



PROGRAMA DA FORMAÇÃO ESPECIALIZADA EM GENÉTICA HUMANA (MARÇO 2018)

PREÂMBULO

A especialização e a qualificação do Biólogo profissional de Saúde é uma exigência na garantia da qualidade e adequação do exercício da profissão.

Em face da alteração legislativa ocorrida pela publicação da Lei n.º 159 de 18 de setembro de 2015, da Assembleia da República, que aprovou o novo Estatuto da Ordem dos Biólogos, foi publicado o “Regulamento n.º 87/2016” no Diário da República n.º 18/2016, 2ª Série, de 27 de janeiro, referente ao “Regulamento de Atribuição de Títulos de Especialista em Análises Clínicas, em Genética Humana e em Embriologia/Reprodução Humana”, que serve de suporte legal na definição dos tempos mínimos de experiência profissional tutelada, distribuído pelas diferentes áreas da Especialidade em Análises Clínicas, em Genética Humana e em Embriologia/Reprodução Humana.

A Diretiva Europeia para o reconhecimento das Qualificações Profissionais (Diretiva 2013/55/UE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 20 de novembro, que altera a Diretiva 2005/36/CE relativa ao reconhecimento das qualificações profissionais e o Regulamento (UE) 1024/2012 relativo à cooperação administrativa através do Sistema de Informação do Mercado Interno¹) descreve uma plataforma de formação comum para as diferentes atividades dos vários profissionais de saúde europeus.

Em conformidade com esta Diretiva e com a especialidade europeia em Genética Clínica Laboratorial, mais concretamente com o plano descrito no *core curriculum* do registo europeu de *Clinical Laboratory Geneticists (ErCLG) da Sociedade Europeia de Genética Humana*², o Colégio de Biologia Humana e Saúde (CBHS) define o programa de conhecimentos e competências a adquirir em Genética Humana (GH).

Os conteúdos funcionais e competências aqui definidos referem-se ao conjunto de conhecimentos e experiência que se exige no final do Programa de Formação Especializada (PFE)

¹ <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32013L0055&from=EN>,

² https://www.eshg.org/fileadmin/eshg/EBMG/CLG/Core-Curriculum_2016.pdf



em GH, e que é passível de ser avaliado durante o exame para a obtenção do respetivo Título de Especialidade do CBHS.

O profissional, membro efetivo da Ordem dos Biólogos que já se encontre a exercer atividade profissional na área da GH, e que pretenda iniciar ou integrar um PFE, deve solicitar ao CBHS a sua inclusão no processo de PFE seguido por este.

Face ao exposto, a Direção do CBHS, por competência estatutária, define o programa de formação tutelada especializada em GH.

I. EXPERIÊNCIA PROFISSIONAL TUTELADA

Áreas Funcionais

O candidato à Especialidade deve evidenciar um tempo mínimo de experiência profissional tutelada de quatro anos, distribuídos segundo o definido no Artigo 29º, alínea b), do Regulamento n.º 87/2016 (Diário da República n.º 18/2016, 2ª Série, de 27 de janeiro), onde se pode ler:

“ b) Experiência profissional tutelada de, pelo menos, quatro anos, abrangendo duas das três áreas funcionais obrigatórias, com um mínimo de dois anos em Citogenética/Genómica, um ano em Genética Molecular e um ano em Bioquímica Genética, sem prejuízo de outras áreas que venham a ser criadas. Dada a atual transversalidade das várias áreas funcionais de Genética Humana, a formação em Bioquímica Genética poderá ser avaliada isoladamente ou no contexto da área de especialização em Genética Molecular desde que o tempo total de formação nas duas áreas seja de 2 anos. Este período poderá ser cumprido integralmente na mesma unidade/laboratório/serviço ou em diferentes unidades/laboratórios/serviços, devendo processar-se de modo contínuo. A atividade profissional, quando efetuada em diferentes locais, deverá ser realizada sem interrupções injustificadas superiores a um ano. Caso essas interrupções aconteçam carecerão de parecer a submeter à apreciação do Colégio de Biologia Humana e Saúde, que deliberará da sua aceitação/rejeição.”

No final de cada área de formação tutelada, o formando deve apresentar um relatório detalhado dos métodos, procedimentos e alguns casos clínicos mais relevantes, abordados durante o estágio. O conjunto de todos os relatórios de estágio do PFE de cada estagiário é passível de análise e avaliação durante os Exames de Especialidade do CBHS.

II. PROGRAMA DE CONHECIMENTOS/COMPETÊNCIAS

Deve-se entender este programa de formação como o conjunto de conhecimentos que o Especialista necessita possuir no final do período de formação tutelada, salvaguardando os conhecimentos que foram adquiridos pelo profissional durante a sua formação académica e que assim, regra geral, devem ser apenas objeto de revisão.

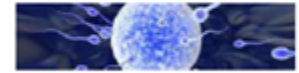


Especialista em Genética Humana

- **Apêndice 1:** Programa de conhecimentos em Genética Humana: conceitos básicos e transversais às valências de Citogenética, Genética Molecular e Genética Bioquímica
- **Apêndice 2:** Programa de conhecimentos em Citogenética
- **Apêndice 3:** Programa de conhecimentos em Genética Molecular
- **Apêndice 4:** Programa de conhecimentos em Genética Bioquímica

Apêndice 1. Programa de Conhecimentos em Genética Humana: conceitos básicos e transversais às valências de citogenética, genética molecular e genética bioquímica

1. Introdução à genética humana:
 - 1.1. Organização e expressão do genoma humano: genoma nuclear e genoma mitocondrial; mecanismos de expressão génica.
 - 1.2. Hereditariedade e leis de Mendel, cromossoma, disjunção e não-disjunção dos cromossomas, cariótipo; aneuploidia, euploidia, poliploidia e hipótese de Lyon.
 - 1.3. Consolidação de conceitos: alelo, gene e pseudogene; genótipo e fenótipo; haplótipo, polimorfismo, mutação e taxa de mutação; alteração/variante genética; recombinação, linkage, sintenia, mosaicismo germinal e somático; homocigotia, heterocigotia, heterocigotia composta e hemizigotia; penetrância e expressividade, pleiotropia, heterogeneidade, antecipação, fenocópia e genocópia; codominância; cromatina e epigenética; doença congénita e não congénita.
 - 1.4. Conhecimentos básicos de terminologia clínica, epidemiologia, estatística e biologia celular.
 - 1.5. Conhecimento dos sistemas básicos e mais atuais utilizados na caracterização do genoma humano, seus diferentes níveis de resolução, vantagens / desvantagens e aplicabilidade.
 - 1.6. Testes genéticos: diagnósticos, preditivos (incluindo os de farmacogenética), pré-sintomáticos, de heterocigotia, pré-natais (diagnóstico pré-natal, DPN) e de rastreio; testes de rastreio pré-natal.
 - 1.7. Tratamento de doenças genéticas: a terapia enzimática de substituição, tecnologia *antisense*.
 - 1.8. Conhecimentos relacionados com estrutura, organização e chefia de um laboratório.
 - 1.9. Controlo interno e externo de qualidade das análises de genética humana para apoio ao diagnóstico clínico, análise citogenética, análise de genética molecular e de genética bioquímica, bem como forense.
2. Biologia celular e molecular:
 - 2.1. Constituição da célula: eucariota e procariota.
 - 2.2. Código genético, DNA, RNAs – codificante e não codificante – e proteínas.
 - 2.3. Replicação, transcrição, tradução e mecanismos de regulação da expressão génica.
 - 2.4. Mitose, meiose e ciclo celular.
3. Hereditariedade Mendeliana – monogénica:
 - 3.1. Autossómica dominante.
 - 3.2. Autossómica recessiva.
 - 3.3. Dominante ligada ao X.



- 3.4. Recessiva ligada ao X.
4. Hereditariedade não Mendeliana:
 - 4.1. Hereditariedade mitocondrial, digênica e multifactorial.
 - 4.2. *Genomic imprinting*, dissomia uniparental e mosaicismo germinal.
 - 4.3. Efeitos de dosagem gênica.
5. Genética do cancro; genética populacional e epidemiológica; genética forense (identificação biológica de parentesco e criminalística) e imunogenética.
6. Rastreios Genéticos:
 - 6.1. Aneuploidias em contexto pré-natal e determinação de zigotia.
 - 6.2. Diagnóstico precoce (“teste do pezinho”): hipotireoidismo congénito e doenças hereditárias do metabolismo.
7. Bioinformática: Noção das bases de dados Web de referência de sequências nucleotídicas, CNVs e suas ferramentas na análise bioinformática. *Softwares* para análise de fragmentos, sequenciação, desenho de *primers*, análise de expressão e variação de número de cópias (CNVs).

Apêndice 2. Programa de Conhecimentos em Citogenética

1. Conhecimentos gerais sobre anomalias cromossômicas numéricas (aneuploidia, poliploidia, mosaicismo) e estruturais (deleções, duplicações, isocromossomas, inversões paracêntricas e pericêntricas; translocações Robertsonianas, recíprocas, equilibradas e desequilibradas; cromossomas derivados, cromossomas em anel e cromossomas marcadores). Mecanismos responsáveis pela formação de rearranjos cromossômicos.
2. Conhecimentos sobre síndromes genéticas e patologias genéticas mais frequentes que justificam os diagnósticos citogenéticos pré-natal (DPN) e pós-natal bem como os estudos de citogenética oncológica, citogenética molecular e citogenómica.
3. Conhecimento e experiência nas técnicas de citogenética clássica e molecular:
 - 3.1. Cultura de células a partir de diferentes amostras biológicas (sangue, líquido amniótico, vilosidades do córion, fibroblastos, linfoblastos, *EBV-transformed lymphocytes*, medula óssea e outras). Condições de cultura celular em função do tipo de amostra.
 - 3.2. Técnicas de obtenção de mitoses (metafases e prometafases) para estudo citogenético.
 - 3.3. Principais técnicas de citogenética clássica: Bandeamento cromossômico – G, R, C, DAPI e de alta resolução.
 - 3.4. Principais técnicas de citogenética molecular:
 - 3.4.1. FISH (*fluorescence in situ hybridization*) em metafase ou interfase, usando diversos tipos de sonda, nomeadamente: sondas centroméricas, sonda de pintura cromossômica e sondas de sequência única.
 - 3.4.2. CGH (*comparative genomic hybridization*) e microarray.
 - 3.4.3. Outras técnicas de citogenética molecular.
4. Análise cromossômica, com vista a um diagnóstico, prognóstico e/ou interesse terapêutico:
 - 4.1. Anomalias cromossômicas numéricas e estruturais.
 - 4.2. Alterações cromossômicas submicroscópicas (microdeleções e microduplicações).
 - 4.3. Mosaicismo celular.
 - 4.4. Identificação de cromossoma marcador.
 - 4.4. Identificação de variantes cromossômicas.



- 4.5. Fragilidade cromossômica e síndromes de quebras cromossômicas.
5. Análise microscópica.
6. Identificação e caracterização de rearranjos cromossômicos. Interpretação dos resultados atendendo aos aspectos clínicos mais relevantes. Nomenclatura internacional segundo o ISCN (*International System for Human Cytogenetic Nomenclature*). Elaboração de relatórios em conformidade com padrões internacionalmente estabelecidos.
7. Programas Internos e Externos de Avaliação de Qualidade.

Apêndice 3. Programa de Conhecimentos em Genética Molecular

1. Conhecimentos gerais sobre marcadores polimórficos (SNPs, bialélicos e multialélicos; informatividade), tipos de mutações (*missense*, *nonsense* ou *stop*, *splicing*, na sequência de poliadenilação, na região reguladora dos genes, deleções, inserções e duplicações; pré-mutação, CNVs e mutações dinâmicas), consequências moleculares das alterações gênicas (perda de função, haploinsuficiência, *dominant negative mutation* e ganho de função), haplótipo, distâncias genéticas e físicas, *linkage* e *linkage disequilibrium*, diagnóstico genético molecular (direto e indireto), haplotipagem. Conhecimentos gerais de imunologia no âmbito da imunogenética.
2. Conhecimento e experiência em técnicas em genética molecular:
 - 2.1. Extração e análise de ácidos nucleicos (DNA e RNA) por PCR (convencional e em tempo real), sequenciação, análise de fragmentos por eletroforese capilar, *Southern blot*, *northern blot*.
 - 2.2. Extração e análise de proteínas (*western blot* e SDS-PAGE, *sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis*).
 - 2.3. Técnicas de detecção de mutações conhecidas, a saber: *dot blot* e *reverse dot blot*, PCR multiplex, PCR-RFLP (RFLP, *restriction fragment length polymorphism*), ARMS (*amplification refractory mutation system*), MLPA (*multiplex ligation-dependent probe amplification*), PCR em tempo real e sequenciação [de Sanger e de Nova Geração (NGS)].
 - 2.4. Técnicas de rastreio de mutações, a saber: DGGE (*denaturing gradient gel electrophoresis*), DHPLC (*denaturing high-performance liquid chromatography*), SSCP (*single-strand conformation polymorphism*), análise de heteroduplexes, hrMCA (*high resolution melt curve analysis*), PTT (*protein truncation test*) e PCR multiplex.
 - 2.5. Aplicação das técnicas de biologia molecular na identificação de polimorfismos do DNA (por exemplo, microssatélites e SNPs, *single nucleotide polymorphisms*).
 - 2.6. Aplicação de técnicas de biologia molecular em imunogenética, nomeadamente baseadas na PCR.
 - 2.7. Estudos de expressão do RNA e mecanismos de interferência de RNA (RNAi).
 - 2.8. A importância dos critérios de validação dos ensaios de genética molecular.
3. Estudo por genética molecular das doenças genéticas mais frequentes, Mendelianas e não Mendelianas, com vista a um diagnóstico, prognóstico e/ou interesse terapêutico/preventivo:
 - 3.1. Doenças monogênicas (autossômicas recessivas ou dominantes, recessiva ligada ao X, dominante ligada ao X).
 - 3.2. Doenças complexas/multifatoriais (incluindo as oligogênicas e poligênicas).
 - 3.3. Doenças mitocondriais.
 - 3.4. Doenças/Síndromes causadas por mutações dinâmicas.
4. Análise e interpretação dos resultados laboratoriais, atendendo aos aspectos clínicos mais relevantes. Nomenclatura internacional (como a HGVS - nomenclatura da *Human Genome*



Variation Society). Elaboração de relatórios em conformidade com padrões internacionalmente estabelecidos.

5. Programas Internos e Externos de Avaliação de Qualidade.
6. Realização de análise epidemiológica, contribuindo para a tomada de decisão em saúde.

Apêndice 4. Programa de Conhecimentos em Genética Bioquímica

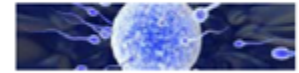
1. Conhecimentos gerais de bioquímica (oxidação, catabolismo, metabolismo e fosforilação), vias metabólicas e consequências metabólicas devido à ausência de uma enzima ou à sua não funcionalidade, bem como descrição, frequência e modo de transmissão das doenças metabólicas mais comuns.
2. Metodologias em Genética Bioquímica:
 - 2.1. Métodos espectrofotométricos [espectrofotometria (UV, visível), espectrofluorometria]. Princípios básicos e suas aplicações.
 - 2.2. Técnicas de separação por eletroforese e focagem isoelétrica. Princípios básicos e suas aplicações.
 - 2.3. Técnicas de separação Cromatográficas (Cromatografia em camada fina, Cromatografia em fase líquida e gasosa). Princípios básicos e suas aplicações.
 - 2.4. Técnica espectrométrica [Espectrometria de massa (GS-MS)], *tandem-mass*. Princípios básicos e suas aplicações.
3. Análise estratégica – defeito bioquímico e técnicas de diagnóstico laboratorial – das doenças metabólicas abaixo descritas, com vista a um rastreio (seletivo e neonatal), diagnóstico (incluindo o pré-natal), prognóstico e/ou interesse terapêutico:
 - 3.1. Doenças hereditárias do metabolismo dos hidratos de carbono.
 - 3.2. Aminoacidopatias.
 - 3.3. Acidúrias orgânicas.
 - 3.4. Doenças do ciclo da ureia.
 - 3.5. Doenças hereditárias do metabolismo lipídico.
 - 3.6. Doenças hereditárias dos peroxissomas.
 - 3.7. Doenças genéticas lisossomais de sobrecarga.
 - 3.8. Doenças da cadeia respiratória mitocondrial.
4. Análise e interpretação dos resultados laboratoriais, atendendo aos aspetos clínicos mais relevantes. Elaboração de relatórios.
5. Programas Internos e Externos de Avaliação de Qualidade.

COMPETÊNCIAS

As competências a desenvolver com fim à obtenção da Especialidade em Genética Humana deverão ser:

A. Conhecimentos teóricos fundamentais em Biologia e Genética.

Mecanismos celulares e biomoleculares subjacentes à hereditariedade; conhecimento das diferentes abordagens metodológicas ao estudo do genoma e suas limitações; conhecimentos fundamentais de metabolismo celular e perturbações associadas. Ácidos



nucleicos, organização do genoma e de genes, controlo da expressão de genes, transcriptoma. A diversidade genética como mecanismo de evolução e fator etiológico da patologia.

B. Conhecimentos básicos de Genética Clínica.

Fisiopatologia e mutagénese; teratogénese – possíveis efeitos de radiação, toxinas, mutagénicos e infeções pré-natais; métodos de diagnóstico pré e pós-natal e oncológico; terminologia clínica; conhecimentos a nível de informação clínica e familiar; conceção e interpretação de árvores genealógicas; correlações genótipo-fenótipo; epidemiologia e estatística básica, nomeadamente em cálculos de risco; sistemas internacionais de nomenclatura; utilização dos recursos disponíveis *online* (como OMIM, Orphanet ou GeneReviews); relação entre indicações clínicas, testes disponíveis e suas vantagens, limitações e custo-benefício; estudos familiares e opções reprodutivas; noções de ética no âmbito de genética clínica e investigação.

C. Competências laboratoriais e conhecimentos metodológicos específicos das áreas funcionais.

Capacidade para implementar, executar, interpretar e validar as diferentes metodologias utilizadas em testes genéticos.

D. Conhecimentos básicos de sistemas de qualidade.

Sistemas de gestão de qualidade, manuais de boas práticas, legislação nacional relativa aos laboratórios de diagnóstico, normais internacionais e recomendações vigentes (Eurogentest/EQA, OCDE, ECA e Normas ISO).

E. Competências ao nível da comunicação e formação.

Envolvimento em atividades formativas; capacidade de comunicar resultados, em particular elaboração de relatórios com validade clínica em conformidade com padrões internacionalmente estabelecidos; participação em reuniões / congressos e atividades de formação envolvendo outros profissionais de saúde.

F. Conhecimentos de recursos informáticos e gestão laboratorial.

Bases de dados de informação genéticas, utilização de aplicações informáticas de gestão de entradas, *stocks* e qualidade/documentação, aplicações específicas para tratamento de dados laboratoriais e sua interpretação.