

# Infinium<sup>TM</sup> Global Clinical Research Array with Enhanced PGx-24 v1.0

Hochauflösender  
Genotypisierungsarray für  
Pharmakogenomikstudien  
und klinische Forschung

- Genomweites Scaffold zur Bestimmung häufiger und seltener Varianten bei einer Vielzahl von Phänotypen
- Umfassende Coverage von ca. 1,2 Mio. annotierten Varianten aus öffentlichen Datenbanken
- Ca. 35.000 zusätzliche Marker für die fortschrittliche pharmakogenomische Forschung
- Automatisierter Workflow für Projekte mit mittlerem und hohem Durchsatz

**illumina**<sup>®</sup>



Tabelle 2: Hochwertiger Inhalt aus wichtigen Forschungsdatenbanken

Inhalt	Anzahl der Marker <sup>a</sup>	Forschungsanwendung/Hinweis	Inhalt	Anzahl der Marker <sup>a</sup>	Forschungsanwendung/Hinweis
ACMG <sup>4</sup> 59 2016. Gen-Coverage	31.996		GO <sup>3</sup> CVS-Gene	204.889	Herz-Kreislauf-Erkrankungen
ACMG 59, alle Annotationen	47.677		Datenbank genomischer Varianten <sup>10</sup>	926.764	Genomische strukturelle Variante
ACMG 59, pathogen	11.580		eQTLs <sup>11</sup>	4.783	Genomische Loci, die die mRNA-Expressionsstufen regulieren
ACMG 59, wahrscheinlich pathogen	4.789	Varianten mit bekannter klinischer Signifikanz, die anhand von klinischen WGS- und WES-Proben ermittelt wurden	Fingerabdruck-SNPs <sup>12</sup>	435	Identifikation von Menschen
ACMG 59, gutartig	3.629		gnomAD <sup>13</sup> -Exom	134.595	WES- und WGS-Ergebnisse nicht verwandter Individuen aus unterschiedlichen Studien
ACMG 59, wahrscheinlich gutartig	10.072		HLA-Gene <sup>14</sup>	1.286	Krankheitsbekämpfung, Transplantatabstoßung und Autoimmunkrankheiten
ACMG 59, VUS	12.213		Erweiterter MHC <sup>14 c</sup>	13.711	Krankheitsbekämpfung, Transplantatabstoßung und Autoimmunkrankheiten
ADME <sup>3</sup> -Schlüsselgene und erweiterte Gene + CPIC-Gene	35.935	Absorption, Distribution, Metabolismus und Elimination von Medikamenten	KIR-Gene <sup>5</sup>	61	Autoimmunkrankheiten und Krankheitsbekämpfung
ADME-Schlüsselgene und erweiterte Gene + CPIC-Gene +/- 10 kb	41.875	Enthält regulatorische Regionen	Neandertal-SNPs <sup>15</sup>	2.775	Neandertal-Abstammung und Migration der menschlichen Population
AIMs <sup>b</sup>	2.853	Abstammungsinformativ-Marker	Gen-Coverage bei Neugeborenen-/Träger-Screening	48.837	Im TruSight™ Inherited Disease Sequencing Panel <sup>16</sup> enthaltene, mit Erkrankungen im Kindesalter assoziierte Gene
APOE <sup>5</sup>	20	Kardiovaskuläre Erkrankungen, Morbus Alzheimer und Kognition	NHGRI-EBI GWAS-Katalog <sup>17</sup>	48.904	Marker aus veröffentlichten GWAS
Blutphänotyp-Gene <sup>6</sup>	2.337	Blutphänotypen	PharmGKB <sup>1,4</sup> , alle	5.296	Mit Arzneimittelwirkung assoziierte humangenetische Variante
ClinVar <sup>7</sup> -Varianten	123.136		PharmGKB, Stufe 1A	46	
ClinVar, pathogen	33.695		PharmGKB, Stufe 1B	8	
ClinVar, wahrscheinlich pathogen	16.328		PharmGKB, Stufe 2A	59	
ClinVar, gutartig	26.944		PharmGKB, Stufe 2B	51	
ClinVar, wahrscheinlich gutartig	18.806		PharmGKB, Stufe 3	1.955	
ClinVar, VUS	21.297		PharmGKB, Stufe 4	489	
COSMIC <sup>8</sup> -Gene	553.745	Somatische Mutationen bei Krebs	RefSeq <sup>18</sup> -3'-UTRs	24.302	Untranslatierte 3'-Regionen <sup>d</sup>
CPIC <sup>2</sup> , alle	665	Varianten mit potenziellen Richtlinien zur Optimierung der medikamentösen Therapie	RefSeq-5'-UTRs	11.663	Untranslatierte 5'-Regionen <sup>d</sup>
CPIC-A	468		RefSeq, alle UTRs	34.928	Untranslatierte Regionen <sup>d</sup>
CPIC-A/B	500		RefSeq	615.027	Alle bekannten Gene
CPIC-B	29		RefSeq +/- 10 kb	715.588	Regulatorische Regionen <sup>d</sup>
CPIC-C	45		RefSeq-Promotoren	26.878	2 kb vorgeschaltet, um Promotor-Regionen einzubeziehen <sup>d</sup>
CPIC-C/D	2		RefSeq, Spleißregionen	6.993	Varianten an Spleißstellen <sup>d</sup>
CPIC-D	61				

a. Die Anzahl der Marker in den einzelnen Kategorien kann Änderungen unterliegen.  
 b. Auf Basis interner Berechnungen.  
 c. Erweiterter MHC ist eine Region mit 8 Mb.  
 d. Von allen bekannten Genen.

Abkürzungen: ACMG: American College of Medical Genetics; ADME: Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion, Absorption, Verteilung, Verstoffwechslung und Ausscheidung; AIM: abstammungsinformativer Marker; APOE: Apolipoprotein E; COSMIC: Catalog of Somatic Mutations in Cancer, Katalog somatischer Mutationen bei Krebs; CPIC: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium; EBI: European Bioinformatics Institute; eQTL: expression Quantitative Trait Loci, Expression quantitativer Merkmalloci; gnomAD: Genomaggregationsdatenbank; GO CVS: Gene Ontology Annotation of the Cardiovascular System, Genontologie-Annotation des kardiovaskulären Systems; GWAS: genomweite Assoziationsstudie; HLA: humanes Leukozytenantigen; KIR: Killerzellimmunoglobulin-ähnlicher Rezeptor; MHC: Major Histocompatibility Complex, Haupthistokompatibilitätskomplex; NHGRI: National Human Genome Research Institute; PharmGKB: Pharmacogenomics Knowledgebase, Pharmakogenomik-Wissensdatenbank; RefSeq: NCBI-Referenzsequenzdatenbank; UTR: Untranslated Region, nicht translatierte Region; VUS: Variante unbekannter Signifikanz; WES: Whole-Exome Sequencing, Exomsequenzierung; WGS: Whole-Genome Sequencing, Genomsequenzierung

## Workflow der Infinium EX-Chemie

Der Infinium Global Clinical Research Array with Enhanced PGx-24 v1.0 bietet dank der fortschrittlichen Infinium EX-Chemie einen schnellen und genauen Assay-Workflow. Der Workflow der Infinium EX-Chemie verwendet formamidfreie Reagenzien und ist mit dem Infinium Amplification System und dem Infinium Automated Pipetting System mit ILASS kompatibel. Der automatisierte Workflow verbessert die Skalierbarkeit erheblich, verringert den manuellen Aufwand und reduziert das Risiko von Bedienungsfehlern. Der PGx-Workflow umfasst zudem einen gezielten Genamplifikationsschritt, der die Performance beim Nachweis schwieriger Ziele wie *CYP2D6*, *CYP2B6* und *TPMT* erhöht.

## Vielfältige Basis mit verbesserter exonischer Coverage

Dem Infinium Global Clinical Research Array with Enhanced PGx-24 v1.0 liegt eine globale SNP-Basis mit hoher Dichte zugrunde, die für die populationsübergreifende Imputations-Coverage optimiert ist. Der genomweite Inhalt zeichnet sich durch das verbesserte Tagging in exonischen Regionen und eine erweiterte Coverage von Loci aus genomweiten Assoziationsstudien (GWAS, Genome-Wide Association Studies) mit bekannten Krankheits- oder Merkmalsassoziationen aus ([Abbildung 2](#), [Tabelle 3](#)).

Tabelle 3: Markerinformationen

Markerkategorien	Anzahl der Marker		
Exonische Marker <sup>a</sup>	161.451		
Intronische Marker <sup>a</sup>	492.186		
Nonsense-Marker <sup>b</sup>	7.088		
Missense-Marker <sup>b</sup>	53.660		
Synonyme Marker <sup>b</sup>	14.806		
Mitochondriale Marker <sup>b</sup>	1.038		
Indels <sup>c</sup>	20.048		
Geschlechts-chromosomen <sup>c</sup>	X	Y	PAR/homolog
	39.005	4.435	824

a. RefSeq-NCBI Reference Sequence Database.<sup>18</sup>  
 b. Verglichen mit dem UCSC Genome Browser.<sup>5</sup>  
 c. NCBI Genome Reference Consortium, Version GRCh38.<sup>19</sup>

Es wurden über 130.000 Exom-Marker von Personen verschiedener ethnischer Gruppen erfasst, z. B. von Afroamerikanern, Hispanoamerikanern, Pazifikinsulanern, Ostasiaten, Europäern und Personen mit diversen Vorfahren. Der Array umfasst zudem exonische Inhalte aus der ExAC-Datenbank, darunter populationsübergreifende und populationspezifische Marker mit Funktionen oder hoher Evidenz für eine Assoziation ([Tabelle 4](#)). Das integrative Design ermöglicht zahlreiche Anwendungen, darunter polygene Risiko-Scores, Nutrigenomikforschung und klinische Validierungsstudien basierend auf berichteten Varianten.

Tabelle 4: Populationsübergreifende exonische Coverage

Population(en) <sup>a, b</sup>	Anzahl der Marker
EUR	102.826
EAS	52.568
AMR	78.427
AFR	72.275
SAS	70.708
EUR/EAS/AMR/AFR/SAS	36.289

a. [www.internationalgenome.org/category/population](http://www.internationalgenome.org/category/population).  
 b. Basiert auf gnomAD, [gnomad.broadinstitute.org/](http://gnomad.broadinstitute.org/).

Abkürzungen: EUR: Europa; EAS: East Asian, ostasiatisch; AMR: Ad Mixed American, gemischt amerikanisch; AFR: afrikanisch; SAS: südasiatisch

## Breite Coverage von Varianten mit bekannten Krankheitsassoziationen

Der Inhalt des Infinium Global Clinical Research Array with Enhanced PGx-24 v1.0 ist für hochwertige Anwendungen in der klinischen Forschung vorgesehen. Der Array bietet eine Coverage von aus dem Katalog für genomweite Assoziationsstudien des National Human Genome Research Institute (NHGRI-GWAS, National Human Genome Research Institute Genome-Wide Association Studies)<sup>17</sup> ausgewählten Varianten, die einen großen Bereich an Phänotypen und Krankheitsklassifikationen abbilden. Diese Inhalte eignen sich hervorragend für die Untersuchung diverser Populationen.

Dank des Inhalts für die klinische Forschung ermöglicht der Array, vorab ermittelte Erkrankungsassoziationen zu validieren, Risikoprofile zu erstellen sowie Studien in den Bereichen prädiktives Screening und PGx-Studien durchzuführen.

Die Variantenauswahl umfasst eine Reihe von Pathologieklassifizierungen, die auf den Annotationen des ClinVar und des American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) basieren.<sup>3</sup> Der Inhalt bietet eine umfassende Coverage von Phänotyp- und Krankheitsklassifikationen auf Grundlage von ClinVar und des NHGRI-GWAS-Katalogs (Abbildung 3). Die Marker decken sowohl ACMG- als auch ClinVar-Datenbankvarianten mit zahlreichen Phänotypen ab, darunter pathogene, wahrscheinlich pathogene und Varianten mit unbekannter Signifikanz (VUS) sowie gutartige Varianten (Abbildung 4).

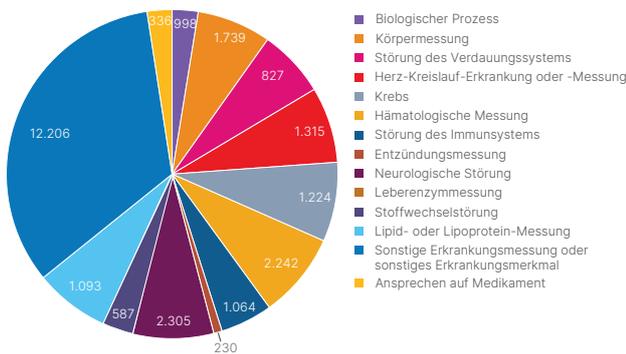


Abbildung 3: Inhalte zur Erforschung von Erkrankungen bei diversen Populationen: Der Infinium Global Clinical Research Array with Enhanced PGx-24 v1.0 bietet eine umfassende Coverage von Phänotypen und Krankheitsklassifizierungen auf Basis von Kategorien der NHGRI-GWAS-Datenbank.

## Aktualisierte Forschungsinhalte

Klinische Datenbanken wie ClinVar werden kontinuierlich durch Hinzufügen neuer Varianten und durch Ändern der Einstufung von Varianten als „pathogen“ oder „wahrscheinlich pathogen“ weiterentwickelt. Der Infinium Global Clinical Research Array with Enhanced PGx-24 v1.0 bietet eine aktualisierte Coverage für zahlreiche wichtige Varianten innerhalb dieser annotierten Datenbanken. Die im Array enthaltenen Varianten bestehen aus Markern mit bekannter Krankheitsassoziation, die aus ClinVar, PharmGKB und der NHGRI-EBI-Datenbank ausgewählt wurden.<sup>8, 18</sup> Der Array bietet zudem imputationsbasierte Tag-SNPs für HLA-Allele, die erweiterte MHC-Region, das KIR-Gen und exonische Inhalte aus der gnomAD-Datenbank<sup>5, 13, 14</sup> (Tabelle 2, Abbildung 5).

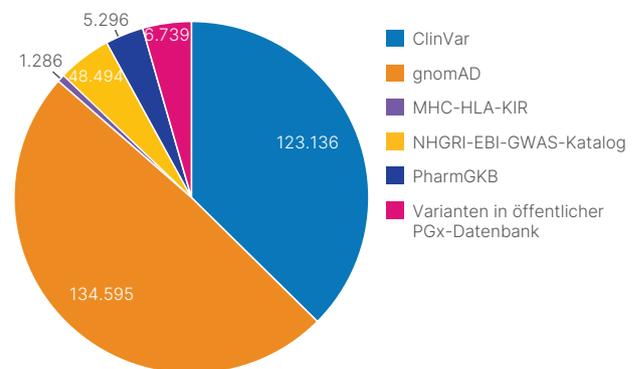


Abbildung 5: Inhalte für die klinische Forschung: Von Experten ausgewählte klinische Forschungsinhalte aus wichtigen Datenbanken für eine Vielzahl von Anwendungen.

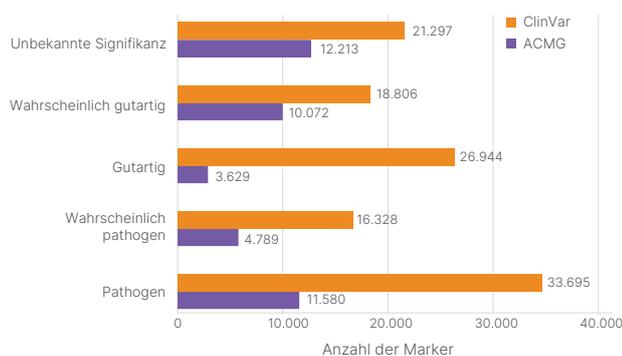
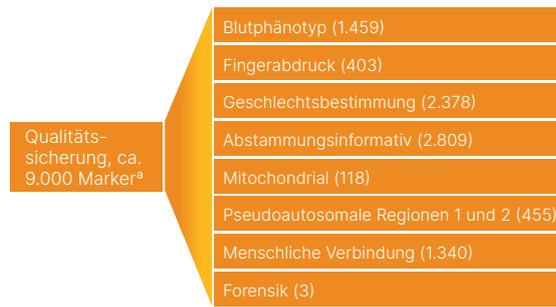


Abbildung 4: Verteilung von Pathologieklassifizierungen der Varianten gemäß ClinVar- und ACMG-Annotationen: Varianten decken eine umfassende pathogene und nicht pathogene Evidenz ab.

## Qualitätssicherungsmarker für die Verfolgung und Identifizierung von Proben

Der Infinium Global Clinical Research Array with Enhanced PGx-24 v1.0 enthält ca. 9.000 Qualitätssicherungsmarker. Die Qualitätssicherungsmarker auf dem Array wurden speziell in Hinblick auf Studien mit hohem Durchsatz ausgewählt und ermöglichen die Probenverfolgung, die Abstammungsbestimmung sowie die Stratifizierung (Abbildung 6).



**Abbildung 6: Qualitätssicherungsinhalt nach Kategorie:**  
 Der Infinium Global Clinical Research Array with Enhanced PGx-24 v1.0 enthält ca. 9.000 Marker, die unterschiedliche Probenverfolgungsfunktionen wie Geschlechtsbestimmung, kontinentale Abstammung, Kopplung (human) und vieles mehr ermöglichen.  
 a. Die Angaben umfassen einige Marker, die in mehreren Qualitätssicherungskategorien dargestellt werden.

## Hochleistungs-Assay

Der Infinium Global Clinical Research Array with Enhanced PGx-24 v1.0 nutzt zuverlässige Infinium EX-Chemie für eine genaue Genotypisierungslösung mit hoher Performance (Tabelle 5). Mit dem hohen Signal-Rausch-Verhältnis der einzelnen Genotypaufrufe des Assays besteht darüber hinaus Zugang zu CNV-Calling und Star-Allel-Annotation über die DRAGEN™ Array-Sekundäranalyse. Der Infinium EX-Workflow ist zudem schnell und liefert innerhalb von ca. 2,5 Tagen Ergebnisse.

Tabelle 5: Datenleistung und Abstand

Daten-performance	Beobachtet <sup>a</sup>	Produktspezifikation <sup>b</sup>	
Call-Rate	99,6 %	> 99,0 % im Durchschn.	
Reproduzierbarkeit	99,99 %	> 99,9 %	
Log-R-Abweichung	0,14 <sup>c</sup>	< 0,30 im Durchschn. <sup>d</sup>	
	Mittel	Median	90. Perzentil <sup>c</sup>
Sondenabstand	2,6 kb	1,3 kb	6 kb

a. Werte stammen aus der Genotypisierung von 1.394 HapMap-Referenzproben.  
 b. Bei weiblichen Proben sind Y-Chromosom-Marker ausgeschlossen.  
 c. Basierend auf Ergebnissen mit dem GenTrain-Probensatz.  
 d. Der erwartete Wert für typische Projekte, bei denen Illumina-Standardprotokolle verwendet werden.

## Genauere, effiziente Sekundäranalyse

Zur Analyse des Infinium Global Clinical Research Array with Enhanced PGx-24 v1.0 wird die DRAGEN Array-Sekundäranalyse empfohlen. Bei DRAGEN Array handelt es sich um eine leistungsstarke Bioinformatik-Software, die anhand aktueller Datenanalysetools maximale genomische Erkenntnisse liefert. Die Software umfasst SNP-Analyse, PGx-Star-Allel- und Varianten-Coverage über mehr als 2.400 Targets für über 50 Gene, hybride und allelspezifische Kopienzahlerkennung, PGx-CNV-Coverage auf sieben Target-Genen über 10 Target-Regionen und vieles mehr.

Mit der DRAGEN Array-Sekundäranalyse lassen sich schnell genaue Ergebnisse in mehreren Ausgabedateiformaten für die einfache nachgeschaltete Analyse generieren. Hierbei können VCF-Dateien in nur 15 Sekunden pro Probe aus Infinium-Array-basierten Assays und vollständige PGx-Analyseergebnisse in etwa 26 Sekunden pro Probe generiert werden.

Die DRAGEN Array-Sekundäranalyse lässt sich auf zwei Arten bereitstellen. Die lokale Analysesoftware bietet eine Befehlszeilenschnittstelle, die eine granulare Steuerung ermöglicht. Bei der lokal installierten Lösung ist weder ein spezieller DRAGEN-Server noch FPGA-Hardware erforderlich. Im BaseSpace™ Sequence Hub ist zudem ein Cloudpaket mit intuitiver Benutzeroberfläche verfügbar. Diese Option bietet einfachen Zugriff und zusätzliche Funktionen, beispielsweise für polygene Risiko-Scores bei Arrays.

## Zusammenfassung

Der Infinium Global Clinical Research Array with Enhanced PGx-24 v1.0 ist ein genauer, hochauflösender Genotypisierungsassay, der für PGx-Anwendungen und die klinische Forschung optimiert wurde. In Kombination mit dem Infinium Automated Pipetting System mit ILASS und dem Infinium Amplification System stellt der Infinium Global Clinical Research Array with Enhanced PGx-24 v1.0 eine Hochdurchsatzoption mit geringem manuellen Assay-Aufwand für Labore dar, die eine große Anzahl von Proben verarbeiten möchten.

## Weitere Informationen

[Der Infinium Global Clinical Research Array with Enhanced PGx-24 v1.0](#)

[Optionale Infinium-Automatisierungspakete](#)

[DRAGEN Array-Sekundäranalyse](#)

## Bestellinformationen

Infinium Global Clinical Research Array with Enhanced PGx-24 v1.0 Kit	Katalog-Nr.
24 Proben	20065216
96 Proben	20068339
1.152 Proben	20068340
DRAGEN Array-Sekundäranalyse	
DRAGEN Array Local - star allele annotation	20109885
DRAGEN Array Cloud - star allele annotation <sup>a</sup>	20109886

a. Für die Cloudanalyse sowie iCredits für die Datenspeicherung und -analyse ist ein Jahresabonnement von Illumina Connected Analytics erforderlich.

## Quellen

- Whirl-Carrillo M, Huddart R, Gong L, et al. [An Evidence-Based Framework for Evaluating Pharmacogenomics Knowledge for Personalized Medicine](#). *Clin Pharmacol Ther*. 2021;110(3):563-572. doi:10.1002/cpt.2350
- Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC). [cpicpgx.org](http://cpicpgx.org). Aufgerufen am 23. September 2024.
- Gaedigk A, Casey ST, Whirl-Carrillo M, Miller NA, Klein TE. [Pharmacogene Variation Consortium: A Global Resource and Repository for Pharmacogene Variation](#). *Clin Pharmacol Ther*. 2021;110(3):542-545. doi:10.1002/cpt.2321.
- Green RC, Berg JS, Grody WW, et al. [ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing](#). *Genet Med*. 2013;15(7):565-574. doi:10.1038/gim.2013.73.
- Kent WJ, Sugnet CW, Furey TS, et al. [The human genome browser at UCSC](#). *Genome Res*. 2002;12(6):996-1006. doi:10.1101/gr.229102
- National Center for Biotechnology Information. Reference Sequence Blood Group Antigen Gene Mutation Database. <https://ftp.ncbi.nlm.nih.gov/pub/mhc/rbc/Final%20Archive/>. Aufgerufen am 23. September 2024.
- National Center for Biotechnology Information. ClinVar Database. [ncbi.nlm.nih.gov/clinvar](http://ncbi.nlm.nih.gov/clinvar). Aufgerufen am 25. April 2024.
- Forbes SA, Bhamra G, Bamford S, et al. [The Catalogue of Somatic Mutations in Cancer \(COSMIC\)](#). *Curr Protoc Hum Genet*. 2008;Chapter 10:Unit-10.11. doi:10.1002/0471142905.hg1011s57
- Ashburner M, Ball CA, Blake JA, et al. [Gene ontology: tool for the unification of biology](#). *The Gene Ontology Consortium*. *Nat Genet*. 2000;25(1):25-29. doi:10.1038/75556.
- 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
- National Center for Biotechnology Information. eQTL Database. [www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/gap/eql/index.cgi](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/gap/eql/index.cgi). Aufgerufen am 23. Januar 2020.
- Rajeevan H, Osier MV, Cheung KH, et al. [ALFRED: an allele frequency database for diverse populations and DNA polymorphisms--an update](#). *Nucleic Acids Res*. 2003;31(1):270-271. doi:10.1093/nar/gkg043.

13. Karczewski KJ, Francioli LC, Tiao G, et al. [The mutational constraint spectrum quantified from variation in 141,456 humans](#). *Nature*. 2020;581(7809):434-443. doi:10.1038/s41586-020-2308-7
14. 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
15. Green RE, Krause J, Briggs AW, et al. [A draft sequence of the Neandertal genome](#). *Science*. 2010;328(5979):710-722. doi:10.1126/science.1188021.
16. Illumina (2017). TruSight Inherited Disease Sequencing Panel – Datenblatt. [support.illumina.com/content/dam/illumina-marketing/apac/china/documents/datasheet\\_trusight\\_inherited\\_disease.pdf](https://support.illumina.com/content/dam/illumina-marketing/apac/china/documents/datasheet_trusight_inherited_disease.pdf). Aufgerufen im Juli 2016.
17. National Human Genome Research Institute. [genome.gov](https://www.genome.gov). Aufgerufen am 23. September 2024.
18. RefSeq - NCBI Reference Sequence Database. [ncbi.nlm.nih.gov/refseq](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/refseq). Aufgerufen am 23. Januar 2020.
19. NCBI Genome Reference Consortium. Version GRCh38. [ncbi.nlm.nih.gov/grc/human](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/grc/human). Aufgerufen am 23. September 2024.



1 800 8094566 (USA, gebührenfrei) | +1 858 2024566 (Tel. außerhalb der USA)  
techsupport@illumina.com | www.illumina.com

© 2024 Illumina, Inc. Alle Rechte vorbehalten. Alle Marken sind Eigentum von Illumina, Inc. bzw. der jeweiligen Inhaber. Spezifische Informationen zu Marken finden Sie unter [www.illumina.com/company/legal.html](https://www.illumina.com/company/legal.html).  
M-GL-00710 DEU v1.0