

## **Avaliação do desempenho de uma core-facility de sequenciação genómica especializada em saúde pública**

### *Performance evaluation of a genomic sequencing core-facility specialized in public health*

*Luís Vieira<sup>1,2</sup>, Catarina Silva<sup>1,2</sup>, Sílvia Duarte<sup>1</sup>, Joana Mendonça<sup>1</sup>, Dina Carpinteiro<sup>1,2</sup>, Daniel A. Sampaio<sup>1</sup>, José Ferrão<sup>1</sup>, Daniela Santos<sup>1</sup>, Miguel Machado<sup>1</sup>, Joana Isidro<sup>3</sup>, Paula Barreiro<sup>1</sup>, Glória Isidro<sup>1</sup>*

*luis.vieira@insa.min-saude.pt*

*(1) Unidade de Tecnologia e Inovação. Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Lisboa, Portugal*

*(2) Centro de Toxicogenómica e Saúde Humana. NOVA Medical School|Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal*

*(3) Unidade de Bioinformática. Departamento de Doenças Infecciosas, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Lisboa, Portugal*

### **\_Resumo**

A Unidade de Tecnologia e Inovação (UTI) do Departamento de Genética Humana foi criada em 2009 pelo despacho normativo n.º 15/2009. Apesar de estar integrada num departamento técnico científico, esta unidade constituiu-se desde logo como *core-facility* de sequenciação genómica do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA). Este papel envolve uma gestão contínua de prioridades dos serviços a prestar aos utilizadores, no âmbito da resposta a diferentes problemas de saúde pública, aliada a uma preocupação permanente com a qualidade dos resultados e os tempos de resposta. Neste trabalho, apresentamos os resultados da avaliação do desempenho da UTI, desde a introdução da tecnologia de *Next-Generation Sequencing* (NGS) em 2013, em termos de: (i) métricas de produção da Unidade, (ii) impacto dos resultados publicados no âmbito de colaborações científicas com os grupos de investigação do INSA ou de entidades externas e de (iii) avaliação dos serviços através de um inquérito dirigido aos utilizadores. Até final de 2021, o número de ensaios de NGS e de citações dos trabalhos publicados cresceram, por ano, 39% e 61%, respectivamente. Os utilizadores avaliaram de forma muito positiva os serviços prestados pela UTI em 2021. Globalmente, estes resultados demonstram que o modelo de trabalho de "core-facility" exercido pela UTI é uma mais-valia na resposta aos problemas da saúde pública em Portugal.

### **\_Abstract**

*The Technology and Innovation Unit (UTI) of the Department of Human Genetics was established in 2009 by the normative order no. 15/2009. Despite being integrated in a technical and scientific department, this unit was from the beginning constituted as the genomic sequencing core-facility of the National Institute of Health Doutor Ricardo Jorge (INSA). This role involves continuous management of service priorities to be provided to users, within the scope of responding to different public health problems, combined with a permanent concern with the quality of data and response time. In this work, we present the results of the UTI performance evaluation since the introduction of the Next-Generation Sequencing (NGS) technology in 2013, in terms of: (i) Unit production metrics, (ii) impact of the results published in the scope of scientific collaborations with INSA research groups or external entities, and (iii) evaluation of services through a survey aimed at users. By the end of 2021, the number of NGS assays and citations of*

*published works grew by 39% and 61% annually, respectively. Users evaluated very positively the services provided by the UTI in 2021. Overall, these results demonstrate that the "core-facility" work model exercised by the UTI is an asset in responding to public health problems in Portugal.*

### **\_Introdução**

Atualmente, a resposta aos problemas de saúde requer a existência de tecnologias sofisticadas, capazes de fornecer dados de relevância clínica ou epidemiológica, que se traduzam em melhores diagnósticos individuais ou na tomada rápida de decisões em matéria de saúde pública. É o caso das tecnologias de sequenciação de nova geração (*Next-Generation Sequencing*, NGS) que hoje permitem, num mesmo período de tempo, sequenciar mais cerca de mil milhões de bases de DNA do que há 35 anos atrás, e cujo impacto no conhecimento científico é similar ao da invenção do microscópio (1). No entanto, este tipo de tecnologias está geralmente associado a custos de aquisição e operação elevados e requer a formação de recursos humanos altamente especializados, o que torna a sua implementação exigente e dispendiosa.

Nas grandes instituições académicas ou científicas, as plataformas de sequenciação estão sediadas em laboratórios centralizados designados por *core-facilities*. A centralização permite a utilizadores internos ou externos, oriundos de áreas científicas distintas (por ex., genética humana ou microbiologia), aceder a tecnologias de ponta, materiais relevantes e apoio técnico especializado, incluindo análise



de dados, o que não é sustentável em cada laboratório individual. As *core-facilities* devem ter a capacidade de adaptar os seus colaboradores e equipamentos de forma a oferecer um conjunto vasto de aplicações e garantir a manutenção, calibração, operacionalidade e atualização regular dos equipamentos, a reutilização de protocolos entre utilizadores, a formação e treino de estudantes, técnicos e investigadores, e trabalhar com procedimentos estandardizados e validados de acordo com sistemas de gestão da qualidade, respeitando orçamentos e prazos de resposta (2).

A Unidade de Tecnologia e Inovação (UTI) do Departamento de Genética Humana foi criada em janeiro de 2009 pelo despacho normativo n.º 15/2009 (3), constituindo-se desde então como *core-facility* de sequenciação genómica do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA). De acordo com o artigo 24º do Regulamento Interno do INSA (4), à UTI compete, especificamente, "o desenvolvimento e a execução de ensaios moleculares no âmbito da investigação e da prestação de serviços (...) empregando tecnologia de ponta" e "desenvolver e avaliar as condições de aplicação de novas tecnologias (...)". Dada a sua matriz primordial de *core-facility*, a UTI adotou ao longo dos últimos 13 anos uma estratégia que visou a atualização tecnológica e metodológica, a diversificação do portefólio de serviços, a adesão ao sistema de gestão da qualidade do INSA e, mais recentemente, a implementação de *pipelines* e métodos de bioinformática para análise de dados de sequenciação em genética humana. A UTI exerce um modelo de operação híbrido, ou seja, em que a parte principal da sua atividade corresponde a serviços inclusos de sequenciação "de Sanger", NGS, análise de fragmentos e biologia computacional/bioinformática, executados sob a exclusiva responsabilidade dos colaboradores da Unidade, e outra parte em que os utilizadores internos do INSA podem operar autonomamente alguns dos equipamentos da Unidade. Atualmente, a Unidade está equipada com tecnologias de sequenciação capilar (*Applied Biosystems*) e de NGS de 2ª (*Illumina*) e 3ª (*Oxford Nanopore Technologies*) gerações, e servidores de alto desempenho para tarefas de computação. Na **tabela 1** estão sumarizados os principais serviços que são realizados atualmente na UTI.

**Tabela 1:** ↓ Principais serviços executados na Unidade de Tecnologia e Inovação do Departamento de Genética Humana, INSA.

Serviço
Genotipagem
Análise de fragmentos
Sequenciação de 1ª geração
Sequenciação "de Sanger"
Sequenciação de 2ª geração
Diagnóstico pré-natal não invasivo
Sequenciação de exoma clínico e análise de variantes
Sequenciação de exoma completo e análise de variantes
Sequenciação de painéis de genes (específicos de doença)
Sequenciação de pequenos genomas (bactérias e vírus)
Sequenciação de pequenos RNAs e análise de expressão diferencial
Sequenciação de transcriptoma
Sequenciação metagenómica 16S rRNA e análise taxonómica
Sequenciação de 3ª geração*
Sequenciação de genoma humano
Sequenciação de metiloma humano e análise de metilação (5'-mC)
Sequenciação de pequenos genomas (bactérias)

\* disponível apenas no âmbito de projetos de investigação.

A UTI trabalha lado a lado com investigadores e técnicos de diferentes áreas temáticas, na busca de novas descobertas científicas, no esclarecimento de surtos epidémicos e na obtenção de diagnósticos mais rápidos e completos. Este papel exige um elevado sentido de responsabilidade e uma gestão de prioridades eficaz, por forma a que todas as solicitações sejam respondidas em tempo útil, sem negligenciar os requisitos de qualidade. Neste contexto, o desempenho desta Unidade deve ser medido de forma periódica, com base em diferentes métricas preconizadas para a avaliação da eficiência e eficácia de *core-facilities* (5,6). No caso da UTI, pretendeu-se avaliar o desempenho da Unidade tendo por base os serviços de sequenciação "de Sanger", análise de fragmentos e NGS, realizados desde a introdução desta última tecnologia em 2013, de acordo com os 3 planos seguintes: (i) métricas dos serviços inclusos da UTI,



incluindo número de amostras processadas, quantidade de sequência gerada e tempo de resposta, ao longo dos anos, (ii) número e impacto das publicações científicas em que a UTI foi solicitada a colaborar com investigadores internos e externos, enquanto *core-facility* especializada em sequenciação de DNA e análise de fragmentos, e (iii) opinião dos utilizadores internos sobre os serviços prestados pela UTI em 2021, obtida através de um inquérito de resposta anónima. Neste trabalho, apresentamos os resultados desta avaliação.

## \_Métodos

As métricas dos serviços da UTI foram obtidas entre 2013 e 2021 por diferentes métodos. Até junho de 2017, o número de amostras recebidas foi obtido a partir dos registos efetuados manualmente ou de forma semi-automatizada (*script* em linguagem VBA), no *Microsoft Excel*. A partir de julho de 2017, foi implementado um sistema de gestão de *tickets online* (*ServiceDesk* UTI) com base na plataforma OTRS (Rexpondo), para submissão dos pedidos de serviços à UTI, gestão interna dos pedidos e entrega de resultados. Após receção de cada pedido de serviço foi atribuído um nível de prioridade, em função do tipo de atividade e/ou urgência, respetivamente:

- Prioridade 1: Atividade de diagnóstico ou saúde pública, com carácter de urgência
- Prioridade 2: Atividade de diagnóstico ou saúde pública, sem carácter de urgência
- Prioridade 3: Atividade de investigação e desenvolvimento, avaliação externa da qualidade ou vigilância epidemiológica.

Os dados de produção e de tempo de resposta foram extraídos da base de dados do *ServiceDesk* UTI, no final de cada ano, através de um *script* em linguagem *Python* desenhado internamente.

Neste trabalho, apresentam-se somente os tempos de resposta para a sequenciação "de Sanger", por se tratar do serviço mais requisitado desde a criação da UTI e pelo facto

de as amostras serem usualmente processadas em conjuntos de número fixo (96 ou múltiplos de 96 amostras), de acordo com um único método. As médias dos tempos de resposta foram calculadas separadamente para os anos de 2018, 2019, 2020 e 2021, numa base de 24 horas/dia e 7 dias/semana, em função da prioridade atribuída a cada pedido de serviço.

O total de sequência de DNA obtido em cada corrida de sequenciação realizada nos equipamentos de NGS foi obtido diretamente a partir dos dados fornecidos pela aplicação *Sequencing Analysis Viewer* (*Illumina*) ou, indiretamente, através do pacote de bibliotecas *InterOp* (*Illumina*) através do relatório MultiQC (7).

A colaboração em atividades de investigação foi avaliada tendo por base os artigos publicados com revisão por pares, entre 2015 e 2021 inclusive, cujo trabalho de sequenciação e/ou análise de fragmentos tenha sido integralmente realizado na UTI e em que, pelo menos, um membro da equipa da UTI fosse coautor. O número de citações e a classificação das áreas de investigação dos artigos publicados, foram obtidos a partir da informação disponibilizada pela *Web of Science* (Clarivate).

A opinião dos utilizadores dos serviços da UTI foi obtida através de um inquérito elaborado com a aplicação *Google Forms*. O inquérito foi constituído por um total de 10 perguntas com resposta de escolha múltipla obrigatória e 1 pergunta com resposta livre (opcional), que procuraram obter o perfil dos utilizadores dos serviços da UTI (4 perguntas) e a avaliação dos mesmos sobre os serviços prestados (7 perguntas). O inquérito foi enviado aos 100 requisitantes internos que solicitaram 1 ou mais serviços à UTI entre 5 de janeiro e 30 de dezembro de 2021 inclusive. O número total de serviços prestados neste período foi de 1708, correspondente a um total acumulado de 49452 amostras. As respostas foram coletadas de forma anónima, automatizada e agregada pela aplicação *Google Forms*, entre os dias 5 e 14 de janeiro de 2022 inclusive.



## \_Resultados

### *Amostras processadas*

Entre 2013 e 2021, a UTI foi responsável por produzir resultados de sequenciação e genotipagem para um total de 334471 amostras provenientes de utilizadores internos e externos, das quais apenas 0,8% (2781 amostras) corresponderam a serviços externos faturáveis. O número de amostras anual apresentou um comportamento relativamente estável até 2017, variando entre um mínimo de 35227 e um máximo de 39659 amostras, e evidenciou uma ligeira tendência decrescente entre 2018 e 2020, em resultado de uma redução acentuada nas amostras de sequenciação "de Sanger" ([gráfico 1a](#)). No entanto, em 2021, o número de amostras processadas atingiu o valor mais alto de sempre (49452 amostras), o que se deveu maioritariamente à sequenciação por NGS de 18766 amostras de genoma do novo coronavírus SARS-CoV-2, mas também a um aumento das amostras de sequenciação "de Sanger" (9,8%) e de análise de fragmentos (13,7%), relativamente a 2020.

A partir de 2013, em consequência da introdução do primeiro equipamento de NGS na UTI (*MiSeq*, *Illumina*), observou-se uma transição gradual da sequenciação "de Sanger" para a NGS, evidenciada na variação oposta do número de amostras processadas em cada tecnologia ao longo dos anos, e que foi transversal a diferentes áreas de trabalho do INSA. No entanto, em 2021, a sequenciação "de Sanger" ainda representava cerca de 42% do total das amostras processadas pela UTI. A tecnologia de electroforese capilar, utilizada na sequenciação "de Sanger", serve também de base à metodologia de análise de fragmentos, que está muito associada a *kits* comerciais ou ensaios padronizados internamente, incluídos no âmbito do diagnóstico genético (por exemplo, pesquisa de aneuploidias em diagnóstico pré-natal) ou da vigilância epidemiológica (por exemplo, ribotipagem de *Clostridium difficile*). Nos últimos 3 anos, o número de amostras processadas para análise de fragmentos apresentou uma tendência crescente, tendo inclusive atingido o valor máximo anual (7200 amostras) em 2021.

### *Quantidade de sequência produzida por tecnologias de NGS*

Após a aquisição do equipamento *MiSeq*, a UTI reforçou a capacidade instalada em 2018 com o equipamento *NextSeq 550 (Illumina)*, que permite gerar cerca de 8x mais sequência que o *MiSeq*. Entre 2013 e 2021, estes 2 equipamentos foram responsáveis pela quase totalidade dos serviços de NGS realizados pela UTI. Conforme representado no [gráfico 1b](#), o número de ensaios de NGS e/ou a quantidade de sequência produzida têm vindo a aumentar de forma continuada desde 2013, demonstrando o sucesso da UTI na implementação da transição tecnológica da sequenciação "de Sanger" para a NGS. Até final de 2021, foram gerados mais de 8,5 terabases de sequência de DNA, através de 646 ensaios realizados nas 2 plataformas de NGS, o que equivale ao somatório da sequência haplóide de ~2800 genomas humanos. A partir de 2018, efetuou-se a transferência progressiva dos ensaios realizados no equipamento *MiSeq* para o *NextSeq 550*, os quais representaram a maioria (55,9%) dos ensaios de NGS realizados em 2021.

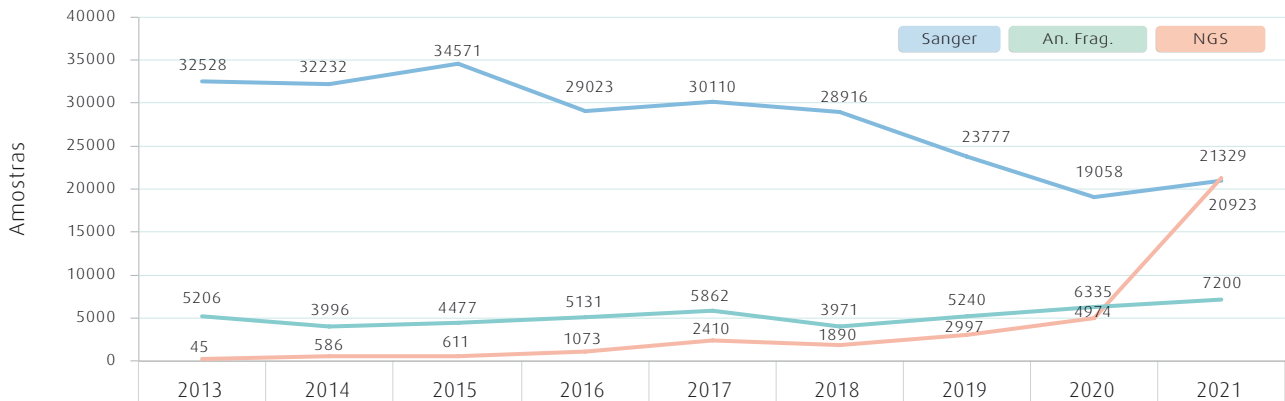
### *Tempos de resposta*

O tempo de resposta na sequenciação "de Sanger" tem vindo a decrescer desde 2018 de forma consistente, variando entre um mínimo de 1,4 dias e um máximo de 3,6 dias no último ano, de acordo com a respetiva prioridade ([gráfico 1c](#)). Este decréscimo acompanhou a redução anual do número de amostras entre 2018 e 2020. No entanto, em 2021, os tempos de resposta melhoraram face a 2020, apesar do aumento do número de amostras. Este efeito reflete, em parte, a adoção ao regime de teletrabalho no INSA durante a pandemia da COVID-19, uma vez que os resultados da eletroforese capilar puderam ser analisados remotamente, devido à disponibilização de ligações VPN aos equipamentos.

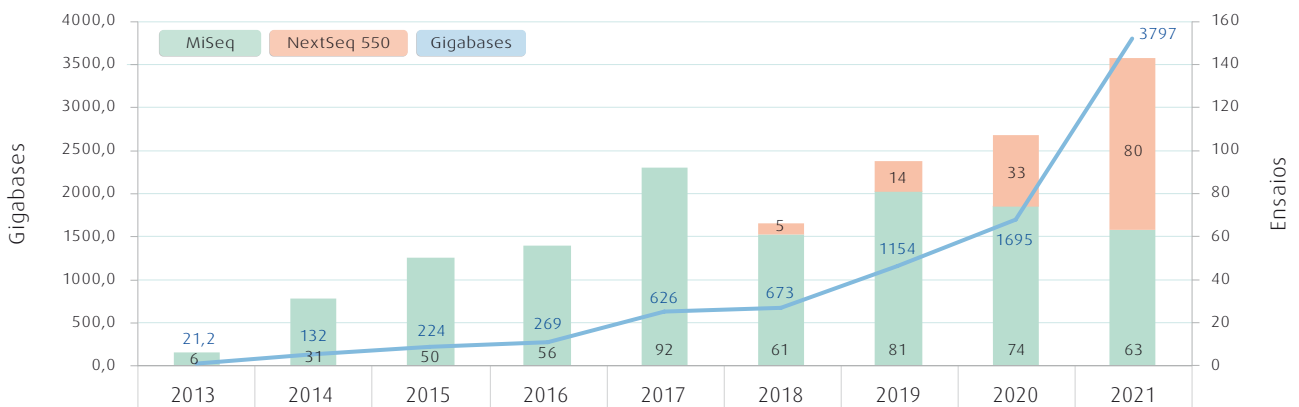


**Gráfico 1:** ↓ Métricas dos serviços incluídos da Unidade de Tecnologia e Inovação (UTI) do Departamento de Genética Humana, INSA.

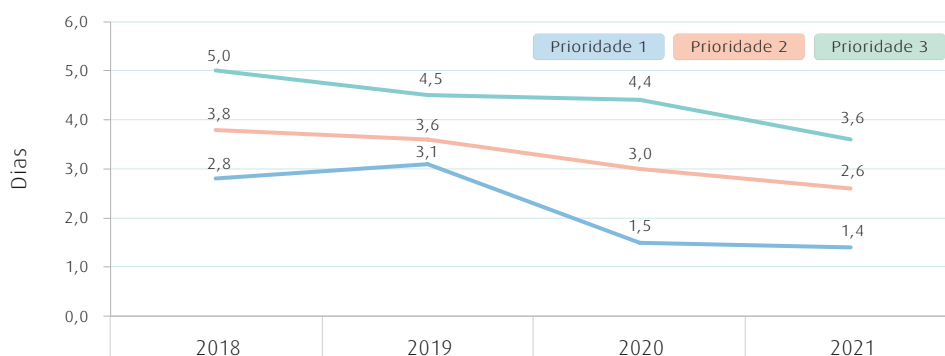
a) Evolução do número de amostras processadas pela UTI para sequenciação "de Sanger", NGS e análise de fragmentos, entre 2013 e 2021.



b) Evolução do número de corridas de NGS nos equipamentos MiSeq e NextSeq 550, e do número correspondente de gigabases produzido, entre 2013 e 2021.



c) Evolução do tempo de resposta em sequenciação "de Sanger", de acordo com o nível de prioridade do serviço requisitado, entre 2018 e 2021.





artigos breves\_ n. 10

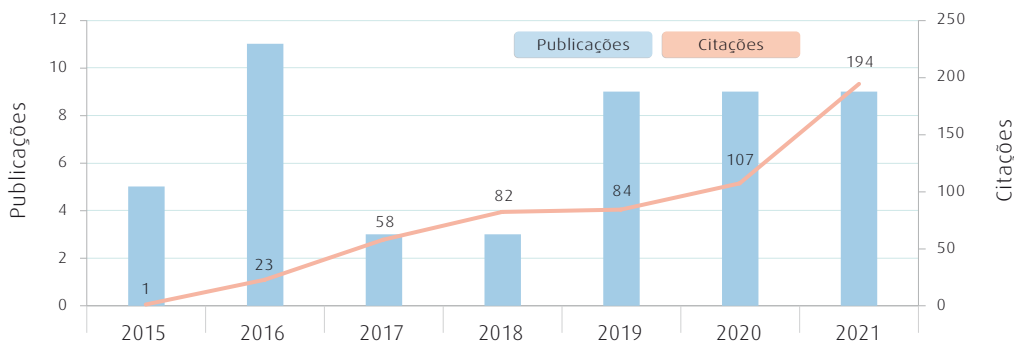
**Colaboração científica e áreas de investigação**

Entre os anos de 2015 e 2021, inclusive, foram publicados 49 artigos em revistas com revisão por pares (média de 7 artigos/ano), em que a equipa da UTI colaborou ativamente utilizando os seus recursos tecnológicos e materiais. A larga maioria dos artigos (93,8%) teve como base exclusiva, ou maioritária, dados obtidos com as várias plataformas de NGS, enquanto que os restantes (6,2%) incluíram dados obtidos unicamente com a tecnologia de eletroforese capilar. Entre 2015 e 2021, o número de citações dos artigos publicados foi de 549 (média de 11,2 citações por artigo),

tendo aumentado de ano para ano, de forma consistente (gráfico 2).

No conjunto dos artigos publicados, verificou-se uma elevada transversalidade das áreas de investigação em que foi possível aplicar resultados de sequenciação. No entanto, de um total de 19 áreas identificadas, sobressaíram claramente a microbiologia e as doenças infecciosas, que corresponderam, no seu conjunto, a 49% (24 artigos) e a 26,5% (13 artigos) do total de artigos em que a UTI colaborou nos últimos 7 anos (figura 1).

**Gráfico 2:** Métricas das colaborações científicas da Unidade de Tecnologia e Inovação (UTI) do Departamento de Genética Humana, INSA.



Evolução do número de publicações com revisão por pares em que a UTI colaborou ativamente, entre 2015 e 2021, e do respetivo número de citações, de acordo com os dados disponíveis na Web of Science.

**Figura 1:** Representação gráfica das áreas de investigação em que a equipa da Unidade de Tecnologia e Inovação do Departamento de Genética Humana/INSA colaborou, através da participação em publicações por pares, entre 2015 e 2021.





### *Inquérito aos utilizadores*

A taxa de resposta ao inquérito foi de 26% e os resultados obtidos para cada questão de escolha múltipla estão representados no [gráfico 3](#). Em 2021, o espectro de utilizadores dos serviços da UTI cobria diferentes áreas temáticas do INSA, incluindo a genética humana (46,2%), as doenças infecciosas (30,8%), as doenças não transmissíveis (19,2%) e a saúde ambiental (3,8%). Do total de utilizadores que responderam ao inquérito, a maioria está adstrita às atividades de prestação de serviços (53,8%) e/ou investigação e desenvolvimento (53,8%), sendo que 30,8% acumula duas ou mais atividades distintas. A larga maioria dos utilizadores desempenha funções técnicas em diferentes carreiras do Estado (73,1%), sendo que uma parte significativa destes técnicos (21,1%) também está a realizar o doutoramento. A qualificação académica mais frequente dos utilizadores é o mestrado (46,2%), seguida de doutoramento (34,6%) e de licenciatura (19,2%).

Em 2021, a larga maioria dos utilizadores (84,6%) recorreu à sequenciação "de Sanger" na sua atividade regular, enquanto que menos de metade solicitou também, ou unicamente, serviços de NGS (42,3%) ou análise de fragmentos (38,5%). Globalmente, mais de metade dos utilizadores (57,7%) recorreram a 2 ou mais serviços da UTI. A quase totalidade dos inquiridos (84,6%) considerou que a UTI, no final de 2021, se encontrava totalmente atualizada a nível tecnológico. A totalidade dos utilizadores indicou também que a qualidade dos resultados produzidos pela UTI foi "excelente" (61,5%) ou "boa" (38,5%), enquanto que a interação com a equipa da UTI foi classificada por 53,8% como "excelente" e por 38,5% como "boa". O tempo de resposta da UTI foi avaliado de forma menos consensual pelos inquiridos, tendo sido classificado como "excelente" (23,5%), "bom" (61,5%), "aceitável" (11,5%) ou "insatisfatório" (3,8%). Finalmente, a maioria dos utilizadores (69,2%) considerou que os resultados produzidos pela UTI tiveram um impacto elevado nos seus respetivos trabalhos.

### **\_Conclusões**

A introdução da tecnologia de sequenciação de nova geração (NGS) no INSA, em 2013, foi um marco crucial e indispensável no crescimento e desenvolvimento das atividades de investigação e prestação de serviços. Os resultados da avaliação da atividade da Unidade de Tecnologia e Inovação (UTI) do seu Departamento de Genética Humana nos últimos nove anos, que se descrevem neste trabalho, confirmam o sucesso da adaptação a uma tecnologia disruptiva e a novos métodos de trabalho. Durante este período, a UTI colaborou na investigação em saúde pública em diferentes áreas científicas e aumentou mais de 500x o total de sequência de DNA produzida anualmente. Este trabalho abriu lugar a descobertas científicas [\(8\)](#) e a novos diagnósticos [\(9\)](#), e alavancou os recursos indispensáveis, entre outros, à monitorização da diversidade genética de SARS-CoV-2 no contexto da pandemia da COVID-19 em Portugal [\(10\)](#).

A forte aposta na tecnologia de NGS não descurou o apoio e dedicação da UTI aos restantes serviços, de que são exemplo a resposta ao aumento de amostras processadas para análise de fragmentos e a redução no tempo de resposta para sequenciação "de Sanger", que ocorreram de forma gradual e consistente, nos últimos três anos. No entanto, uma parte dos utilizadores inquiridos sobre os serviços da UTI defende que o tempo de resposta dos serviços é um aspecto ainda a melhorar. Por outro lado, a maioria considera que os resultados obtidos pela UTI são de elevada qualidade e têm um impacto relevante nos diversos trabalhos do INSA.

Apesar de ser consensual entre os inquiridos que a Unidade está atualizada tecnologicamente, a UTI está já a preparar-se para uma nova transição tecnológica, através da sequenciação do genoma e epigenoma humano baseada em nanoporos [\(11\)](#) e da sua aplicação ao estudo de doenças raras.

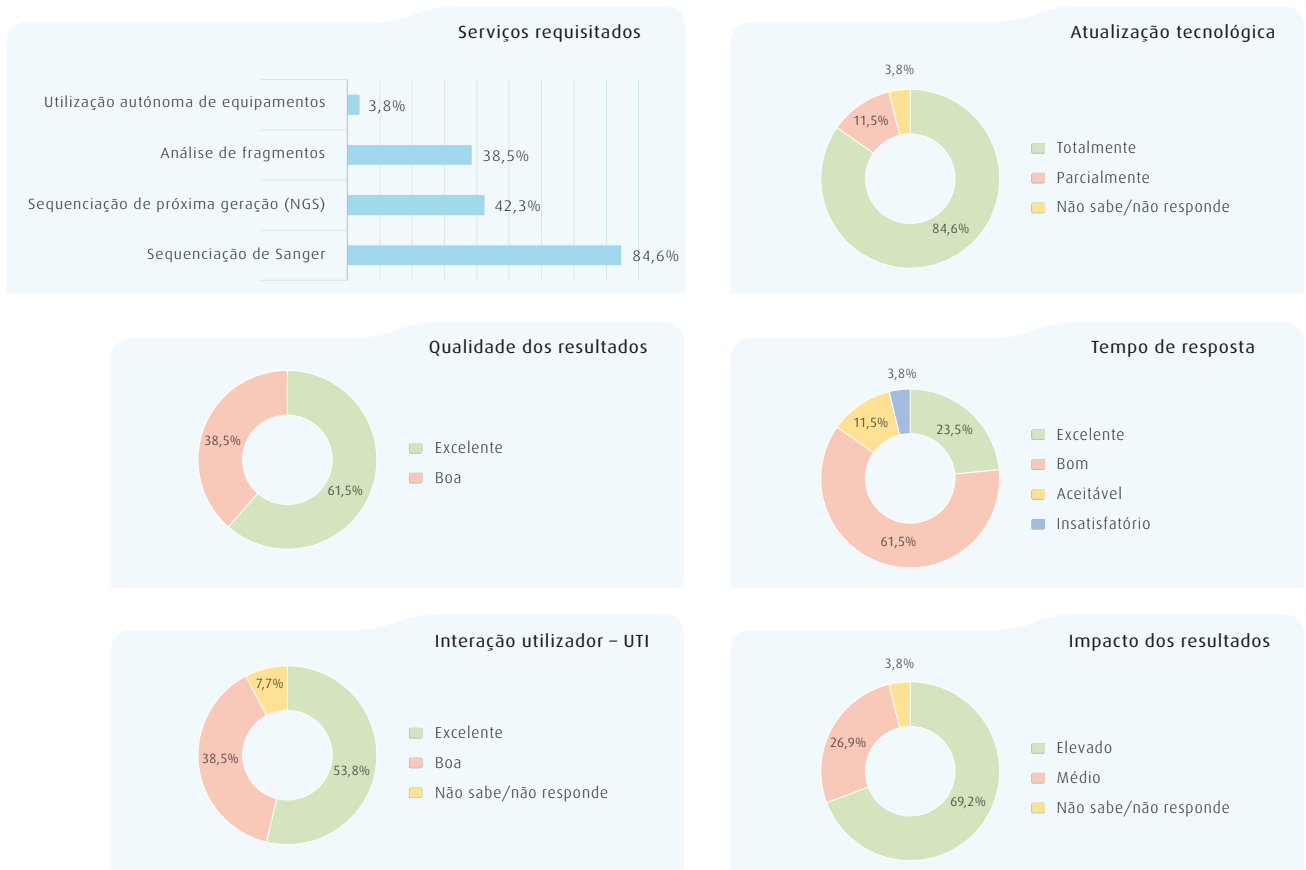


Gráfico 3: Inquérito aos utilizadores dos serviços da Unidade de Tecnologia e Inovação (UTI) do Departamento de Genética Humana/INSA durante 2021.

a) Resultados relativos ao perfil dos utilizadores (4 perguntas).



b) Resultados relativos à avaliação dos serviços (6 perguntas).





### Agradecimentos:

Os autores agradecem à Sónia Pedro, Ana Cardoso e Catarina Ventura pelo trabalho laboratorial desenvolvido na UTI durante os anos de 2009 a 2012, ao João Galhardo e Pedro Mansinho pela implementação do ServiceDesk UTI, ao José Luís Monteiro pela disponibilização regular e atempada dos dados de produção do ServiceDesk UTI, e aos grupos de investigação do INSA e de entidades externas com os quais a UTI teve a oportunidade de colaborar desde 2013.

### Financiamento:

Este trabalho foi desenvolvido no âmbito do projeto GenomePT (POCI-01-0145-FEDER-022184), cofinanciado pelo Programa Operacional Competitividade e Internacionalização (Compete2020), Programa Operacional Regional de Lisboa (Lisboa 2020) e Programa Operacional Regional do Algarve (CRESC Algarve2020), através do Portugal 2020 e do Fundo Europeu de Desenvolvimento Regional (FEDER), e pela Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT). Este trabalho foi também suportado por Fundos FEDER através do Programa Operacional Fatores de Competitividade – COMPETE e por Fundos Nacionais através da Fundação para a Ciência e a Tecnologia no âmbito do projeto UID/BIM/00009/2019 (Centro de Toxicogenómica e Saúde Humana – ToxOmics).

### Referências bibliográficas:

- (1) Shendure J, Balasubramanian S, Church GM, et al. DNA sequencing at 40: past, present and future. *Nature*. 2017 Oct 19;550(7676):345-53. <https://doi.org/10.1038/nature24286>. Erratum in: *Nature*. 2019 Apr;568(7752):E11.
- (2) Meder D, Morales M, Pepperkok R, et al. Institutional core facilities: prerequisite for breakthroughs in the life sciences: Core facilities play an increasingly important role in biomedical research by providing scientists access to sophisticated technology and expertise. *EMBO Rep*. 2016 Aug;17(8):1088-93. <https://doi.org/10.15252/embr.201642857>
- (3) Despacho normativo n.º 15/2009, de 7 de abril. DR 2ª Série 17-05-2013, n.º 68:2958-60. Procede à transferência de competências do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, I.P., exercidas pelo Centro de Genética Médica Doutor Jacinto Magalhães daquele instituto, para o Centro Hospitalar do Porto, E.P.E. <https://data.dre.pt/eli/dec-lei/68/2013/05/17/p/dre/pt/html>
- (4) Regulamento n.º 329/2013, 2 de agosto. DR 2ª Série 28-08-2013, n.º 165:26855-64. Regulamento interno do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, I. P. <https://dre.pt/dre/detalhe/regulamento/329-2013-2797415>
- (5) Lanati A, Marzano M, Manzari C, et al. Management at the service of research: ReOmicS, a quality management system for omics sciences. *Palgrave Commun*. 2019;5:75. <https://doi.org/10.1057/s41599-019-0283-0>.
- (6) Gregory CW. Building a Quality Management System in a Core Facility: A Genomics Core Case Study. *J Biomol Tech*. 2020 Jul;31(2):57-65. <https://doi.org/10.7171/jbt.20-3102-004>
- (7) Ewels P, Magnusson M, Lundin S, et al. MultiQC: summarize analysis results for multiple tools and samples in a single report. *Bioinformatics*. 2016 Oct 1;32(19):3047-8. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btw354>
- (8) Pinto M, Borges V, Antelo M, et al. Genome-scale analysis of the non-cultivable *Treponema pallidum* reveals extensive within-patient genetic variation. *Nat Microbiol*. 2016 Oct 17;2:16190. <https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2016.190>
- (9) Nogueira C, Silva L, Pereira C, et al. Targeted next generation sequencing identifies novel pathogenic variants and provides molecular diagnoses in a cohort of pediatric and adult patients with unexplained mitochondrial dysfunction. *Mitochondrion*. 2019 Jul;47:309-317. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2019.02.006>
- (10) Borges V, Isidro J, Cortes-Martins H, et al.; Portuguese network for SARS-CoV-2 genomics, Gomes JP. Massive dissemination of a SARS-CoV-2 Spike Y839 variant in Portugal. *Emerg Microbes Infect*. 2020 Dec;9(1):2488-2496. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1844552>
- (11) Silva C, Machado M, Ferrão J, et al. Whole human genome 5'-mC methylation analysis using long read nanopore sequencing. *bioRxiv* 2021.05.20.444035 (preprint). <https://doi.org/10.1101/2021.05.20.444035>