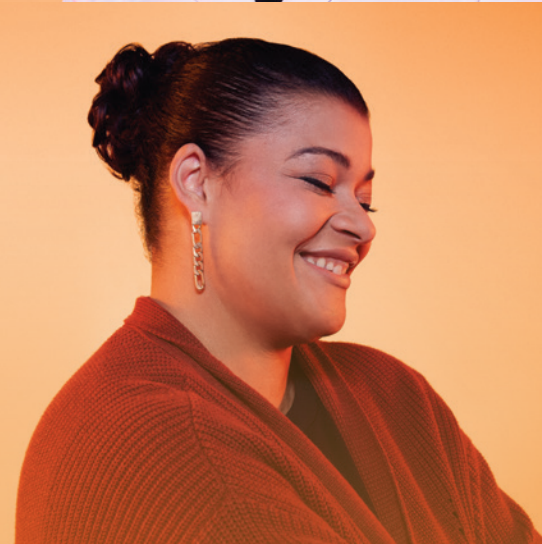




解锁新一轮基因组学发现

在 NovaSeq™ X 系列上开展更广泛、更深入的多组学测序

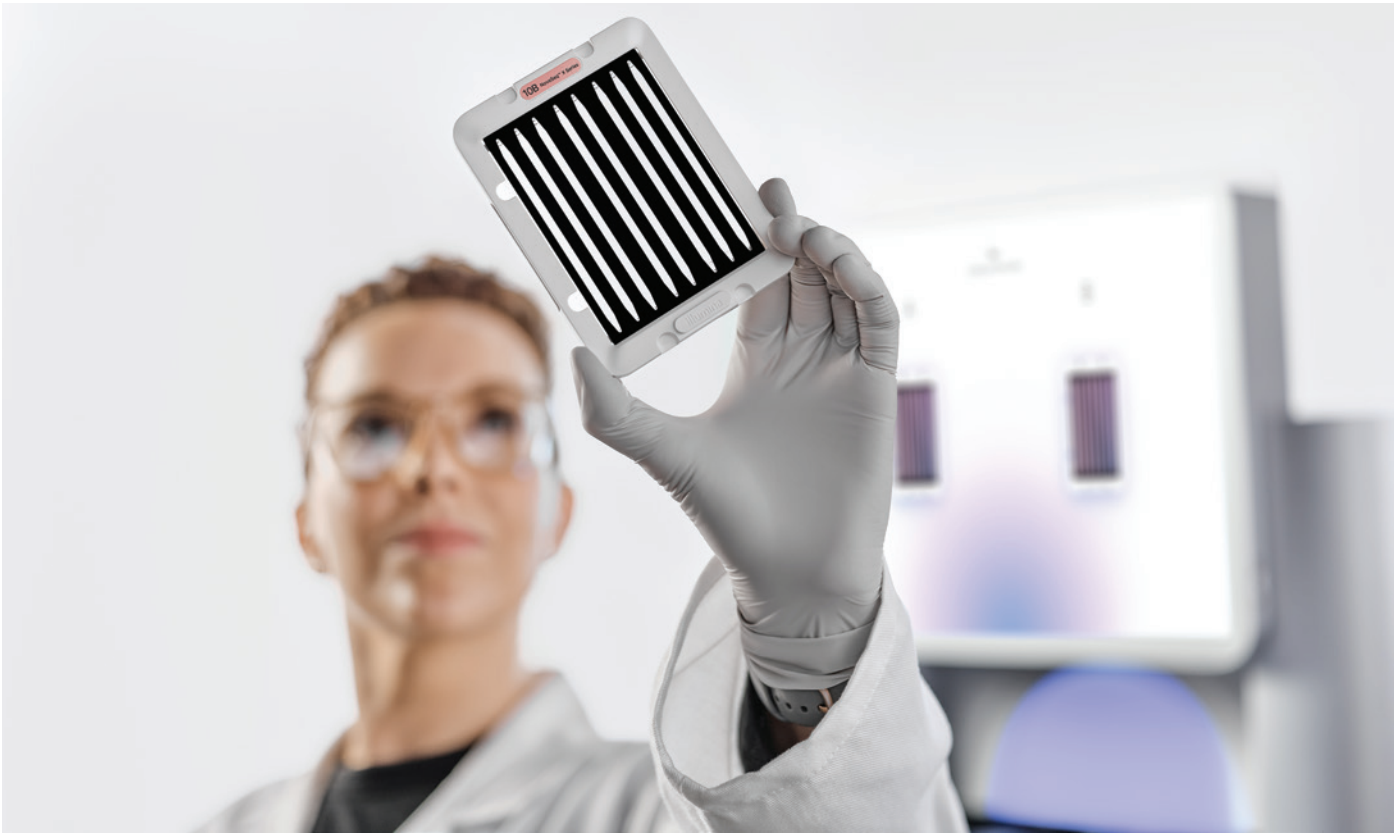
目录

3	彻底改变发现的步伐
4	基因组时代的黎明
5	更广泛、更深入的测序方法
6	通过开展更大规模的研究来提高统计功效
6	进行中的大型队列数据
7	提高基因组数据的多样性
8	通过更广泛的研究来获取遗漏的信息
9	全基因组的价值
10	全转录组的价值
11	通过多组学研究扩展视角
12	常见的多组学组合
13	更高水平的多组学
14	通过更高的分析分辨率解码复杂系统
14	单细胞测序
15	空间测序
15	突破界限
16	通过更深入的研究发现罕见的遗传事件
16	液体活检
17	全基因组肿瘤 - 正常对照基因组测序
18	NovaSeq X 系列如何加速基因组发现
19	实现更广泛、更深入的测序
21	管理大型实验和大数据
24	NovaSeq X 系列工作流程示例
26	使超乎想象的实验成为可能
27	缩写
28	参考文献

彻底改变发现的步伐

基因组学研究正在扩展我们对生物学的理解，并使个性化医疗成为现实。新一代测序（NGS）的进步使基因组学领域内的先行者们能够开展可以回答最复杂的生物学问题的研究。发现能力的提升将来自于更大规模的队列研究、更深入的测序以识别罕见遗传事件，并借助更广泛的测序方法和多组学来更全面地了解细胞活动。

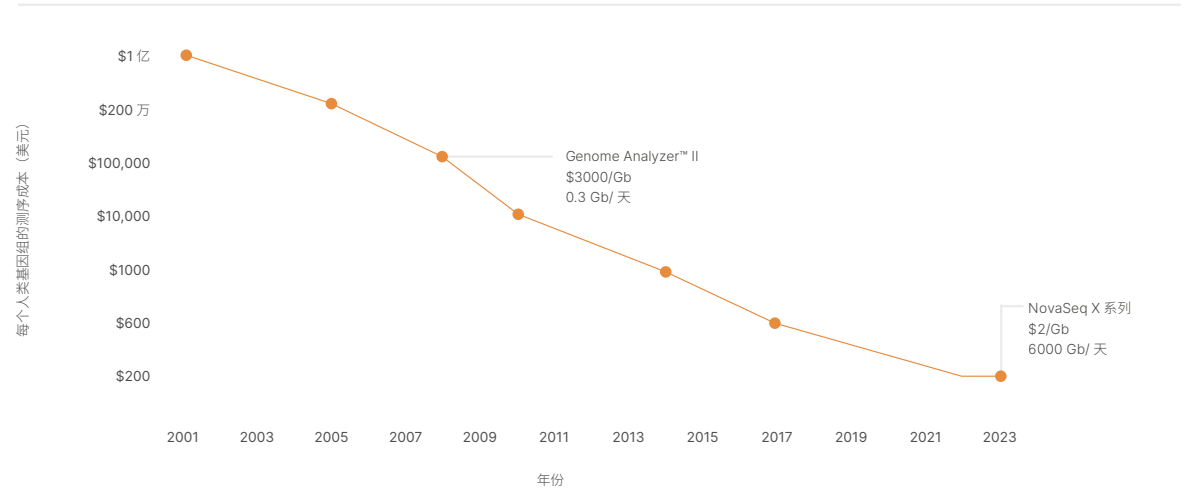
尽管如此，过去，高测序成本和分析复杂性一直在阻碍这种大规模实验的开展。如今，NovaSeq X 和 NovaSeq X Plus 基因测序仪使这类曾经无法企及的实验成为了现实。具有变革性的通量和精简的信息学实现了提速降费，将成为普及测序和推动基因组时代的力量。



基因组时代的黎明

为了绘制第一份人类基因组序列草图，科学家们使用了数百台仪器进行毛细管电泳桑格测序，耗时超过 13 年，耗资近 30 亿美元。自从引入 NGS 等大规模并行测序技术以来，基因组测序的通量不断增加，而成本却以令人难以置信的速度下降。在近 20 年中，从最初的每次运行仅可获得不足 1 Gb 数据到如今的每次运行可获得 16 Tb 数据，测序输出已提高了一万倍以上，而 read 数也从百万级增加到了百亿级。过去需要复杂工作流程的实验现在可进行简单的一键式测序。

每个基因组的成本
测序成本大幅降低



如果将这种惊人的进步速度应用于航空旅行会怎样？一个假设从纽约市飞往法国巴黎的航班的价格和时间可能...

从 \$2000 | 6 小时 减少至 \$1.33 | 1 秒

在基因组分析方面取得的这些令人难以置信的进步正在开创个性化医疗的新时代。全基因组测序（WGS）有助于诊断儿童罕见遗传疾病。对肿瘤开展的全景变异分析已被用于识别驱动突变并将其与靶向治疗相匹配。在新冠疫情大流行期间，DNA 测序追踪了特定变异，并为快速开发疫苗奠定了基础。管理未来可能出现的疫情和开发个性化疗法将取决于提升高通量基因组测序的可及性。

更广泛、更深入的测序方法

尽管已经取得了这些进展，但要想充分释放基因组的力量，还有很多工作要做。要想了解遗传变异和复杂疾病，我们需要对数百万个基因组进行测序并整合健康数据。我们需要代表不同的群体，让更多人可以在更多地方进行测序。要想在诊断新生儿重症监护室（NICU）里出现的罕见病，我们需要以创纪录的速度对基因组进行测序，力争实现最佳效果。要想利用游离DNA 以无创的方式追踪疾病，我们需要进行深度测序。要想了解细胞生物学的全貌，我们需要共同研究多个“组”——基因组、转录组、表观基因组和蛋白质组。此外，我们需要强大的生物信息学工具来将所有数据转化为见解。

随着测序成本的降低，科学家们可以利用预算来开展更大规模、更深入的研究以及开发新的应用。研究人员可以从样本中生成更详细的数据，或者在多个层次上研究样本，获得更深入的见解。这本电子书重点介绍了一些曾经超乎想象，而如今由于高通量基因组学领域内的突破性进展而得以实现的研究。



通过开展更大规模的研究来提高统计功效

通过更大的样本规模和更加多样化的队列来提高统计功效

尽管第一次人类基因组测序在几十年前就已经实现了，但迄今为止，大多数基因与疾病之间的关联仍然是个谜。为了了解人类遗传变异对于复杂疾病的重要性，全基因组关联研究 (GWAS) 旨在将基因型与表型联系起来。大多数 GWAS 都是使用芯片基因分型进行的。随着基因组测序成本的下降，研究人员能够以群体规模生成更高质量、更全面的测序数据。他们需要一个能够将基因组数据与纵向健康记录整合在一起的共享全球知识库，明确地识别关键基因和疾病机制。

进行中的大型队列数据

由 Genomics England 支持的英国“十万人基因组计划”是将基因组学与大规模卫生系统相结合的典型，展示了常规的、基于基因组的医学可能是怎样的¹⁻³。英国生物样本数据库 (UK BioBank) 还建立了全球最大的生物医学数据库之一，其中包含 50 万人的遗传、生活方式和健康信息⁴。源自此类计划的群体规模的全基因组测序数据为癌症治疗提供了令人难以置信的见解，并提高了罕见病的诊断率³。例如，对 12,000 多个匹配的肿瘤 - 正常样本进行全基因组测序揭示了突变特征，有助于指导个性化癌症治疗⁵。目前，英国正在开展一项更大规模的计划——“我们的未来健康”，旨在对另外 500 万个基因组进行测序⁶。

“衡量我们的使命是否成功的一个标准是我们能否说服世界各地的类似医疗系统采用在‘十万人基因组计划’中开发的方法来改变基因组医学在医疗中的应用，并为世界各地的患者带来更好的结果。”

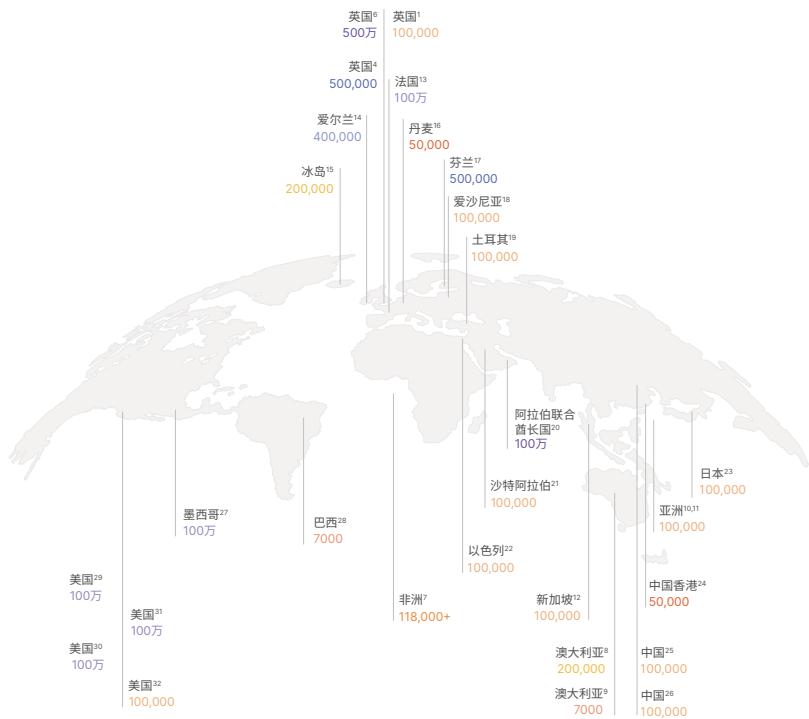
Mark Caulfield,
Genomics England 首席科学家



提高基因组数据的多样性

这些研究的统计功效的增强也将源自更大规模、更多样化的队列。在全球范围内提高NGS的可及性（特别是在人口代表性不足的地区）将增加我们的基因组数据集的多样性。各种群体基因组学计划也追随着英国的这项开创性工作的脚步，在世界其他国家和地区不断发展⁷⁻³²。

全球范围内的群体基因组学计划及参与者数量



此类计划的重点是提高基因组数据池的多样性，以代表那些代表性不足的群体^{7-12,19-27,31}，因为截至2021年，86%的基因组学研究都是针对欧洲血统的个体开展的³³。其他工具正在助力挖掘此类大型队列项目的全部价值。“泛基因组”参考基因组包含47个不同的参考基因组，旨在提高变异检出水平³⁴。Primate AI-3D资源从其他灵长类动物基因组（233个物种）

中挖掘数据，以训练人工智能利用自然选择提供的信息来更好地对未知意义的变异（VUS）进行分类^{35,36}。总之，这些努力将帮助我们更全面地了解所有群体的基因组，并开发出能够阻止疾病爆发，减少突发心脏病导致的过早死亡以及减轻阿尔茨海默病和糖尿病等慢性疾病带来的压力的方法。

了解更多

群体基因组学

通过更广泛的研究来获取遗漏的信息

利用全基因组或全转录组测序查看全部变异

过去，当测序成本高昂且数据分析任务繁重时，许多实验室不得不选择靶向测序方法并缩小研究关注的范围。随着成本的降低和信息学的简化，扩大探寻范围（从基因 panel 转向外显子组或从外显子组转向全基因组）并从每个样本中收集尽可能多的数据变得更加切合实际。更广泛的研究规模通过使分析不再局限于几个预先选定的靶标来最大限度地减少实验带来的偏差。

全基因组测序		全外显子组测序		靶向测序	
测序区域	覆盖度	测序区域	覆盖度	测序区域	覆盖度
整个基因组	约 30x*	蛋白质编码区 (约基因组的 2%)	约 50x~100x*	特定基因或目标区域	> 500x*
优点	缺点	优点	缺点	优点	缺点
以偏差最少的方式 捕获所有 DNA 变异	每个样本的成本更高， 分析要求更高	可靠地检测 编码变异	样本操控， 遗漏基因组的 98%	专注于特定 目标区域的资源	分辨率有限

* 覆盖度要求因用例而异，例如：被测因素的稀有性。



“我们认为，要揭示任何遗传性疾病的分子病因，我们需要了解整个基因组的变异——尤其是当多种疾病表现出重叠的症状和后果时。”

Kamran Shazand 博士，
Shriners 基因组研究所主任



全基因组的价值

如果 NGS 的可及性得以提高，那么，各项研究就可以撒下一张“更大的网”来调查更多的基因。例如：常规开展外显子组测序的实验室如今可以转向全基因组测序业务。WGS 为寻找变异提供了多种优势。WGS 可以检测整个基因组，而且还能评估基因组编码区和非编码区中的变异³⁷⁻⁴³。非编码变异通常是疾

病的关键生物标志物。与其他方法不同，WGS 能可靠地捕获所有常见变异类型^{37-39,44}。与染色体芯片（CMA）相比，WGS 能以更高的分辨率捕获拷贝数变异（CNV）^{37,43,45,46}。与全外显子组测序（WES）相比，WGS 能够更精确地捕获外显子组变异^{2,3,37,44,46-49}。

WGS 可提供最全面的基因组变异类型分析[†]

	桑格测序	靶向 NGS	PCR	FISH	核型	CMA	WES	WGS
单核苷酸位点变异（SNV） ³⁷	●	●	●				●	●
插入缺失（Indel）	●	●	●			●	●	●
拷贝数变异（CNV） ^{37,50}		●	●	●		●	●	●
重复延长 ^{39,40,51,52}			●					●
结构变异（SV） ^{38,48}				●	●	●	●	●
线粒体 ³⁷	●	●					●	●
旁系同源 ⁴¹	●		●				●	●

[†] 变异检测可能会有所不同，具体取决于特定实验室和经验证变异类型的性能限制。与 WGS 具备的多基因功能相比，通过 PCR 检测 STR 通常仅限于单基因分析。SV 检出程序的改进以及长读长全基因组方法的成功率提高表明，WGS 完全能够提供有用的 SV 见解。PCR：聚合酶链式反应；FISH：荧光原位杂交。

对于罕见遗传病研究，WES 可能会漏掉 WGS 能够发现的许多致病变异，包括由非编码区重复延长或突变引起的变异^{2,3,39,40,47,48,51-53}。由于 WGS 能够在整个基因组（包括富含 GC 的区域）范围内提供更好的覆盖度和更高的产量，因此，欧洲人类遗传学学会（ESHG）指南建议，即使在仅对外显子组或特定基因进行生物信息学检查的情况下也推荐使用 WGS²⁸。



全转录组的价值

即使全基因组也不能揭示全貌。某些变异（如基因融合）可能在 DNA 序列中并不明显，而且可能被 WGS 忽略⁵³。RNA 测序 (RNA-Seq) 让科学家们能够识别和确认新基因融合和可变转录本异构体的存在。由于 RNA 在细胞类型和状态之间处于动态，所以，RNA-Seq 还可以提供有关生物活性的关键信息。

全转录组测序 (WTS) 或总 RNA-Seq 可提供关于编码 RNA 活性和多种形式的非编码 RNA 活性的高分辨率、逐碱基视图。这能够全面反映特定时刻整个转录组中的基因表达。通过总 RNA 测序，我们可以捕获整个转录组（包括已知和未知区域）⁵⁴⁻⁵⁶。高通量 NGS 的经济性不断提高以及可解读更丰富数据集的一键式分析工具的应用使 WTS 可被用于更加常规的用途。

RNA-Seq 用于癌症研究

在癌症研究中，RNA-Seq 是用于直接测量突变功能结果的关键工具。 尽管各种癌症平均包含约 46 个突变，但是，5 到 8 个突变即可引发癌症⁵⁷。单独的变异分析不足以将驱动突变与乘客突变或那些不影响癌症发生或进展的突变区分开。使用 RNA-Seq 测量基因表达模式和突变后果能够大规模、无偏倚地区分对癌症进展至关重要的因素，从而实现更彻底、更准确的癌症建模⁵⁸⁻⁶²。越来越多的证据表明，通过将全基因组与转录组测序 (WGTS) 相结合的方式从癌症样本中收集更广泛的信息是一种具有价值的方法⁶³。

RNA-Seq 用于遗传病研究

RNA-Seq 为遗传病研究提供了一种与 GWAS 互补的方法，可提高诊断率⁶⁴⁻⁶⁶。测量特定组织中的表达丰度可以揭示致病突变的功能影响，并确定哪些基因会介导基因型对表型的影响⁶⁴⁻⁶⁷。RNA-Seq 还可以验证剪接的计算预测并提高 VUS 重新分类的置信度。

多项研究表明，GWAS 风险变异会与调节表达的基因有共定位^{67,68}。这些基因被称为表达数量性状位点 (eQTL)，它们表明，调控是 GWAS 风险变异使用的一种重要的分子机制，其中的大部分位于基因组的非编码区域。基于 eQTL 的多基因风险评分正在帮助科学家更好地了解复杂的表型⁶⁹。

了解更多

[全基因组测序](#)

[全转录组测序](#)

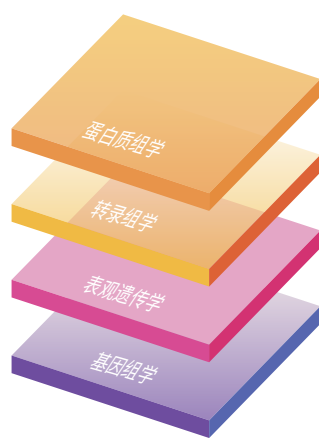


通过多组学研究扩展视角

测序的多维见解提供了跨 DNA、RNA 和蛋白质多组学分析的单一结果

生物学具有多层次和复杂性。中心法则概述了 DNA、RNA 和蛋白质之间相互交织的关系。DNA 水平的遗传变异可能以多种不可预测的方式影响着 RNA 表达或蛋白质功能。环境因素还可以改变调控通路和细胞代谢，从而影响生物学和人类健康。

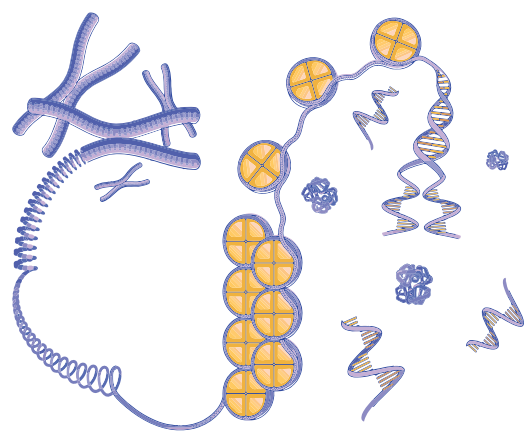
多组学为跨多个生物学层次的发现提供了一个视角。这种生物学分析方法将基因组数据与测量基因表达、基因激活和蛋白质水平等其他模式的数据相结合，由此，可以更全面地了解分子变化对正常发育、细胞响应和疾病的影响。



多层次的信息将基因型与表型联系起来

将 DNA、表观遗传学、RNA、蛋白质或其他分子测量整合到一个完整的细胞检测结果中，为研究人员提供了仅通过单一组学方法无法发现的新科学见解。

通过多组学的多重视角，研究人员可以见证生命分子之间复杂的相互作用。将这些补充指标整合到多组学数据集中，可以更全面地了解细胞表型，并有助于从每个样本中提取更多的高质量信息。最新测序系统具备的转换能力使得并行查询多种组学变得更加容易。



通过多组学更全面地了解生物学

多组学的研究范围并不局限于基因组，会带来对生物学更深层次的见解。分析每一条可用的分子数据，加速生物学发现，转变我们对人类健康的理解。

常见的多组学组合

基因组学 + 转录组学

GWAS 已经成功地确定了与复杂疾病相关的遗传变异。基因型提供了有关疾病易感性的信息；然而，更为困难的是确定受这些变异影响的特定基因和通路。结合 RNA-Seq 可以帮助研究人员对 GWAS 中发现的变异进行注释和排序，以便进行功能分析，了解疾病的机制。基因表达分析告知疾病样本中目标基因是否以及何时下调或上调。这种功能基因组学的多组学方法有助于识别药物靶点和发现生物标志物。

基因组学 + 表观遗传学

大多数通过 GWAS 识别出的人类变异位于基因组的非编码区，包括内含子、启动子或增强子。全面的表观遗传学分析可以揭示基因调控模式，帮助发现这些变异的功能。基于 NGS 的表观遗传学技术包括染色质免疫沉淀反应（ChIP-Seq）、染色质转座酶可及性分析（ATAC-Seq）和染色质三维结构分析（HiC）。相对保守的 DNA 甲基化模式可以代表一类新的生物标志物。将甲基化或其他表观遗传学分析与遗传信息相结合的多组学方法可以连接功能层，破译复杂的通路和疾病机制。

表观遗传学 + 转录组学

表观遗传学和转录组学为研究细胞分化和响应的细节提供了补充信息。结合表观遗传学和 RNA-Seq 方法，研究人员可以直

接测量基因调控和基因表达之间的关系，而不是进行简单的推断。结合表观遗传学和 RNA-Seq 可以帮助研究人员识别候选基因并理解控制相关表型的机制。这种整体的、无偏见的多组学方法可以揭示生物标志物和治疗靶点的新调控因素。

转录组学 + 蛋白质组学

RNA-Seq 具有独一无二的探索能力，无需先验知识即可研究转录组。通过将蛋白质检测与 RNA-Seq 相结合，研究人员可以将新发现与已知的经典标志物和历史临床结果联系起来。用寡核苷酸条形码标记的抗体可以通过读取测序结果分析细胞表面蛋白质，测序结果的数据量比流式细胞仪或质谱仪的参数多得多。可以以类似的方式使用具有选择性蛋白质结合靶标的单链核苷酸适体。转录组和表位的细胞标签测序（CITE-Seq）等方法结合了单细胞 RNA-Seq 与细胞表面蛋白质分析。在细胞群水平上进行细胞抗原表位核酸测序（BEN-Seq）。空间转录组学在组织形态学的背景下研究 RNA 和蛋白质。

基因组学 + 蛋白质组学

这种多组学方法直接将基因型与表型联系起来，帮助研究人员对疾病和治疗发展进行更深入的研究。在单细胞层面上将遗传变异与蛋白质表达联系起来，可以揭示体细胞突变对人类癌症的功能影响，帮助我们更好地了解肿瘤演化和疾病进展。



更高水平的多组学

这里强调的多组学方法 and 研究实例代表了一种全面理解生物学的方法。额外的发现能力源自能够测量三种或更多模式的研究^{70,71}。将 WGS、RNA 测序和甲基化测序相结合可以提高神经发育障碍和其他罕见病的诊断率^{70,72}。多组学研究也以复杂疾病为重点。例如：源自群体规模数据集的整合基因组、表观基因组和转录组数据有助于识别与血压调节有关的基因和生物机制⁷¹。

随着测序成本不断降低和技术进步，多组学分析将变得更加全面，具备更好的整体性。实验室将能够在不同条件下研究更多样本，揭示细胞和系统的动态特性。测序将支持对成百上千个带有寡核苷酸标记的抗体或生物标志物的核酸适配体序列进行蛋白质组学研究。分析将更多采用分辨率更高的多模式测量方法。

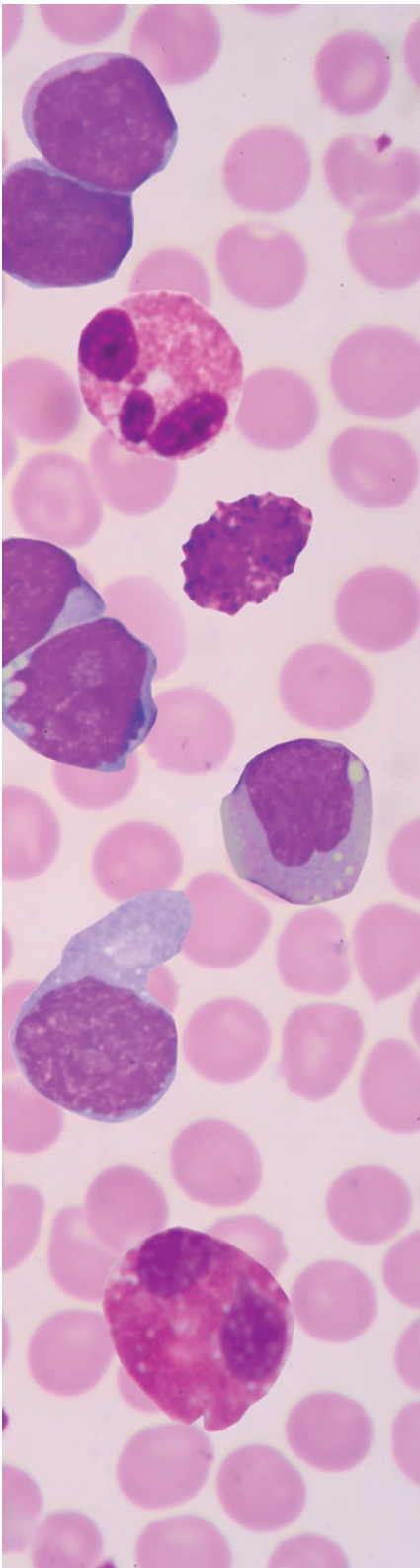
多组学研究面临的⁷³最大挑战之一是如何以标准化的方式整合不同的分子数据集。研究人员需要强大的计算策略，从这些海量数据中提取具有生物学意义的见解。先进的生物信息学工具可以实现多模式单细胞测序实验的标准化和整合。机器学习方法也将有助于组织和过滤复杂的多组学数据。

了解更多

多组学

CITE-Seq





通过更高的分析分辨率解码复杂系统

转向高分辨率方法，包括单细胞测序和空间分析，深入了解复杂组织

单细胞测序或空间分析等高分辨率方法为研究复杂细胞群的异质性提供了另一层基础性细节⁷³。这些方法使研究人员能够在单细胞层面和组织背景下研究癌症、发育和传染病⁷⁴⁻⁸²。多项研究已经通过结合单细胞和空间 RNA 测序来绘制皮肤癌的结构⁸³，表征人类肠道发育⁸⁴，以及追踪新冠肺炎的病理^{74,75}。

单细胞测序

单细胞测序是一种流行的方法，可用于对组织中数百至数百万个单个细胞进行表征。该方法可揭示细胞异质性并提供对组织成分的更全面的了解。单细胞表征领域内的重大进展包括细胞分离技术以及单细胞测序的新方法和应用。这些进展为单细胞测序工作流程的每个步骤（从单细胞制备到数据分析）催生了不少可用的商业化解解决方案。

单细胞 RNA 测序（scRNA-Seq）已成为免疫学、癌症和发育生物学研究领域内的一种强大的工具。在旨在绘制人类发育图谱的大规模人类细胞图谱计划中，研究人员使用单细胞组合标签来分析约 200 万个细胞的转录组，而这些细胞源自一次实验中妊娠期在 9.5 天至 13.5 天之间的 61 个胚胎⁸⁵。细胞图谱研究通常对遗传病研究具有意义。对于囊性纤维化，人支气管上皮细胞中的 scRNA-Seq 帮助研究人员发现了一种罕见的细胞类型——即肺离子细胞，它在肺部 *CFTR* 表达中占大部分⁸⁶。

癌症研究人员使用 scRNA-Seq 来更好地了解癌症生物学，因为传统的细胞群 RNA-Seq 无法解决肿瘤内部和肿瘤之间的异质性。scRNA-Seq 有助于靶向治疗和免疫治疗的开发。研究人员经常将 scRNA-Seq 与细胞表面蛋白表达和免疫组库测序相结合，以此来表征炎症反应。



空间测序

典型的 NGS 方法使用离体的样本，可能会丢失体内存在的关键空间信息。传统上，免疫组织化学和原位杂交一直是揭示组织切片中的空间基因表达的首选工具。可是，此类方法的通量有限，每次只能分析几个基因。通过将高通量成像与测序技术相结合，空间 RNA 测序提供了以前根本无法获得的形态学背景下的完整转录组视图。可以保留生物分子在组织样本中的精确位置的空间 RNA-Seq 方法可加深我们对健康和疾病机制的了解。

突破界限

随着单细胞和空间技术的进步，研究人员正在扩大实验的规模、范围和维度。BRAIN Initiative 细胞普查网络是一个联盟，它协调了多家实验室，以单细胞和空间分辨率对哺乳动物初级运动皮层进行大规模多组学分析⁸⁷。跨模式计算分析在多个物种之间将数据与单细胞转录组、染色质可及性、DNA 甲基化和表型特性相整合，以建立神经元组织的框架⁸⁷。

霍华德休斯医学研究所的一组研究人员对 250 万个人类细胞进行了基因组规模的 Perturb-Seq（一种基于 CRISPR 的功能基因组筛选，具有 scRNA-Seq 输出结果）⁸⁸。通过单细胞转录表型，该团队能够解析复杂的细胞通路并绘制基因和细胞功能图谱⁸⁸。研究人员指出了增强未来研究能力的方法，包括增加细胞数量或测序深度、获得全长 RNA-Seq 或蛋白质水平的输出结果，以及对更广泛的时间点或细胞类型进行采样⁸⁸。

了解更多

[单细胞 RNA 测序](#)
[空间转录组学](#)



通过更深入的研究发现罕见事件

NGS 检测可设计为以低测序深度靶向大量基因（更全面，灵敏度较低），也可设计为以更高的测序深度靶向相对较少的基因（较不全面，灵敏度更高）。对于血液或肿瘤等异质样品，需要较高的测序深度才能提供准确检测低丰度变异所需的灵敏度。科学家们可以利用高通量测序领域内的最新进展，以生产级别更快速地开展更深入的测序实验。

液体活检

液体活检可检测并表征癌症患者血液中存在各种肿瘤衍生生物标志物。这些生物标志物在健康个体和未患癌症的患者体内不存在。液体活检是一种非侵入性方法，为侵入性组织活检提供了一种潜在的替代方案，可检测可作为靶标的致癌驱动因素和耐药突变⁸⁹。

肿瘤会通过多种细胞机制将循环肿瘤 DNA（ctDNA）释放到血流中，包括细胞凋亡、坏死、吞噬作用和主动分泌⁹⁰。即便如此，ctDNA 在血液中的总游离 DNA（cfDNA）仅占一小部分⁹¹，其中大部分是由红细胞、白细胞和内皮细胞释放的^{90,92}。由于

ctDNA 本身很稀有，再加上不同癌症类型在不同分期会以不同的速率释放 ctDNA，所以，这种分析十分复杂。然而，随着近期 NGS 仪器的进步，我们可以通过极高的覆盖深度来对单个样本中的大部分基因组进行测序。从而能够以 ctDNA 分析所需的测序深度来分析数百个基因。此外，这些技术能够对生物流体分析物进行无假设的调查，提供了可以分析在实验设计之前未考虑的基因和通路的发现能力。

液体活检结合全景变异分析（CGP）可以识别患者样本⁹³中的肿瘤特异性突变并提供关于癌症类型、分期和血管形成的信息⁹⁴⁻⁹⁷。最近的研究对肿瘤样本进行了液体活检和相应的组织活检，其结果显示，当使用综合检测方法时，ctDNA 分析检测到了大量指南推荐的生物标志物和匹配组织活检中未发现的抗性改变^{98,99}。此外，ctDNA 测序可识别源自某种肿瘤的变异，包括驱动突变和乘客突变⁹⁰。鉴于血流中 cfDNA 和 ctDNA 的快速周转，液体活检可作为癌症研究的有力工具，用于实时测定肿瘤负荷并监测治疗反应¹⁰⁰。相关研究还表明了基于液体活检的分子残留病灶（MRD）检测如何以较高的灵敏度和特异性来预测复发，且预测时间早于标准影像学鉴定¹⁰¹⁻¹⁰³。



更高水平的液体活检

循环分析物不仅包括 ctDNA，而且不仅仅适用于癌症。随着技术的持续进步，我们有可能将整合了基因组、转录组、表观基因组、蛋白质组和微生物组分析的多组学方法应用于液体活检¹⁰⁴。例如：游离 RNA（cfRNA）可以指示早期癌症和先兆子痫等其他疾病¹⁰⁵⁻¹¹¹。ctDNA 中的甲基化模式也可以概述作为多种癌症的标志的异常甲基化模式¹¹²⁻¹¹⁶。将多组学与液体活检相结合的能力将为更深入地了解癌症机制和全面解答癌症机制问题提供独特的发现能力。

“多年前我们就知道血液中存在与肿瘤相关的物质，只是我们没有能够检测它，使其变得有意义的技术。”

Minetta C. Liu，医学博士，梅奥诊所

全基因组肿瘤 – 正常对照基因组测序

对肿瘤外显子组或基因组的深度测序也可以提供快速、准确的 CGP 分析^{117,118}。通过肿瘤 - 正常对照 WGS，研究人员可以对肿瘤突变和相匹配的正常样本进行比较。肿瘤 - 正常对照的比较对于鉴定在癌症进展中起驱动突变作用的体细胞变异非常重要。通常，肿瘤 - 正常对照测序需要至少 80× 的测序深度。

WGS 用于癌症研究，可以针对肿瘤中存在的独特突变提供碱基对级别的分辨率。癌症基因组含有的点突变、基因融合和其他异常的数量通常是不可预测的。作为一种无假设方法，癌症全基因组测序提供了对各种基因组畸变（包括新兴生物标志物）的无偏倚见解^{119,120}。它使发现新的癌症相关变异成为可能，包括单核苷酸位点变异（SNV）、拷贝数变化、插入缺失和结构变异。

了解更多

- 循环肿瘤 DNA 测序
- 全景变异分析
- 癌症全基因组测序



NovaSeq X 系列如何加速基因组发现

Illumina NGS 测序仪的最新进展带来了更广泛、更深入的测序潜力。NovaSeq X 和 NovaSeq X Plus 测序基因测序仪采用突破性创新技术，旨在改变高通量测序的经济性。

NovaSeq X 系列使用 XLEAP-SBS™ 化学技术。该技术是成熟的因美纳边合成边测序（SBS）化学技术的升级版，速度更快，保真度更高，性能更可靠。XLEAP-SBS 试剂在性能和速度方面经过了优化，可在不牺牲数据质量的情况下最大限度地提高通量。为了与这种化学技术的能力相匹配，我们还开发了超高分辨率光学器件。具有数百亿个纳米孔的超高密度图案化流动槽可在 NovaSeq X Plus 基因测序仪上实现每次双流动槽运行输出最多 16 Tb（或至多 520 亿个单端 read）。

除了化学技术和光学系统方面的提升之外，NovaSeq X 系列还配备了机载 DRAGEN™ 硬件，能够加速和精简二级分析并将数据无损压缩 80%。NovaSeq X 系列还通过一套专为支持因美纳 NGS 工作流程而打造的软件生态系统设立了便捷操作的新标准。

[NovaSeq X 系列规格表](#)

[NovaSeq X 系列高精度 NGS 数据的应用说明](#)



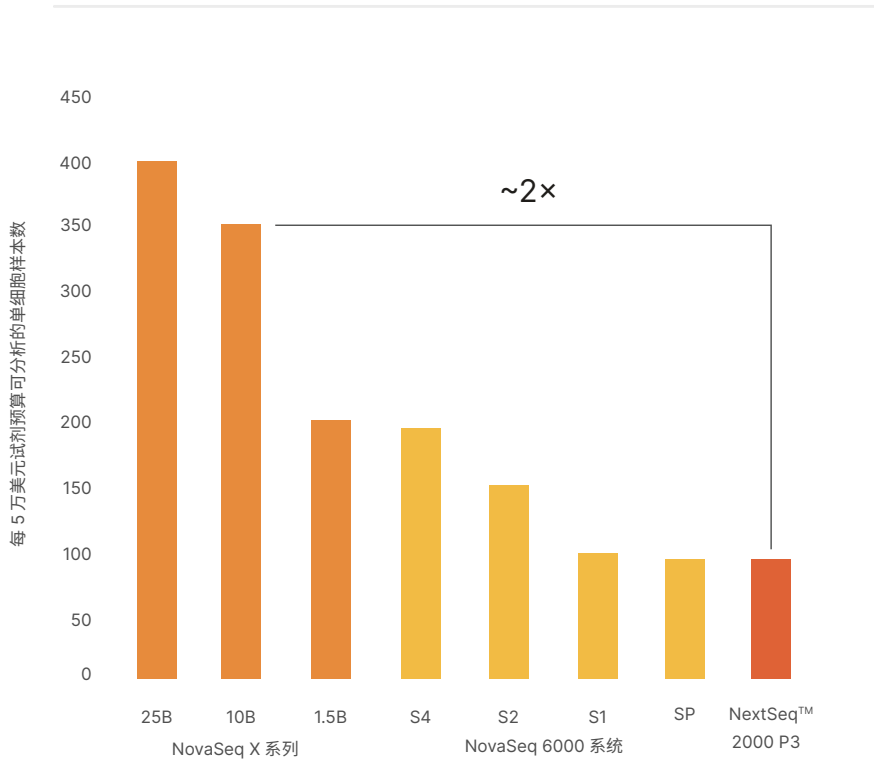
实现更广泛、更深入的测序

NovaSeq X 系列将帮助科学家们在新的规模水平上开展更广泛、更具雄心的研究。研究人员可以在不增加预算的情况下扩大研究范围。更低的成本和精简信息学使得每个样本可被用于更多次分析，还可以从每次分析中获得更多数据。

凭借对三倍以上样本进行测序的能力，群体基因组学研究人员可以通过更大规模的队列来提高统计功效——每年可对多达数万个基因组进行测序。癌症或遗传病研究人员可以进行三倍深度的测序，以检测低频信号和稀有变异。其他研究人员也可以轻松采用具有更多组学和多组同时分析的多组学研究。生物系统的全面、高分辨率视图将增强基因组科学家们的发现能力。

项目示例

使用 5 万美元固定试剂预算开展的单细胞基因表达研究†



† 基于每个细胞 20,000 条 read，每个样本 10,000 个细胞的分析。
所有定价均以美元计，基于美国标价。



为每个测序指标树立新标杆



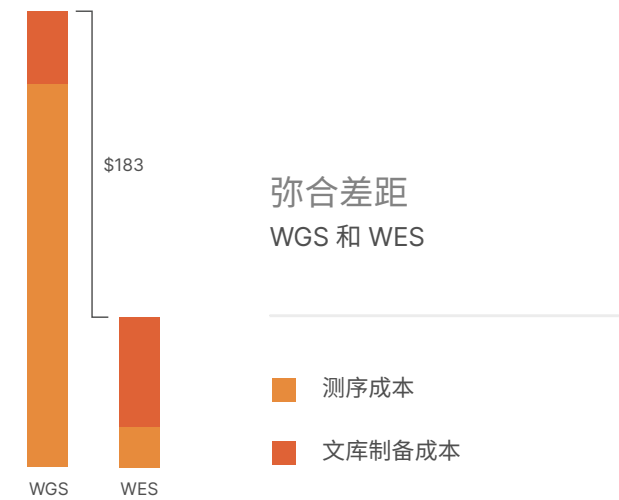
NovaSeq 6000 基因测序仪



NovaSeq X 系列

65 Gb-6 Tb	输出	165 Gb-16 Tb	~2.5× 通量
800M-20B	Read 数	1.68B-52B	
约 1 个基因组 / 小时	基因组数 / 小时	约 2.5 个基因组 / 小时	~2× 更快
2-48 个基因组	每次运行的基因组数	4-128 个基因组	

NovaSeq X 系列将 NovaSeq 6000 基因测序仪的通量提高了一倍以上，但其占用的实验室面积却不变——不到一平方米。NovaSeq X 和 NovaSeq X Plus 基因测序仪可提供巨大的通量和生产率提升，每小时可对大约 2.5 个基因组进行测序，每次运行最多可对 128 个基因组（30× 覆盖度）进行测序，每次双 25B 流动槽运行可对 96 个人类基因组（40× 覆盖度）进行测序。



弥合差距
WGS 和 WES

NovaSeq X 系列最多可将每 Gb 的成本降低 50%，
将 WGS 与 WES 之间的成本差距缩小 2.5 倍，价格
仅相差 183 美元。



使用 NovaSeq X 系列管理大型实验和大数据

日常操作简单

因美纳坚信，基因组学不应仅为少数人服务，而是应当惠及全人类。我们有义务尽力使我们的技术变得更加实惠且易于使用，同时为数据质量和安全性设定最高标准。为了让更多人利用基因组的力量，NovaSeq X 系列在从运行规划到分析的整个过程中都十分易于操作。与 NovaSeq 6000 基因测序仪相比，简单的工作流程所需的接触点和步骤更少，缩短了学习曲线，减少了用户出错的机会。

在全球范围内提高 NGS 的可及性

XLEAP-SBS 试剂具有稳定性，可在环境温度下运输，无需冰袋或干冰。无需冷链运输在全球范围内提高了 NGS 的可及性，特别是在那些难以到达的地区。这一关键创新将加速高通量测序在更多样化的人群中的应用。

灵活可扩展

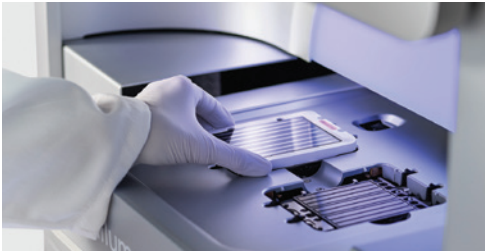
选择的三种具有可单独上样通道的流动槽类型提供了灵活的可扩展性。NovaSeq X 10B 和 25B 流动槽可用于更大规模的项目和更深入的测序。NovaSeq X 1.5B 流动槽简化了从台式测序到更高通量测序的过渡。1.5B 流动槽的快速周转时间非常适合小批量和数据精简型应用。



在设计时始终考虑用户的需求



具有位置记忆功能的可调节屏幕高度



易于操作的流动槽，具有带照明的流动槽载台



一键访问隐藏键盘



光导耗材加载



辅助开门和齐腰高的试剂抽屉



4K 超高清触摸屏

系统提示会引导
用户完成工作流程



使用已建立的工作流程应用程序**可以减少**
所需的时间 / 精力



通过直观的用户界面**减少出错的机会**，清
晰地显示运行状态、通道级指标，可立即
查看二级分析报告和 QC 指标



试剂包装废物 / 重量**减少了 90% 以上**，
塑料用量**减少了 50%**，更便于搬运且降低
了处置成本^{\$}

^{\$} 与 NovaSeq 6000 系统相比。

集成式、紧密结合的生物信息学生态系统

NovaSeq X 系列通过机载二级分析以及整合全套生物信息学解决方案来简化基因组数据管理。因美纳互联软件套装包括一些极快速、更准确⁹⁴、先进的数据分析、解读和整合解决方案。NovaSeq X 系列为实验室运营、运行规划和数据分析提供了灵活的本地和云端方案选项，用户既能够运行高通量测序，也不会遭遇生物信息学瓶颈。

自动启用的机载 DRAGEN 工作流程可直接在测序仪上实现变异检出。最多可以并行运行四个 DRAGEN 应用程序，加速多组学分析。集成式 DRAGEN ORA (Original Read Archive) 数据压缩可将数据存储需求减少五倍。持有五年后，在服务器、许可证和云端存储方面可节省总计超过 100 万美元 (USD)。** 通过具有高度可配置的云端流程来访问更广泛的菜单将加速规模更大、数据更密集的测序项目。

NovaSeq X 系列软件生态系统技术说明

** 假设 FASTQ 文件在云上传后 30 天存档，NovaSeq X 基因测序仪的通量为 10,000 WGS/ 年，NovaSeq X Plus 基因测序仪的通量为 20,000 WGS/ 年。

“试剂盒的物理尺寸减小大大减少了实验室的冷藏需求，并且无需干冰运输，使得较大订单的拆包变得更加容易。”

Eric Chow，加州大学旧金山分校 (UCSF) 先进技术中心助理客座教授兼主任

“据我观察，NovaSeq X Plus 基因测序仪上的全新 DRAGEN 机载分析的一大优势是文件大小被大幅压缩至传统文件的大约五分之一，这使得我们能够以群体规模运行更多项目。”

Lachlan Morrison，澳大利亚国立大学 (ANU) 生物分子资源设施 (BRF) 高级技术专员

NovaSeq X 系列工作流程示例

WGS

文库制备	测序	数据分析
Illumina DNA PCR-Free Prep DNA起始量为25–300 ng 工作流程需要大约1.5小时	 NovaSeq X 1.5B流动槽 约4个样本/流动槽  NovaSeq X 10B流动槽 约24个样本/流动槽  NovaSeq X 25B流动槽 约64个样本/流动槽 400M条read/样本 读长为2 × 150 bp	DRAGEN Germline (机载或云端)
Illumina Complete Long Read Prep, Human DNA起始量为50 ng 工作流程需要大约1天	 NovaSeq X 10B流动槽 4个样本/流动槽  NovaSeq X 25B流动槽 10–11个样本/流动槽 750 Gb/样本 读长为2 × 150 bp	Illumina Complete Long Read WGS App (云端)

WES

文库制备	测序	数据分析
Illumina DNA Prep with Exome 2.0 Plus Enrichment DNA 起始量为 50-1000 ng 工作流程需要大约 6.5 小时	 NovaSeq X 1.5B 流动槽 约 41 个样本 / 流动槽  NovaSeq X 10B 流动槽 约 250 个样本 / 流动槽  NovaSeq X 25B 流动槽 约 750 个样本 / 流动槽 8 Gb/ 样本 读长为 2 × 100 bp	DRAGEN Enrichment (机载或云端)



WTS

文库制备	测序	数据分析
Illumina Stranded Total RNA Prep 高质量 RNA 起始量为 1-1000 ng 工作流程需要大约 7 小时	 NovaSeq X 1.5B 流动槽 约 32 个样本 / 流动槽  NovaSeq X 10B 流动槽 约 200 个样本 / 流动槽  NovaSeq X 25B 流动槽 约 520 个样本 / 流动槽 50M 条 read/ 样本 读长为 2 × 100 bp	DRAGEN RNA (机载或云端)
Illumina Stranded mRNA Prep 高质量 RNA 起始量为 25-1000 ng 工作流程需要大约 7 小时	 NovaSeq X 1.5B 流动槽 约 64 个样本 / 流动槽  NovaSeq X 10B 流动槽 约 400 个样本 / 流动槽  NovaSeq X 25B 流动槽 约 1040 个样本 / 流动槽 25M 条 read/ 样本 读长为 2 × 100 bp	DRAGEN RNA (机载或云端)
Illumina RNA Prep with Enrichment FFPE RNA 起始量为 20 ng 工作流程需要大约 9 小时	 NovaSeq X 1.5B 流动槽 约 64 个样本 / 流动槽  NovaSeq X 10B 流动槽 约 400 个样本 / 流动槽  NovaSeq X 25B 流动槽 约 1040 个样本 / 流动槽 25M 条 read/ 样本 读长为 2 × 100 bp	DRAGEN RNA (机载或云端)



使超乎想象的实验成为可能

NovaSeq X 系列以您的愿景为动力，旨在帮助您开展更大规模的实验。通过更广泛的研究设计和大规模样本测试提高统计功效。通过测序 read 数最大化并增加测序深度，获得更高分辨率，从而检出低频信号和罕见变异。您可以通过更大样本规模的队列、更深度的测序和更多数据密集型实验方案（从全基因组测序到多组学研究）来解析人类基因组学领域内最复杂的问题。

基因组学梦想家们已准备好迎接基因组时代，而 NovaSeq X 系列将助力每一个梦想。

“[NovaSeq X 系列] 让我们能够
为研究领域内的人类健康
和非人类场景开展更大规模
的项目，并能够将其转化为更
有意义的结果。”

Joe Bains, 澳大利亚基因组研究机构 (AGRF)
首席执行官

- NovaSeq X 和 NovaSeq X Plus 测序系统
- NovaSeq X 系列虚拟体验
- NovaSeq X 系列概览视频



缩写

ATAC-Seq：转座酶可及性染色质检测	Indel：插入 – 缺失
BEN-Seq：细胞群表位和核酸测序	MRD：分子残留病灶
CGP：全景变异分析	NGS：新一代测序
cfDNA：游离 DNA	NICU：新生儿重症监护病房
ChIP-Seq：染色质免疫沉淀测序	RNA-Seq：RNA 测序
CITE-Seq：转录组和表位的细胞标签测序	SBS：边合成边测序
CMA：染色体芯片	scRNA-Seq：单细胞 RNA 测序
CNV：拷贝数变异	SNV：单核苷酸位点变异
CRISPR：规律成簇间隔短回文重复序列	SV：结构变异
ctDNA：循环肿瘤 DNA	Tb：万亿碱基
eQTL：表达数量性状位点	VUS：未知重要性的变异
FFPE：福尔马林固定石蜡包埋	WES：全外显子组测序
Gb：千兆碱基	WGS：全基因组测序
GWAS：全基因组关联研究	WGTS：全基因组和转录组组合测序
HiC：染色质三维结构分析	WTS：全转录组测序



References

1. 100,000 Genomes Project. Genomics England. genomicsengland.co.uk/initiatives/100000-genomes-project. Accessed June 19, 2023.

2. 100,000 Genomes Project Pilot Investigators, Smedley D, Smith KR, et al. **100,000 Genomes Pilot on Rare-Disease Diagnosis in Health Care - Preliminary Report.** *N Engl J Med.* 2021;385(20):1868-1880. doi:10.1056/NEJMoa2035790

3. Turro E, Astle WJ, Megy K, et al. **Whole-genome sequencing of patients with rare diseases in a national health system.** *Nature.* 2020;583(7814):96-102. doi:10.1038/s41586-020-2434-2

4. UK Biobank. ukbiobank.ac.uk/. Accessed September 1, 2023.

5. Degasperis A, Zou X, Dias Amarante T, et al. **Substitution mutational signatures in whole-genome-sequenced cancers in the UK population.** *Science.* 2022;376(6591):abl9283. doi:10.1126/science.abl9283

6. Our Future Health. ourfuturehealth.org.uk/. Accessed June 19, 2023.

7. H3Africa – Human Heredity & Health in Africa. h3africa.org/. Accessed June 19, 2023.

8. Care AGD of H and A. **Genomics Health Futures Mission.** Australian Government Department of Health and Aged Care. health.gov.au/our-work/genomics-health-futures-mission. Published June 2, 2023. Accessed June 19, 2023.

9. Australia begins a big push to sequence underserved populations. illumina.com/content/illumina-marketing/amr/en_US/company/news-center/feature-articles/australia-begins-a-big-push-to-sequence-underserved-populations.html. Accessed June 19, 2023.

10. GenomeAsia 100k. genomeasia100k.org/index.html. Accessed June 19, 2023.

11. Wall JD, Stawiski EW, Ratan A, et al. **The GenomeAsia 100K Project enables genetic discoveries across Asia.** *Nature.* 2019;576(7785):106-111. doi:10.1038/s41586-019-1793-z

12. Precision Health Research, Singapore (PRECISE). npm.sg/. Accessed June 16, 2023.

13. Lethimonnier F, Levy Y. **Genomic medicine France 2025.** *Ann Oncol.* 2018;29(4):783-784. doi:10.1093/annonc/mdy027

14. Petrone J. Ireland outlines national strategy to streamline access to genomic medicine. GenomeWeb. genomeweb.com/research-funding/ireland-outlines-national-strategy-streamline-access-genomic-medicine. Published February 2, 2023. Accessed September 1, 2023.

15. Gudbjartsson DF, Helgason H, Gudjonsson SA, et al. **Large-scale whole-genome sequencing of the Icelandic population.** *Nat Genet.* 2015;47(5):435-444. doi:10.1038/ng.3247

16. Apol KD, Lydersen LN, Mortensen Ó, et al. **FarGen - participants in the genetic research infrastructure of the Faroe Islands.** *Scand J Public Health.* 2022;50(7):980-987. doi:10.1177/14034948211046817

17. Kurki MI, Karjalainen J, Palta P, et al. **FinnGen provides genetic insights from a well-phenotyped isolated population.** *Nature.* 2023;613(7944):508-518. doi:10.1038/s41586-022-05473-8

18. Estonian Biobank. University of Tartu. Institute of Genomics. genomics.ut.ee/en/content/estonian-biobank. Published November 29, 2021. Accessed September 1, 2023.

19. BBMRI-ERIC. Turkish Genome Project Launched. bbmri-eric.eu/news-events/turkish-genome-project-launched. Accessed September 1, 2023.

20. The National. **UAE President launches National Genome Strategy to prioritise Emirati health care.** Published March 28, 2023. Accessed September 1, 2023.

21. Saudi Genome Program. vision2030.gov.sa/v2030/v2030-projects/saudi-genome-program/. Accessed September 1, 2023.

22. Gilmore J. Israel to Sequence 100K People, Create Genomic Database to Support 'Digital Health'. GenomeWeb. genomeweb.com/sequencing/israel-sequence-100k-people-create-genomic-database-support-digital-health. Published December 13, 2018. Accessed September 1, 2023.

23. Takahashi Y, Mizusawa H. **Initiative on Rare and Undiagnosed Disease in Japan.** *JMA J.* 2021;4(2):112-118. doi:10.31662/jmaj.2021-0003

24. Hong Kong Genome Institute. hkpg.org/en/. Accessed September 1, 2023.

25. Illumina and China's Children's Hospital of Fudan Bring Rapid WGS to the NICU. illumina.com/content/illumina-marketing/amr/en_US/company/news-center/feature-articles/illumina-and-children-s-hospital-of-fudan-in-china.html. Published April 22, 2019. Accessed September 1, 2023.

26. CGTN. **China Genome Project: China launches 100,000 Genomes Project.** Published December 29, 2017. Accessed September 1, 2023.

27. Jaber IG. TecScience. OriGen Project seeks to solve the enigma of the Mexican genome. ecscience.tec.mx/en/health/mexican-genome/. Published February 15, 2023. Accessed September 1, 2023.

28. Coelho AVC, Mascaro-Cordeiro B, Lucon DR, et al. **The Brazilian Rare Genomes Project: Validation of Whole Genome Sequencing for Rare Diseases Diagnosis.** *Front Mol Biosci.* 2022;9:821582. doi:10.3389/fmolb.2022.821582

29. All of Us Research Program. National Institutes of Health (NIH). allofus.nih.gov/. Accessed September 1, 2023.

30. Million Veteran Program. US Department of Veteran Affairs. research.va.gov/mvp/. Accessed September 1, 2023.

31. Precision Medicine Initiative (PMI) Cohort Program. National Institute on Minority Health and Health Disparities. nimhd.nih.gov/programs/collab/pmi/. Accessed September 1, 2023.

32. Murray M. CT Forum on DNA Testing and Genomics Medicine. Yale Center for Genomic Health. **Generations Project and DNA-based Health Screening.** Published January 23, 2020. Accessed September 1, 2023.

33. Fatumo S, Chikwore T, Choudhury A, Ayub M, Martin AR, Kuchenbaecker K. **A roadmap to increase diversity in genomic studies.** *Nat Med.* 2022;28(2):243-250. doi:10.1038/s41591-021-01672-4

34. Liao WW, Asri M, Ebler J, et al. **A draft human pangenome reference.** *Nature.* 2023;617(7960):312-324. doi:10.1038/s41586-023-05896-x

35. What our primate relatives can teach us about our own genomes. illumina.com/content/illumina-marketing/amr/en_US/company/news-center/feature-articles/PrimateAI-3D.html. Accessed June 21, 2023.

36. Improving genetic risk prediction and drug target discovery using primate DNA and advanced artificial intelligence. illumina.com/content/illumina-marketing/amr/en_US/science/genomics-research/articles/primeteai-3d.html. Accessed June 21, 2023.

37. Lionel AC, Costain G, Monfared N, et al. **Improved diagnostic yield compared with targeted gene sequencing panels suggests a role for whole-genome sequencing as a first-tier genetic test.** *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* 2018;20(4):435-443. doi:10.1038/gim.2017.119

38. Chen X, Schulz-Trieglaff O, Shaw R, et al. **Manta: rapid detection of structural variants and indels for germline and cancer sequencing applications.** *Bioinforma Oxf Engl.* 2016;32(8):1220-1222. doi:10.1093/bioinformatics/btv710

39. Dolzhenko E, van Vugt JJFA, Shaw RJ, et al. **Detection of long repeat expansions from PCR-free whole-genome sequence data.** *Genome Res.* 2017;27(11):1895-1903. doi:10.1101/gr.225672.117

40. Alfares A, Aloraini T, Subaie LA, et al. **Whole-genome sequencing offers additional but limited clinical utility compared with reanalysis of whole-exome sequencing.** *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* 2018;20(11):1328-1333. doi:10.1038/gim.2018.41

41. Chen X, Sanchis-Juan A, French CE, et al. **Spinal muscular atrophy diagnosis and carrier screening from genome sequencing data.** *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* 2020;22(5):945-953. doi:10.1038/s41436-020-0754-0

42. Sanghvi RV, Buhay CJ, Powell BC, et al. **Characterizing reduced coverage regions through comparison of exome and genome sequencing data across 10 centers.** *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* 2018;20(8):855-866. doi:10.1038/gim.2017.192

43. Lindstrand A, Eiseltd J, Pettersson M, et al. **From cytogenetics to cytogenomics: whole-genome sequencing as a first-line test comprehensively captures the diverse spectrum of disease-causing genetic variation underlying intellectual disability.** *Genome Med.* 2019;11(1):68. doi:10.1186/s13073-019-0675-1

44. Meienberg J, Bruggmann R, Oexle K, Matyas G. **Clinical sequencing: is WGS the better WES?** *Hum Genet.* 2016;135(3):359-362. doi:10.1007/s00439-015-1631-9

45. Trost B, Walker S, Wang Z, et al. **A Comprehensive Workflow for Read Depth-Based Identification of Copy-Number Variation from Whole-Genome Sequence Data.** *Am J Hum Genet.* 2018;102(1):142-155. doi:10.1016/j.ajhg.2017.12.007

46. Stavropoulos DJ, Merico D, Jobling R, et al. **Whole Genome Sequencing Expands Diagnostic Utility and Improves Clinical Management in Pediatric Medicine.** *NPJ Genomic Med.* 2016;1:15012-. doi:10.1038/npjgenmed.2015.12

47. Belkadi A, Bolze A, Itan Y, et al. **Whole-genome sequencing is more powerful than whole-exome sequencing for detecting exome variants.** *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112(17):5473-5478. doi:10.1073/pnas.1418631112



48. Carss KJ, Arno G, Erwood M, et al. **Comprehensive Rare Variant Analysis via Whole-Genome Sequencing to Determine the Molecular Pathology of Inherited Renal Disease.** *Am J Hum Genet.* 2017;100(1):75-90. doi:10.1016/j.ajhg.2016.12.003
49. Souche E, Beltran S, Brosens E, et al. **Recommendations for whole genome sequencing in diagnostics for rare diseases.** *Eur J Hum Genet EJHG.* 2022;30(9):1017-1021. doi:10.1038/s41431-022-01113-x
50. Gross AM, Ajay SS, Rajan V, et al. **Copy-number variants in clinical genome sequencing: deployment and interpretation for rare and undiagnosed disease.** *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* 2019;21(5):1121-1130. doi:10.1038/s41436-018-0295-y
51. van Kuilenburg ABP, Tarailo-Graovac M, Richmond PA, et al. **Glutaminase Deficiency Caused by Short Tandem Repeat Expansion in GLS.** *N Engl J Med.* 2019;380(15):1433-1441. doi:10.1056/NEJMoa1806627
52. Ibañez K, Polke J, Hagelstrom RT, et al. **Whole genome sequencing for the diagnosis of neurological repeat expansion disorders in the UK: a retrospective diagnostic accuracy and prospective clinical validation study.** *Lancet Neurol.* 2022;21(3):234-245. doi:10.1016/S1474-4422(21)00462-2
53. Splinter K, Adams DR, Bacino CA, et al. **Effect of Genetic Diagnosis on Patients with Previously Undiagnosed Disease.** *N Engl J Med.* 2018;379(22):2131-2139. doi:10.1056/NEJMoa1714458
54. Holliday M, Singer ES, Ross SB, et al. **Transcriptome Sequencing of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy Reveals Novel Splice-Altering Variants in MYBPC3.** *Circ Genomic Precis Med.* 2021;14(2):e003202. doi:10.1161/CIRCGEN.120.00320241.
55. Zhu F, Zhang F, Hu L, Liu H, Li Y. **Integrated Genome and Transcriptome Sequencing to Solve a Neuromuscular Puzzle: Miyoshi Muscular Dystrophy and Early Onset Primary Dystonia in Siblings of the Same Family.** *Front Genet.* 2021;12:672906. doi:10.3389/fgene.2021.672906
56. Karam R, Conner B, LaDuca H, et al. **Assessment of Diagnostic Outcomes of RNA Genetic Testing for Hereditary Cancer.** *JAMA Netw Open.* 2019;2(10):e1913900. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.13900
57. Pon JR, Marra MA. **Driver and passenger mutations in cancer.** *Annu Rev Pathol.* 2015;10:25-50. doi:10.1146/annurev-pathol-012414-040312
58. Golub TR, Slonim DK, Tamayo P, et al. **Molecular classification of cancer: class discovery and class prediction by gene expression monitoring.** *Science.* 1999;286(5439):531-537. doi:10.1126/science.286.5439.531
59. Valk PJM, Verhaak RGW, Beijnen MA, et al. **Prognostically useful gene-expression profiles in acute myeloid leukemia.** *N Engl J Med.* 2004;350(16):1617-1628. doi:10.1056/NEJMoa040465
60. Docking TR, Parker JDK, Jädersten M, et al. **A clinical transcriptome approach to patient stratification and therapy selection in acute myeloid leukemia.** *Nat Commun.* 2021;12(1):2474. doi:10.1038/s41467-021-22625-y
61. Lilljebjörn H, Orsmark-Pietras C, Mitelman F, Hagström-Andersson A, Fioretos T. **Transcriptomics paving the way for improved diagnostics and precision medicine of acute leukemia.** *Semin Cancer Biol.* 2022;84:40-49. doi:10.1016/j.semcancer.2021.09.013
62. Hehir-Kwa JY, Koudijs MJ, Verwiel ETP, et al. **Improved Gene Fusion Detection in Childhood Cancer Diagnostics Using RNA Sequencing.** *JCO Precis Oncol.* 2022;6:e2000504. doi:10.1200/PO.20.00504
63. Cuppen E, Elemento O, Rosenquist R, et al. **Implementation of Whole-Genome and Transcriptome Sequencing Into Clinical Cancer Care.** *JCO Precis Oncol.* 2022;6:e2200245. doi:10.1200/PO.22.00245
64. Kremer LS, Bader DM, Mertes C, et al. **Genetic diagnosis of Mendelian disorders via RNA sequencing.** *Nat Commun.* 2017;8:15824. doi:10.1038/ncomms15824
65. Cummings BB, Marshall JL, Tukiainen T, et al. **Improving genetic diagnosis in Mendelian disease with transcriptome sequencing.** *Sci Transl Med.* 2017;9(386):eaal5209. doi:10.1126/scitranslmed.aal5209
66. Frésard L, Smail C, Ferraro NM, et al. **Identification of rare-disease genes using blood transcriptome sequencing and large control cohorts.** *Nat Med.* 2019;25(6):911-919. doi:10.1038/s41591-019-0457-8
67. Doka T, Huang S, Qiu C, et al. **Transcriptome-wide association analysis identifies DACH1 as a kidney disease risk gene that contributes to fibrosis.** *J Clin Invest.* 2021;131(10):e141801, 141801. doi:10.1172/JCI141801
68. Odhams CA, Cunningham Graham DS, Vyse TJ. **Profiling RNA-Seq at multiple resolutions markedly increases the number of causal eQTLs in autoimmune disease.** *PLoS Genet.* 2017;13(10):e1007071. doi:10.1371/journal.pgen.1007071
69. Vösa U, Claringbould A, Westra HJ, et al. **Large-scale cis- and trans-eQTL analyses identify thousands of genetic loci and polygenic scores that regulate blood gene expression.** *Nat Genet.* 2021;53(9):1300-1310. doi:10.1038/s41588-021-00913-z
70. Colin E, Duffourd Y, Tisserant E, et al. **OMIXCARE: OMICS technologies solved about 33% of the patients with heterogeneous rare neuro-developmental disorders and negative exome sequencing results and identified 13% additional candidate variants.** *Front Cell Dev Biol.* 2022;10:1021785. doi:10.3389/fcell.2022.1021785
71. Kamali Z, Keaton JM, Haghooy Javanmard S, et al. **Large-Scale Multi-Omics Studies Provide New Insights into Blood Pressure Regulation.** *Int J Mol Sci.* 2022;23(14):7557. doi:10.3390/ijms23147557
72. Lunke S, Bouffler SE, Patel CV, et al. **Integrated multi-omics for rapid rare disease diagnosis on a national scale.** *Nat Med.* 2023;1-11. doi:10.1038/s41591-023-02401-9
73. Longo SK, Guo MG, Ji AL, Khavari PA. **Integrating single-cell and spatial transcriptomics to elucidate intercellular tissue dynamics.** *Nat Rev Genet.* 2021;22(10):627-644. doi:10.1038/s41576-021-00370-8
74. Delorey TM, Ziegler CGK, Heimberg G, et al. **COVID-19 tissue atlases reveal SARS-CoV-2 pathology and cellular targets.** *Nature.* 2021;595(7865):107-113. doi:10.1038/s41586-021-03570-8
75. Desai N, Nayaz A, Szabolcs A, et al. **Temporal and spatial heterogeneity of host response to SARS-CoV-2 pulmonary infection.** *Nat Commun.* 2020;11(1):6319. doi:10.1038/s41467-020-20139-7
76. Scheid JF, Barnes CO, Eraslan B, et al. **B cell genomics behind cross-neutralization of SARS-CoV-2 variants and SARS-CoV.** *Cell.* 2021;184(12):3205-3221.e24. doi:10.1016/j.cell.2021.04.032
77. Huang N, Pérez P, Kato T, et al. **SARS-CoV-2 infection of the oral cavity and saliva.** *Nat Med.* 2021;27(5):892-903. doi:10.1038/s41591-021-01296-8
78. Butler D, Mozsary C, Meydan C, et al. **Shotgun transcriptome, spatial omics, and isothermal profiling of SARS-CoV-2 infection reveals unique host responses, viral diversification, and drug interactions.** *Nat Commun.* 2021;12(1):1660. doi:10.1038/s41467-021-21361-7
79. Zhang Y, Narayanan SP, Mannan R, et al. **Single-cell analyses of renal cell cancers reveal insights into tumor microenvironment, cell of origin, and therapy response.** *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2021;118(24):e2103240118. doi:10.1073/pnas.2103240118
80. Peng M, Wei G, Zhang Y, et al. **Single-cell transcriptomic landscape reveals the differences in cell differentiation and immune microenvironment of papillary thyroid carcinoma between genders.** *Cell Biosci.* 2021;11(1):39. doi:10.1186/s13578-021-00549-w
81. Lalli MA, Avey D, Dougherty JD, Milbrandt J, Mitra RD. **High-throughput single-cell functional elucidation of neurodevelopmental disease-associated genes reveals convergent mechanisms altering neuronal differentiation.** *Genome Res.* 2020;30(9):1317-1331. doi:10.1101/gr.262295.120
82. Brady L, Kriner M, Coleman I, et al. **Inter- and intra-tumor heterogeneity of metastatic prostate cancer determined by digital spatial gene expression profiling.** *Nat Commun.* 2021;12(1):1426. doi:10.1038/s41467-021-21615-4
83. Ji AL, Rubin AJ, Thrane K, et al. **Multimodal Analysis of Composition and Spatial Architecture in Human Squamous Cell Carcinoma.** *Cell.* 2020;182(6):1661-1662. doi:10.1016/j.cell.2020.08.043
84. Fawcner-Corbett D, Antanaviciute A, Parikh K, et al. **Spatiotemporal analysis of human intestinal development at single-cell resolution.** *Cell.* 2021;184(3):810-826. e23. doi:10.1016/j.cell.2020.12.016
85. Cao J, Spielmann M, Qiu X, et al. **The single-cell transcriptional landscape of mammalian organogenesis.** *Nature.* 2019;566(7745):496-502. doi:10.1038/s41586-019-0969-x
86. Plasschaert LW, Žilionis R, Choo-Wing R, et al. **A single-cell atlas of the airway epithelium reveals the CFTR-rich pulmonary ionocyte.** *Nature.* 2018;560(7718):377-381. doi:10.1038/s41586-018-0394-6
87. BRAIN Initiative Cell Census Network (BICCN). **A multimodal cell census and atlas of the mammalian primary motor cortex.** *Nature.* 2021;598(7879):86-102. doi:10.1038/s41586-021-03950-0
88. Replogle JM, Saunders RA, Pogson AN, et al. **Mapping information-rich genotype-phenotype landscapes with genome-scale Perturb-seq.** *Cell.* 2022;185(14):2559-2575.e28. doi:10.1016/j.cell.2022.05.013
89. Li BT, Janku F, Jung B, et al. **Ultra-deep next-generation sequencing of plasma cell-free DNA in patients with advanced lung cancers: results from the Actionable Genome Consortium.** *Ann Oncol.* 2019;30(4):597-603. doi:10.1093/annonc/mdz046



90. Chin RI, Chen K, Usmani A, et al. **Detection of Solid Tumor Molecular Residual Disease (MRD) Using Circulating Tumor DNA (ctDNA).** *Mol Diagn Ther.* 2019;23(3):311-331. doi:10.1007/s40291-019-00390-5
91. Xu J, Liao K, Yang X, Wu C, Wu W. **Using single-cell sequencing technology to detect circulating tumor cells in solid tumors.** *Mol Cancer.* 2021;20(1):104. doi:10.1186/s12943-021-01392-w
92. Grabuschig S, Bronkhorst AJ, Holdenrieder S, et al. **Putative Origins of Cell-Free DNA in Humans: A Review of Active and Passive Nucleic Acid Release Mechanisms.** *Int J Mol Sci.* 2020;21(21):8062. doi:10.3390/ijms21218062
93. van't Erve I, Medina JE, Leal A, et al. **Metastatic Colorectal Cancer Treatment Response Evaluation by Ultra-Deep Sequencing of Cell-Free DNA and Matched White Blood Cells.** *Clin Cancer Res.* 2023;29(5):899-909. doi:10.1158/1078-0432.CCR-22-2538
94. Hillen F, Griffioen AW. **Tumour vascularization: sprouting angiogenesis and beyond.** *Cancer Metastasis Rev.* 2007;26(3-4):489-502. doi:10.1007/s10555-007-9094-7
95. Bonner ER, Harrington R, Eze A, et al. **Circulating tumor DNA sequencing provides comprehensive mutation profiling for pediatric central nervous system tumors.** *NPJ Precis Oncol.* 2022;6(1):63. doi:10.1038/s41698-022-00306-3
96. Nakamura Y, Taniguchi H, Ikeda M, et al. **Clinical utility of circulating tumor DNA sequencing in advanced gastrointestinal cancer: SCRUM-Japan GI-SCREEN and GOZILA studies.** *Nat Med.* 2020;26(12):1859-1864. doi:10.1038/s41591-020-1063-5
97. Bayle A, Belcaid L, Aldea M, et al. **Clinical utility of circulating tumor DNA sequencing with a large panel: a National Center for Precision Medicine (PRISM) study.** *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2023;34(4):389-396. doi:10.1016/j.annonc.2023.01.008
98. Leigh NB, Page RD, Raymond VM, et al. **Clinical Utility of Comprehensive Cell-free DNA Analysis to Identify Genomic Biomarkers in Patients with Newly Diagnosed Metastatic Non-small Cell Lung Cancer.** *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2019;25(15):4691-4700. doi:10.1158/1078-0432.CCR-19-0624
99. Parikh AR, Leshchiner I, Elagina L, et al. **Liquid versus tissue biopsy for detecting acquired resistance and tumor heterogeneity in gastrointestinal cancers.** *Nat Med.* 2019;25(9):1415-1421. doi:10.1038/s41591-019-0561-9
100. Sanz-Garcia E, Zhao E, Bratman SV, Siu LL. **Monitoring and adapting cancer treatment using circulating tumor DNA kinetics: Current research, opportunities, and challenges.** *Sci Adv.* 2022;8(4):eabi8618. doi:10.1126/sciadv.abi8618
101. Tie J, Cohen JD, Lahouel K, et al. **Circulating Tumor DNA Analysis Guiding Adjuvant Therapy in Stage II Colon Cancer.** *N Engl J Med.* 2022;386(24):2261-2272. doi:10.1056/NEJMoa2200075
102. Kasi PM, Fehringer G, Taniguchi H, et al. **Impact of Circulating Tumor DNA-Based Detection of Molecular Residual Disease on the Conduct and Design of Clinical Trials for Solid Tumors.** *JCO Precis Oncol.* 2022;6:e2100181. doi:10.1200/PO.21.00181
103. Kotani D, Oki E, Nakamura Y, et al. **Molecular residual disease and efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with colorectal cancer.** *Nat Med.* 2023;29(1):127-134. doi:10.1038/s41591-022-02115-4
104. Keup C, Suryaprakash V, Storbeck M, Hoffmann O, Kimmig R, Kasimir-Bauer S. **Longitudinal multi-parametric liquid biopsy approach identifies unique features of circulating tumor cell, extracellular vesicle, and cell-free dna characterization for disease monitoring in metastatic breast cancer patients.** *Cells.* 2021;10(2):212. doi:10.3390/cells10020212
105. Kopreski MS, Benko FA, Gocke CD. **Circulating RNA as a tumor marker: detection of 5T4 mRNA in breast and lung cancer patient serum.** *Ann N Y Acad Sci.* 2001;945:172-178.
106. Perhavec A, Cerkovnik P, Novakovic S, Zgajnar J. **The hTERT mRNA in plasma samples of early breast cancer patients, non-cancer patients and healthy individuals.** *Neoplasma.* 2008;55(6):549-554.
107. Castellanos-Rizaldos E, Zhang X, Tadigotla VR, et al. **Exosome-based detection of activating and resistance EGFR mutations from plasma of non-small cell lung cancer patients.** *Oncotarget.* 2019;10(30):2911-2920. doi:10.18632/oncotarget.26885
108. Cheung KWE, Choi SYR, Lee LTC, et al. **The potential of circulating cell free RNA as a biomarker in cancer.** *Expert Rev Mol Diagn.* 2019;19(7):579-590. doi:10.1080/1473-7159.2019.1633307
109. Larson MH, Pan W, Kim HJ, et al. **A comprehensive characterization of the cell-free transcriptome reveals tissue- and subtype-specific biomarkers for cancer detection.** *Nat Commun.* 2021;12(1):2357. doi:10.1038/s41467-021-22444-1
110. Munchel S, Rohrbach S, Randise-Hinchliff C, et al. **Circulating transcripts in maternal blood reflect a molecular signature of early-onset preeclampsia.** *Sci Transl Med.* 2020;12(550):eaaz0131. doi:10.1126/scitranslmed.aaz0131
111. Roskams-Hieter B, Kim HJ, Anur P, et al. **Plasma cell-free RNA profiling distinguishes cancers from pre-malignant conditions in solid and hematologic malignancies.** *NPJ Precis Oncol.* 2022;6(1):28. doi:10.1038/s41698-022-00270-y
112. Lissa D, Robles AI. **Methylation analyses in liquid biopsy.** *Transl Lung Cancer Res.* 2016;5(5):492-504. doi:10.21037/tlcr.2016.10.03
113. Laird PW. **The power and the promise of DNA methylation markers.** *Nat Rev Cancer.* 2003;3(4):253-266. doi:10.1038/nrc1045
114. Huang J, Wang L. **Cell-Free DNA Methylation Profiling Analysis-Technologies and Bioinformatics.** *Cancers.* 2019;11(11):1741. doi:10.3390/cancers11111741
115. Luo H, Wei W, Ye Z, Zheng J, Xu RH. **Liquid Biopsy of Methylation Biomarkers in Cell-Free DNA.** *Trends Mol Med.* 2021;27(5):482-500. doi:10.1016/j.molmed.2020.12.011
116. Warton K, Lin V, Navin T, et al. **Methylation-capture and Next-Generation Sequencing of free circulating DNA from human plasma.** *BMC Genomics.* 2014;15(1):476. doi:10.1186/1471-2164-15-476
117. Duncavage EJ, Bagg A, Hasserjian RP, et al. **Genomic profiling for clinical decision making in myeloid neoplasms and acute leukemia.** *Blood.* 2022;140(21):2228-2247. doi:10.1182/blood.2022015853
118. Duncavage EJ, Schroeder MC, O'Laughlin M, et al. **Genome Sequencing as an Alternative to Cytogenetic Analysis in Myeloid Cancers.** *N Engl J Med.* 2021;384(10):924-935. doi:10.1056/NEJMoa2024534
119. Martínez-Jiménez F, Movasati A, Brunner SR, et al. **Pan-cancer whole-genome comparison of primary and metastatic solid tumours.** *Nature.* 2023;618(7964):333-341. doi:10.1038/s41586-023-06054-z
120. Rosenquist R, Cuppen E, Buettner R, et al. **Clinical utility of whole-genome sequencing in precision oncology.** *Semin Cancer Biol.* 2022;84:32-39. doi:10.1016/j.semcancer.2021.06.018

Illumina 中国

上海办公室 • 电话 (021) 6032-1066 • 传真 (021) 6090-6279

北京办公室 • 电话 (010) 8441-6900 • 传真 (010) 8455-4855

技术支持热线 400-066-5835 • chinasupport@illumina.com • www.illumina.com.cn

©2023 Illumina, Inc. 保留所有权利。所有商标均为因美纳公司或其各自所有者的财产。

关于具体的商标信息，请访问 www.illumina.com.cn/company/legal.html。



illumina®

