



## PROGRAMA DA FORMAÇÃO ESPECIALIZADA EM GENÉTICA HUMANA (OUTUBRO 2021)

---

### 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 homologado pela tutela e publicado o “Regulamento de Atribuição de Títulos de Especialista em Análises Clínicas, em Genética Humana e em Embriologia/Reprodução Humana (RATE)” (Regulamento n.º 995/2020, de 12 de novembro), o qual 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 Interno<sup>1</sup>) 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*<sup>2</sup> do registo europeu de *Clinical Laboratory Geneticists (ErCLG) da Sociedade Europeia de Genética Humana*<sup>3</sup>, 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)

---

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

<sup>2</sup> [https://www.eshg.org/fileadmin/eshg/EBMG/CLG/Core-Curriculum\\_2016.pdf](https://www.eshg.org/fileadmin/eshg/EBMG/CLG/Core-Curriculum_2016.pdf)

<sup>3</sup> <https://www.ebmg.eu/clg.0.html>



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.

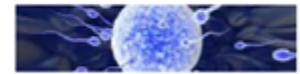


## Especialista em Genética Humana

- **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; homozigotia, heterozigotia, heterozigotia 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 heterozigotia, 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 variantes de sequência (*missense*, *nonsense* ou *stop*, *splicing*, na sequência de poliadenilação, na região reguladora dos genes, deleções, inserções e duplicações; pré-mutação, CNVs e variantes de sequência 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 variantes de sequência 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*) e PCR em tempo real.
  - 2.4. Técnicas de detecção de variantes de sequência: sequenciação de Sanger e sequenciação de nova geração (NGS).
  - 2.5. Técnicas de rastreio de variantes de sequência, 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.
  - 2.6. Aplicação das técnicas de biologia molecular na identificação de polimorfismos do DNA (por exemplo, microssatélites e SNPs, *single nucleotide polymorphisms*).
  - 2.7. Aplicação de técnicas de biologia molecular em imunogenética, nomeadamente baseadas na PCR.
  - 2.8. Estudos de expressão do RNA e mecanismos de interferência de RNA (RNAi).
  - 2.9. 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 variantes de sequência dinâmicas.



4. Análise e interpretação dos resultados laboratoriais, atendendo aos aspetos 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 (ESHG, ACMG, ECA, EMQN, GENQA, OCDE, 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.