

Infinium^{MC} Global Clinical Research Array with Enhanced PGx-24 v1.0

Puce à ADN de génotypage
haute résolution pour les
études pharmacogénomiques
et la recherche clinique

- Événail portant sur tout le génome pour détecter des variants communs et de basse fréquence sur une gamme de phénotypes
- Couverture complète d'environ 1,2 million de variants annotés de bases de données publiques
- Environ 35 000 marqueurs supplémentaires pour prendre en charge la recherche avancée en pharmacogénomique
- Flux de travail automatisé pour répondre aux besoins des projets à débit moyen et élevé

illumina^{MD}

Introduction

Infinium Global Clinical Research Array with Enhanced PGx-24 v1.0 est une puce BeadChip à haute densité développée pour la recherche en pharmacogénomique (PGx), le développement d'un score de risque polygénique et la recherche sur les maladies génétiques. Chaque puce BeadChip fournit une évaluation précise d'environ 1,2 million de marqueurs de chaîne principale et de 41 875 marqueurs axés sur la PGx pour un maximum de 24 échantillons humains (figure 1, tableau 1).

Infinium Global Clinical Research Array with Enhanced PGx-24 v1.0 comprend plus de 35 900 marqueurs d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'excrétion (ADME) englobant plus de 2 000 gènes et une couverture exceptionnelle de variants Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) de niveau de priorité A et B (figure 2, tableau 2)^{1,2}. Le flux de travail Infinium EX avec PGx comprend également une étape d'amplification génique ciblée qui prend en charge la détection des gènes PGx à impact élevé comme *CYP2D6*, *CYP2C19* et *DPYD* qui ont toujours été difficiles à évaluer.

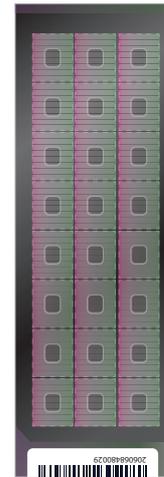


Figure 1 : Infinium Global Clinical Research Array with Enhanced PGx-24 v1.0 : comprend une chaîne principale multiethnique avec environ 1,2 million de marqueurs pertinents sur le plan clinique. La puce BeadChip utilise la chimie Infinium EX pour des résultats rapides et précis.

Tableau 1 : Spécifications du produit

Caractéristique	Description
Espèce	Être humain
Nombre total de marqueurs ^a	1 185 155
Marqueurs PGx améliorés	41 875
Nombre d'échantillons par puce BeadChip	24
Exigence d'entrée d'ADN	200 ng
Capacité pour les types de billes personnalisés	10 000
Chimie de test	Infinium EX
Système prenant en charge la puce ^a	iScan ^{MC} System Infinium Amplification System Infinium Automated Pipetting System with ILASS
Débit maximal d'échantillons du produit iScan System	~ 5 760 échantillons par semaine
Temps de balayage par puce BeadChip ^b	~ 30 minutes

a. iScan System et Infinium Automated Pipetting System with ILASS sont nécessaires pour obtenir une solution entièrement prise en charge. Infinium Amplification System est facultatif.
b. Les valeurs, durées de balayage et débits maximaux approximatifs varient selon le laboratoire et la configuration du système.

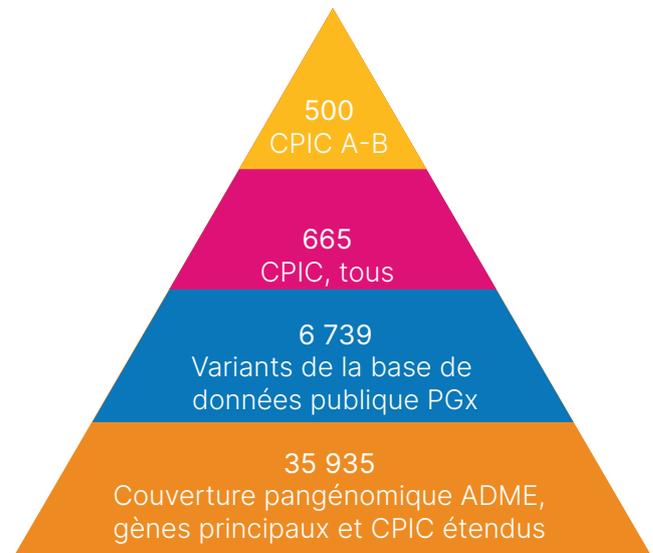


Figure 2 : Vaste gamme de marqueurs pharmacogénomiques : le contenu de recherche clinique comporte une liste exhaustive de marqueurs pharmacogénomiques sélectionnés en fonction des lignes directrices du CPIC et de la base de données PharmGKB^{1,2}. Le contenu comporte des variants annotés dans PharmGKB, la couverture à l'échelle du génome de PGx, des gènes ADME³ étendus, des gènes de niveau A du CPIC et des tags SNP d'imputation ciblés.

Tableau 2 : Contenu à valeur élevée provenant des principales bases de données de recherche

Contenu	Nbre de marqueurs ^a	Application de recherche/ remarque	Contenu	Nbre de marqueurs ^a	Application de recherche/remarque
ACMG ⁴ 59, couverture des gènes de 2016	31 996		GO ⁹ , gènes CVS	204 889	Maladies cardiovasculaires
ACMG 59, toutes les annotations	47 677		Base de données de variants génomiques ¹⁰	926 764	Variation génomique structurelle
ACMG 59, pathogènes	11 580	Variants ayant une importance clinique connue, identifiés à partir d'échantillons cliniques de WGS et WES	eQTL ¹¹	4 783	Locus génomiques régulant le niveau d'expression de l'ARNm
ACMG 59, probablement pathogènes	4 789		SNP d'empreinte ¹²	435	Identification humaine
ACMG 59, bénins	3 629		Exome gnomAD ¹³	134 595	Les résultats de WES et de WGS proviennent de personnes sans lien de parenté et de différentes études
ACMG 59, probablement bénins	10 072		Gènes HLA ¹⁴	1 286	Défense contre la maladie, rejet de transplantation et affections auto-immunes
ACMG 59, VUS	12 213		CMH étendu ^{14 c}	13 711	Défense contre la maladie, rejet de transplantation et affections auto-immunes
ADME ³ , gènes principaux et étendus + gènes CPIC	35 935	Absorption, distribution, métabolisme et excrétion des médicaments	Gènes KIR ⁵	61	Affections auto-immunes et défense contre la maladie
ADME, gènes principaux et étendus + gènes CPIC +/- 10 kb	41 875	Y compris les régions régulatrices	SNP néandertaliens ¹⁵	2 775	Ascendance néandertalienne et migration des populations humaines
AIM ⁶	2 853	Marqueurs d'identification ancestrale	Couverture du dépistage génétique du nouveau-né/porteur	48 837	Gènes associés aux maladies infantiles comprises dans le panel de séquençage des maladies héréditaires TruSight ^{MC16}
APOE ⁵	20	Maladie cardiovasculaire, maladie d'Alzheimer et cognition	Catalogue NHGRI-EBI GWAS ¹⁷	48 904	Marqueurs provenant d'études d'association pangénomique (GWAS) publiées
Gènes du phénotype sanguin ⁸	2 337	Phénotypes sanguins	PharmGKB ¹⁴ , tous	5 296	Variation génétique humaine associée à la réaction aux médicaments
ClinVar ⁷ , variants	123 136	Relations entre les variations, les phénotypes et la santé humaine	PharmGKB, niveau 1A	46	
ClinVar, pathogènes	33 695		PharmGKB, niveau 1B	8	
ClinVar, probablement pathogènes	16 328		PharmGKB, niveau 2A	59	
ClinVar, bénins	26 944		PharmGKB, niveau 2B	51	
ClinVar, probablement bénins	18 806		PharmGKB, niveau 3	1 955	
ClinVar, VUS	21 297		PharmGKB, niveau 4	489	
COSMIC ⁸ , gènes	553 745		Mutations somatiques du cancer	RefSeq ¹⁸ , UTR 3'	24 302
CPIC ² , tous	665	Variants pouvant indiquer des lignes directrices pour optimiser la pharmacothérapie	RefSeq, UTR 5'	11 663	Régions non traduites 5' ^d
CPIC-A	468		RefSeq, tous les UTR	34 928	Régions non traduites ^d
CPIC-A/B	500		RefSeq	615 027	Tous les gènes connus
CPIC-B	29		RefSeq, +/- 10 kb	715 588	Régions régulatrices ^d
CPIC-C	45		RefSeq, promoteurs	26 878	2 kb en amont pour inclure les régions du promoteur ^d
CPIC-C/D	2		RefSeq, régions d'épissage	6 993	Variants aux sites d'épissage ^d
CPIC-D	61				

- a. Le nombre de marqueurs de chaque catégorie peut varier.
- b. Basé sur des calculs internes.
- c. Le CMH étendu est une région de 8 Mb.
- d. De tous les gènes connus.

Abréviations : ACMG : American College of Medical Genetics; ADME : absorption, distribution, métabolisme et excrétion; AIM : ancestry-informative marker (marqueur d'identification ancestrale); APOE : apolipoprotéine E; COSMIC : Catalog of Somatic Mutations in Cancer (catalogue des mutations somatiques intervenant dans un cancer); CPIC : Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium; EBI : European Bioinformatics Institute; eQTL : locus de caractères quantitatifs d'expression; gnomAD : Genome Aggregation Database; GO CVS : annotation du système cardiovasculaire de la Gene Ontology; GWAS : genome-wide association study (étude d'association pangénomique); HLA : human leukocyte antigen (antigène leucocytaire humain); KIR : killer cell immunoglobulin-like receptor (récepteur de type immunoglobuline de cellules tueuses); CMH : complexe majeur d'histocompatibilité; NHGRI : National Human Genome Research Institute; PharmGKB : Pharmacogenomics Knowledgebase; RefSeq : NCBI Reference Sequence Database; UTR : untranslated region (région non traduite); VUS : variant of unknown significance (variant d'importance inconnue); WES : whole-exome sequencing (séquençage de l'exome entier); WGS : whole-genome sequencing (séquençage du génome entier).

Flux de travail de la chimie Infinium EX

Infinium Global Clinical Research Array with Enhanced PGx-24 v1.0 utilise la chimie avancée Infinium EX pour un flux de travail de test rapide et précis. Le flux de travail de la chimie Infinium EX utilise des réactifs sans formamide et est compatible avec Infinium Amplification System et Infinium Automated Pipetting System with ILASS. Le flux de travail automatisé améliore considérablement l'évolutivité, réduit la durée de manipulation et limite le risque d'erreur humaine. Le flux de travail PGx comprend également une étape d'amplification génique ciblée qui augmente les performances pour la détection de cibles difficiles, telles que *CYP2D6*, *CYP2B6* et *TPMT*.

Chaîne principale diversifiée avec une couverture exonique améliorée

Infinium Global Clinical Research Array with Enhanced PGx-24 v1.0 est conçu sur une chaîne principale globale de SNP à haute densité optimisée pour une couverture par imputation croisée des populations. Le contenu pangénomique inclut le marquage renforcé des régions exoniques et une couverture enrichie des locus provenant d'études d'association pangénomiques (GWAS, Genome-Wide Association Studies) avec des traits d'association ou des maladies connues (figure 2, tableau 3).

Tableau 3 : Renseignements relatifs aux marqueurs

Catégories de marqueurs	Nbre de marqueurs		
Marqueurs exoniques ^a	161 451		
Marqueurs introniques ^a	492 186		
Marqueurs de non-sens ^b	7 088		
Marqueurs de faux sens ^b	53 660		
Marqueurs de synonymes ^b	14 806		
Marqueurs de mitochondries ^b	1 038		
Indels ^c	20 048		
Chromosomes sexuels ^c	X	Y	PAR/Homologue
	39 005	4 435	824

a. RefSeq-NCBI Reference Sequence Database¹⁹.
 b. Par rapport au système UCSC Genome Browser⁵.
 c. NCBI Genome Reference Consortium, Version GRCh38¹⁹.

Plus de 130 000 marqueurs d'exome ont été sélectionnés à partir d'individus d'origines ethniques diverses, y compris des Afro-Américains, Hispaniques, Insulaires du Pacifique, populations d'Asie de l'Est, Européens et métis. La puce à ADN contient aussi un contenu exonique provenant de populations de la base de données ExAC, y compris les marqueurs à la fois pour l'ensemble des populations et propres à une population avec des annotations de la fonctionnalité ou les fortes preuves aux fins d'association (tableau 4). La conception inclusive permet de multiples applications, y compris l'évaluation des risques polygéniques, la recherche en nutriginomique et les études de validation clinique basées sur les variants rapportés.

Tableau 4 : Couverture exonique pour l'ensemble des populations

Population(s) ^{a,b}	Nbre de marqueurs
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.
 b. D'après gnomAD, gnomad.broadinstitute.org/.

Abréviations : EUR : Européens; EAS : East Asian (Asiatique de l'Est); AMR : Ad Mixed American (Américain issu du métissage); AFR : Africain; SAS : South Asian (Asiatique du sud).

Vaste couverture de variants avec des associations de maladies connues

Infinium Global Clinical Research Array with Enhanced PGx-24 v1.0 est conçu pour les applications de recherche clinique de grande valeur. Il fournit une couverture des variants sélectionnés à partir du catalogue des études d'association pangénomique du National Human Genome Research Institute (NHGRI-GWAS)¹⁷ représentant un large panel de phénotypes et de classifications pathologiques. Ce contenu offre des occasions exceptionnelles aux chercheurs souhaitant étudier diverses populations.

Le contenu de recherche clinique de puce à ADN permet de valider des associations de maladies précédemment identifiées, de profiler le risque ainsi que d'effectuer des recherches sur le dépistage préventif et des études pharmacogénomiques.

La sélection de variants comprend une gamme de classifications des pathologies fondées sur les annotations ClinVar et American College of Medical Genetics (ACMG)³. Le contenu couvre un large éventail de phénotypes et de classifications pathologiques sur la base des données ClinVar et du catalogue NHGRI-GWAS (figure 3). Les marqueurs couvrent les variants de la base de données ACMG et ClinVar avec une gamme de phénotypes pathogènes, probablement pathogènes et des variants d'importance inconnue (VUS), ainsi que des variants bénins (figure 4).

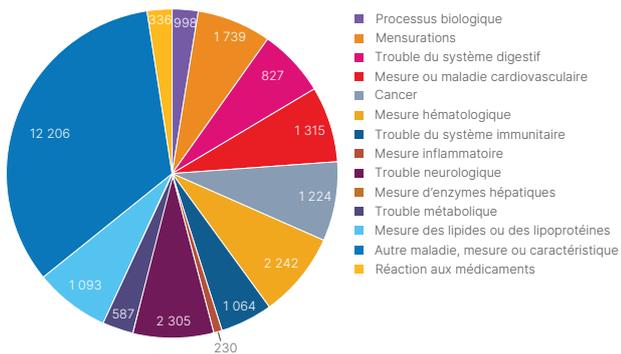


Figure 3 : Contenu de recherche sur les maladies couvrant diverses populations : Infinium Global Clinical Research Array with Enhanced PGx-24 v1.0 comprend une couverture étendue des phénotypes et des classifications de maladies selon les catégories des bases de données du catalogue NHGRI GWAS.

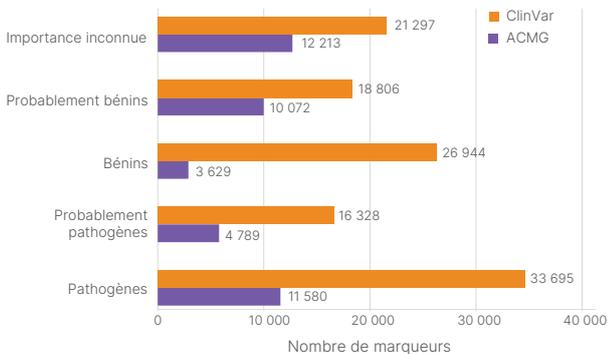


Figure 4 : Distribution des classifications pathologiques des variants en fonction des annotations ClinVar et ACMG : les variants couvrent une gamme de preuves pathogènes et non pathogènes.

Contenu de recherche mis à jour

Les bases de données telles que ClinVar évoluent en permanence, à mesure que de nouveaux variants sont ajoutés et que d'autres changent de dénomination pour passer à la catégorie « Pathogènes » ou « Probablement pathogènes ». Infinium Global Clinical Research Array with Enhanced PGx-24 v1.0 fournit une couverture actualisée de nombre de ces variants de grande valeur contenus dans les bases de données annotées. Les variants inclus sur la puce à ADN comportent des marqueurs d'association de maladies connues, sélectionnés à partir des bases de données ClinVar, PharmGKB et NHGRI-EBI^{8,18}. La puce à ADN fournit également des tag SNP fondés sur l'imputation pour les allèles HLA, une région CMH étendue, le gène KIR et du contenu exonique issu de la base de données gnomAD^{5,13,14} (tableau 2, figure 5).

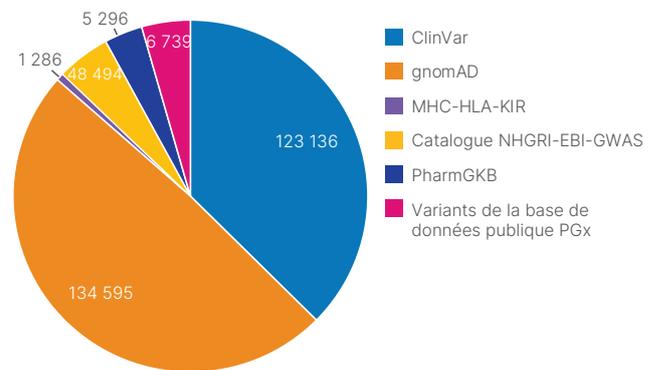


Figure 5 : Contenu de recherche clinique : le contenu de recherche clinique sélectionné par des experts à partir des principales bases de données prend en charge un large éventail d'applications.

Marqueurs de CQ pour le suivi et l'identification des échantillons

Infinium Global Clinical Research Array with Enhanced PGx-24 v1.0 comprend environ 9 000 marqueurs de contrôle de la qualité (CQ). Les marqueurs du CQ sur la puce à ADN sont sélectionnés pour faciliter les études à débit élevé et activer les fonctions de suivi des échantillons, notamment la détermination de l'ascendance et la stratification (figure 6).

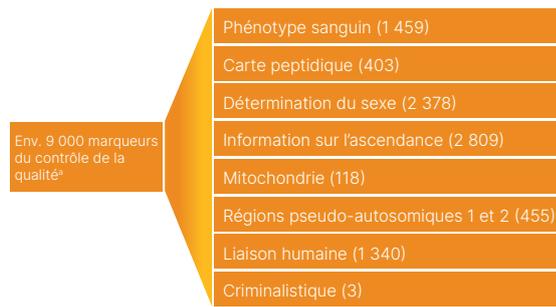


Figure 6 : Marqueur du CQ par catégorie : Infinium Global Clinical Research Array with Enhanced PGx-24 v1.0 contient environ 9 000 marqueurs permettant d'effectuer diverses fonctions de suivi des échantillons, notamment la détermination du sexe, l'ascendance continentale, la liaison humaine, et bien plus encore.

a. Les dénombrements contiennent certains marqueurs qui sont représentés dans plusieurs catégories de CQ.

Test de haute performance

Infinium Global Clinical Research Array with Enhanced PGx-24 v1.0 utilise la chimie Infinium EX fiable pour fournir une solution de génotypage haute performance et précise (tableau 5). De plus, le rapport signal/bruit élevé des typages génétiques individuels du test donne accès à la définition de la variation du nombre de copies (VNC) et à l'annotation d'allèles Star par l'entremise de l'analyse secondaire DRAGEN^{MC} Array. Le flux de travail Infinium EX est également rapide, en fournissant des résultats en environ 2,5 jours.

Tableau 5 : Performance des données et espacement

Performance des données	Observé ^a		Spécifications du produit ^b	
	Moyenne	Médiane	Moyenne	90e percentile ^c
Taux de définition	99,6 %		> 99,0 % en moyenne	
Reproductibilité	99,99 %		> 99,9 %	
Déviations de log R	0,14 ^c		< 0,30 en moyenne ^d	
Espacement des sondes	2,6 kb	1,3 kb		6 kb

- a. Les valeurs sont tirées du génotypage de 1 394 échantillons de référence du projet HapMap.
- b. Les marqueurs du chromosome Y des échantillons féminins sont exclus.
- c. Basé sur les résultats de l'ensemble d'échantillons GenTrain.
- d. Valeur attendue pour les projets types ayant recours aux protocoles standard d'Illumina.

Analyse secondaire précise et efficace

Le logiciel d'analyse secondaire DRAGEN Array est recommandé pour l'analyse d'Infinium Global Clinical Research Array with Enhanced PGx-24 v1.0. DRAGEN Array est un puissant logiciel de bioinformatique qui utilise des outils d'analyse de données de pointe pour fournir des renseignements précieux. Le logiciel comprend l'analyse des SNP, la couverture des variants et des allèles Star PGx sur plus de 2 400 cibles pour plus de 50 gènes, la détection du nombre de copies d'allèles hybrides et spécifiques aux allèles, la couverture des VNC PGx sur sept gènes cibles dans dix régions cibles, et plus encore.

L'analyse secondaire DRAGEN Array est rapide, capable de générer des résultats précis dans plusieurs formats de fichiers pour simplifier l'analyse en aval, notamment la capacité de générer des fichiers VCF à partir de tests basés sur la puce à ADN Infinium en seulement 15 secondes par échantillon et des résultats de l'analyse PGx complète en 26 secondes environ par échantillon.

L'analyse secondaire DRAGEN Array propose deux options de déploiement. Une option d'analyse locale fournit une interface de ligne de commande pour un contrôle très précis. Aucun matériel de puce à ADN prédiffusée programmable par l'utilisateur (Field Programmable Gate Array, FPGA) ni aucun serveur DRAGEN spécialisé n'est requis pour la solution d'installation locale. Une offre groupée infonuagique avec une interface utilisateur intuitive est également disponible avec BaseSpace^{MC} Sequence Hub. Cette option offre un accès aisé et des fonctionnalités supplémentaires telles que l'évaluation des risques polygéniques pour les puces à ADN.

Résumé

Infinium Global Clinical Research Array with Enhanced PGx-24 v1.0 fournit un test de génotypage haute résolution précis optimisé pour les applications de PGx et de recherche clinique. Associé à Infinium Automated Pipetting System with ILASS et à Infinium Amplification System, Infinium Global Clinical Research Array with Enhanced PGx-24 v1.0 offre une option à débit élevé pour les laboratoires souhaitant traiter un grand nombre d'échantillons, avec une durée de manipulation minimale pour les tests.

En savoir plus

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

[Ensembles des options d'automatisation Infinium](#)

[Analyse secondaire DRAGEN Array](#)

Renseignements relatifs à la commande

Infinium Global Clinical Research Array with Enhanced PGx-24 v1.0 Kit	N° de référence
24 échantillons	20065216
96 échantillons	20068339
1 152 échantillons	20068340
Analyse secondaire DRAGEN Array	
DRAGEN Array Local – star allele annotation	20109885
DRAGEN Array Cloud – star allele annotation ^a	20109886

a. Un abonnement annuel à Illumina Connected Analytics est requis pour l'analyse en nuage, ainsi que des iCredits pour le stockage et l'analyse des données.

Références

- 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](#). Consulté le 23 septembre 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/>. Consulté le 23 septembre 2024.
- National Center for Biotechnology Information. ClinVar Database. [ncbi.nlm.nih.gov/clinvar](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/). Consulté le 25 avril 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/eqt1/index.cgi. Consulté le 23 janvier 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 Data Sheet. support.illumina.com/content/dam/illumina-marketing/apac/china/documents/datasheet_trusight_inherited_disease.pdf. Consulté en juillet 2016.
17. National Human Genome Research Institute. [genome.gov](https://www.genome.gov/). Consulté le 23 septembre 2024.
18. RefSeq - NCBI Reference Sequence Database. [ncbi.nlm.nih.gov/refseq](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/refseq/). Consulté le 23 janvier 2020.
19. NCBI Genome Reference Consortium. Version GRCh38. [ncbi.nlm.nih.gov/grc/human](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/grc/human). Consulté le 23 septembre 2024.



Numéro sans frais aux États-Unis : + (1) 800 809-4566 | Téléphone : + (1) 858 202-4566
techsupport@illumina.com | www.illumina.com

© 2024 Illumina, Inc. Tous droits réservés. Toutes les marques de commerce sont la propriété d'Illumina, Inc. ou de leurs détenteurs respectifs. Pour obtenir des renseignements sur les marques de commerce, consultez la page www.illumina.com/company/legal.html.
M-GL-00710 FRA v1.0