

*Artículo de Revisión*

# Desde la Genética Médica hacia la Medicina Genómica

Juan de Dios García Díaz

Profesor Asociado del Departamento de Medicina y Especialidades Médicas, Universidad de Alcalá.  
Responsable de la Unidad de Genética Clínica, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario  
Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid.  
Autor Correspondencia: juandedios.garcia@uah.es

Recibido: 10 de mayo de 2019; Aceptado: 22/05/2019; Publicado: 31/05/2019

---

**Resumen:** En las dos primeras décadas del siglo 21 se ha producido una explosión del conocimiento y las tecnologías genéticas en el ámbito de la biomedicina. La consecuencia es un cambio radical de la comprensión de la enfermedad en cuanto a sus mecanismos moleculares y la aparición de nuevas estrategias para su tratamiento. Este impacto trasciende de los trastornos hereditarios clásicos, la mayoría de ellos individualmente raros, y afecta a toda la patología humana, incluidas las enfermedades con alta prevalencia en la población. Por ello, el conocimiento de los fundamentos de Genética ya no es una necesidad para una especialidad médica concreta, sino que es obligado para todas las profesiones sanitarias. En nuestro país existe una discordancia entre el excelente desarrollo tecnológico y científico en este campo y una traslación deficiente de sus avances a la práctica clínica. Es urgente poner los cimientos de la formación en Genética Médica para todos los profesionales de la salud. Sólo de esta manera será posible el desarrollo de la llamada Medicina Genómica en nuestro entorno, condición imprescindible para que sea una realidad el nuevo paradigma de la Medicina Personalizada o de Precisión.

**Palabras Clave:** Genética Médica; Consejo o Asesoramiento Genético; Medicina Genómica; Medicina Personalizada; Medicina de Precisión.

**Abstract:** A high expanding of genetic knowledge and technologies was happened in the two first decades of 21<sup>st</sup> century. As a consequence, our understanding of the molecular mechanisms of the diseases has changed and we have now new strategies to its treatment. The impact goes beyond the classic hereditary disorders, most of them very rare, but it involves every human condition, even the most prevalent diseases of de population. For this reason, the domain of the basis of Genetics is not an exclusive need to a concrete medical specialty, but it is a requirement to all health professions. In our country there is an inconsistency between the excellent technological and scientific development on this field and a deficient translation of these advances to clinical practice. It is necessary to build the foundations of the training in Medical Genetics for all health care workers. Only this way the development of Genomic Medicine will be possible on our setting, an essential condition for the new paradigm of Personalized or Precision Medicine become a reality.

**Key words:** Medical Genetics; Genetic Counseling; Genomic Medicine; Personalized Medicine; Precision Medicine.

---

La mayoría de los profesionales sanitarios en nuestro país tienen un conocimiento limitado de Genética. Existen varias razones que lo justifican. En primer lugar, la carga docente de esta disciplina es muy limitada para los diferentes grados y se suele asignar a los primeros cursos, con una orientación fundamental a sus conceptos básicos, alejada de sus aplicaciones en la práctica sanitaria real. Además, los avances en los conocimientos y la tecnología en este campo han sido muy rápidos, con la consiguiente dificultad para estar al día si no se realizan actividades de formación continuada [1]. Por otra parte, a diferencia de muchos países desarrollados, en España no existe oficialmente la especialidad de Genética Médica o Genética Clínica. Por el contrario, sí ha habido un desarrollo razonable de los laboratorios dedicados a la realización de pruebas de diagnóstico genético y molecular, tanto en el ámbito público como privado. Esto ha producido dos consecuencias indeseables. Por un lado, la escasez y fragmentación de los recursos asistenciales para las personas afectadas por enfermedades hereditarias o en riesgo de padecerlas, los cuales han surgido para dar la obligada respuesta a la patología genética, pero de una forma no planificada y compartimentada en el marco de ciertas especialidades. Por otro, la existencia de una separación o un muro, cada vez mayor, entre los sanitarios en contacto directo con los pacientes y los profesionales que desarrollan su labor en estos laboratorios. La comunicación entre ambas partes se complica aún más por no compartir una terminología o lenguaje común en relación con la creciente complejidad de esta materia.

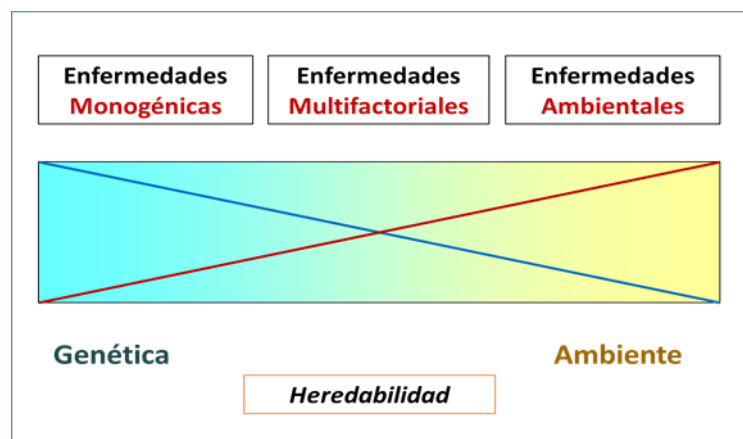
### 1. Consideración de la enfermedad como un fenotipo

El conjunto del ADN de cada célula de un individuo, en cuya secuencia está codificada la información genética procedente de sus progenitores, se denomina *genoma*. Si consideramos la estructura específica de cada uno de los dos alelos (paterno y materno) de un gen determinado o de un lugar concreto del genoma (locus) hablamos del *genotipo*. Para conocerlo se requiere, como es lógico, analizar la secuencia de las bases nitrogenadas que caracterizan a los nucleótidos de esa zona de interés. En contraposición, las características físicas observables directamente con nuestros sentidos se definen, desde el punto de vista de la Genética, como el *fenotipo*. Por extensión, también se incluyen en la denominación de fenotipo otras características que se objetivan mediante procedimientos instrumentales, como pueden ser los análisis químicos, radiológicos o citohistológicos, entre otros. Es habitual considerar que el fenotipo es la expresión material que depende del código genético contenido en el genotipo de los dos alelos, condicionado por las propiedades mendelianas de dominancia y recesividad y la influencia variable de los factores ambientales (conceptos contenidos en los términos ingleses de '*nature*' y '*nurture*'). De esta manera, todas las características que constituyen los estados de salud o de enfermedad de un sujeto forman parte de su fenotipo.

Sin embargo, tan esencial como la estructura de los genes es su estado de expresión. Es decir, si está activado el proceso de transcripción en el ARN mensajero y si, finalmente, se traducen en la síntesis de proteínas reguladoras o estructurales. El estado de actividad o inactividad de subconjuntos de genes es la base de la diferenciación o especialización de las diferentes células y tejidos del organismo, aunque todas ellas compartan el mismo genoma. También puede ser el determinante de muchas patologías. Poco a poco estamos empezando a conocer los procesos de *regulación de la expresión o transcripción génica*, que ahora se reconoce tan importante o más que la propia secuencia del genoma. Uno de los mecanismos más importantes de regulación se debe a la *epigenética*, consistente en cambios bioquímicos sencillos (metilación, acetilación, etc.) que, sin afectar a la secuencia de nucleótidos de regiones próximas a los genes conocidas como promotoras, o en las proteínas histonas, en torno a las cuales se enrolla y compacta el ADN son capaces de modificar el estado de actividad de los genes [2,3]. Estos cambios se producen de una forma relativamente rápida y adaptativa al entorno y, en ocasiones, se pueden transmitir a la descendencia. Sin embargo, no es el único sistema de regulación de la expresión y en numerosas zonas del genoma no codificantes de proteínas existen secuencias que pueden codificar ciertos ARN que *interfieren* con el proceso de transcripción mediado por el ARN mensajero [4]. Hacer una referencia esquemática a estos dos mecanismos de regulación sirve para superar la idea simplista de que conocer el genoma completo

específico de una persona es suficiente para inferir cuál puede ser su riesgo o predisposición a cualquier enfermedad.

En todo caso, cualquier situación patológica o enfermedad se debe entender como la resultante de un efecto combinado y variable de factores genéticos y ambientales. Aunque es muy difícil encontrar problemas de salud cuyos condicionantes sean exclusivamente de uno u otro tipo, la influencia de los factores genéticos es máxima en los trastornos debidos a una anomalía importante en el funcionamiento de genes funcionalmente muy decisivos. Estos suelen denominarse *genes principales* o de *alta penetrancia* y se relacionan con la aparición de las *enfermedades monogénicas*, también llamadas *mendelianas* por heredarse con un patrón que se puede aproximar a las leyes de Mendel. Al otro lado del espectro se situarían las patologías cuyo origen depende fundamentalmente de *factores ambientales*. En una situación intermedia queda la inmensa mayoría de enfermedades y trastornos, incluidas las patologías de alta prevalencia poblacional, que etiológicamente se denominan *enfermedades multifactoriales* o *complejas* (Figura 1). La contribución causal de los factores genéticos a estas últimas puede ser de diferente grado y, en términos porcentuales, se cuantifica por la *heredabilidad*. En este caso, los factores genéticos dependen del efecto combinado de variantes de un número más o menos elevado de genes, cada uno de ellos con una influencia discreta. La agregación de éstas no es fácilmente predecible dentro de una familia; por ello, la heredabilidad, aun siendo una característica etiológica de la enfermedad, no resulta útil para predecir el riesgo de recurrencia en sus distintos miembros.



**Figura 1** Espectro de las enfermedades según la contribución relativa de los factores genéticos y ambientales a su etiología. La heredabilidad representa la proporción de los componentes genéticos en el complejo causal de las enfermedades multifactoriales.

Un tipo especial de enfermedades de origen fundamentalmente genético son las que dependen de las anomalías numéricas (*aneuploidías*) o estructurales de los cromosomas. Al ser éstos las estructuras físicas en las que se segmenta el genoma, facilitando y ordenando el reparto del material genético en las mitosis y meiosis; se pueden generar anomalías típicamente durante la gametogénesis, lo que da lugar a desequilibrios en la cantidad o distribución de este material genético en los descendientes. Así, puede comprometerse la función de un número muy variable de genes que se localicen en los cromosomas o las regiones cromosómicas afectadas. Sus consecuencias habituales son la aparición de *cuadros plurimalformativos* con grados variables de *discapacidad intelectual*. La mayoría de estos casos dependen del azar y no es elevado el riesgo de que otros hermanos estén también afectados, aunque sí existe riesgo para la descendencia, salvo por la frecuente infertilidad.

Hasta hace poco tiempo el objetivo fundamental de la Genética aplicada a la Medicina era el estudio y manejo de las enfermedades monogénicas y las enfermedades cromosómicas. Sin embargo, como se comentará más adelante, el desarrollo tecnológico permitirá de una forma progresiva conocer y utilizar en la clínica los determinantes genéticos de las enfermedades complejas y multifactoriales.

Una característica que dificulta el reconocimiento de las enfermedades genéticas es la ausencia habitual de una relación específica entre la enfermedad, en cuanto fenotipo, y sus condicionantes citológicos o moleculares (genotipo). Esta peculiaridad se debe, en parte, al fenómeno de heterogeneidad genética, que puede clasificarse como heterogeneidad alélica (distintas variantes de un mismo gen pueden producir una enfermedad) y heterogeneidad de locus (distintos genes al variar pueden dar lugar a una misma enfermedad).

También se complica esta relación por la penetrancia incompleta de algunas alteraciones genéticas (no todas las personas que son portadoras de las mismas llegan a desarrollar la enfermedad), por la expresión variable (los portadores de la misma alteración genotípica desarrollan diferentes manifestaciones clínicas) y por la heterogeneidad fenotípica (distintas alteraciones del mismo gen pueden producir enfermedades muy diversas entre sí).

Finalmente, hay cuadros clínicos que semejan una enfermedad de origen genético, incluso en algún miembro de una familia con patología hereditaria ya conocida, y que sin embargo se tratan de cuadros esporádicos sin la base genética sospechada (esta situación se conoce con el nombre de fenocopia). Todas estas posibilidades deben ser tenidas en cuenta al considerar el posible origen genético en el diagnóstico diferencial de un cuadro clínico sugerente.

Para facilitar la identificación de las bases genéticas y moleculares de síndromes y enfermedades sin diagnóstico o de etiología desconocida se ha propuesto una terminología estandarizada para las descripciones fenotípicas: la Human Phenotype Ontology (HPO) [5]. Mediante el uso de este lenguaje controlado se evita la confusión por la diversidad de sinónimos posibles para definir una característica determinada. De esta manera, se pueden relacionar los hallazgos clínicos con las bases de datos que facilitan el diagnóstico o que los relacionan con determinados genotipos. Además, permitirá la aplicación clínica de los sistemas informáticos expertos que se apoyan en la inteligencia artificial o el análisis de '*big data*'.

## 2. Las mutaciones son la norma, no la excepción

El material genético se transmite en las divisiones celulares mitóticas a las células hijas y a los descendientes de los individuos a través de la meiosis en la gametogénesis. Esto conlleva que la replicación del ADN deba producirse millones de veces y, aunque es un proceso bastante regulado, se pueden producir errores de forma aleatoria. De hecho, en el ciclo de la división celular existe varios puntos de control o verificación (checkpoints) de que esta replicación ha sido correcta. En caso contrario, se ponen en marcha mecanismos de reparación, se detiene el ciclo celular o se induce la apoptosis. Estos mecanismos no siempre logran su objetivo y la consecuencia es que se produzca un cambio en la secuencia o en la estructura del ADN, lo que genéricamente se puede denominar una mutación. Estas variaciones se pueden incrementar por la acción de agentes internos o externos (compuestos químicos, radiaciones, luz ultravioleta, etc.). Muchas mutaciones producen una pérdida de función en el gen que las contienen y, si ésta es crítica, pueden conllevar la aparición de patología. En ocasiones las mutaciones no tienen ningún efecto sobre la función del gen o, incluso, dan lugar a la síntesis de una proteína idéntica a la original. Finalmente, hay mutaciones que pueden conllevar una ganancia de función, lo cual también puede ser en muchos casos perjudicial.

Además de por su efecto en la función del gen, las mutaciones pueden dividirse en su extensión. Desde modificar un único nucleótido o producir pequeñas duplicaciones, inserciones o deleciones en la secuencia del ADN hasta que la pérdida o ganancia de material genético afecte a una extensión grande (por ejemplo, del tamaño de un exón), lo que se denomina un gran reordenamiento. En cada uno de estos casos, su repercusión sobre la función del gen y su patogenicidad puede ser muy variable. En general, las variantes que se pueden encontrar con relativa frecuencia en la población son de escasa patogenicidad (si su frecuencia alélica es de, al menos, el 1% se denominan polimorfismos). Por el contrario, las variantes más raras (incluso privativas de una familia) o que aparecen de novo pueden ser causantes de enfermedad. También hay que distinguir las mutaciones que, por ser heredadas, están presentes en la totalidad de las células del organismo (mutaciones germinales) de las que aparecen durante la vida posnatal en un lugar determinado pudiendo producir allí algún tipo de patología (mutaciones somáticas). Una situación intermedia es cuando la

mutación se produce en una célula durante la vida embrionaria poscigótica y que afectará selectivamente a todas las células derivadas de la misma, lo que da lugar a una situación de mosaicismo, con distinta repercusión patológica [6].

En muchos casos la dotación génica diploide (con alelos funcionales de ambos progenitores) permite que exista una cierta reserva génica; de manera que, aunque se inactive uno de los dos alelos por una mutación grave, la función del otro alelo puede mantener una dosis de proteína suficiente para cumplir su función. Esto justifica que los trastornos clínicos que se asocian a mutaciones en dichos genes sigan un patrón hereditario recesivo; es decir, se requieren mutaciones bialélicas para que se produzca patología. De hecho, se estima que todos portamos mutaciones de carácter recesivo en varias decenas de los aproximadamente 20.000 genes constituyentes de nuestro genoma, sin que lleguemos a tener constancia de ello. Por el contrario, cuando la función de uno sólo de los dos alelos no es capaz de mantener la función crítica del gen (haploinsuficiencia) se produce patología si existe una mutación con pérdida de función del otro alelo. Este es uno de los mecanismos frecuentes de la patología hereditaria con patrón dominante.

Con lo descrito hasta ahora se comprende que los individuos de la especie humana compartamos más del 99,5% de la secuencia del ADN, pero que seamos diferentes en una pequeña fracción del mismo, sin que necesariamente ésta se tenga que relacionar con situaciones patológicas. Por ejemplo, para las variantes de un solo nucleótido se ha descrito un catálogo (en continua expansión) de todos los polimorfismos (SNPs del inglés: single nucleotide polymorphism) que se pueden encontrar a lo largo del genoma (Proyecto HapMap) con distintas utilidades [7]. Lógicamente, esta diversidad en el genoma genera la dificultad de establecer un patrón de referencia normal o natural ('wild type') sobre el que comparar las posibles variantes encontradas en individuos concretos. De aquí que se haya trascendido, como esta referencia, desde el Proyecto del Genoma Humano, publicado en los primeros años de este siglo, al Proyecto de los 1.000 genomas [8].

En los últimos años, con la generalización del uso de los arrays (ver más adelante), se ha descubierto otra fuente de variabilidad genómica entre los individuos. Ésta consiste en las variaciones en el número de copias (CNVs del inglés: copy number variations), que hace referencia a que en numerosas localizaciones cromosómicas hay fragmentos de ADN duplicados o repetidos más veces en tándem. Su extensión puede oscilar entre 1.000 pares de bases (pb) hasta más de un millón. La diversidad entre individuos que generan las CNVs es mayor que la debida a los SNPs y cada vez se conoce más que pueden influir en la modulación de fenómenos fisiológicos y en la susceptibilidad a ciertas enfermedades, tanto monogénicas como multifactoriales [9-11].

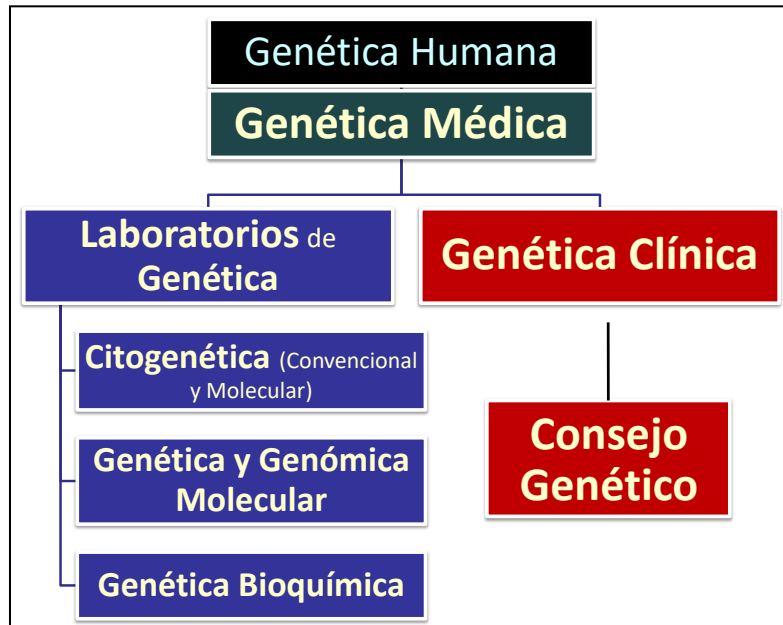
En todo caso, hay que tener siempre en cuenta que, aunque el término mutaciones parece llevar una connotación deletérea, no es así en todos los casos y ha contribuido en muchas ocasiones a una mejor adaptación al entorno y a la evolución de los individuos mediante la selección natural. Incluso pueden ejercer un papel mixto, al favorecer algunas enfermedades y proteger de otras (por ejemplo, personas con ciertas hemoglobinopatías son más resistentes a la malaria).

### 3. Papel de los médicos genetistas

Lo mencionado hasta ahora es parte del contenido de la Genética Humana, la rama de la Biología que estudia la variabilidad y la herencia biológicas en el ser humano. La aplicación de sus conocimientos y tecnología a los ámbitos de la salud y la enfermedad se conoce en la mayoría de los países desarrollados como Genética Médica [12,13]. Esta última ha tenido dos áreas de desarrollo: la Genética de Laboratorio, orientada a la realización de pruebas diagnósticas relacionadas con el material genético o sus productos bioquímicos, y la Genética Clínica, cuyo objetivo es la atención directa de los individuos o familias con trastornos hereditarios para proporcionarles un diagnóstico y tratamiento adecuados (Figura 2) [14;15].

El perfil profesional del genetista de laboratorio puede ser multidisciplinar, mientras que el genetista clínico es siempre un médico especializado, con una formación clínica inicial orientada a la atención pediátrica y/o de adultos, complementada con profundos y actualizados conocimientos de genética como ciencia básica y la adquisición de habilidades semiológicas específicas para el reconocimiento de las malformaciones humanas y sus patrones (dismorfología) [16]. Al no estar

centrada en la patología de un órgano o sistema específico, la Genética Clínica tiene una orientación transversal, al igual que otras especialidades que se relacionan con el mecanismo patogénico, su metodología o el ámbito asistencial donde se desarrollan [17].



**Figura 2** Ubicación y ámbitos de actividad de la Genética Médica

En el entorno de la Unión Europea, España y Grecia son actualmente las únicas excepciones respecto al reconocimiento de la Genética Médica como especialidad sanitaria [18]. Es posible que la situación cambie en un futuro próximo, con su reconocimiento como especialidad médica por la Comisión Europea y su inclusión en el proyecto del Ministerio de Sanidad español de creación de nuevas especialidades, ambos hechos producidos en 2.011. En todo caso y como ya se ha dicho, en España existe ya un desarrollo muy razonable de la Genética de Laboratorio, que no ha sido paralelo al de la Genética Clínica. Además, con frecuencia los genetistas clínicos se han formado, a partir de otras especialidades, de una manera autodidacta y no reglada.

Donde está disponible, la Genética Clínica actúa como una especialidad consultora fundamentalmente para pacientes y familia con sospecha o riesgo de enfermedades monogénicas o cromosómicas [19]. En primer lugar, por acumular experiencia en el reconocimiento y diagnóstico de este tipo de patología, al a ser referida por la atención primaria y especializada, con frecuencia desde amplias áreas geográficas. Este hecho incrementa su base poblacional o denominador, posibilitando la evaluación repetida incluso de los casos con menor prevalencia. Esta experiencia clínica se refuerza, además, por el conocimiento profundo de las manifestaciones multisistémicas de este tipo de procesos y sus patrones o agrupaciones sindrómicas. También es esencial, como ya se ha dicho, la destreza en el análisis semiológico de las malformaciones, que permite en ocasiones el diagnóstico gestáltico o inmediato de ciertos síndromes. De forma paralela a la aproximación diagnóstica, se aplican los fundamentos biológicos propios de la Genética Humana para la interpretación correcta la patogenia común que subyace a las distintas manifestaciones clínicas. Esto es más relevante cuando la patología depende de las variaciones en ciertos genes especialmente pleiotrópicos y que puede cursar con una expresión clínica muy variable [20].

Hasta hace unos años ha sido mayor la sensibilidad hacia la patología genética en el ámbito pediátrico, por las manifestaciones iniciales y dramáticas de muchos procesos con este origen (por ejemplo, la discapacidad intelectual, los cuadros plurimalformativos o los errores innatos del metabolismo). Sin embargo, aproximadamente la mitad de las enfermedades mendelianas debutan clínicamente durante la adolescencia y la vida adulta, como es el caso del cáncer hereditario, determinadas cardiopatías o nefropatías o algunas enfermedades neurodegenerativas. Además, la

mejoría de la atención a los cuadros pediátricos, y en algunos casos, tratamientos específicos, están permitiendo que los individuos afectados alcancen la vida adulta [21]. Por todo ello, cada vez se da más importancia a la formación en Genética Médica en el pregrado [22] y para los médicos que atienden a la población adulta, como los especialistas en Medicina de Familia [23] o en Medicina Interna [24,25]. De hecho, en muchos países la Genética Médica se considera una subespecialidad a la cual se puede acceder tras un periodo amplio de formación clínica generalista [26;27].

#### 4. Consejo genético: un concepto de traducción equívoca

Un rasgo diferencial de la Genética Médica en su vertiente clínica, respecto al resto de la práctica asistencial, es la dimensión supraindividual, de manera que se considera como objeto de estudio y atención a todo el grupo familiar, no solamente al paciente o consultante. De hecho, como se verá más adelante, es esencial el análisis pormenorizado, y en lo posible documentado, de la historia familiar para poder realizar una orientación diagnóstica correcta. Asimismo, las conclusiones que se obtengan afectan al conjunto de la familia de la persona que consulta y a los posibles descendientes. En este sentido, pueden plantearse conflictos éticos sobre la responsabilidad de que los familiares reciban una información relevante para su salud. También es característica la aplicación de pruebas diagnósticas en individuos que no han desarrollado todavía ninguna enfermedad, lo que se conoce como pruebas presintomáticas, predictivas o de susceptibilidad, y en esta situación presentan condicionantes psicológicos específicos. En otros casos la realización de pruebas persigue la detección de sujetos portadores, que nunca presentarán una patología determinada, pero que pueden transmitirla a sus hijos. Estos dos últimos objetivos de las pruebas genéticas proporcionan a la Genética Médica una dimensión de medicina preventiva.

Las peculiaridades de las enfermedades hereditarias, que dependen de factores intrínsecos a los individuos y pueden afectar a su descendencia, hacen necesaria la existencia del asesoramiento genético. Es muy común que se haga referencia a este asesoramiento con la denominación de consejo genético, siguiendo una traducción excesivamente literal del término inglés 'genetic counselling'. Esta denominación podría crear la expectativa de que el profesional sanitario debe dirigir u orientar la toma de decisiones de los pacientes (lo que en inglés sería 'genetic advising'). Por otra parte, este asesoramiento es preceptivo en nuestro país antes de realizar cualquier análisis genético, a partir de la promulgación de la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica.

El asesoramiento o consejo genético se ha definido como un proceso de comunicación, mediante el cual, los pacientes o familiares en riesgo de un trastorno que puede ser hereditario son informados de las consecuencias del mismo, la probabilidad de desarrollarlo o transmitirlo y de las posibilidades de prevenirlo, evitarlo o mejorarlo [28]. Con frecuencia se entiende de una forma simplista como la información exclusiva sobre el riesgo de recurrencia para una supuesta patología genética. Sin embargo, se trata de una práctica mucho más compleja en la que intervienen, en primer lugar, habilidades clínicas para confirmar o completar el diagnóstico supuesto y, en función de éste, informar sobre su pronóstico, historia natural y las posibilidades actuales de prevención o tratamiento. En segundo, se requiere una capacidad de comunicación y de educación suficiente para hacer comprender las limitaciones de las pruebas diagnósticas, los mecanismos hereditarios del trastorno en cuestión, la estimación o cuantificación del riesgo de su transmisión a la descendencia y las opciones reproductivas disponibles para evitar ese riesgo. Tiene también una importante dimensión ética para favorecer la elección autónoma por los consultantes entre dichas opciones, según sus propios valores, creencias y expectativas. Finalmente, es imprescindible el desarrollo de una competencia adecuada para el apoyo o soporte psicológico, que facilite el ajuste o aceptación del trastorno y la superación de los sentimientos de culpa y vergüenza, frecuentes con estas enfermedades [29]. Aunque no es una tarea exclusiva del genetista clínico, por los conocimientos y formación médica, unidos a su experiencia y dedicación, éste es el mejor posicionado para proporcionar o supervisar un asesoramiento genético correcto [30]. En los países más avanzados en cuanto a la provisión de servicios genéticos en la práctica asistencial se ha desarrollado la figura profesional del consejero o asesor genético. Suelen tratarse de titulados en el campo de la enfermería, la biología, la psicología u otras disciplinas, que han seguido un proceso de formación reglada en los

conocimientos básicos y en las habilidades relacionales necesarios para cumplir con los objetivos del asesoramiento genético [31]. En la mayoría de los casos se integran en los equipos de Genética Médica o Clínica [32]; pero también pueden dar apoyo a otras especialidades médicas implicadas en la atención de personas o familias con trastornos hereditarios e, incluso, pueden actuar de forma independiente. En este último caso el mayor riesgo es que se proporcione un asesoramiento respecto a un diagnóstico erróneo o no confirmado [33].

## 5. A la Genética se han añadido la Genómica y otras ómicas.

La aproximación al estudio del material genético se ha realizado desde dos niveles distintos, que se han ido aproximando en los últimos años. El primero es mediante la observación directa de los cromosomas, como elementos visibles al microscopio óptico durante la división celular. En estos se compacta el ADN formando estructuras independientes, en pares, y cuyo número es propio para cada especie (23 pares en los humanos). La visión conjunta de éstos, ordenados por su tamaño, se denomina cariotipo y constituye el objeto de la citogenética convencional. De esta manera, se pueden observar si existen alteraciones en su número de forma global (poliploidías) o que afectan a un solo par (aneuploidías), o bien a su estructura (deleciones, inserciones, traslocaciones, etc.). En todo caso, las consecuencias clínicas dependen de los genes concretos afectados y su número.

Aunque se esté observando el conjunto del genoma, el estudio del cariotipo no permite obtener conclusiones directas sobre lo que sucede en los genes, en cuanto a su estructura molecular. Para ello, se requieren otro tipo de pruebas en las que se analiza la secuencia y organización del ADN, que globalmente se denominan pruebas genéticas moleculares. El principal reto fue poder establecer de una forma exacta la secuencia de los distintos nucleótidos, cada uno con una de las cuatro bases nitrogenadas, cuyo orden en tripletes (codones) contiene el código genético para la síntesis de proteínas específicas. Este es el objeto de la técnica desarrollada por Sanger, que se sigue considerando el patrón de referencia para la secuenciación del ADN, pero que es muy lenta y laboriosa.

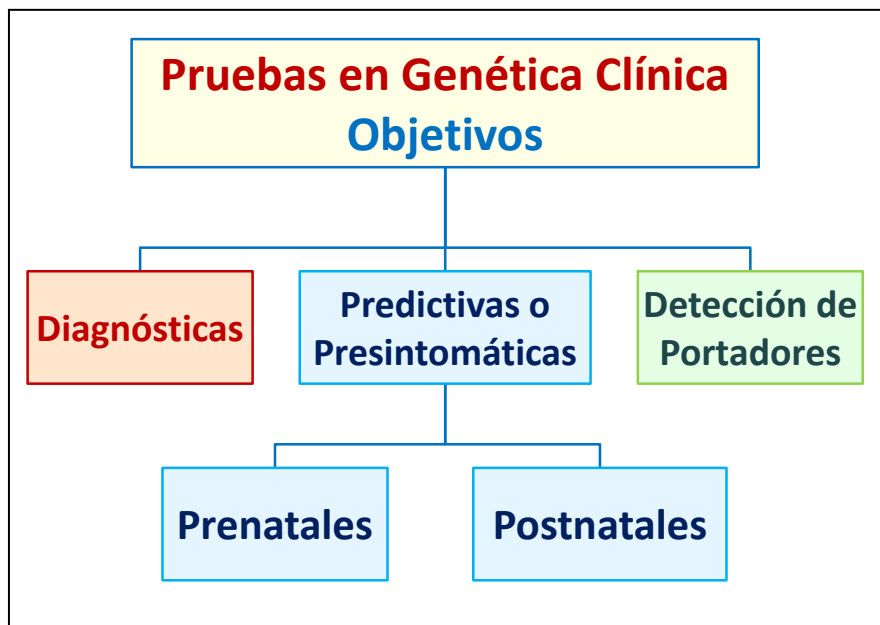
El desarrollo tecnológico con la automatización e informatización de los procesos del laboratorio ha dado lugar a los métodos de alto rendimiento (high-throughput). En el campo de la Genética ha permitido, por un lado, aumentar enormemente la resolución en el análisis de los cromosomas mediante el uso de miles de sondas que hibridan con regiones conocidas de los mismos y que se organizan en micromatrices o arrays. Por otra parte, se han desarrollado distintas técnicas para la secuenciación en paralelo y masiva del ADN (Next-Generation Sequencing, NGS) [34]. Éstas permiten conocer la secuencia de cantidades ingentes de ADN, procedente de uno o múltiples individuos, de una forma muy rápida y barata, comparativamente con el método tradicional de Sanger [35]. Con las técnicas mencionadas se ha hecho factible el abordaje del conjunto del genoma con un elevado nivel de detalle. Así, ha surgido la Genómica como una disciplina con aplicación directa a la clínica. De esta manera, con los arrays se puede analizar la estructura de los cromosomas con una resolución que multiplica por 50 a 400 la del cariotipo convencional, lo que permite descubrir la causa de algunos síndromes previamente inexplicados (por ejemplo, plurimalformaciones, discapacidad intelectual o trastornos del espectro autista). A la vez, se puede llegar a conocer la secuencia de un número elevado de genes a la vez, posibilitando el estudio de enfermedades con una heterogeneidad genética elevada, que hasta ahora no se podía asumir por la razón de su coste. También, en casos de etiología desconocida permite explorar su posible base genética con el estudio de los exones de la totalidad de los genes conocidos (exoma completo o WES, del inglés whole exome sequencing) o con el estudio del genoma completo (WGS, del inglés whole genome sequencing)[36,37]. El inconveniente de todas estas técnicas genómicas es que aportan con frecuencia información sobre muchas variantes, cuyo significado clínico es desconocido, con la consiguiente confusión si no son adecuadamente evaluadas [38,39]. Además, en ocasiones surgen variantes claramente responsables de otros problemas médicos (hallazgos incidentales), que no eran el objetivo del estudio y que plantean serios dilemas éticos sobre su comunicación a los pacientes o las familias [40].



Los métodos de alto rendimiento van más allá del estudio directo del genoma y pueden aplicarse también al estudio de los ARN mensajeros (Transcriptómica), al conjunto de las proteínas codificadas (Proteómica) o a los enzimas y productos del metabolismo (Metabolómica). Estas aproximaciones son complementarias a la propia Genómica, ya que aportan una información más dinámica y funcional, relacionada con los patrones de expresión génica y su regulación, considerados cada día más relevantes para explicar el componente genético de las distintas patologías.

## 6. Aplicaciones clínicas de las pruebas genéticas y genómicas.

En Medicina se utilizan las pruebas diagnósticas complementarias para confirmar o descartar una enfermedad o para aclarar la etiología concreta de un síndrome clínico, en función de la sospecha establecida por la anamnesis y la exploración física. Es decir, se indican ante individuos que presentan ya determinados síntomas y signos. El objetivo de las pruebas en Genética Clínica puede ser igualmente diagnóstico; sin embargo, en muchas ocasiones se utilizan antes de que aparezca cualquier síntoma de la enfermedad, incluso muchos años, con una utilidad predictiva, y son indicadas por el riesgo estimado para desarrollarla debido a los antecedentes familiares. También tendrían este carácter predictivo las pruebas realizadas con una finalidad de diagnóstico prenatal. En otras ocasiones se intenta conocer exclusivamente el estado de portador de ciertas características genéticas que, aunque no vayan a ocasionar al propio individuo ningún trastorno en el futuro, el resultado tiene implicaciones en el riesgo de transmisión a la descendencia de algunos trastornos; éste es el caso de los portadores heterocigotos de enfermedades recesivas (Figura 3).



**Figura 3** Tipos de pruebas genéticas según su objetivo clínico.

Según el tipo de material genético y el nivel de aproximación de las pruebas genéticas se pueden clasificar en: citogenéticas (el objeto de estudio son los cromosomas), moleculares (su objeto es la secuencia y estructura del ADN) y bioquímicas (se analizan enzimas y metabolitos que se relacionan con trastornos genéticos que pueden producir su déficit o acumulación, respectivamente) [41]. La indicación de unas u otras depende del tipo de trastorno que se esté investigando (Figura 4). Por ejemplo, las pruebas citogenéticas, tanto las convencionales como las moleculares del tipo de los arrays, se suelen utilizar cuando se sospecha una cromosomopatía concreta, ya sea numérica o estructural; pero también se indican como una aproximación inicial ante situaciones que pueden tener un origen genético, entre muchas otras posibilidades, como ya se ha citado en retrasos madurativos o malformaciones múltiples.

Una perspectiva complementaria a la anterior clasificación es la indicación de las técnicas genómicas comentadas antes, cuya resolución oscila desde el simple cariotipo hasta la secuenciación del genoma completo.

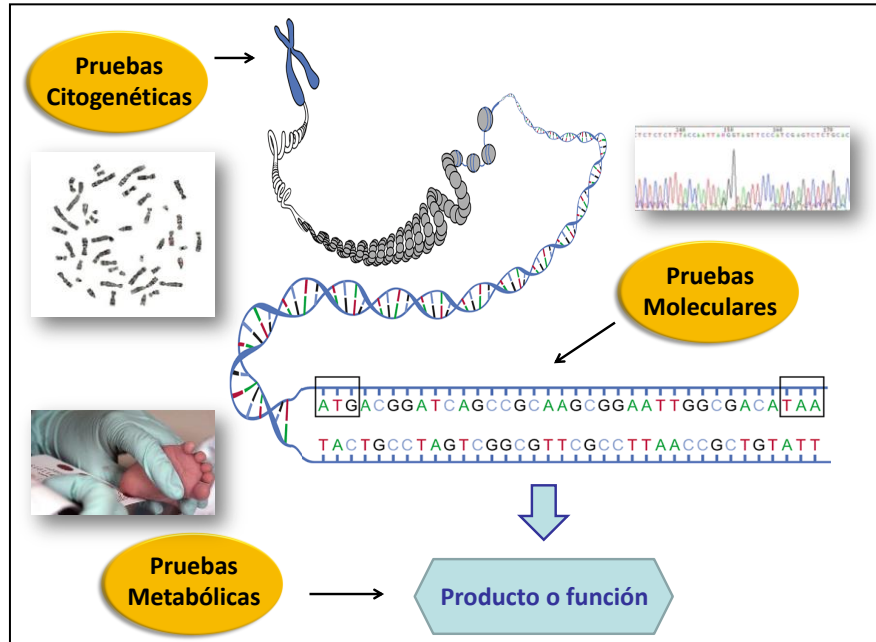


Figura 4 Clasificación de las pruebas genéticas según el material de estudio.

## 7. La historia médica familiar seguirá siendo imprescindible.

Con el desarrollo de las tecnologías genómicas, parecería que se podía obviar la recogida de la historia médica familiar por aportar una información innecesaria o redundante. Pero sucede justo lo contrario; dado el volumen masivo de información genética y genómica de la que se puede disponer en la actualidad, su adecuada interpretación requiere del conocimiento de la patología que se ha producido en el grupo familiar, como uno de los principales elementos discriminativos sobre la relevancia del cúmulo de datos de laboratorio y permitir su clasificación. Por todo ello, se sigue considerando a la historia médica familiar como la primera prueba genética a realizar y la más coste-efectiva [42-45].

En primer lugar, es un elemento muy útil para el diagnóstico de las llamadas enfermedades raras o minoritarias. Así, la presencia de otros miembros de la familia afectados por la misma patología, o con posible relación con ella, puede dar la clave de que se trata de un proceso genético o hereditario, frente a otras posibles causas [46]. Tras disponer de los resultados del laboratorio y el frecuente hallazgo de variantes de significado desconocido o hallazgos incidentales, resulta necesario analizar si existe una adecuada cosegregación de éstas con los fenotipos de los diferentes miembros de la familia [47]. Esto sólo es posible si se ha recogido cuidadosamente la historia familiar y se determina la presencia de la variante genética en otros familiares, cuyo estado clínico esté bien documentado. Finalmente, va a permitir el adecuado asesoramiento de los diferentes miembros de la familia, según el riesgo estimado en función del patrón hereditario para cada patología [48].

La manera óptima de recoger y, posteriormente, analizar la historia familiar es mediante la elaboración del árbol familiar, también llamado árbol genealógico o pedigrí. Éste es una representación gráfica de la estructura y composición de miembros de la familia, complementada, cuando se utiliza con fines sanitarios, con información sobre las características relevantes de la salud de los distintos familiares. Para su construcción se utilizan una serie de convenciones y reglas que lo hacen universalmente comprensible [49]. La simbología utilizada debe representar a los individuos,

su estado vital y de salud y el tipo de relación que les vincula dentro del grupo familiar. El desarrollo tecnológico y el uso cada vez más extendido de la historia clínica electrónica plantean cuál debe ser la herramienta para la elaboración de los árboles familiares [50]. De hecho, cualquier profesional que se inicie en esta tarea se pregunta si no existe un software que pueda facilitar la construcción de estos gráficos. Aunque hay varios programas informáticos para dibujar árboles, tanto de acceso libre como comerciales, muchos expertos del ámbito de la Genética coinciden en recomendar la construcción de los árboles, al menos para la primera versión, de forma manual sobre un papel en blanco o con líneas claras horizontales para ordenar mejor los símbolos y líneas.

## **8. Medicina Genómica y Medicina de Precisión.**

La Genética Médica y Clínica se han interesado hasta ahora fundamentalmente por las enfermedades monogénicas y las cromosopatías. Dentro de éstas se incluyen la mayoría de las enfermedades raras. En muchos casos, además del interés sanitario y social de estos trastornos, desde el punto de vista científico han servido como modelos simplificados para entender mejor ciertos mecanismos de la fisiopatología molecular.

Sin embargo, como ya se ha dicho, la mayoría de las enfermedades de alta prevalencia se incluyen entre las enfermedades multifactoriales o complejas. La etiología de estas últimas depende de la interacción entre los factores ambientales y un número relativamente elevado de variantes en distintos genes, cuya influencia individual es limitada, pero que, en conjunto, tienen una contribución causal decisiva. El conocimiento progresivo de estos determinantes genéticos para las enfermedades más frecuentes ha sido paralelo al desarrollo de las tecnologías genómicas. De esta manera, está siendo posible la identificación de perfiles individuales de predisposición a muchas enfermedades de cualquier origen. En algunos casos se han llegado a definir sistemas de puntuación o scores poligénicos que explican una proporción causal considerable por patologías de cualquier especialidad [51]. Por otra parte, la identificación de ciertas variantes genéticas, aunque no se relacionen con el origen de las enfermedades, pueden predecir la respuesta a las terapias, en cuanto a su mayor efectividad y seguridad. Así, se han originado la Farmacogenética y la Farmacogenómica, en relación al efecto de los medicamentos, y la Nutrigenética y Nutrigenómica, que analizan el impacto de la dieta y los nutrientes en los distintos individuos.

Todo ello constituye las bases de la llamada Medicina Genómica [52,53] que posibilitará el desarrollo de la Medicina Personalizada o de Precisión [54]. De esta manera, el paradigma actual de la Medicina Basada en la Evidencia, que asume que los pacientes responderán a los tratamientos de una forma análoga al promedio de los grupos evaluados en ensayos clínicos aleatorizados, se modificará por tratar de identificar determinadas características moleculares y, en función de éstas, poder estratificar a la población en subgrupos homogéneos con una respuesta más predecible y efectiva a las distintas terapias. Como es lógico, de esta forma se maximizará también su eficiencia al reducir costes por tratamientos inapropiados o con más efectos adversos. El reto es conseguir una implantación y desarrollo de la Medicina Genómica en el sistema público de salud en condiciones de equidad [55,56]. Esto no será posible sin la suficiente diseminación y accesibilidad de las tecnologías, pero es aún más importante que el conocimiento y la formación en Genética y Genómica se conviertan en materias transversales en la formación pregrado y posgrado para las distintas profesiones sanitarias [57].

## 10. Genética Médica e internet.

Una peculiaridad compartida por los trastornos de origen genético y las tecnologías genéticas y genómicas es su enorme diversidad y la ingente cantidad de información que sobre ellos se deben manejar. En el caso de las pruebas diagnósticas el volumen de datos generados y su interpretación requieren la incorporación de herramientas y profesionales de la bioinformática, como nueva e imprescindible disciplina. Por otra parte, los profesionales sanitarios, que tratan a pacientes con problemas hereditarios y deben aplicar en su práctica clínica toda esta información actualizada, necesitan utilizar recursos que ahora están disponibles mediante internet [58-60]. En la Tabla I se muestran algunos de los sitios web relacionados de acceso libre y mayor utilidad.

**Tabla I** Principales sitios web con información profesional de utilidad en Genética Médica.

Denominación	URL	Contenido
<b>OMIM</b> ( <i>Online Mendelian Inheritance in Man</i> )	<a href="https://www.omim.org/">https://www.omim.org/</a>	Catálogo codificado de los genes y fenotipos hereditarios conocidos. Muy actualizado, aunque de forma acumulativa y sin edición tras cada entrada.
<b>GeneReviews</b>	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/</a>	Enciclopedia electrónica que contiene la mayoría de los trastornos genéticos. Actualizada con una edición y estructura muy útiles para su aplicación clínica. Excelente buscador por nombre del fenotipo o del gen.
<b>Orphanet</b>	<a href="https://www.orpha.net/">https://www.orpha.net/</a>	Portal europeo de información sobre trastornos genéticos y enfermedades raras. Proporciona resúmenes de éstos en varios idiomas, incluido el castellano. Buscador muy útil con informaciones complementarias y asistente para el diagnóstico diferencial.
<b>Unique</b>	<a href="https://www.rarechromo.org/">https://www.rarechromo.org/</a>	Portal con información extensa para profesionales y familias sobre las principales cromosopatías numéricas y estructurales
<b>ClinVar</b>	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/</a>	Catálogo de Centro Nacional de Biotecnología de Estados Unidos sobre el significado patológico de las variantes moleculares en los distintos genes. Información muy rigurosa y contrastada.

**Conflictos de Intereses:** El autor no declara conflicto de intereses.

## Referencias Bibliográficas

1. Baars MJ, Henneman L, Ten Kate LP. Deficiency of knowledge of genetics and genetic tests among general practitioners, gynecologists, and pediatricians: a global problem. *Genet Med* 2005; 7(9):605-610.
2. Feinberg AP. The Key Role of Epigenetics in Human Disease Prevention and Mitigation. *N Engl J Med* 2018; 378(14):1323-1334.
3. Dor Y, Cedar H. Principles of DNA methylation and their implications for biology and medicine. *Lancet* 2018; 392(10149):777-786.
4. Hombach S, Kretz M. Non-coding RNAs: Classification, Biology and Functioning. *Adv Exp Med Biol* 2016; 937:3-17. doi: 10.1007/978-3-319-42059-2\_1.:3-17.
5. Kohler S, Carmody L, Vasilevsky N et al. Expansion of the Human Phenotype Ontology (HPO) knowledge base and resources. *Nucleic Acids Res* 2019; 47(D1):D1018-D1027.
6. Forsberg LA, Gisselsson D, Dumanski JP. Mosaicism in health and disease - clones picking up speed. *Nat Rev Genet* 2017; 18(2):128-142.
7. The International HapMap Project. *Nature* 2003; 426(6968):789-796.
8. Auton A, Brooks LD, Durbin RM et al. A global reference for human genetic variation. *Nature* 2015; 526(7571):68-74.
9. Wain LV, Armour JA, Tobin MD. Genomic copy number variation, human health, and disease. *Lancet* 2009; 374(9686):340-350.
10. Zarrei M, MacDonald JR, Merico D, Scherer SW. A copy number variation map of the human genome. *Nat Rev Genet* 2015; 16(3):172-183.
11. Lupski JR. Structural variation mutagenesis of the human genome: Impact on disease and evolution. *Environ Mol Mutagen* 2015; 56(5):419-436.
12. McKusick VA. History of Medical Genetics. In: Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz, R.E., Korf.B.R., editors. *Principles and Practice of Medical Genetics*. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2002: 3-32.
13. Harper PS. From Human to Medical Genetics. In: Harper PS, editor. *A short history of Medical Genetics*. New York: Oxford University Press, 2008: 271-312.
14. Harper PS. The Elements of Medical Genetics. In: Harper PS, editor. *A short history of Medical Genetics*. New York: Oxford University Press, 2008: 313-343.
15. Scope of practice: a statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 2015; 17(9):e3.
16. Korf BR, Irons M, Watson MS. Competencies for the physician medical geneticist in the 21st century. *Genet Med* 2011; 13(11):911-912.
17. Kamien B. What is a clinical geneticist? Insights and an audit from first year training. *Intern Med J* 2010; 40(7):537-541.
18. Kristoffersson U, Macek M. From Mendel to Medical Genetics. *Eur J Hum Genet* 2017; 25(s2):S53-S59.
19. Clinical utility of genetic and genomic services: a position statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med* 2015; 17(6):505-507.
20. Garcia Diaz JD, Mesa Latorre JM. [Usefulness of Clinical Genetics in medical practice]. *Med Clin (Barc)* 2012; 138(12):525-527.
21. Taylor MR, Edwards JG, Ku L. Lost in transition: challenges in the expanding field of adult genetics. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2006; 142C(4):294-303.
22. Wolyniak MJ, Bemis LT, Prunuske AJ. Improving medical students' knowledge of genetic disease: a review of current and emerging pedagogical practices. *Adv Med Educ Pract* 2015; 6:597-607. doi: 10.2147/AMEP.S73644. eCollection;2015.:597-607.
23. Finkler K, Skrzynia C, Evans JP. The new genetics and its consequences for family, kinship, medicine and medical genetics. *Soc Sci Med* 2003; 57(3):403-412.
24. Taylor MR. A survey of chairpersons of departments of medicine about the current and future roles of clinical genetics in internal medicine. *Genet Med* 2003; 5(4):328-331.
25. Riegert-Johnson DL, Korf BR, Alford RL et al. Outline of a medical genetics curriculum for internal medicine residency training programs. *Genet Med* 2004; 6(6):543-547.
26. Sheffield L. Clinical genetics as a subspecialty of internal medicine. *Intern Med J* 2010; 40(7):474-475.

27. Korf BR. The medical genetics residency milestones. *J Grad Med Educ* 2014; 6(1 Suppl 1):87-90.
28. Harper PS. Genetic Counselling: an Introduction. In: Harper PS, editor. *Practical Genetic Counselling*. London: Edward Arnold, 2010: 3-22.
29. Skirton H. More than an information service: are counselling skills needed by genetics professionals in the genomic era? *Eur J Hum Genet* 2018; 26(9):1239-1240.
30. Harper PS. The Genetic Counselling Clinic. In: Harper PS, editor. *Practical Genetic Counselling*. London: Edward Arnold, 2010: 150-164.
31. Abacan M, Alsubaie L, Barlow-Stewart K et al. The Global State of the Genetic Counseling Profession. *Eur J Hum Genet* 2019; 27(2):183-197.
32. Paneque M, Serra-Juhe C, Pestoff R et al. Complementarity between medical geneticists and genetic counsellors: its added value in genetic services in Europe. *Eur J Hum Genet* 2017; 25(8):918-923.
33. Manrai AK, Funke BH, Rehm HL et al. Genetic Misdiagnoses and the Potential for Health Disparities. *N Engl J Med* 2016; 375(7):655-665.
34. Adams DR, Eng CM. Next-Generation Sequencing to Diagnose Suspected Genetic Disorders. *N Engl J Med* 2018; 379(14):1353-1362.
35. Payne K, Gavan SP, Wright SJ, Thompson AJ. Cost-effectiveness analyses of genetic and genomic diagnostic tests. *Nat Rev Genet* 2018; 19(4):235-246.
36. Biesecker LG, Green RC. Diagnostic clinical genome and exome sequencing. *N Engl J Med* 2014; 370(25):2418-2425.
37. Posey JE, Harel T, Liu P et al. Resolution of Disease Phenotypes Resulting from Multilocus Genomic Variation. *N Engl J Med* 2017; 376(1):21-31.
38. Strande NT, Brnich SE, Roman TS, Berg JS. Navigating the nuances of clinical sequence variant interpretation in Mendelian disease. *Genet Med* 2018; 20(9):918-926.
39. Newson AJ, Leonard SJ, Hall A, Gaff CL. Known unknowns: building an ethics of uncertainty into genomic medicine. *BMC Med Genomics* 2016; 9(1):57-0219.
40. Shkedi-Rafid S, Dheensa S, Crawford G, Fenwick A, Lucassen A. Defining and managing incidental findings in genetic and genomic practice. *J Med Genet* 2014; 51(11):715-723.
41. Claustres M, Kozich V, Dequeker E et al. Recommendations for reporting results of diagnostic genetic testing (biochemical, cytogenetic and molecular genetic). *Eur J Hum Genet* 2014; 22(2):160-170.
42. Guttmacher AE, Collins FS, Carmona RH. The family history--more important than ever. *N Engl J Med* 2004; 351(22):2333-2336.
43. Burke W. Taking family history seriously. *Ann Intern Med* 2005; 143(5):388-389.
44. Clarke AJ. Musings on genome medicine: the value of family history. *Genome Med* 2009; 1(8):75.
45. Pyeritz RE. The family history: the first genetic test, and still useful after all those years? *Genet Med* 2012; 14(1):3-9.
46. McGrath BB, Edwards KL. When family means more (or less) than genetics: the intersection of culture, family and genomics. *J Transcult Nurs* 2009; 20(3):270-277.
47. Costain G, Bassett AS. Incomplete knowledge of the clinical context as a barrier to interpreting incidental genetic research findings. *Am J Bioeth* 2013; 13(2):58-60.
48. Offit K, Groeger E, Turner S, Wadsworth EA, Weiser MA. The "duty to warn" a patient's family members about hereditary disease risks. *JAMA* 2004; 292(12):1469-1473.
9. Bennett RL, French KS, Resta RG, Doyle DL. Standardized human pedigree nomenclature: update and assessment of the recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns* 2008; 17(5):424-433.
50. Hickey KT, Katapodi MC, Coleman B, Reuter-Rice K, Starkweather AR. Improving Utilization of the Family History in the Electronic Health Record. *J Nurs Scholarsh* 2017; 49(1):80-86.
51. Becker F, van El CG, Ibarreta D et al. Genetic testing and common disorders in a public health framework: how to assess relevance and possibilities. Background Document to the ESHG recommendations on genetic testing and common disorders. *Eur J Hum Genet* 2011; 19 Suppl 1:S6-44. doi: 10.1038/ejhg.2010.249.S6-44.
52. Guttmacher AE, Jenkins J, Uhlmann WR. Genomic medicine: who will practice it? A call to open arms. *Am J Med Genet* 2001; 106(3):216-222.
53. Feero WG, Guttmacher AE, Collins FS. Genomic medicine--an updated primer. *N Engl J Med* 2010; 362(21):2001-2011.

54. Haendel MA, Chute CG, Robinson PN. Classification, Ontology, and Precision Medicine. *N Engl J Med* 2018; 379(15):1452-1462.
55. Chowkwanyun M, Bayer R, Galea S. "Precision" Public Health - Between Novelty and Hype. *N Engl J Med* 2018; 379(15):1398-1400.
56. Roberts J, Middleton A. Genetics in the 21st Century: Implications for patients, consumers and citizens. *F1000Res* 2017; 6:2020. doi: 10.12688/f1000research.12850.2. eCollection;2017.:2020.
57. Korf BR, Berry AB, Limson M et al. Framework for development of physician competencies in genomic medicine: report of the Competencies Working Group of the Inter-Society Coordinating Committee for Physician Education in Genomics. *Genet Med* 2014; 16(11):804-809.
58. Phillips TJ, Belknap JK, Hitzemann RJ, Buck KJ, Cunningham CL, Crabbe JC. Internet resources for genomic, bioinformatics, and medical genetics information. *Curr Protoc Neurosci* 2003; Appendix 5:Appendix 5A. doi: 10.1002/0471142301.nsa05as22.:Appendix.
59. Uhlmann WR, Guttmacher AE. Key Internet genetics resources for the clinician. *JAMA* 2008; 299(11):1356-1358.
60. Waggoner DJ. Internet resources in medical genetics. *Curr Protoc Hum Genet* 2014; 80:Unit 9.12.. doi: 10.1002/0471142905.hg0912s80.:Unit.



© 2019 por los autores; Esta obra está sujeta a la licencia de Reconocimiento 4.0 Internacional de Creative Commons. Para ver una copia de esta licencia, visite <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>.