

Infinium™ Global Diversity Array with Enhanced PGx-8 v1.0

Soluzione di genotipizzazione
versatile per studi di
farmacogenomica,
malattia e diversità

- Copertura completa di più di 6.000 varianti annotate dai database pubblici PGx, inclusi i geni principali come *CYP2D6*
- Scaffolding dell'intero genoma per rilevare le varianti comuni e a bassa frequenza su una gamma di fenotipi
- Rilevazione efficace delle CNV e amplificazione mirata per la disambiguazione dei pseudogeni PGx

illumina®

Introduzione

Infinium Global Diversity Array with Enhanced PGx-8 v1.0 BeadChip è il microarray di genotipizzazione più completo disponibile sul mercato che supporta la ricerca farmacogenomica (PGx) assieme allo sviluppo del punteggio di rischio poligenico, la determinazione ancestrale e la ricerca sulla malattia genetica. Questo array si basa su un BeadChip a otto campioni che contiene più di 1,9 milioni di marker sulla struttura portante (backbone) dell'intero genoma (Figura 1, Tabella 1).

Va inoltre ricordato che sono inclusi più di 44.000 marker per assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione (Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion, ADME) su più di 2.000 geni e copertura eccellente delle varianti con livello di priorità A e B del Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) (Figura 2, Tabella 1).^{1,2} I geni PGx ad elevato impatto come *CYP2D6*, *CYP2B6* e *TPMT* che sono storicamente difficili da distinguere sono ora accessibili grazie a significativi miglioramenti del flusso di lavoro che consente la disambiguazione dei pseudogeni. Inoltre, il software facoltativo per l'interpretazione consente di generare un report contenente lo stato del metabolizzatore e le identificazioni degli alleli star.

Tabella 1: Informazioni sul prodotto^a

Caratteristica	Descrizione
Specie	Umana
Numero totale di marker ^b	1.933.117
Capacità per tipi di microsferi personalizzate	175.000
Numero di campioni per BeadChip	8
Requisito di input di DNA	200 ng
Chimica del saggio	Infinium LCG
Supporto strumento	Sistema iScan
Processività per campione massima con il sistema iScan	Circa 1.728 campioni/settimana
Durata scansione per campione	4,4 minuti

a. I valori approssimativi, i tempi di scansione e la processività massima variano in base alle configurazioni del laboratorio e del sistema.
 b. Varianti trovate sul file manifest commerciale.

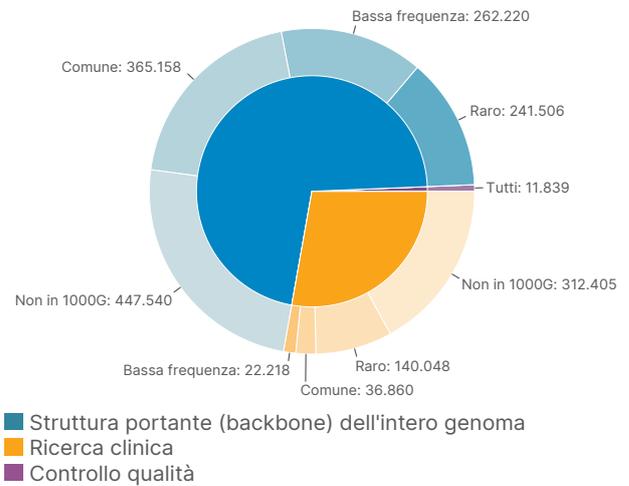


Figura 1: Riepilogo del contenuto: nella parte interna del grafico a torta è tracciata la porzione dell'array che è stata selezionata per la copertura dell'intero genoma, per la ricerca clinica e per il controllo qualità (QC). La parte esterna dell'anello riepiloga la frequenza ponderata dell'allele globale di riferimento per le varianti univoche presenti in 1000 Genomes Project (1000G).³ Le varianti che non sono presenti in 1000G sono etichettate. I conteggi rappresentano le varianti univoche.

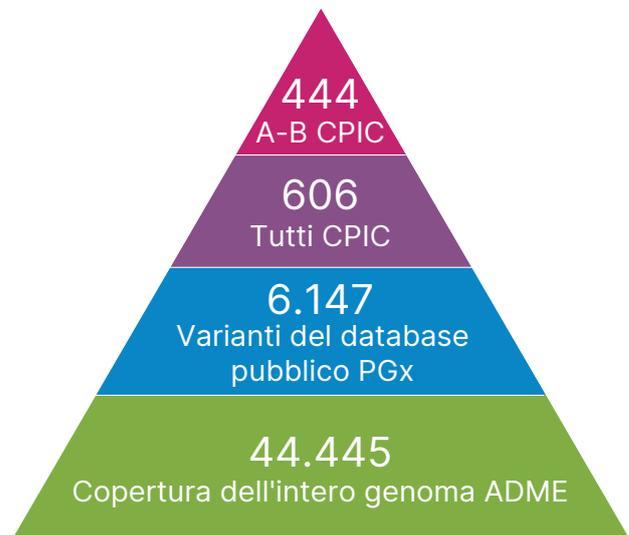


Figura 2: Ampio spettro dei marker farmacogenomici: il contenuto per la ricerca clinica sviluppato da un ampio elenco di marker farmacogenomici selezionati in base alle linee guida CPIC e al database PharmGKB.^{1,2} Il contenuto include varianti del database pubblico PGx, varianti annotate in PharmGKB, PharmVar,⁴ CPIC, copertura dell'intero genoma PGx, geni estesi ADME, geni di livello A CPIC, incluse tag SNP di imputazione mirate e tag CNV di livello A CPIC.

Tabella 2: Contenuto di elevato valore di Infinium Global Diversity Array with Enhanced PGx-8 v1.0

Contenuto	N. di marker ^a	Applicazione/nota di ricerca	Contenuto	N. di marker	Applicazione/nota di ricerca
Copertura del gene ACMG ⁵ 59 del 2016	30.878	Varianti con rilevanza clinica nota identificate dai campioni clinici WGS e WES	Geni CVS GO ¹¹	331.520	Condizioni cardiovascolari
Tutte le annotazioni ACMG 59	22.812		Database di varianti genomiche ¹²	1.440.531	Variazione genomica strutturale
Patogeno ACMG 59	6.753		eQTL ¹³	6.394	Loci genomici che regolano i livelli di espressione dell'mRNA
Probabilmente patogeno ACMG 59	2.946		SNP impronta (fingerprint) ¹⁴	481	Identificazione umana
Benigno ACMG 59	2.051		Esoma gnomAD ¹⁵	502.547	Risultati WES e WGS da individui non imparentati ottenuti da diversi studi
Probabilmente benigno ACMG 59	3.701		Geni HLA ¹⁶	18.893	Difesa dalla malattia, rigetto di trapianto e malattie autoimmuni
VUS ACMG 59	5.330		MHC esteso ^{16,c}	23.965	Difesa dalla malattia, rigetto di trapianto e malattie autoimmuni
ADME ⁶ core ed esteso + geni CPIC	49.705	Assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione del farmaco	Geni KIR ⁷	154	Malattie autoimmuni e difesa dalla malattia
ADME core ed esteso + geni CPIC +/- 10 kb	57.588	Include le regioni regolatorie	SNP Neanderthal ¹⁷	2.095	Origine Neanderthal e migrazione della popolazione umana
AIM ⁸	3.047	Marker informativi ancestrali	Copertura dei geni per lo screening di neonati/portatore	61.902	Geni associati a malattie infantili inclusi nel pannello di sequenziamento TruSight™ Inherited Disease ¹⁸
APOE ⁷	86	Malattia cardiovascolare, malattia di Alzheimer e cognizione	Catalogo NHGRI-EBI GWAS ¹⁹	32.585	Marker da studi GWAS pubblicati
Geni dei fenotipi del sangue ⁸	3.036	Fenotipi del sangue	PharmGKB ^{4,20} tutti	5.116	Variazione genetica umana associata alle risposte ai farmaci
Varianti ⁹ ClinVar	110.608	Relazioni tra variazione, fenotipi e salute umana	Livello 1A PharmGKB	297	
Patogeno ClinVar	20.719		Livello 1B PharmGKB	8	
Probabilmente patogeno ClinVar	8.241		Livello 2A PharmGKB	56	
Benigno ClinVar	29.366		Livello 2B PharmGKB	49	
Possibile benigno ClinVar	19.298		Livello 3 PharmGKB	1.911	
VUS ClinVar	24.342		Livello 4 PharmGKB	446	
Geni ¹⁰ COSMIC	1.043.886		Mutazioni somatiche nel cancro	UTR ²¹ 3' RefSeq	46.399
Tutti ² CPIC	606	Varianti con linee guida potenziali per ottimizzare la terapia farmacologica	UTR 5' RefSeq	30.386	Regioni non tradotte 5' ^d
A CPIC	413		Tutti UTR RefSeq	74.608	Regioni non tradotte ^d
A/B CPIC	3		RefSeq	1.121.140	Tutti i geni noti
B CPIC	28		+/-10 kb RefSeq	1.262.045	Regioni regolatorie ^d
C CPIC	43		Promotori RefSeq	45.221	2 kb a monte per includere le regioni del promotore ^d
C/D CPIC	2		Regioni di splicing RefSeq		
D CPIC	60				

- a. Il numero di marker per ogni categoria è soggetto a modifiche.
- b. Basato su calcoli interni.
- c. MHC esteso rappresenta una regione di 8 Mb.
- d. Di tutti i geni noti.

ACMG: American College of Medical Genetics; ADME: assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione; AIM: marker informativo ancestrale; APOE: apolipoproteina E; COSMIC: catalogo delle mutazioni somatiche nel cancro; CPIC: consorzio per l'implementazione della farmacogenetica nella pratica clinica; EBI: Istituto europeo di bioinformatica; eQTL: espressione dei loci dei tratti quantitativi; gnomAD: database di aggregazione del genoma; GO CVS: annotazione ontologica dei geni del sistema cardiovascolare; GWAS: studio di associazione dell'intero genoma; HLA: antigene leucocitario umano; KIR: recettore delle cellule "natural killer" immunoglobulina simile; MHC: complesso maggiore di istocompatibilità; NHGRI: National Human Genome Research Institute; PharmGKB: knowledgebase di farmacogenomica; RefSeq: NCBI Reference Sequence Database; NCBI: National Center for Biotechnology Information; UTR: regione non tradotta; VUS: variante di significato noto; WES: sequenziamento dell'intero esoma; WGS: sequenziamento dell'intero genoma

Global Diversity Array with Enhanced PGx-8 BeadChip si basa su una struttura portante (backbone) globale per polimorfismi di singolo nucleotide (Single Nucleotide Polymorphism, SNP) a elevata densità ottimizzata per la copertura di imputazione del genoma tra le popolazioni (Figura 1, Tabella 3). La combinazione di una struttura portante (backbone) per gli SNP a elevata densità con la copertura delle varianti per la ricerca clinica contribuisce a rendere Infinium Global Diversity Array-8 v1.0 BeadChip l'array più efficace del portafoglio Illumina. Questo array è stato scelto da [All of Us Research Program](#) che mira a sequenziare e sottoporre a genotipizzazione più di 1 milione di individui. È ideale per i programmi di medicina di precisione interessati a massimizzare gli utili sugli investimenti nella genotipizzazione.

Tabella 3: Informazioni sui marker

Categorie di marker	N. di marker		
Marker esonici ^a	531.191		
Marker intronici ^a	664.016		
Promotori ^a	53.311		
Marker nonsenso ^b	28.224		
Marker missenso ^b	398.598		
Marker sinonimi ^b	34.000		
Marker mitocondriali ^b	1.318		
Indel ^c	39.257		
Cromosomi sessuali ^c	X	Y	PAR/omologhi
	63.810	6.215	5.477

a. RefSeq, database delle sequenze di riferimento NCBI.²¹
b. Confrontato con il browser UCSC Genome Browser.⁷
c. NCBI Genome Reference Consortium, versione GRCh37.²²

indel: inserzione/delezione; PAR: regione pseudoautosomica; UCSC: University of California Santa Cruz; NCBI: National Center for Biotechnology Information

Ogni Global Diversity Array with Enhanced PGx-8 v1.0 Kit include i BeadChip e i reagenti per amplificare, frammentare, ibridare, marcare e rilevare le varianti genetiche utilizzando il flusso di lavoro Infinium ottimizzato e a elevata processività.

Contenuto esonico eccellente

Infinium Global Diversity Array with Enhanced PGx-8 v1.0 BeadChip include una migliore marcatura nelle regioni esoniche e una copertura arricchita per mappare i loci ottenuti da studi di associazione dell'intero genoma (Genome-Wide Association Study, GWAS) con malattie o associazioni di tratti precedentemente identificati.

Più di 400.000 marker di esoni sono stati raccolti da 36.000 individui di diversi gruppi etnici, inclusi afro-americani, ispanici, isole pacifiche, asiatici dell'est, europei e individui di discendenza mista. L'array fornisce inoltre contenuto esonico diversificato ottenuto dal database ExAC,²³ inclusi i marker specifici per popolazione e tra popolazioni con funzionalità o forte prova di associazione (Tabella 4).

Tabella 4: Copertura esonica sulle popolazioni

Popolazione(i) ^{a,b}	N. di marker
NEF	346.340
EAS	146.281
AMR	272.178
AFR	257.690
SAS	224.431
NEF/EAS/AMR/AFR/SAS	69.432

a. internationalgenome.org/category/population
b. Basato su gnomAD, gnomad.broadinstitute.org/

NEF: europeo non finlandese; EAS: asiatico dell'est; AMR: americano 'admixture';
AFR: africano; SAS: asiatico del sud.

Ampia copertura di varianti con associazioni note alla malattia

Infinium Global Diversity Array with Enhanced PGx-8 v1.0 BeadChip fornisce la copertura di varianti selezionate dal catalogo National Human Genome Research Institute-Genome-Wide Association Study (NHGRI-GWAS)¹⁹ che rappresenta un'ampia gamma di classificazioni di fenotipi e malattie. Questo contenuto fornisce efficaci opportunità per i ricercatori interessati a studiare diverse popolazioni per testare e convalidare le associazioni precedentemente individuate in popolazioni europee.

Il contenuto del BeadChip per la ricerca clinica consente la convalida di associazioni a malattie, profilo del rischio, ricerca di screening preventivo e studi di farmacogenomica. La selezione delle varianti include una gamma di classificazioni di patologie basate sulle annotazioni del ClinVar e dell'American College of Medical Genetics (ACMG).⁵ Il BeadChip contiene la copertura completa delle classificazioni dei fenotipi e delle malattie in base a ClinVar e al catalogo NHGRI-GWAS (Figura 3). I marker coprono le varianti dei database ACMG e ClinVar con una gamma di fenotipi patogeni, probabilmente patogeni e varianti di significato sconosciuto (Variant of Unknown Significance, VUS) ed anche varianti benigne (Figura 4).

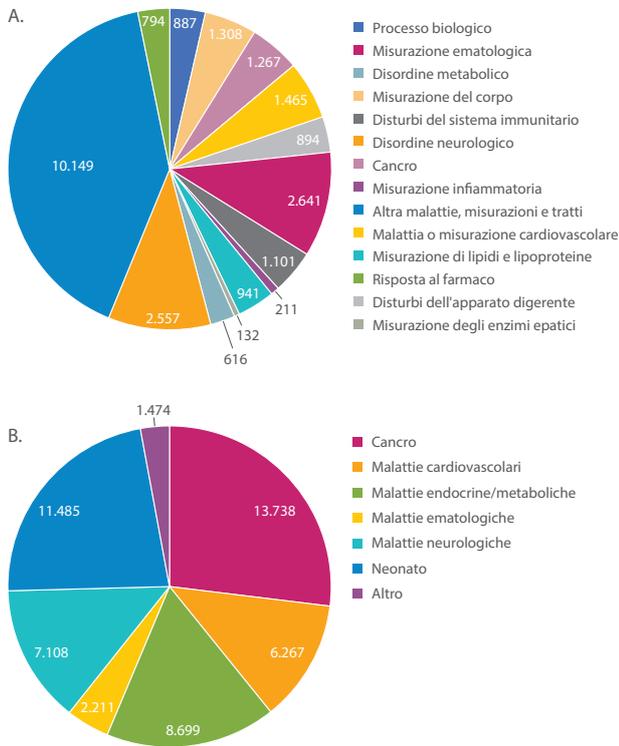


Figura 3: Contenuto per la ricerca sulla malattia che copre diverse popolazioni: Global Diversity Array with Enhanced PGx-8 include l'estesa copertura di numerose classificazioni di fenotipi e malattie basate su (A) categorie ClinVar e (B) categorie NHGRI-GWAS.

Contenuto rilevante e aggiornato per la ricerca clinica

I database clinici, come ClinVar, sono in costante evoluzione con l'aggiunta di nuove varianti e varianti alle quali è stata modificata la designazione a "patogena" o "probabilmente patogena". Infinium Global Diversity Array with Enhanced PGx-8 v1.0 BeadChip fornisce la copertura aggiornata di molte delle varianti di elevato valore contenute in questi database annotati. Le varianti incluse sull'array consistono di marker con associazioni note a malattie basate su ClinVar, su PharmGKB e sul database del National Human Genome Research Institute (NHGRI)-EBI.¹⁹ Il BeadChip fornisce inoltre tag SNP basate sull'imputazione per gli alleli HLA, regioni estese MHC, il gene KIR e contenuto esonico dal database gnomAD¹⁵ (Tabella 2, Figura 5).

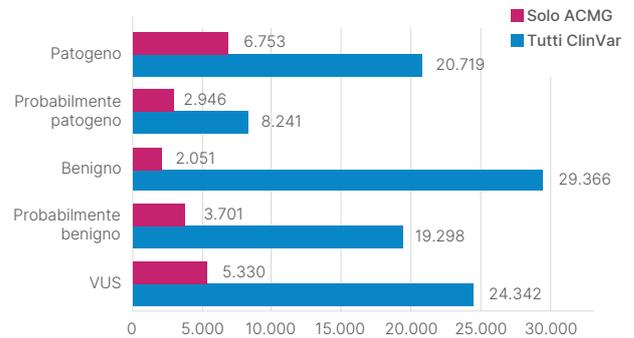


Figura 4: Distribuzione delle classificazioni delle varianti patologiche in base alle annotazioni ClinVar e ACMG: le varianti coprono una gamma di prove patologiche e non patologiche.

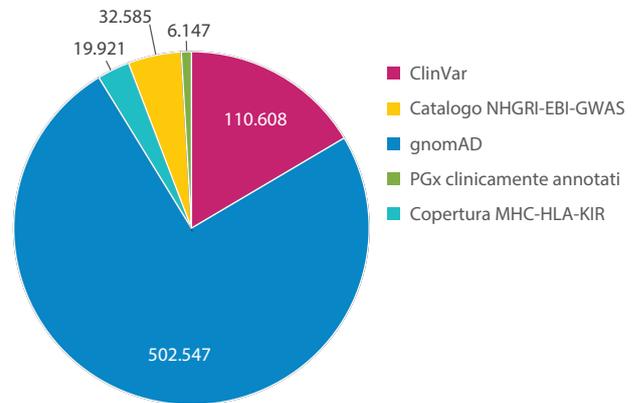


Figura 5: Contenuto per la ricerca clinica: Infinium Global Diversity Array with Enhanced PGx-8 v1.0 BeadChip incorpora il contenuto per la ricerca clinica minuziosamente selezionato dai principali database e il supporto per un'ampia gamma di applicazioni.

Marker di controllo qualità (QC) per l'identificazione dei campioni

Infinium Global Diversity Array with Enhanced PGx-8 v1.0 BeadChip include i marker di controllo qualità per gli studi su larga scala, permettendo l'identificazione, il monitoraggio, la determinazione ancestrale, la stratificazione dei campioni e molto altro (Figura 6).

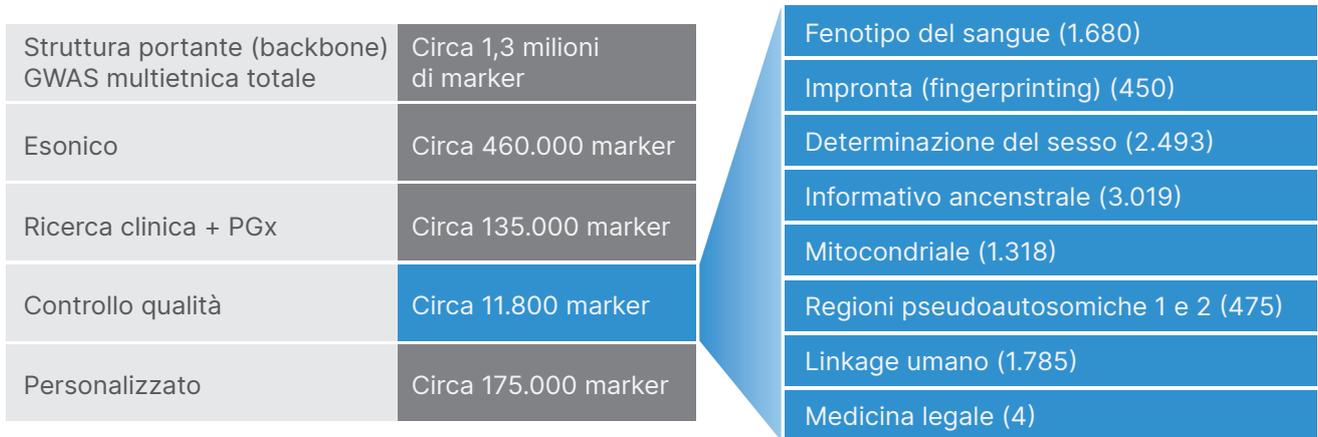


Figura 6: Marker di controllo qualità (QC): le varianti di controllo qualità presenti sull'array consentono diverse funzionalità per il monitoraggio dei campioni come la determinazione del sesso, l'origine ancestrale continentale, l'identificazione umana e altro.

Opzioni di contenuto flessibili

Infinium Global Diversity Array with Enhanced PGx-8 v1.0 BeadChip può essere personalizzato per incorporare fino a 175.000 tipi di microsfere personalizzate. [DesignStudio™ Microarray Assay Designer](#) può essere utilizzato per progettare i target come gli SNP, le varianti del numero di copie (CNV) e le Indel.

Inoltre, l'elevato rapporto segnale-rumore delle singole identificazioni di genotipizzazione ottenute dal saggio Infinium fornisce l'accesso alle identificazioni delle CNV dell'intero genoma.

Flusso di lavoro

a elevata processività

Infinium Global Diversity Array with Enhanced PGx-8 v1.0 BeadChip utilizza il comprovato BeadChip Infinium nel formato a otto campioni che consente ai laboratori di scalare efficacemente. Il saggio Infinium offre una processività flessibile grazie alla capacità di analizzare fino a 1.728 campioni alla settimana utilizzando un singolo sistema iScan®. Il saggio Infinium fornisce un flusso di lavoro di tre giorni che consente agli utenti di raccogliere i dati e creare report velocemente (Figura 7).

Tabella 5: Prestazioni dei dati e spaziatura

Prestazioni dei dati	Valore ^a	Specifica del prodotto ^b	
Percentuale di identificazione	99,7%	> 99,0% media	
Riproducibilità	99,99%	> 99,90%	
Spaziatura			
	Media	Mediana	90% ^c
Spaziatura (kb)	1,53	0,61	3,91

a. I valori derivano dalla genotipizzazione di 2.228 campioni di riferimento HapMap.
 b. Per i campioni femminili, esclude i marker del cromosoma Y.
 c. Basato sui risultati ottenuti dal set di campioni GenTrain.

Saggio affidabile

e di elevata qualità

Infinium Global Diversity Array with Enhanced PGx-8 v1.0 BeadChip utilizza l'affidabile chimica del saggio Infinium per fornire dati della stessa elevata qualità e riproducibilità (Tabella 5) che gli array di genotipizzazione Illumina hanno fornito per più di dieci anni.

Riepilogo

Infinium Global Diversity Array with Enhanced PGx-8 v1.0 BeadChip a elevata densità (Figura 8) fornisce una soluzione efficace in termini di costi per gli studi genetici sull'intera popolazione, lo screening delle varianti e la ricerca medica di precisione. Il sistema iScan, la tecnologia del saggio Infinium e i software di analisi integrati consentono di creare una soluzione di genotipizzazione versatile e completa.

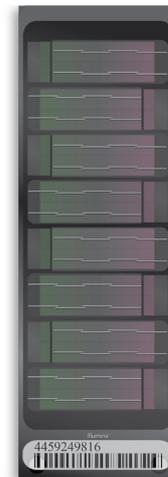


Figura 8: Infinium Global Diversity Array with Enhanced PGX-8 v1.0 BeadChip: basato sull'affidabile piattaforma Infinium a otto campioni.

Maggiori informazioni

Pharmacogenomics. [Illumina.com/areas-of-interest/pharmacogenomics.html](https://www.illumina.com/areas-of-interest/pharmacogenomics.html).

Informazioni per gli ordini

Infinium Global Diversity Array with Enhanced PGX-8 v1.0 BeadChip, [Illumina.com/products/by-type/microarray-kits/infinium-global-diversity-pgx](https://www.illumina.com/products/by-type/microarray-kits/infinium-global-diversity-pgx).

Figura 7: Flusso di lavoro Infinium nel formato a otto campioni: Infinium offre un rapido flusso di lavoro di tre giorni con interventi manuali minimi.

Infinium Global Diversity Array with Enhanced PGx-8 v1.0		
N. di catalogo	Prodotto	Contenuto aggiuntivo
20048873	Infinium Global Diversity Array with Enhanced PGx + interpretation-8 v1.0 Kit (48 campioni)	No
20048874	Infinium Global Diversity Array with Enhanced PGx + interpretation-8 v1.0 Kit (384 campioni)	No
20048875	Infinium Global Diversity Array with Enhanced PGx + interpretation-8 v1.0+ Kit (48 campioni)	Sì
20048876	Infinium Global Diversity Array with Enhanced PGx + interpretation 8 v1.0+ Kit (384 campioni)	Sì

Bibliografia

1. Sito Web di PharmGKB, The Pharmacogenomics Knowledgebase. <http://pharmgkb.org>. Consultato il 23 gennaio 2021.
2. Sito Web di Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC). <http://cpicpgx.org>. Consultato il 23 gennaio 2021.
3. European Bioinformatics Institute. Sito Web di 1000 Genomes Project. <http://1000genomes.org>. Consultato il 23 gennaio 2021.
4. Pharmacogene Variation Consortium. Sito Web di PharmVar Consortium <http://pharmvar.org> website. Consultato il 23 gennaio 2021.
5. Green RC, Berg JS, Grody WW, et al. [ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing](#) [published correction appears in *Genet Med*. 2017;19(5):606]. *Genet Med*. 2013;15(7):565-574. doi:10.1038/gim.2013.73
6. PharmaADME. Sito Web di PharmaADME Gene List. http://pharmaadme.org/joomla/index.php?option=com_content&task=view&id=12&Itemid=27. Consultato il 23 gennaio 2021.
7. University of California, Santa Cruz, Genomics Institute. Sito Web di Genome Browser. <http://genome.ucsc.edu>. Consultato il 23 gennaio 2021.
8. NCBI. Sito Web di Reference Sequence Blood Group Antigen Gene Mutation Database. www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/gv/rbc/xslcgi.fcgi?cmd=bgmut/systems. Consultato il 23 gennaio 2021.
9. NCBI. Sito Web di ClinVar Database. ncbi.nlm.nih.gov/clinvar. Consultato il 23 gennaio 2020.
10. Tate JG, Bamford S, Jubb HC, et al. [COSMIC: the Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer](#). *Nucleic Acids Res*. 2019;47(D1):D941-D947. doi:10.1093/nar/gky1015.
11. Consorzio Gene Ontology. Sito Web della knowledgebase di Gene Ontology (GO). geneontology.org. Consultato il 23 gennaio 2021.
12. MacDonald JR, Ziman R, Yuen RK, Feuk L, Scherer SW. [The Database of Genomic Variants: a curated collection of structural variation in the human genome](#). *Nucleic Acids Res*. 2014;42(Database issue):D986-D992. doi:10.1093/nar/gkt958.
13. Sito Web di NCBI. eQTL Database. <https://preview.ncbi.nlm.nih.gov/gap/eqtl/studies/> Consultato il 23 gennaio 2021.
14. Yale Center for Medical Informatics. Sito Web di Allele Frequency Database. alfred.med.yale.edu/alfred/snpSets.asp Consultato il 23 gennaio 2021.
15. Sito Web di gnomAD, Genome Aggregation Database. <http://gnomad.broadinstitute.org>. Consultato il 23 gennaio 2021.
16. de Bakker PI, McVean G, Sabeti PC, et al. [A high-resolution HLA and SNP haplotype map for disease association studies in the extended human MHC](#). *Nat Genet*. 2006;38(10):1166-1172. doi:10.1038/ng1885
17. Ensembl. Sito Web di Neanderthal Genome Browser. <http://neandertal.ensemblgenomes.org/index.html>. Consultato il 23 gennaio 2021.
18. Illumina. Scheda tecnica di TruSight Inherited Disease Sequencing Panel. http://illumina.com/content/dam/illumina-marketing/documents/products/datasheets/datasheet_trusight_inherited_disease.pdf. Consultato a luglio 2016.
19. NHGRI. Sito Web di National Human Genome Research Institute. <http://genome.gov>. Consultato il 23 gennaio 2021.
20. PharmGKB. Sito Web di PharmGKB, Clinical Annotation Levels of Evidence. <http://pharmgkb.org/page/clinAnnLevels>. Consultato il 23 gennaio 2021.
21. NCBI. Sito Web di Reference Sequence Database. <http://ncbi.nlm.nih.gov/refseq>. Consultato il 23 gennaio 2020.
22. Genome Reference Consortium. Sito Web di Human Genome Overview Version GRCh37. <http://ncbi.nlm.nih.gov/grc/human>. Consultato il 23 gennaio 2021.
23. Broad Institute. Sito Web di Browser Exome Aggregation Consortium (ExAC). <http://exac.broadinstitute.org>. Consultato il 23 gennaio 2021.

illumina[®]

Numero verde 1.800.809.4566 (U.S.A.) | Tel. +1.858.202.4566
techsupport@illumina.com | www.illumina.com

© 2021 Illumina, Inc. Tutti i diritti riservati. Tutti i marchi di fabbrica sono di proprietà di Illumina, Inc. o dei rispettivi proprietari. Per specifiche informazioni sui marchi, consultate www.illumina.com/company/legal.html.
Pubbl. n. M-GL-00031 v1.0-ITA.