



ARTÍCULO ESPECIAL

Avances en genética clínica y sus retos actuales

Fernando Santos Simarro



Unidad de Diagnóstico Molecular y Genética Clínica, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, España

Recibido el 15 de julio de 2022; aceptado el 30 de agosto de 2022

Disponible en Internet el 21 de septiembre de 2022

PALABRAS CLAVE

Genética;
Medicina genómica;
Secuenciación
masiva;
Bioinformática;
Asesores genéticos

KEYWORDS

Genetics;
Genomic medicine;
Next-generation
sequencing;
Bioinformatics;
Genetic counsellors

Resumen Los grandes avances en el desarrollo de las tecnologías genómicas y su incorporación a la práctica clínica habitual está suponiendo un cambio en el que la información genética de un individuo tiene cada vez mayor relevancia en su atención médica. Esto es lo que se conoce como medicina genómica. Su implementación no está exenta de barreras, entre las cuales se encuentran las dificultades en el asesoramiento e interpretación de los datos genómicos, una formación deficiente de los profesionales y los pacientes en este campo, un acceso desigual a unidades con experiencia y una falta de perfiles profesionales e infraestructuras necesarias para la incorporación de las tecnologías genómicas en la práctica clínica habitual. En este artículo se revisan los avances y retos de la medicina genómica.

© 2022 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Española de Pediatría. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Advances in clinical genetics and its current challenges

Abstract The great advances in the development of genomic technologies and their incorporation into routine clinical practice is bringing about a change in which an individual's genetic information is becoming increasingly relevant to their medical care. This is known as genomic medicine. Its implementation is not without barriers, including difficulties in the assessment and interpretation of genomic data, deficient training of professionals and patients in this field, unequal access to units with expertise, and a lack of professional profiles and infrastructures necessary for the incorporation of genomic technologies into routine clinical practice. This article reviews the advances and challenges of genomic medicine.

© 2022 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Asociación Española de Pediatría. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Correo electrónico: fernando.santos@ssib.es

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2022.08.007>

1695-4033/© 2022 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Española de Pediatría. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Las enfermedades genéticas, la mayoría de ellas enfermedades raras, son de forma individual poco frecuentes, pero en su conjunto se estima que afectan al 4-8% de la población¹. Existen alrededor de 7.000 enfermedades incluidas en la base de datos OMIM y la mayoría afectan a la población pediátrica². En general son multisistémicas, con un gran impacto en la morbimortalidad de la población pediátrica. Se estima que hasta una cuarta parte de las muertes infantiles se deben a trastornos genéticos y alrededor del 30% de los niños afectados no sobreviven más allá de los cinco años. Las enfermedades genéticas son la principal causa de mortalidad en las unidades de cuidados intensivos neonatales y hasta el 70% de los ingresos en unidades de cuidados intensivos pediátricos pueden estar asociados total o parcialmente con una enfermedad genética³⁻⁵. Aunque nuestro conocimiento del genoma humano es todavía muy limitado, existen ya numerosos ejemplos de la aplicación de la secuenciación del genoma en la práctica clínica, como son la caracterización de las enfermedades genéticas y la mejora del diagnóstico de las enfermedades raras, la estratificación del cáncer, las terapias dirigidas o la posible respuesta de un individuo a un tratamiento determinado⁶. Las barreras actuales para una aplicación efectiva de la medicina genómica incluyen una formación deficiente de los profesionales y los pacientes en este campo, un acceso desigual a unidades con experiencia y una falta de perfiles profesionales e infraestructuras necesarias para la incorporación de las tecnologías genómicas en la práctica clínica habitual⁷. La medicina genómica o medicina de precisión va a suponer un cambio en la práctica médica y una serie de retos a los que el sistema sanitario y los centros y profesionales que lo integran tendrán que hacer frente en los próximos años.

Nuevas tecnologías genómicas

Tradicionalmente, el estudio de un paciente en el que se planteaba la posibilidad de una enfermedad genética estaba orientado por una sospecha clínica tras una exploración minuciosa, y una batería variable de pruebas complementarias, siendo posible analizar un número limitado de genes o anomalías cromosómicas. Este abordaje puede seguir siendo válido en casos de enfermedades con mínima heterogeneidad genética como la acondroplasia⁸, pero resulta en un rendimiento diagnóstico muy pobre en enfermedades raras o de muy baja prevalencia, así como en patologías con manifestaciones menos específicas o con gran heterogeneidad genética, como por ejemplo, la discapacidad intelectual en la que existen más de 1.000 genes involucrados^{9,10}. En los últimos años, se está produciendo un cambio de paradigma gracias a la incorporación de las técnicas genómicas, los *arrays* y fundamentalmente la secuenciación masiva (*next generation sequencing* [NGS]). La NGS permite realizar diferentes abordajes que van desde la secuenciación de la totalidad de la información genética (genoma, *whole*

genome sequencing [WGS]), el análisis de la región codificante de los aproximadamente 20.000 genes presentes en nuestros ADN y que supone el 1,5-2% del genoma (exoma, *whole exome sequencing* [WES]), o bien el análisis simultáneo de grupos de genes relacionados con una patología (paneles, por ejemplo de displasias esqueléticas o trastorno del ritmo cardiaco). El rendimiento diagnóstico de los estudios de NGS varía según la patología en estudio y el abordaje seleccionado (paneles, WES o WGS, con muestra solo del paciente o en trío), siendo por ejemplo de un 25-50% en patologías como la discapacidad intelectual, las enfermedades oculares y en niños seleccionados que se encuentran ingresados en unidades de cuidados intensivos¹¹. Por otra parte, en alrededor del 4% de los pacientes evaluados mediante WES o WGS se identifican dos diagnósticos genéticos distintos¹². Se estima que un paciente con una enfermedad rara o poco frecuente tarda alrededor de cinco a siete años en recibir un diagnóstico, lo que se denomina la «odisea diagnóstica»¹³. La aplicación rutinaria de estas nuevas tecnologías genómicas podrá reducir significativamente estos plazos.

Las tecnologías genómicas han permitido la identificación de un gran número de genes responsables de trastornos genéticos conocidos y en paralelo, la identificación de un número creciente de nuevos genes asociados con diferentes enfermedades y la descripción de un gran número de nuevos trastornos genéticos específicos. Todo esto ha contribuido a mejorar nuestro conocimiento sobre diferentes entidades y sus principales características clínicas, así como los procesos biológicos involucrados y sus bases moleculares, lo que ha derivado en una mejora en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes. A pesar de la escasa información disponible sobre el pronóstico de una enfermedad o la ausencia de un tratamiento específico en muchas enfermedades genéticas, un estudio realizado en progenitores cuyos hijos habían sido diagnosticados de enfermedades genéticas descritas recientemente reveló que la mayoría de los padres experimentaron alivio y percibían positivamente el valor del diagnóstico y tener una explicación sobre el origen de la enfermedad, así como los beneficios de contactar con otras familias con hijos afectados con el mismo trastorno genético¹⁴.

La NGS ha transformado también nuestra comprensión del cáncer y, en muchos casos, la caracterización del perfil genómico del tumor se está convirtiendo en un procedimiento diagnóstico habitual que permite predecir la respuesta a diferentes fármacos, la selección de terapias dirigidas y el pronóstico de la enfermedad¹⁵. El campo de la farmacogenómica se ha centrado hasta ahora en un número limitado de variantes comunes y con un impacto funcional conocido. Los avances en genómica permitirán en un futuro evaluar el efecto de conjuntos de variantes sin efecto por sí solas, pero que en combinación pueden influenciar la respuesta a un fármaco y en concreto sus posibles efectos adversos¹⁶. Además, la mejora en el conocimiento de las bases moleculares de las enfermedades facilitará el desarrollo de terapias dirigidas¹⁷.

Interpretación de los estudios genómicos

Actualmente se ha abandonado la terminología tradicional de mutación o polimorfismo, siendo reemplazados por el de variante. En la secuenciación de un genoma, formado por unos 3.300 nucleótidos, se pueden identificar alrededor de seis millones de variantes, de las cuales, 600.000 pueden ser raras y 2.800 afectar a la función de las proteínas. De todas ellas, habitualmente solo una o dos variantes son responsables del fenotipo del paciente¹⁸. La interpretación de esta información es un reto siendo todavía un proceso en gran medida subjetivo y manual. En un intento de homogeneizar la interpretación de las variantes, el Colegio Americano de Genética (ACMG) ha elaborado una guía de interpretación de variantes basada en múltiples criterios, como son su frecuencia poblacional, efecto funcional, predictores funcionales *in silico*, datos de segregación, etc. La clasificación consta de cinco categorías: benignas (clase I), probablemente benignas (clase II), variantes de significado clínico incierto (clase III; *variant of unknown significance* [VUS]), probablemente patogénicas (clase IV) o patogénicas (clase V). Únicamente son diagnósticas y médicamente accionables las de clase IV y V¹⁹. A pesar de los intentos por homogeneizar y estandarizar la interpretación de las variantes, existen discrepancias en la clasificación de las mismas variantes por diferentes laboratorios^{20,21}. Esto se explica porque la aplicación de muchos criterios ACMG está sujeta a cierta subjetividad o porque, por ejemplo, los datos de frecuencias alélicas existentes en las bases de datos poblacionales provienen fundamentalmente de población caucásica, lo que dificulta la interpretación de determinadas variantes en grupos étnicos diferentes o minoritarios. Además, es importante tener en cuenta que esta clasificación no es útil en el caso de la interpretación de las variantes somáticas del tejido tumoral en cáncer o de las variantes farmacogenéticas, que se interpretan siguiendo las guías del *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* (CPIC)²².

Por otro lado, el acceso a las pruebas genéticas se ha democratizado, no estando su solicitud restringida a las unidades de genética clínica, sino que es cada vez más habitual su indicación desde diferentes especialidades médicas con desigual formación en genética. Esto incrementa las discrepancias en cuanto a la indicación de las pruebas genéticas, la interpretación de sus resultados y las repercusiones médicas del mismo, incluso generando en ocasiones diagnósticos erróneos y exploraciones complementarias e indicaciones de seguimiento no justificadas^{23,24}.

Los estudios de NGS realizados en el entorno hospitalario del paciente ofrecen un mayor rendimiento diagnóstico probablemente debido a un mejor conocimiento del caso clínico, los estudios complementarios realizados y su historia familiar. Por el contrario, los laboratorios externos muchas veces disponen de información clínica limitada, lo que dificulta realizar una correcta correlación fenotipo-genotipo. Esto ilustra la importancia que la información clínica del paciente tiene en la correcta interpretación de los datos genómicos. Al igual que se han desarrollado guías para la estandarización de las variantes genómicas, en los últimos años se han desarrollado iniciativas para la codificación de los hallazgos clínicos de una manera homogénea y estructurada. Actualmente, la herramienta más extendida

y utilizada para la codificación del fenotipo es la ontología del fenotipo humano (HPO), que permite la integración de los datos fenotípicos con los datos genómicos²⁵. Su uso es todavía limitado fundamentalmente por una falta de tiempo y formación en esta herramienta por parte de los diferentes especialistas médicos. En este sentido, la implantación de la historia clínica electrónica (HCE) en los sistemas de salud constituye una oportunidad para facilitar la integración de la información clínica con los datos genómicos. Es importante remarcar que el texto libre de las HCE puede describir características fenotípicas relevantes que no están codificadas en los campos estructurados de la misma, por lo que las herramientas del procesamiento del lenguaje natural (PLN) serán necesarias para transformar esos datos en términos ontológicos²⁶. Por otro lado, solo una pequeña parte de la información genética obtenida en una prueba genómica se utiliza habitualmente para el diagnóstico clínico, por lo que la disponibilidad de los datos genómicos dentro de la HCE y poder compartir los mismos, de una forma anonimizada, segura y con su correspondiente consentimiento informado, con repositorios genómicos nacionales o internacionales, podría convertirse en una fuente de información tremendamente valiosa que permitirá entender mejor la relación entre la variación genética y la enfermedad, favoreciendo la investigación traslacional y la medicina de precisión.

Hallazgos secundarios/incidentales

El incremento en el rendimiento diagnóstico de la NGS ha venido acompañado por un incremento de los hallazgos de significado clínico incierto y los hallazgos secundarios o incidentales (aquellos que no motivaron el estudio pero que pueden tener implicaciones médicas para el paciente y/o su familia). Se estima que los hallazgos secundarios se detectan hasta en el 1-6% de los estudios. En el caso de los niños, la accionabilidad de las variantes, especialmente en el caso de hallazgos secundarios, cobra especial relevancia siendo todavía un tema de gran interés y debate^{27,28}. El ACMG recomienda que en todo estudio de WES o WGS se ofrezca la posibilidad de analizar un conjunto de 73 genes fundamentalmente asociados con predisposición a cáncer, miocardiopatías y trastornos del ritmo cardiaco, aunque recientemente la lista se ha ampliado para incluir algunos errores innatos del metabolismo o la hipercolesterolemia familiar^{29,30}. La aproximación en Europa es más cauta, en especial a la hora de informar hallazgos secundarios en niños de genes asociados a entidades de debut en la edad adulta³¹. Por todo ello, es fundamental que cualquier paciente que se somete a una prueba genética reciba un asesoramiento pre y postest, por un profesional familiarizado con el estudio, sus posibles resultados y limitaciones, con la firma de su consiguiente informado por parte del paciente y/o sus familiares³².

Nuevos perfiles profesionales

Para una implementación efectiva de la medicina genómica es necesaria la incorporación de nuevos perfiles profesionales en nuestro sistema de salud. Por una parte, los bioinformáticos que son fundamentales para el

procesamiento, evaluación y análisis de los datos generados por la NGS, así como para la integración del fenotipado clínico con los datos genómicos³³. Por otro, los asesores genéticos que desempeñan un papel fundamental ayudando a los pacientes a comprender las indicaciones, las posibles implicaciones y los riesgos y beneficios de las pruebas genéticas y genómicas, así como a interpretar los resultados y ayudar a los pacientes a saber cómo el diagnóstico puede afectarles a ellos y a sus familias^{18,34}. La incorporación de estos perfiles profesionales dentro de equipos multidisciplinares de medicina genómica resulta fundamental en este momento en el que la medicina genómica es ya una realidad y las pruebas de exoma y genoma se están incorporando en la rutina diagnóstica de nuestros pacientes. Además, a medida que el uso de la información genómica se vaya extendiendo a enfermedades más comunes y complejas, la necesidad de asesores genéticos y de modelos más ágiles para proporcionar información a los pacientes fuera del ámbito de los trastornos monogénicos aumentará considerablemente.

Conclusiones

La incorporación de la medicina genómica ha venido acompañada de nuevos retos como son las dificultades en el asesoramiento e interpretación de los datos genómicos, la falta de profesionales formados en este área o la escasez de recursos tecnológicos que permitan la explotación de la información generada. Para su correcta implantación es fundamental la incorporación a los equipos de genética de nuevos perfiles profesionales como bioinformáticos o asesores genéticos y la formación de equipos multidisciplinares integrados por profesionales de la genética y otros especialistas. Además, es clave fomentar la educación y formación en genética tanto de los profesionales de la salud no directamente vinculados con la genética como de los pacientes, sus familias y la sociedad en general. Por último, es necesario un paso adelante tecnológico que permita el almacenaje, gestión, intercambio y explotación de los datos genómicos en el contexto de la historia clínica del paciente.

La medicina genómica es ya una realidad que ha cambiado el abordaje de las enfermedades raras, el cáncer o la farmacogenética y tiene un potencial enorme para guiar el desarrollo de nuevos fármacos, transformar la atención sanitaria y mejorar la salud de la población.

Bibliografía

- Boycott KM, Rath A, Chong JX, Hartley T, Alkuraya FS, Baynam G, et al. International Cooperation to Enable the Diagnosis of All Rare Genetic Diseases. *Am J Hum Genet.* 2017;100:695–705, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.04.003>.
- Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®. Baltimore, MD: McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University; 2022. <https://omim.org/>
- Hoyert DL, Freedman MA, Strobino DM, Guyer B. Annual summary of vital statistics: 2000. *Pediatrics.* 2001;108:1241–55, <http://dx.doi.org/10.1542/peds.108.6.1241>.
- FitzPatrick DR, Skeoch CH, Tolmie JL. Genetic aspects of admissions to a paediatric intensive care unit. *Arch Dis Child.* 1991;66:639–41, <http://dx.doi.org/10.1136/adc.66.5.639>.
- Weiner J. How Infants Die in the Neonatal Intensive Care Unit: Trends From 1999 Through 2008. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2011;165:630, <http://dx.doi.org/10.1001/archpediatrics.2011.102>.
- Ramoni RB, Mulvihill JJ, Adams DR, Allard P, Ashley EA, Bernstein JA, et al. The Undiagnosed Diseases Network: Accelerating Discovery about Health and Disease. *Am J Hum Genet.* 2017;100:185–92, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.01.006>.
- Kovanda A, Zimani AN, Peterlin B. How to design a national genomic project—a systematic review of active projects. *Hum Genomics.* 2021;15:20, <http://dx.doi.org/10.1186/s40246-021-00315-6>.
- Rousseau F, Bonaventure J, Legeai-Mallet L, Pelet A, Rozet JM, Maroteaux P, et al. Mutations in the gene encoding fibroblast growth factor receptor-3 in achondroplasia. *Nature.* 1994;371:252–4, <http://dx.doi.org/10.1038/371252a0>.
- Rauch A, Wiczorek D, Graf E, Wieland T, Ende S, Schwarzmayr T, et al. Range of genetic mutations associated with severe non-syndromic sporadic intellectual disability: an exome sequencing study. *Lancet.* 2012;380:1674–82, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61480-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61480-9).
- van Bokhoven H. Genetic and Epigenetic Networks in Intellectual Disabilities. *Annu Rev Genet.* 2011;45:81–104, <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-genet-110410-132512>.
- Wise AL, Manolio TA, Mensah GA, Peterson JF, Roden DM, Tamburro C, et al. Genomic medicine for undiagnosed diseases. *Lancet.* 2019;394:533–40, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31274-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31274-7).
- Balci TB, Hartley T, Xi Y, Dymont DA, Beaulieu CL, Bernier FP, et al. Debunking Occam's razor: Diagnosing multiple genetic diseases in families by whole-exome sequencing. *Clin Genet.* 2017;92:281–9, <http://dx.doi.org/10.1111/cge.12987>.
- Wu AC, McMahon P, Lu C. Ending the Diagnostic Odyssey—Is Whole-Genome Sequencing the Answer? *JAMA Pediatr.* 2020;174:821–2, <http://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.1522>.
- Inglese CN, Elliott AM, CAUSES Study, Lehman A. New developmental syndromes: Understanding the family experience. *J Genet Couns.* 2019;28:202–12, <http://dx.doi.org/10.1002/jgc4.1121>.
- Zeng J, Shufean MA. Molecular-based precision oncology clinical decision making augmented by artificial intelligence. *Emerg Top Life Sci.* 2021;5:757–64, <http://dx.doi.org/10.1042/ETLS20210220>.
- Roden DM, McLeod HL, Relling MV, Williams MS, Mensah GA, Peterson JF, et al. Pharmacogenomics. *Lancet.* 2019;394:521–32, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31276-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31276-0).
- Sisodiya SM. Precision medicine and therapies of the future. *Epilepsia.* 2021;62 Suppl 2:S90–105, <http://dx.doi.org/10.1111/epi.16539>.
- Elliott AM, Friedman JM. The importance of genetic counselling in genome-wide sequencing. *Nat Rev Genet.* 2018;19:735–6, <http://dx.doi.org/10.1038/s41576-018-0057-3>.
- Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17:405–24, <http://dx.doi.org/10.1038/gim.2015.30>.
- Vears DF, Elferink M, Kriek M, Borry P, van Gassen KL. Analysis of laboratory reporting practices using a quality assessment of a virtual patient. *Genet Med.* 2021;23:562–70, <http://dx.doi.org/10.1038/s41436-020-01015-7>.

21. Zhang K, Lin G, Han D, Han Y, Wang J, Shen Y, et al. An Initial Survey of the Performances of Exome Variant Analysis and Clinical Reporting Among Diagnostic Laboratories in China. *Front Genet.* 2020;11:582637, <http://dx.doi.org/10.3389/fgene.2020.582637>.
22. Caudle KE, Dunnenberger HM, Freimuth RR, Peterson JF, Burlison JD, Whirl-Carrillo M, et al. Standardizing terms for clinical pharmacogenetic test results: consensus terms from the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC). *Genet Med.* 2017;19:215–23, <http://dx.doi.org/10.1038/gim.2016.87>.
23. Farmer MB, Bonadies DC, Pederson HJ, Mraz KA, Whatley JW, Darnes DR, et al. Challenges and Errors in Genetic Testing: The Fifth Case Series. *Cancer J Sudbury Mass.* 2021;27:417–22, <http://dx.doi.org/10.1097/PPO.0000000000000553>.
24. Donohue KE, Gooch C, Katz A, Wakelee J, Slavotinek A, Korf BR. Pitfalls and challenges in genetic test interpretation: An exploration of genetic professionals experience with interpretation of results. *Clin Genet.* 2021;99:638–49, <http://dx.doi.org/10.1111/cge.13917>.
25. Köhler S, Gargano M, Matentzoglou N, Carmody LC, Lewis-Smith D, Vasilevsky NA, et al. The Human Phenotype Ontology in 2021. *Nucleic Acids Res.* 2021;49:D1207–17, <http://dx.doi.org/10.1093/nar/gkaa1043>.
26. Robinson PN, Haendel MA. Ontologies Knowledge Representation, and Machine Learning for Translational Research: Recent Contributions. *Yearb Med Inform.* 2020;29:159–62, <http://dx.doi.org/10.1055/s-0040-1701991>.
27. Ceyhan-Birsoy O, Murry JB, Machini K, Lebo MS, Yu TW, Fayer S, et al. Interpretation of Genomic Sequencing Results in Healthy and Ill Newborns: Results from the BabySeq Project. *Am J Hum Genet.* 2019;104:76–93, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2018.11.016>.
28. Holm IA, McGuire A, Pereira S, Rehm H, Green RC, Beggs AH, et al. Returning a Genomic Result for an Adult-Onset Condition to the Parents of a Newborn: Insights From the BabySeq Project. *Pediatrics.* 2019;143:S37–43, <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2018-1099H>.
29. Miller DT, Lee K, Gordon AS, Amendola LM, Adelman K, Bale SJ, et al. Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2021 update: a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med.* 2021;23:1391–8, <http://dx.doi.org/10.1038/s41436-021-01171-4>.
30. Miller DT, Lee K, Chung WK, Gordon AS, Herman GE, Klein TE, et al. ACMG SF v3.0 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med.* 2021;23:1381–90, <http://dx.doi.org/10.1038/s41436-021-01172-3>.
31. Matthijs G, Souche E, Alders M, Corveleyn A, Eck S, Feenstra I, et al. Guidelines for diagnostic next-generation sequencing. *Eur J Hum Genet.* 2016;24:1515, <http://dx.doi.org/10.1038/ejhg.2015.226>.
32. Knoppers BM, Zawati MH, Sénécal K. Return of genetic testing results in the era of whole-genome sequencing. *Nat Rev Genet.* 2015;16:553–9, <http://dx.doi.org/10.1038/nrg3960>.
33. Rasmussen LV, Overby CL, Connolly J, Chute CG, Denny JC, Freimuth R, et al. Practical considerations for implementing genomic information resources. Experiences from eMERGE and CSER. *Appl Clin Inform.* 2016;7:870–82, <http://dx.doi.org/10.4338/ACI-2016-04-RA-0060>.
34. Mester JL, Schreiber AH, Moran RT. Genetic counselors: your partners in clinical practice. *Cleve Clin J Med.* 2012;79:560–8, <http://dx.doi.org/10.3949/ccjm.79a.11091>.