnologias, além de campos da ciência antes não existentes, como da medicina personalizada, incluindo a farmacogenômica, as quais têm impactado diretamente no diagnóstico e tratamento de doenças relacionadas ao perfil genético de cada indivíduo. Foram empregados como motores de pesquisa as bases de dados SciELO, PubMed, Google Acadêmico, Science Direct, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), além das plataformas *National Human Genome Research Institute* (NHGRI), *Nature*, *Open Science Journal Nature*, e *Phd Scientific Review*, por meio dos descritores “Genoma humano, Tratamento, Éticas, Sequenciamento, Ciência”. Conclusivamente, o PGH permitiu o conhecimento do genoma humano, ao mesmo tempo que vem possibilitando aplicações, principalmente no diagnóstico de doença, contudo ainda há um alto custo financeiro envolvido, o que traz dificuldades no amplo uso delas.

**Palavras-chave:** Genoma humano; Tratamento; Éticas; Sequenciamento; Ciência



## **Human Genome: 20 years of the sequencing that revolutionized science.**

### **ABSTRACT**

This article aims to perform a survey of current medical literature on the sequencing of the Human Genome, that was mainly performed by the international initiative Human Genome Project (HGP), started in 1990, and brought great relevance to the scientific community. The complete sequencing was only finished 20 years later, by the private initiative T2T (Telomere-to-Telomere). The knowledge of the human genome raised ethical and social questions, demanding the creation of the Ethical, Legal and Social Implications Research Program Program (ELSI), to address such questions. The years of studies required the creation of new technologies, in addition to non-existent fields of science, such as personalized medical care and pharmacogenomics, which have directly impacted the diagnosis and treatment of diseases related to the genetic profile of each individual. The SciELO, PubMed, GoogleScholar, Science Direct, *Biblioteca Virtual em Saúde (BVS)*, *National Human Genome Research Institute (NHGRI)*, *Nature*, *Open Science Journal Nature*, and Phd Scientific Review databases were used as search engines, through the descriptors “Human genome, Treatment, Ethics, Sequencing, Science”. Conclusively, the HGP allowed the knowledge of the human genome, at the same time that it has been enabling applications, mainly in the diagnosis of disease, however there is still a high financial cost involved, which make it difficult to use these methods in a wide spectrum.

**Keywords:** Human Genome; Treatment; Ethical; Sequencing; Science.

**Instituição afiliada** - UNA – <sup>2</sup>Discente do curso de graduação em Enfermagem. <sup>3</sup>Discente do curso de graduação em Fisioterapia. <sup>4</sup>Discente do curso de graduação em Enfermagem. <sup>5</sup>Discente do curso de graduação em Ciências Biológicas. <sup>6</sup>Discente do curso de graduação em Fisioterapia. <sup>7</sup>Discente do curso de graduação em Enfermagem. <sup>8</sup>Discente do curso de graduação em Odontologia. <sup>1</sup>Professora Adjunta do Centro Universitário UNA.

**Dados da publicação:** Artigo recebido em 20 de Maio, aceito para publicação em 10 de Julho e publicado em 19 de Julho de 2023.

**DOI:** <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2023v5n3p1168-1189>

**Autor correspondente:** Aline Aparecida Silva Martins [alinemartins.gen@gmail.com](mailto:alinemartins.gen@gmail.com)



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



## INTRODUÇÃO

O Genoma Humano representa a sequência completa de material genético da espécie humana. Nele, encontra-se o perfil genético com todas as características da espécie. É importante saber que o genoma humano não é único, havendo variações de acordo com a população e localização do indivíduo. Entretanto, sua maior parte (99%) é igual em todos os humanos. Dividido em vinte e três pares de cromossomos, onde estão inseridos 3,1 bilhões de nucleotídeos, o genoma humano possui informações essenciais sobre saúde e doença da espécie humana (Góes & Oliveira, 2014).

Em 1986, Renato Dulbecco, médico patologista, agraciado com o prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina (1975) por suas pesquisas relacionadas ao câncer, sugeriu a criação de um projeto específico para o mapeamento do genoma humano. Sua visão era que desta forma a ciência alcançaria melhor compreensão sobre o papel dos genes no câncer (Borges-Osório & Robinson, 2001).

Somente em 3 de outubro de 1990, iniciou-se oficialmente o Projeto Genoma Humano, um empreendimento internacional que contou com a participação de dezoito países e mais de 2.800 pesquisadores (Borges-Osório & Robinson, 2001).

O objetivo do Projeto Genoma Humano (PGH) era adquirir informação fundamental relativa ao código genético humano, permitindo a localização exata de cada gene, sua estrutura e papel no organismo. Também incluiu o desenvolvimento de novas tecnologias de DNA, inovando a pesquisa na área, além de desenvolvimento da informática, já que o PGH necessitava de uma rede de comunicação e dados de acesso fácil e rápido que pudesse ser acessada por qualquer dos países envolvidos. Também foi adicionado ao projeto o sequenciamento de código genético de “organismos-modelo” (por exemplo, o camundongo *Mus Muscularis*), graças à similaridade desses organismos com os genes humanos, eles foram usados para estudar seus equivalentes na espécie humana (Borges-Osório & Robinson, 2001).



No decorrer do PGH, viu-se a necessidade da criação do grupo *Ethical, Legal, and Social Implications* (ELSI), para estudar as questões éticas que envolviam o sequenciamento do genoma, por exemplo: a discriminação de pessoas com tendência a desenvolver determinadas doenças genéticas por parte de empresas de seguro, empregadores; pais expressando desejo de escolha nas características de seus descendentes; questões sobre quem deve ter acesso às informações genéticas de um indivíduo; além de questões relacionadas a grandes empresas interessadas em patentear ou adquirir direitos comerciais sobre fragmentos de cromossomos e impedir a comunidade científica de ter acesso livre a certas informações (Chautard-Freire-Maia, 2015).

Para além das questões éticas, o acesso às informações genéticas trazidos pelo PGH impactaram diretamente na prevenção, diagnóstico e escolha de tratamento de diversas doenças, além da expansão de tratamentos por terapia gênica, por exemplo (Borges-Osório & Robinson, 2001).

No ano de 2003, após mais de uma década de estudos, o PGH anunciou o sequenciamento completo de 92% do código genético humano, mas somente no ano de 2022, o consórcio *Telomere-to-Telomere* (T2T) declarou que havia sequenciado pela primeira vez o genoma humano em sua totalidade, revelando os 8% restantes (Nurk et al., 2022).

Nesse contexto, o presente artigo tem como objetivo abordar o PGH, seus estudos, sua importância na medicina e aspectos éticos envolvidos, a evolução deste projeto científico, suas descobertas e impactos no decorrer de mais de uma década de pesquisa, ressaltando sua importância para a ciência e para melhor compreensão da genética humana e doenças relacionadas.

## **METODOLOGIA**

O presente trabalho trata-se de uma revisão narrativa da literatura com enfoque no PGH. Foram utilizados artigos científicos, dissertações, e livros sobre genética humana disponíveis nas bases de dados SciELO, PubMed, Google Acadêmico, Science direct, biblioteca virtual em saúde (BVS), e as plataformas *National Human Genome Research Institute (NHGRI)*, *Nature*, *Open Science Journal Nature*, e *Phd Scientific Review* no período de 1991-2022. Foram excluídos dos mecanismos de pesquisa artigos que não estivessem relacionados ao PGH e suas contribuições para a medicina moderna.

## **O GENOMA HUMANO: características gerais**

A palavra genoma descreve o conjunto completo de genes e cromossomos de um organismo. Genômica refere-se ao sequenciamento e análise dos genomas. A análise dos genomas pode ser dividida em genômica estrutural, que é a fase inicial, com o objetivo da construção de mapas genéticos, físicos e de transcrição de um organismo. A genômica funcional investiga as funções que cada gene exerce no organismo (Simpson & Caballero, 2009).

É denominado genoma humano o conjunto de DNA de um ser vivo. O DNA é um ácido nucleico que apresenta todas as informações genéticas de um indivíduo. Ele é formado pela ligação de nucleotídeos, que é formada por três componentes: a molécula de fosfato, a molécula de açúcar com cinco carbonos (pentose desoxirribose) e a base nitrogenada. As bases nitrogenadas são de quatro tipos: adenina (A), timina (T), citosina (C) e guanina (G) (Góes & Oliveira, 2012).

O genoma humano possui cerca de 3,2 bilhões de pares de base, entre eles, mais de 50% consistem em elementos repetitivos ou “parasitas” de função desconhecida. Apenas 1,1% a 1,4% do genoma humano tem função conhecida como codificadores de proteínas (*The International SNP Map Working Group*, 2001).

O glossário disponibilizado pelo *National Human Genome Research Institute* (NGHRI), diz que gene é considerado a unidade básica de herança. Os genes são passados de pais para filhos e contêm as informações necessárias para especificar características físicas e biológicas. A maioria dos genes codifica proteínas específicas ou segmentos de proteínas, que têm diferentes funções dentro do corpo. Os seres humanos têm aproximadamente 20.000 genes codificadores de proteínas (*National Human Genome Research Institute*, 2015).

O estudo do genoma humano teve como uma das principais descobertas a diversidade do DNA existente entre pessoas. Todos os seres humanos (com exceção de gêmeos idênticos) possuem um genoma único, mesmo levando em conta que 99,9% do genoma humano é igual. O restante ainda representa milhões de diferenças entre os pares de base existentes nele. Graças a essa descoberta, aniquila-se o conceito de “raças” dentro da espécie humana, visto que o nível de identidade do genoma entre indivíduos é o mesmo, por exemplo: mesmo se comparadas duas pessoas brancas de origem europeia ou um europeu branco e um asiático (Pena, 2005).

A pequena parte que varia no genoma entre indivíduos inclui, além de características físicas distintas, susceptibilidade a certas doenças e respostas a medicamentos (Ojopi et al., 2004).

## **O PROJETO GENOMA HUMANO**

O PGH foi criado em 1990 sob um contexto de grande discussão em relação a compreensão de doenças decorrentes de alterações genéticas. Em meados da década de 80, visando a solução da problemática, por iniciativa do médico patologista italiano Renato Dulbecco, foi sugerida a ideia do sequenciamento do genoma humano (1986) a fim de aproximar-se do entendimento sobre o câncer (Corrêa, 2002).

O PGH constituiu um marco científico para a genética. Seus audaciosos objetivos e o que ele proporcionou e proporciona para a ciência faz com que seja considerado um dos mais importantes empreendimentos científicos da modernidade. Tratou-se de um projeto global que envolveu centenas de pesquisadores, centros de pesquisa e países de todo o mundo gerando impactos significativos no campo da genética. Além de possibilitar a cura de doenças até então incuráveis, transformou drasticamente o modo como percebemos, entendemos e agimos sobre o mundo (Soares & Simioni, 2018).

O mapeamento do genoma humano permite a identificação dos genes em suas distâncias reais (distância física do número de nucleotídeos entre os marcadores) e genéticas (uma forma indireta de mensurar a distância de nucleotídeos baseando-se em sua taxa de recombinação), além do sequenciamento de cada cromossomo (Bueno, 2009). Dessa forma, através de estudos realizados pelo geneticista e biólogo britânico John Burdon Sanderson Haldane e pela cientista Julia Bell, pioneiros em genética humana, determinou-se em 1936-1937 a distância genética entre os locos condicionadores da hemofilia e do daltonismo, inspirados em trabalhos da primeira década de 1900, ao descobrir que determinados genes são transmitidos pelo cromossomo X (Maia, 1995).

Entretanto, somente em 1970 foi possível aproximar-se de resultados necessários para se começar a discutir a criação de um projeto capaz de sequenciar por completo o genoma humano. Porém, a necessidade de tecnologias no emprego de metodologias laboratoriais envolvendo análises de ligação genética, o uso imprescindível de tecnologia digital para formação de um banco de dados que comportasse o volume de informações e um alto valor envolvendo o custeamento do projeto fez com que seu início fosse adiado por duas décadas (Candeias, 1991).

Em 1990, sob a supervisão do então diretor da NGHRI, James Watson (mais tarde substituído por Francis Collins), surgia o projeto genoma de um esforço conjunto

de outros dois institutos que já estudavam o genoma humano: *National Institutes of Health* (NIH), no qual era uma subsidiária da NHGRI e o *Department of Energy* (DOE) (Góes & Oliveira, 2014).

O objetivo do projeto já era bem definido desde antes da sua criação, ou seja, um esforço coletivo internacional visando estudar e mapear por completo o genoma humano em um período de no máximo 15 anos e aproximadamente 3 bilhões de dólares investidos (aproximadamente 1 dólar por base de DNA sequenciada). O PGH pretendia fornecer uma visão abrangente e detalhada da composição genética humana na qual permitiria avanços significativos na medicina, diagnósticos e tratamentos de doenças hereditárias e adquiridas (Garcia & Chamas, 1996).

No estudo, foram utilizados diversos métodos de mapeamento autossômico, dentre os quais aqueles responsáveis por mais mapeamentos foram de hibridação de células somáticas e hibridação *in situ* (Maia, 1995)

A necessidade de armazenamento de informações alinhadas à importância de ferramentas que pudessem facilitar o sequenciamento de genes, assim como o acesso e o compartilhamento de informações resultou em uma carência de tecnologias que pudessem suprir ambas as necessidades. Dessa forma, ainda que durante o curso do projeto a tecnologia digital estava começando a se desenvolver, foram utilizadas diversas técnicas avançadas, tanto de sequenciamento quanto de informática, como por exemplo a técnica desenvolvida pelo bioquímico inglês Frederick Sanger e sua equipe em 1977, o método de sequenciamento Sanger. O Método consistia, na replicação do DNA em uma reação controlada de cadeia de terminação (Santos et al., 2013).

Além dessa, outras duas técnicas bastantes utilizadas no projeto foram as técnicas de sequenciamento *shotgun* (WGS) pela empresa *Celera Genomics* e a técnica de sequenciamento Maxam-Gilbert, conhecido como método de clivagem química. Foram também utilizadas técnicas auxiliares de amplificação de pequenos trechos do DNA como a *Polymerase Chain Reaction* (PCR) que se baseia na amplificação de pequenos trechos do DNA, permitindo sua análise através da bioinformática, na qual utilizando algoritmos computacionais e técnicas estatísticas, analisava dados em larga escala a fim de sequenciar e identificar genes (Zolet et al., 2017; Silva et al., 2022).

A decodificação do DNA impulsionou o emprego de métodos que pudessem fornecer estudos com marcadores moleculares visando a identificação desses marcadores em escalas genômicas, revolucionando o método de sequenciamento a partir do início da década de 2000,

reduzindo custos e o tempo de processamento, como por exemplo, as técnicas NGS (*Next Generation Sequencing*):

“Estas técnicas avançadas são uma fusão das características vantajosas de várias técnicas básicas, bem como a incorporação de modificações na metodologia para aumentar a sensibilidade e resolução na identificação e genotipagem” (Zolet et al., 2017).

A informática, durante o projeto, foi de extrema valia, uma vez que se processavam massivas quantidades de dados para armazenamento de informações, análises e comparações com outros organismos modelos, alinhamentos e identificação de regiões codificantes e não codificantes (Góes & Oliveira, 2014).

Foram utilizados organismos modelos que possuíam características genéticas e biológicas já estudadas a fim de comparar a sequência genômica e tentar identificar semelhanças ou diferenças entre as espécies. Após as análises, foi possível identificar no genoma humano mecanismos de regulação gênica (processos que controlam a expressão dos genes em um organismo). Durante o estudo foi realizado o mapeamento e sequenciamento de alguns organismos, como por exemplo: camundongo, *Escherichia coli*, levedura, *Caenorhabditis elegans*, *Drosophila* (Bueno, 2009).

Dessa forma, através da análise desses organismos foi possível compreender melhor a estrutura do genoma humano, função de genes conservados, mecanismos de regulação gênica que atuam na expressão dos genes e o estudo de doenças humanas.

## QUESTÕES ÉTICAS

Desde o princípio do projeto, pesquisadores tiveram consciência de que as informações a serem geradas poderiam ser usadas de forma errônea. Por tal motivo, foi considerado um programa sobre ética e, dessa forma, fez-se necessária a criação de uma subdivisão específica para tratar tais assuntos. O programa nomeado *Ethical, Legal, and Social Implications* (ELSI) obtinha 5% dos investimentos totais e sublocava quatro áreas de atuação, conforme necessário. Cada uma dessas áreas discorria sobre seu próprio tema, dentre os quais foram identificados para ênfase inicial: privacidade da informação genética, introdução efetiva e segura da informação genética na clínica, equidade no uso da informação genética e educação profissional e pública (Maia, 1995).

A preservação das informações genéticas dos indivíduos envolvidos na prática era de extrema importância. A divulgação realizada de forma incorreta e sem consentimento ofendia a intimidade da pessoa, colocando em risco sua saúde mental,



autonomia, características da personalidade e podia, até mesmo, impedir ou dificultar o acesso a trabalhos e relações interpessoais, contribuindo de forma direta para a discriminação social (Goulart et al., 2007).

Outra questão ética do projeto genoma foi a possibilidade de o indivíduo escolher o sexo de um futuro bebê. Uma pesquisa realizada na Grã-Bretanha com cerca de 2.300 grávidas para responderem sobre a preferência do sexo masculino ou feminino não causou desproporção sexual, entretanto, em uma pesquisa realizada na China, onde a maioria dos cônjuges só possui 1 filho, a escolha pelo sexo feminino foi de menor probabilidade, gerando uma desproporção gigantesca em favor do sexo masculino (Zatz, 2002).

Determinadas doenças, de herança ligada ao sexo, os indivíduos do sexo masculino são mais acometidos, como por exemplo, a Hemofilia ou a Distrofia Muscular de Duchenne (doenças monogênicas ligadas ao cromossomo X). Nesses casos, a possibilidade de se optar pelo sexo do embrião antes de sua implantação para determinados cônjuges com altos riscos para tais doenças evitariam uma possível interrupção da gestação em caso de fetos portadores. Já em alguns países/culturas, a herança material só é repassada de pai para filho se ele possuir descendentes do sexo masculino, sendo assim, caso venha um filho do sexo feminino a família perde o direito à herança e fica mais suscetível à pobreza. Entretanto, existem casos em que o casal não tem predisposição genética a nenhuma doença, mas deseja optar pelo sexo do bebê para que a vontade de ambos seja atendida (Zatz, 2002).

No Brasil, de acordo com o anexo da resolução nº 2.299/2021, a qual define as normas éticas para a utilização das técnicas de reprodução humana assistida, do Conselho Federal de Medicina, é proibida a escolha do sexo do bebê,

“I – Princípios gerais.

(...)

5. As técnicas de RA não podem ser aplicadas com a intenção de selecionar o sexo (presença ou ausência de cromossomo Y) ou qualquer outra característica biológica do futuro filho, exceto para evitar doenças no possível descendente.”

De acordo com o artigo 147 do Convênio Europeu sobre Direitos Humanos e Biomedicina, só é permitido a seleção se for para evitar enfermidades hereditárias graves vinculada ao sexo. O artigo 15, do Projeto de Lei da Câmara nº 1.184/03, que tramita no Brasil, também afirma: “A pré-seleção sexual será permitida nas situações clínicas que apresentem risco genético de doenças relacionadas ao sexo.” (Sá, 2005).

Sobre a intervenção do genoma humano, o artigo 13 do Convênio Europeu sobre Direitos Humanos e Biomedicina, afirma que a intervenção humana só é aceita se for por razões

preventivas, diagnósticas ou terapêuticas, e quando a finalidade não for a introdução de uma modificação no genoma da descendência (Sá, 2005).

*“Art. 13. Intervenciones sobre el genoma humano – Unicamente podrá efectuarse una intervención que tenga por objeto modificar el genoma humano por razones preventivas, diagnósticas o terapêuticas y sólo cuando no tenga por finalidad la introducción de una modificación en el genoma de la descendência.”*

O conhecimento do genoma possibilitou muitas pesquisas importantes, como o chamado teste genético. Através dele é possível identificar em determinadas famílias o risco de desenvolver doenças através daquele que é portador de um gene suscetível ou, ao contrário, aquele que se encontra livre do mesmo. Como toda descoberta, os testes genéticos trazem benefícios e limitações, além de inúmeras preocupações. Os diagnósticos pré-implantatórios e pré-natal podem ser de grande ajuda para a prevenção de doenças e, em alguns casos, para a cura. Também servem para que o casal opte responsabilmente sobre ter ou não um filho que pode vir a nascer com problemas físicos e/ou mentais (Sá, 2005).

Ainda não houve um consenso sobre as decisões que devem ser tomadas quando ocorre a detecção de genes de susceptibilidade. O câncer de mama é bastante constante entre as mulheres, sendo os genes BRCA1 e BRCA2, marcadores de susceptibilidade para essa patologia. O paciente em questão deveria ter as mamas removidas mesmo que no presente estejam saudáveis? Esse procedimento seria ético? Deveria então, considerar a questão de custo-benefício entre cirurgia “profilática” e o tratamento do câncer? Nos Estados Unidos da América, a *Myriad Genetics Inc.* detém a patente para identificar os genes BRCA1 e BRCA2 para a triagem em massa. Nesses casos, mais uma consideração deverá ser relevante, pois o teste para detectar tais genes custa em média 3 mil dólares e alguns planos não pagam por ele. E, se pagam, corre o risco de o paciente perder sua confidencialidade. Além disso, muitas mulheres não terão acesso a esses exames (Gomes et al., 2006).

Outra situação que se pode citar que envolveu questionamentos éticos foi a realização de um rastreamento genético feito em indivíduos judeus da cidade de Nova York na década de 90, com a intenção de identificar os genes da doença Tay-Sachs, fibrose cística e doença de Gaucher, uma vez que é comum o casamento consanguíneo. Após serem avisados do risco genético como resultado do teste de triagem, muitos casais se separaram (Gomes et al., 2006).

Existem vários questionamentos abertos com relação a esses preceitos. Por exemplo: é razoável que seguradoras solicitem testes genéticos para determinar qual

será a cobertura de seus segurados? Assegurar saúde a todo custo pode requerer a proposta de um possível abortamento, caso esses testes indiquem que o embrião poderá ser acometido por alguma doença genética? Caso a gestação seja mantida, as seguradoras e promotores de saúde poderiam negar cobertura para esses indivíduos? Em vista de tantos questionamentos, justifica-se a existência e importância da ELSI, para abordar temas e situações de resoluções muitas vezes delicadas, por envolver não somente aspectos biológicos relacionados ao genoma, mas também sociais (Gomes et al., 2006).

Na data de 25 de novembro de 2018 foi anunciado que, em alguma determinada data do mês antecedente, havia nascido os primeiros bebês com alteração genética em linha germinal, diretamente nos espermatozoides e óvulos. Isso indica que esses bebês nasceram com alguma característica não determinada pela natureza, e sim por um ou mais indivíduos, porque tal particularidade foi pensada, projetada e executada. Provavelmente, a decisão foi tomada com relação a preferências, valores pessoais, vontade própria ou qualquer outro desejo que possa ter surgido na mente de um indivíduo que o fez decidir como seriam as características desses bebês, logo essa decisão feriu a ética referente à autonomia. Por mais que a intenção seja boa, cabe a um indivíduo ou a uma sociedade interferir nas características pessoais de uma pessoa antes mesmo de seu nascimento? (Toledo, 2021).

Sobre respectivo assunto, Roberto Camilo Leles Viana diz que as informações genéticas coletadas podem afetar a vida íntima de um determinado indivíduo a partir do momento em que se tem a possibilidade de prever o diagnóstico de certa doença. Adverte o autor que:

“[...] tal conjunto de dados pode gerar o interesse de terceiros que tentarão acedê-lo para as mais diversas finalidades. No âmbito do contrato de trabalho, as entidades patronais sentir-se-ão tentadas a querer saber, já hoje, as doenças de que os seus trabalhadores poderão vir a padecer amanhã, prevenindo-se, assim, dos riscos, faltas, subsídios e outros encargos gerados pela relação trabalhista.” (Silva, 2020).

Outro questionamento para se levar em consideração é a consequência direta de tais informações sobre a vida futura desses indivíduos, como por exemplo, quantas pessoas poderiam desistir de uma vida já gerada por saber antecipadamente que aquele feto nascerá com severas falhas genéticas ou doenças graves/incuráveis e, também, como viverá uma pessoa sabendo que pode ter séria predisposição genética para desenvolver doenças crônicas/letais ao longo da vida? Estes encadeamentos éticos atingem igualmente o contexto jurídico:

“Tais avanços técnico-científicos desencadeiam uma série de questionamentos sobre a utilização de tal descoberta, consequências positivas e negativas da manipulação das informações obtidas por meio dessa tecnologia, e, principalmente, o papel do Estado como

mediador frente a essas mudanças sociais e científicas. Os avanços na genética acarretam problemas éticos, sociais e legais, pois além de atingir outros, a informação genética possui implicações diretas àqueles que estão próximos ao indivíduo afetado. Em um mundo em que quase tudo deve ser judicializado para que seja respeitado, os operadores do direito vivenciam constantemente os dilemas resultantes da aplicação do conhecimento biotecnológico, que tanto pode ser aplicado em prol da humanidade ou proteção ao indivíduo, quanto pode se revelar em instrumento fomentador de práticas racistas, de extermínio e discriminação de população portadora de doenças e anomalias já registradas nos seus genes.” (Silva, 2020).

### **PGH: a conclusão**

O sequenciamento dos 92% do genoma humano foi anunciado em abril de 2003 e representou uma importante ferramenta para o conhecimento da biologia e das patologias humanas. A finalização do projeto e a divulgação do sequenciamento permitiu obter uma melhor compreensão da expressão gênica de diversas doenças, tais como: câncer, doenças cardíacas, diabetes, doenças autoimunes e outros tipos de patogenia herdada, permitindo assim medicinas personalizadas para o tratamento, prevenção e suscetibilidade de doenças.

Além disso, o projeto impulsionou o desenvolvimento de diversas tecnologias de sequenciamento de DNA sinalizando a chegada de uma nova época, chamada "Era Genômica". O entendimento do genoma humano trouxe mudanças e implicações para os profissionais da Saúde, tanto em seus conhecimentos quanto no exercício de sua profissão e a ética relacionada ao tema (Flória-Santos & Nascimento, 2006).

O resultado do projeto foi obtido através de diversos estudos realizados em organismos modelos e do sequenciamento de um genoma-referência composto por genomas de diferentes povos, a partir de amostras de doadores anônimos procedentes de diferentes grupos étnicos. O mapeamento completo do genoma indicava que seria possível a resposta para todas as questões celulares e benefícios imediatos que levariam à cura de várias doenças congênitas e a um grande progresso das pesquisas na área da biomedicina. Entretanto, apesar do gigantesco avanço em relação ao conhecimento do genoma humano, concluiu-se que seria necessário muito tempo, talvez séculos, para que as informações obtidas a partir de seu mapeamento possam responder às questões do funcionamento do nosso organismo a partir de uma perspectiva holística. A “Era Pós-

Genômica” trouxe consigo a conscientização de um cenário mais complexo do que se imaginava quanto aos processos celulares de informação gênica e regulação de sua expressão. Portanto, vale ressaltar que, apesar de todo este avanço, ainda se está no começo (Góes & Oliveira, 2014).

### **IMPACTOS: prevenção, diagnóstico, escolha de tratamento de doenças e terapia gênica**

Na década de 1940, transcorreram grandes ressaltos nos estudos genéticos e medicinais que consideravam extensas contingências para a ascensão de tratamentos. Com o decorrer dos anos, descobertas revolucionaram o âmbito de pesquisa, como o modelo de dupla fita de DNA, desenvolvido por James Watson e Francis Crick, o qual possibilitou avanços genéticos e surgimento da engenharia genética. Em 1970, com o reconhecimento de enzimas segregadoras de genes que permitem a reinserção de maneira reprodutiva, deu-se início no meio científico, a partir de 1980, a terapia gênica (Gonçalves & Paiva, 2017).

Com a propagação da biologia molecular, o ramo de investigação do genoma humano está em constante progresso, principalmente com a ferramenta de sequenciamento, em que nos padrões da ética permite, ao analisar o conjunto de dados presente em cada gene, mecanismos de prevenção, como a identificação de predisposição a doenças, como por exemplo, o câncer. Permite-se o adiantamento dos tratamentos e aprimoramentos na medicina, como a utilização da terapia gênica (Goulart et al., 2007).

A terapia gênica baseia-se em modificações no genoma humano, com o desígnio de melhoramento genético e tratamentos medicinais. O conceito da técnica é o uso do DNA recombinante, que visa corrigir a expressão do gene anômalo a partir da incorporação de cópias do gene terapêutico. São notórios dois estilos de procedimentos da terapia: o *in vivo*, sendo a transmissão direta do DNA para o organismo, e o *ex vivo*, em que células isoladas em laboratório recebem as modificações e, em seguida, são inseridas ao sistema. No entanto, a passagem do DNA através da membrana celular de células eucarióticas apresenta óbices. Nesse sentido, são necessários “vetores” para auxiliar na entrada, pela necessidade de enfraquecer a membrana, usando microrganismos especializados na invasão ou a partir da nanotecnologia (Linden, 2010; Veiga et al., 2009).

A princípio, com a permuta no cassete de expressão dos vetores de plasmídeos, estrutura básica de DNA encontrada nas bactérias, hábeis na expressão de genes, é possível a prática de transfecção, porém são necessárias ações enfraquecedoras da membrana para realizar a

permeação da célula, precisando de substâncias químicas que fragilizam ou até mesmo o emprego de choques elétricos (Costa et al., 2011).

Outrossim, os vetores virais são microrganismos capazes de invadir e introduzir o material genético portador dos genes terapêuticos. Normalmente, os agentes patológicos são os adenovírus e retrovírus. A geração dos intermediários virais baseia-se na retirada dos fatores nocivos e de proliferação, mas mantendo o substancial para a entrada do vetor portador do gene (Artioli et al., 2007).

Ademais, com o avanço da tecnologia na medicina, os vetores não virais, como a utilização de nanopartículas de DNA, são uma alternativa eficaz e pouco danosa. Dispõem de redes de polímeros catiônico que transportam os genes que são aptos a se fundir com a membrana plasmática e que, ao se fusionar, liberam o gene terapêutico. Tais veículos possuem potencial de especificar e rápida ação na transfecção, se transparecendo como alternativa mais prudente para o uso de lipossomo (Côco et al., 2009).

A princípio, é imprescindível o discernimento do gene responsável pela enfermidade, com o objetivo do uso certo e capacitado do tratamento e das modalidades genéticas. Logo, a partir dos recursos da biologia molecular, é aplicado o isolamento do gene, em que é possível segregar fragmentos de DNA portadores das doenças genéticas para que se tenha o conhecimento e identificação do gene anômalo e ocorra a transferência correta do gene terapêutico (Veiga et al., 2009).

Apontam-se modalidades na terapia gênica, visto que, na busca pelo tratamento de doenças distintas, diferentes modos de aplicação são necessários, tendo em vista o estilo e características da doença. Em casos de doenças hereditárias monogênicas, como a hemofilia, é empregado a substituição direta do gene defeituoso por um terapêutico, o qual promove produção, em valores suficientes por um longo prazo, da proteína faltosa. Já em casos de doenças multifatoriais e adquiridas, como a doença de Parkinson, é utilizada a modelagem gênica, ou seja, tratamento indireto que visa aumentar a resistência celular e excitar os sistemas de regeneração e produção de dopamina para reduzir a perda progressiva dos neurônios. Porém, em casos de tumores, o objetivo primário é a indução à apoptose celular. Por outro lado, no combate a células patogênicas ou microrganismos, em exemplificação o câncer, é aplicada a vacina de DNA, que contém o gene que codifica a proteína do invasor patogênico, permitindo o preparo do sistema imunológico a partir da produção do polipeptídeo e seu enfrentamento, semelhante às vacinas tradicionais (Linden, 2010).

Muitas expectativas têm sido geradas nas últimas décadas pelo desenvolvimento da pesquisa genômica e seu impacto na biomedicina. A pesquisa em medicina personalizada, que customiza a prática médica com o foco no indivíduo e baseia-se no uso de testes genéticos, identificação de biomarcadores e desenvolvimento de medicações assertivas, tem recebido investimento crescente. A partir dos desfechos dos ensaios genéticos, são factíveis as escolhas do estilo e modelo de tratamento para ocorrências clínicas, como em casos de cânceres, leucemias, linfomas e múltiplos tumores. Ademais, com a ciência da farmacogenômica, provedora de ponderações científicas a respeito dos ricochetes e efeitos das drogas conforme as variações genéticas, melhorias na eficácia do fármaco são executáveis em resposta a doenças em diferentes enfermos, além de reprimir as nocividades (Iriart, 2019; Pinho, et al., 2014).

Por exemplo, distintos marcadores imuno-histoquímicos são operados para designar recursos terapêuticos em quadros de câncer de mama. O sequenciamento dos genes, em prioridade o *breast cancer* 1 e 2, a sentinela e intervenção profilática, norteia a predisposição para o câncer de mama e do ovário (Pinho, et al., 2014).

Recentemente, durante a pandemia de COVID-19, a pesquisa genômica foi capaz de identificar genes relacionados à maior possibilidade de desenvolver a forma mais grave da doença, além de verificar que indivíduos do sexo masculino são mais susceptíveis a condições mais severas (Cruz, et al., 2022).

Nesse contexto, as descobertas do PGH também proporcionaram o surgimento de uma nova área da ciência dentro da medicina personalizada: a farmacogenômica, que estuda especificamente a interação entre genes e medicamentos. As pesquisas nessa área envolvem a identificação de genes que predisõem às doenças, geram respostas aos fármacos, e afetam a concentração e a ação de medicamentos, além de se associarem a eventos adversos aos medicamentos (EAM) (Stein, et al., 2020).

A personalização de tratamentos com o uso da farmacogenômica tem importância crucial, visto que a ocorrência de EAM, que é fortemente determinada por fatores genéticos, constitui um problema de saúde pública em todo o mundo. Nos últimos vinte anos, EAM foi considerada a quarta causa de morte mais frequente nos EUA, além da EAM, a não resposta a determinados tratamentos por certos indivíduos aumenta tanto o tempo de hospitalização quanto a mortalidade, considerando-se que o fator genético pode gerar entre diferentes indivíduos a alteração nos eventos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção dos fármacos, e também a farmacodinâmica, que é a relação entre doses administradas e efeitos produzidos (Stein, et al., 2020).



Outro campo em evidente crescimento graças ao avanço da medicina personalizada diz respeito às áreas da nutrigenética e nutrigenômica. A nutrigenética investiga a relação entre genomas diversificados e a existência de múltiplos nutrientes, assim como suas interferências em indivíduos propensos a desenvolver doenças. Com o intuito de investigar a repercussão das dietas deliberadas sobre diferentes genótipos, ou seja, dissertar em relação aos retornos particulares oriundos de um regime nutricional, entre diferentes indivíduos. O âmbito da nutrigenética tem se mostrado irrestrito, salientando essencialmente características multifatoriais, juntamente com a indagação da rotina alimentar em individualidades genéticas. Posteriormente, com a verificação e estudo dos dados alcançados, pode-se elaborar uma dieta discernida, a qual irá coadjuvar a prevenção primária de patologias multifatoriais (Saraiva et al., 2020).

Por outro lado, a nutrigenômica explora os mecanismos de atuação química dos nutrientes com o intuito de intervir no processo de expressão gênica, possibilitando o remanejamento da síntese de proteínas e a conduta das rotas metabólicas. Sendo assim, um método que oportuniza melhor cognição dos elos entre as dietas e diferentes indivíduos, a partir das pesquisas das interferências gênicas estimuladas pelo regime. A ciência da nutrigenômica permite a caracterização de versáteis genéticos que motivam a ingestão e o metabolismo de nutrientes, possibilitando intervenções dietéticas, como o êxito em casos de composição, alteração e atividade da microbiota intestinal. Contudo, a utilização das áreas do conhecimento referidas na medicina conta com a identificação e permutação da expressão gênica por meio de alimentos, apoiados pelas estratégias nutricionais, com o desígnio de prevenir doenças e melhorar a qualidade de vida (Saraiva et al., 2020).

No Brasil, a ciência e a tecnologia genômica vem sendo inseridas gradativamente à pesquisa médica e à prática clínica, especialmente na área da oncologia. Alguns laboratórios privados no Brasil oferecem serviços de medicina personalizada como sendo a medicina do futuro. O sequenciamento completo do exoma e a genotipagem de até um milhão de polimorfismos estão entre os testes genéticos disponíveis, visando listar mutações genéticas relacionadas a doenças, reconhecer suscetibilidades genéticas e oferecer informações sobre tratamento individualizado. No entanto, as propostas e visões de futuro da medicina personalizada, em função do alto custo das tecnologias atuais, não são consensuais e têm sido criticadas por clínicos e pesquisadores preocupados com seu impacto na área da pesquisa, da prática médica e na sustentabilidade dos sistemas de saúde (Iriart, 2019; Pinho, et al., 2014).





## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Por conseguinte, mesmo após os vinte anos de estudos bem-sucedidos no sequenciamento do Genoma Humano, de todas as tecnologias desenvolvidas e diversificadas descobertas no campo da medicina, ainda existe um vasto campo de estudos e pesquisa a ser desenvolvido, além de importantes questões que precisam de uma solução prática, especialmente no que diz respeito ao uso universal e indiscriminado de todo o avanço já realizado na área. Mesmo diante de desafios, o sequenciamento do genoma humano trouxe relevantes mudanças ao estudo e aplicação do conhecimento em genética, trazendo avanços no diagnóstico e tratamento de diversas patologias, inaugurou novos campos da ciência à exemplo da farmacogenética e nutrigenética, e trouxe a possibilidade de um tratamento individualizado, baseado nas características genéticas singulares de cada indivíduo.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDREIA, O. et al. **Marcadores Moleculares na Era Genômica: Metodologias e Aplicações.** [s.l.n.d.]. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/206114/001056131.pdf?sequence=1> Acesso em: 19 de jun. 2023.

ANTUNES, A. Avanços da genômica. **Revista de Ciência Elementar**, v. 10, n. 4, 30 dez. 2022. Disponível em :<<https://doi.org/10.24927/rce2022.056>> Acesso em: 20 de jun. 2023.

ARTIOLI, G. G.; HIRATA, R. D. C.; LANCHÁ JUNIOR, A. H. *Gene therapy, genetic doping and sport: fundamentals and implications for the future.* **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 13, n. 5, p. 349–354, 1 out. 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1517-86922007000500013> Acesso em: 19 de mai. 2023.

BORGES-OSÓRIO, M.R & amp; ROBINSON, W.M. *Genética Humana.* 2 a edição. Porto Alegre. Artmed, 2 de dezembro de 2001.

CANDEIAS, J. A. N. A engenharia genética. **Revista de Saúde Pública**, v. 25, n. 1, p. 3–10, fev. 1991. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0034-89101991000100002>> Acesso em: 15 de jun. 2023.

CHAUTARD-FREIRE-MAIA, E. A. Mapeamento do genoma humano e algumas implicações éticas. **Educar em Revista**, p. 15–26, 1 dez. 1995. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0104-4060.138> Acesso em: 16 de jun. 2023.

CÔCO, M.; HAN, S. W.; SALLUM, J. M. F. Terapia gênica em distrofias hereditárias de retina. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 72, n. 4, p. 560–566, ago. 2009. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0004-27492009000400026>> Acesso em: 19 de mai. 2023.

CONSIDERAÇÕES ÉTICAS SOBRE O PROJETO GENOMA HUMANO E A EDIÇÃO GENÉTICA EM SERES HUMANOS. Disponível em: <http://www.revistaphd.periodikos.com.br/journal/revistaphd/article/606b6095a953955df702a273> Acesso em: 18 de jun. 2023.

CORRÊA, M. V. O admirável Projeto Genoma Humano. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, v. 12, n. 2, p. 277–299, dez. 2002. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0103-73312002000200006>> Acesso em: 17 de jun. 2023.

COSTA, R. P. DA et al. *Gene therapy for osteoporosis.* **Acta Ortopédica Brasileira**, v. 19, p. 52–57, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1413-78522011000100012> Acesso em: 20 de mai. 2023.

CRUZ, R., et al. Novel genes and sex differences in COVID-19 severity. *Human Molecular Genetics*, 2022. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddac132> Acesso em: 7 de jul. 2023



FLÓRIA-SANTOS, M.; NASCIMENTO, L. C. Perspectivas históricas do Projeto Genoma e a evolução da enfermagem. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 59, p. 358–361, 1 jun. 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s0034-71672006000300020> Acesso em: 15 de jun. 2023.

GARCIA, Eloi S.; CHAMAS, Claudia Inês. Genética molecular: avanços e problemas. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 12, n. 1, p. 103–107, 1996. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/kSZHYfpvQhwnVq4R8tdtFNn/?lang=pt> Acesso em: 30 de jun. 2023.

GÓES, A. C. DE S.; OLIVEIRA, B. V. X. DE. Projeto Genoma Humano: um retrato da construção do conhecimento científico sob a ótica da revista *Ciência Hoje*. **Ciência & Educação (Bauru)**, v. 20, n. 3, p. 561–577, set. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1516-73132014000300004> Acesso em: 20 de jun. 2023

GÓMEZ, A. *El genoma humano: llenando los vacíos*. **repository.javeriana.edu.co**, 28 jun. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.18257/raccefyn.1712> Acesso em: 19 de jun. 2023.

GONÇALVES, G. A. R.; PAIVA, R. DE M. A. *Gene therapy: advances, challenges and perspectives*. **Einstein (São Paulo)**, v. 15, n. 3, p. 369–375, set. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1679-45082017RB4024> Acesso em: 19 de mai. de 2023.

GOULART, M. C. V. et al. Manipulação do genoma humano: ética e direito. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 15, p. 1709–1713, 1 jun. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1413-81232010000700082> Acesso em: 20 de mai. 2023.

IRIART, J. A. B. (2019). Medicina de precisão/medicina personalizada: análise crítica dos movimentos de transformação da biomedicina no início do século XXI. *Cadernos de Saúde Pública*, 35(3). Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0102-311x00153118> Acesso em: 8 de jun. 2023.

KIMURA, E. T.; BAÍÁ, G. S. Rede ONSA e o Projeto Genoma Humano do Câncer: Contribuição ao Genoma Humano. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 46, n. 4, p. 325–329, ago. 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302002000400003> Acesso em: 19 de mai. 2023.

LINDEN, R. Terapia gênica: o que é, o que não é e o que será. **Estudos Avançados**, v. 24, n. 70, p. 31–69, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0103-40142010000300004> Acesso em: 19 de mai. 2023

*National Human Genome Research Institute, 2015 Green, E. (n.d.). Gene. Genome.gov. Retrieved May 25, 2023.* Disponível em: <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Gene>. Acesso em: 15 de jun. 2023.

NURK, S. et al. *The complete sequence of a human genome*. **Science**, v. 376, n. 6588, p. 44–53, abr. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/science.abj6987> Acesso em: 20 de jun. 2023.



OJOPI, E. P. B. et al. O genoma humano e as perspectivas para o estudo da esquizofrenia. *Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)*, v. 31, p. 9–18, 2004. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0101-60832004000100003>> Acesso em: 20 de jun. 2023.

PASSOS-BUENO, M. R. O projeto genoma humano. *Bioética*, p. 145–155, 1997. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-328109>> Acesso em: 20 de jun. 2023.

PENA, S.D.J (2005). Razões para banir o conceito de raça da medicina brasileira. *Manguinhos*, 12(2), 321-346, disponível em: <<https://www.scielo.br/j/hcsm/a/4HVGFSRLKrw93YqbfdB3dt/?lang=pt#>> Acesso em: 12 de jul 2023

PINHO, J. R. R., Sitnik, R., & Mangueira, C. L. P. (2014). *Personalized medicine and the clinical laboratory*. *Einstein (Sao Paulo, Brazil)*, 12(3), 366–373. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s1679-45082014rw285> Acesso em: 17 de jun. 2023.

RESOLUÇÃO CFM nº 2.294/2021. (n.d.). Org.Br. disponível em: [https://sistemas.cfm.org.br/normas/arquivos/resolcoes/BR/2021/2294\\_2021.pdf](https://sistemas.cfm.org.br/normas/arquivos/resolcoes/BR/2021/2294_2021.pdf). Acesso em: 12 de jul 2023.

SANTOS, W. F. et al. SEQUENCIAMENTO DE DNA: MÉTODOS E APLICAÇÕES. Disponível em: <https://copec.eu/congresses/shewc2013/proc/works/33.pdf>. Acesso em: 01 de jul. 2023

SARAIVA, A. V. C. et al. Nutrigenética e nutrigenômica: conceitos e abordagens esquemáticas para o processo ensino-aprendizagem deste saber / Nutrigenetics and nutrigenomics: concepts and schematic approaches for the teaching-learning process of this knowledge. *Brazilian Journal of Development*, v. 6, n. 9, p. 69737–69751, 18 set. 2020. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/16847/13744> Acesso em: 03/07/23

SILVA, M. A. F. DA. O estudo do genoma humano e sua repercussão no âmbito laboral: os limites para a realização dos testes genéticos preditivos e acesso pelo empregador às informações genéticas do trabalhador. Disponível em: <https://repositorio.ual.pt/handle/11144/4478>. Acesso em: 18 de jun. 2023.

SILVA, R. C.; LIMA, A.; SOUZA, L. C. da S. Principais métodos de sequenciamento de DNA. *Scientific Electronic Archives*, [S. l.], v. 15, n. 10, 2022. DOI: 10.36560/15820221603. Disponível em: <https://sea.ufr.edu.br/SEA/article/view/1603> . Acesso em: 1 jul. 2023.

SIMPSON, A. J. G.; CABALLERO, O. L. Projeto Genoma Humano e suas implicações para a saúde humana: visão geral e contribuição brasileira para o projeto. *Revista Bioética*, v. 8, n. 1, 3 nov. 2009. Disponível em: [https://revistabioetica.cfm.org.br/index.php/revista\\_bioetica/article/view/264](https://revistabioetica.cfm.org.br/index.php/revista_bioetica/article/view/264) Acesso em: 20 de jun. 2023.

SOARES, J. N.; SIMIONI, R. L. Direitos fundamentais, democracia e o Projeto Genoma Humano: bioética e biopolítica. *Revista Bioética*, v. 26, n. 4, p. 506–513, dez. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1983-80422018264268> Acesso em: 20 de jun. 2023.



STEIN, R., BEUREN, T., CELA, L. R., & FERRARI, F. (2020). Farmacogenômica e Doença Cardiovascular: Onde Estamos e Para Onde Vamos. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 115(4), 690–700. <https://doi.org/10.36660/abc.20200151> Acesso em: 5 de jul. 2023.

*The International SNP Map Working Group. A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms. Nature* 409, 928–933 (2001). <https://doi.org/10.1038/35057149> Acesso em: 20 mai. 2023.

VEIGA, J. E.; ARAUJO, N. D. O.; CARDOZO, S. V. TERAPIA GÊNICA. **Saúde & Ambiente em Revista**, v. 4, n. 2, p. 20–33, 2009. Disponível em: <http://publicacoes.unigranrio.edu.br/index.php/sare/article/view/783> Acesso em: 20 mai. 2023