

InfiniumTM Global Clinical Research Array with Enhanced PGx-24 v1.0

Array di genotipizzazione
ad alta risoluzione per
studi di farmacogenomica
e ricerca clinica

- Scaffolding dell'intero genoma per rilevare le varianti comuni e a bassa frequenza in una gamma di fenotipi
- Copertura completa di circa 1,2 milioni di varianti annotate incluse in database pubblici
- Circa 35.000 marker aggiuntivi a supporto della ricerca farmacogenomica avanzata
- Flusso di lavoro automatizzato per esigenze di progetto a media e alta processività

illumina[®]

Introduzione

Infinium Global Clinical Research Array with Enhanced PGx-24 v1.0 è un BeadChip ad alta densità sviluppato per la ricerca farmacogenomica (PGx), lo sviluppo di punteggi di rischio poligenico e la ricerca sulle malattie genetiche. Ogni BeadChip valuta accuratamente circa 1,2 milioni di marker della struttura portante (backbone) e 41.875 marker focalizzati sulla PGx per un massimo di 24 campioni umani (Figura 1, Tabella 1).

Infinium Global Clinical Research Array with Enhanced PGx-24 v1.0 include più di 35.900 marker di assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione (ADME, Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion) relativi a più di 2.000 geni e vanta un'eccezionale copertura delle varianti con livello di priorità A e B del Consorzio per l'implementazione della farmacogenetica clinica (CPIC, Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium) (Figura 2, Tabella 2).^{1,2} Il flusso di lavoro di Infinium EX con PGx è caratterizzato inoltre da una fase di amplificazione genica mirata che supporta il rilevamento di geni PGx ad alto impatto e sempre risultati difficili da valutare, quali *CYP2D6*, *CYP2C19* e *DPYD*.

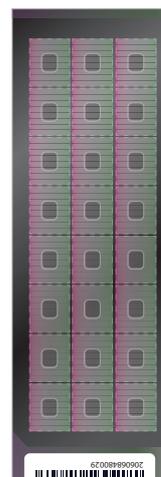


Figura 1: Infinium Global Clinical Research Array with Enhanced PGx-24 v1.0. Vanta una struttura portante (backbone) multi-etnica con circa 1,2 milioni di marker clinicamente rilevanti. Il BeadChip utilizza la chimica Infinium EX per risultati rapidi e accurati.

Tabella 1: specifiche del prodotto

Caratteristica	Descrizione
Specie	Umana
Numero totale di marker ^a	1.185.155
Marker PGx migliorati	41.875
Numero di campioni per BeadChip	24
Input di DNA richiesto	200 ng
Capacità per tipi di microsfere personalizzati	10.000
Chimica del saggio	Infinium EX
Supporto strumento ^a	iScan™ System Infinium Amplification System Infinium Automated Pipetting System with ILASS
Processività massima dei campioni con iScan System	Circa 5.760 campioni/settimana
Durata scansione per BeadChip ^b	Circa 30 minuti

a. Per una soluzione completamente supportata, sono necessari iScan System e Infinium Automated Pipetting System with ILASS. Infinium Amplification System è opzionale.
b. I valori approssimativi, le durate delle scansioni e la processività massima variano in base alle configurazioni del laboratorio e del sistema.

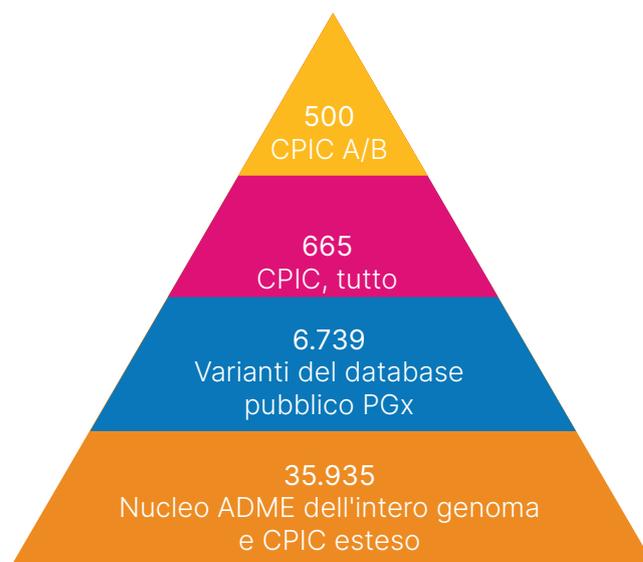


Figura 2: ampio spettro di marker farmacogenomici. Il contenuto derivante dalla ricerca clinica è stato sviluppato a partire da un elenco esteso di marker farmacogenomici selezionati in base alle linee guida CPIC e al database PharmGKB.^{1,2} Il contenuto include le varianti annotate in PharmGKB, la copertura PGx sull'intero genoma, i geni ADME estesi,³ i geni di livello A CPIC e i tag SNP di imputazione mirata.

Tabella 2: contenuto di alto valore da database di ricerca chiave

Contenuto	N. marker ^a	Applicazione di ricerca/Nota	Contenuto	N. marker ^a	Applicazione di ricerca/Nota
ACMG ⁴ 59, copertura gene 2016	31.996		Geni CVS GO ⁹	204.889	Condizioni cardiovascolari
ACMG 59, tutte le annotazioni	47.677		Database di varianti genomiche ¹⁰	926.764	Variatione genomica strutturale
ACMG 59, patogena	11.580		eQTL ¹¹	4.783	Loci genomici che regolano i livelli di espressione dell'mRNA
ACMG 59, probabilmente patogena	4.789	Varianti con rilevanza clinica nota identificate dai campioni clinici WGS e WES	SNP impronta (fingerprinting) ¹²	435	Identificazione umana
ACMG 59, benigna	3.629		Esoma gnomAD ¹³	134.595	Risultati WES e WGS da individui non imparentati ottenuti da diversi studi
ACMG 59, probabilmente benigna	10.072		Geni HLA ¹⁴	1.286	Difesa dalla malattia, rigetto di trapianto e malattie autoimmuni
ACMG 59, VUS	12.213		MHC esteso ^{14 c}	13.711	Difesa dalla malattia, rigetto di trapianto e malattie autoimmuni
ADME ³ core ed esteso + geni CPIC	35.935		Assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione del farmaco	Geni KIR ⁵	61
ADME core ed esteso + geni CPIC +/- 10 kb	41.875	Include le regioni regolatorie	SNP Neanderthal ¹⁵	2.775	Origine Neanderthal e migrazione della popolazione umana
AIM ⁶	2.853	Marker informativi ancestrali	Copertura dei geni per lo screening neonatale/del portatore	48.837	Geni associati a malattie infantili inclusi in TruSight- Inherited Disease Sequencing Panel ¹⁶
APOE ⁵	20	Malattia cardiovascolare, malattia di Alzheimer e cognizione	Catalogo NHGRI-EBI GWAS ¹⁷	48.904	Marker da studi GWAS pubblicati
Geni dei fenotipi del sangue ⁶	2.337	Fenotipi del sangue	PharmGKB ^{1,4} , tutto	5.296	Variazione genetica umana associata alle risposte ai farmaci
Varianti ClinVar ⁷	123.136	Relazioni tra variazione, fenotipi e salute umana	PharmGKB, livello 1A	46	
ClinVar, patogena	33.695		PharmGKB, livello 1B	8	
ClinVar, probabilmente patogena	16.328		PharmGKB, livello 2A	59	
ClinVar, benigna	26.944		PharmGKB, livello 2B	51	
ClinVar, probabilmente benigna	18.806		PharmGKB, livello 3	1.955	
ClinVar, VUS	21.297		PharmGKB, livello 4	489	
Geni COSMIC ⁸	553.745		Mutazioni somatiche nel cancro	RefSeq ¹⁸ , UTR 3'	24.302
CPIC ² , tutto	665	Varianti con linee guida potenziali per l'ottimizzazione della terapia farmacologica	RefSeq, UTR 5'	11.663	Regioni non tradotte 5' ^d
CPIC-A	468		RefSeq, tutte le UTR	34.928	Regioni non tradotte ^d
CPIC-A/B	500		RefSeq	615.027	Tutti i geni noti
CPIC-B	29		RefSeq, +/- 10 kb	715.588	Regioni regolatorie ^d
CPIC-C	45		Promotori RefSeq	26.878	2 kb a monte per includere le regioni del promotore ^d
C/D CPIC	2		Regioni di splicing RefSeq	6.993	Varianti presso i siti di splicing ^d
CPIC-D	61				

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

Abbreviazioni: ACMG, American College of Medical Genetics; ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion), assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione; AIM (Ancestry-Informative Marker), marker informativo di origine; APOE, apolipoproteina E; COSMIC (Catalog of Somatic Mutations in Cancer), catalogo delle mutazioni somatiche nel cancro; CPIC (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium), Consorzio per l'implementazione della farmacogenetica clinica; EBI, European Bioinformatics Institute; eQTL (expression Quantitative Trait Loci), espressione quantitativa dei loci dei tratti; gnomAD, Genome Aggregation Database; GO CVS (Gene Ontology Annotation of the Cardiovascular System), annotazione dell'ontologia genica del sistema cardiovascolare; GWAS (Genome-Wide Association Study), studio di associazione sull'intero genoma; HLA (Human Leukocyte Antigen), antigene leucocitario umano; KIR (Killer Cell Immunoglobulin-Like Receptor), recettore immunoglobulinico delle cellule killer; MHC (Major Histocompatibility Complex), complesso maggiore di istocompatibilità; NHGRI, National Human Genome Research Institute; PharmGKB, Pharmacogenomics Knowledgebase; RefSeq (NCBI Reference Sequence Database), database delle sequenze di riferimento NCBI; UTR (Untranslated Region), regione non tradotta; VUS (Variant of Unknown Significance), variante di significato sconosciuto; WES (Whole-Exome Sequencing), sequenziamento dell'intero esoma; WGS (Whole-Genome Sequencing), sequenziamento dell'intero genoma.

Flusso di lavoro basato sulla chimica Infinium EX

Infinium Global Clinical Research Array with Enhanced PGx-24 v1.0 utilizza la chimica Infinium EX avanzata per un flusso di lavoro rapido e accurato del saggio. Il flusso di lavoro basato sulla chimica Infinium EX utilizza reagenti privi di formammide ed è compatibile con Infinium Amplification System e Infinium Automated Pipetting System with ILASS. Il flusso di lavoro automatizzato migliora notevolmente la scalabilità e riduce gli interventi manuali e i potenziali errori umani. Il flusso di lavoro PGx vanta anche una fase di amplificazione genica mirata, che migliora le prestazioni per il rilevamento di target difficili, quali *CYP2D6*, *CYP2B6* e *TPMT*.

Struttura portante diversificata con copertura esonica migliorata

Infinium Global Clinical Research Array with Enhanced PGx-24 v1.0 si basa su una struttura portante (backbone) SNP ad alta densità ottimizzata per la copertura dell'imputazione tra popolazioni. Il contenuto dell'intero genoma include l'etichettatura migliorata nelle regioni esoniche e la copertura arricchita dei loci da studi di associazione sull'intero genoma (GWAS) con associazioni note a malattie o tratti (Figura 2, Tabella 3).

Tabella 3: informazioni sui marker

Categorie di marker	N. marker		
Marker esonici ^a	161.451		
Marker intronici ^a	492.186		
Marker nonsenso ^b	7.088		
Marker missenso ^b	53.660		
Marker sinonimi ^b	14.806		
Marker mitocondriali ^b	1.038		
Indel ^c	20.048		
Cromosomi sessuali ^c	X	Y	PAR/Omologhi
	39.005	4.435	824

a. Database delle sequenze di riferimento RefSeq-NCBI.¹⁸

b. Confrontato con UCSC Genome Browser.⁵

c. Consorzio di riferimento del genoma NCBI, versione GRCh38.¹⁹

Sono stati selezionati più di 130.000 marker esonici da individui di diversi gruppi etnici, tra cui afroamericani, ispanici, isolani del Pacifico, asiatici orientali, europei e soggetti di discendenza mista. L'array comprende inoltre contenuto esonico ottenuto da popolazioni presenti nel database ExAC, inclusi marker per più popolazioni o per popolazioni specifiche con annotazioni di funzionalità o forti evidenze di associazione (Tabella 4). Il design inclusivo consente più applicazioni, quali punteggio di rischio poligenico, ricerca nutrigenomica e studi di convalida clinica basati sulle varianti riferite.

Tabella 4: copertura esonica delle diverse popolazioni

Popolazioni ^{a,b}	N. 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.

b. Basato su gnomAD, gnomad.broadinstitute.org/.

Abbreviazioni: EUR, Europa; EAS, asiatico orientale; AMR, americano misto; AFR, africano; SAS, asiatico meridionale.

Ampia copertura di varianti con associazioni note alla malattia

Infinium Global Clinical Research Array with Enhanced PGx-24 v1.0 è concepito per applicazioni di ricerca clinica di alto valore. Copre ampiamente varianti selezionate dal catalogo degli studi di associazione sull'intero genoma del National Human Genome Research Institute (NHGRI-GWAS)¹⁷, rappresentativo di un'ampia gamma di fenotipi e classificazioni delle malattie. Questo contenuto offre utili opportunità ai ricercatori interessati allo studio di diverse popolazioni.

Il contenuto derivante dalla ricerca clinica incluso nell'array consente la convalida di elementi precedentemente identificati, tra cui associazioni alla malattia, profilo del rischio, ricerca di screening predittivo e studi di PGx.

La selezione delle varianti include una gamma di classificazioni patologiche basate sulle annotazioni ClinVar e dell'American College of Medical Genetics (ACMG).³ Il contenuto copre una vasta gamma di classificazioni dei fenotipi e delle malattie, basate sul database ClinVar e sul catalogo NHGRI-GWAS (Figura 3). I marker coprono le varianti dei database ACMG e ClinVar con una gamma di fenotipi patogeni e probabilmente patogeni, nonché varianti di significato sconosciuto (VUS) e varianti benigne (Figura 4).

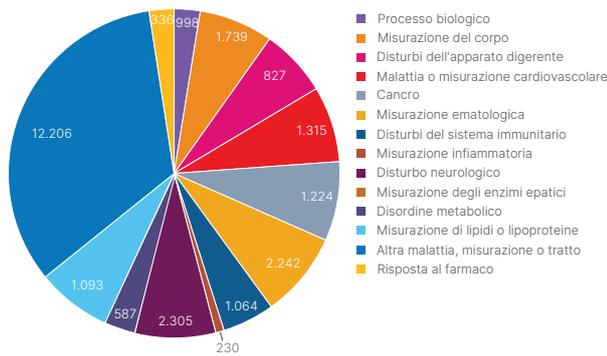


Figura 3: contenuto derivante dalla ricerca sulle malattie che copre diverse popolazioni. Infinium Global Clinical Research Array with Enhanced PGx-24 v1.0 include un'ampia copertura dei fenotipi e delle classificazioni delle malattie in base alle categorie del database NHGRI GWAS.

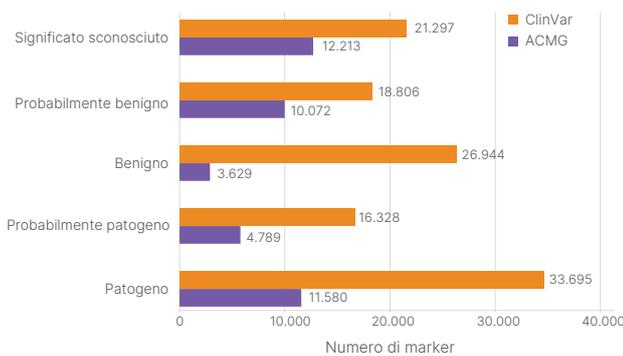


Figura 4: distribuzione delle classificazioni patologiche delle varianti in base alle annotazioni ClinVar e ACMG. Le varianti coprono una gamma di evidenze patologiche e non patologiche.

Contenuto della ricerca aggiornato

I database, come ClinVar, sono in costante evoluzione: vengono aggiunte nuove varianti e, in caso di modifica delle designazioni, variano le associazioni alla categoria "patogena" o "probabilmente patogena". Infinium Global Clinical Research Array with Enhanced PGx-24 v1.0 offre la copertura aggiornata di molte di queste varianti di grande valore contenute nei database annotati. Le varianti incluse nell'array sono costituite da marker con associazione nota alla malattia selezionati dai database ClinVar, PharmGKB e NHGRI-EBI.^{8,18} L'array comprende anche tag SNP basati sull'imputazione per alleli HLA, regione MHC estesa, gene KIR e contenuto esonico tratto dal database gnomAD^{5,13,14} (Tabella 2, Figura 5).

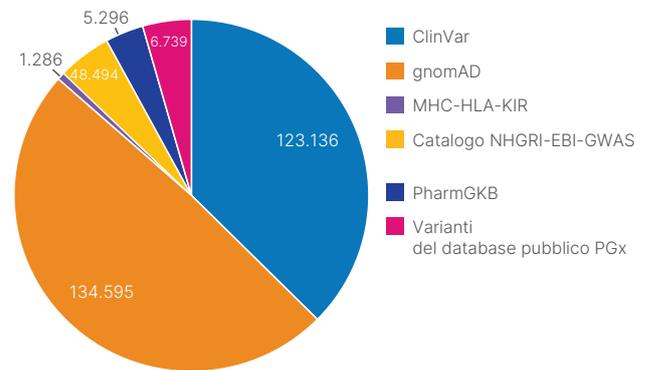


Figura 5: contenuto derivante dalla ricerca clinica. Il contenuto derivante da risorse di ricerca clinica accuratamente selezionato da database di importanza fondamentale supporta un'ampia gamma di applicazioni.

Marker di controllo qualità per l'identificazione e il monitoraggio dei campioni

Infinium Global Clinical Research Array with Enhanced PGx-24 v1.0 include circa 9.000 marker di controllo qualità (QC). I marker di controllo qualità sull'array sono selezionati per facilitare gli studi a elevata processività e consentono le funzioni di monitoraggio dei campioni, incluse determinazione ancestrale e stratificazione (Figura 6).



Figura 6: contenuto per il controllo qualità suddiviso per categoria. Infinium Global Clinical Research Array with Enhanced PGx-24 v1.0 contiene circa 9.000 marker, i quali consentono varie funzioni di monitoraggio dei campioni, come determinazione del sesso, origine ancestrale continentale, linkage umano e altro ancora. a. I conteggi includono alcuni marker rappresentati in più categorie per il controllo qualità.

Saggio ad alte prestazioni

Basato sull'affidabile chimica Infinium EX, Infinium Global Clinical Research Array with Enhanced PGx-24 v1.0 è una soluzione di genotipizzazione accurata e ad alte prestazioni (Tabella 5). Inoltre, l'elevato rapporto segnale-rumore delle singole identificazioni di genotipizzazione ottenute dal saggio consente di accedere alle identificazioni CNV e all'annotazione degli alleli star tramite l'analisi secondaria DRAGEN™ Array. In aggiunta a ciò, il flusso di lavoro basato su Infinium EX è veloce e fornisce risultati in circa 2,5 giorni.

Tabella 5: prestazioni dei dati e spaziatura

Prestazioni dei dati	Osservate ^a		Specifiche del prodotto ^b
	Media	Mediana	90° percentile ^c
Percentuale di identificazione	99,6%		>99,0% media
Riproducibilità	99,99%		> 99,9%
Deviazione log R	0,14 ^c		< 0,30 media ^d
Spaziatura della sonda	2,6 kb	1,3 kb	6 kb

a. I valori derivano dalla genotipizzazione di 1.394 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.
 d. Valore previsto per progetti tipici usando protocolli standard Illumina.

Analisi secondaria accurata ed efficiente

Per l'analisi con Infinium Global Clinical Research Array with Enhanced PGx-24 v1.0, è consigliata l'analisi secondaria DRAGEN Array. DRAGEN Array è un potente software di bioinformatica che utilizza strumenti di analisi dei dati all'avanguardia con lo scopo di massimizzare le informazioni genomiche. Il software include l'analisi SNP, la copertura degli alleli star e delle varianti PGx su più di 2.400 target per oltre 50 geni, il rilevamento del numero di copie ibride e specifiche per allele, la copertura CNV PGx su sette geni target in dieci regioni target e altro ancora.

L'analisi secondaria DRAGEN Array è rapida e in grado di generare risultati accurati in file di output di molteplici formati per semplificare l'analisi a valle; può anche generare file VCF relativi ai saggi basati su array Infinium in soli 15 secondi per campione e risultati completi dell'analisi PGx in circa 26 secondi per campione.

L'analisi secondaria DRAGEN Array offre due opzioni di implementazione. Un'opzione di analisi locale è caratterizzata da un'interfaccia a riga di comando per il controllo granulare. Per la soluzione di installazione locale non è richiesto alcun server DRAGEN o hardware FPGA specializzato. Un pacchetto basato sul cloud con interfaccia utente intuitiva è disponibile anche tramite BaseSpace™ Sequence Hub. Questa opzione offre un facile accesso e funzionalità aggiuntive, tra cui il punteggio di rischio poligenico per gli array.

Riepilogo

Infinium Global Clinical Research Array with Enhanced PGx-24 v1.0 è la soluzione ideale per chi necessita di un saggio di genotipizzazione accurato e ad alta risoluzione, ottimizzato per PGx e applicazioni di ricerca clinica. Insieme a Infinium Automated Pipetting System with ILASS e Infinium Amplification System, Infinium Global Clinical Research Array with Enhanced PGx-24 v1.0 rappresenta una soluzione a elevata processività per i laboratori che desiderano elaborare un gran numero di campioni con interventi manuali minimi per i saggi.

Maggiori informazioni

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

[Pacchetti di opzioni per l'automazione Infinium](#)

[Analisi secondaria DRAGEN Array](#)

Informazioni per gli ordini

Kit Infinium Global Clinical Research Array with Enhanced PGx-24 v1.0	N. di catalogo
24 campioni	20065216
96 campioni	20068339
1.152 campioni	20068340
Analisi secondaria DRAGEN Array	
DRAGEN Array Local - star allele annotation	20109885
DRAGEN Array Cloud - star allele annotation ^a	20109886

a. Per l'analisi nel cloud è richiesto un abbonamento annuale a Illumina Connected Analytics, oltre agli iCredit per l'archiviazione e l'analisi dei dati.

Bibliografia

- 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](#). Consultato il 23 settembre 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/>. Consultato il 23 settembre 2024.
- National Center for Biotechnology Information. ClinVar Database. [ncbi.nlm.nih.gov/clinvar](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar). Consultato il 25 aprile 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. Consultato il 23 gennaio 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). Scheda tecnica di TruSight Inherited Disease Sequencing Panel. support.illumina.com/content/dam/illumina-marketing/apac/china/documents/datasheet_trusight_inherited_disease.pdf. Consultata a luglio 2016.
17. National Human Genome Research Institute. [genome.gov](https://www.genome.gov/). Consultato il 23 settembre 2024.
18. RefSeq - NCBI Reference Sequence Database. [ncbi.nlm.nih.gov/refseq](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/refseq/). Consultato il 23 gennaio 2020.
19. NCBI Genome Reference Consortium. Version GRCh38. [ncbi.nlm.nih.gov/grc/human](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/grc/human). Consultato il 23 settembre 2024.



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

© 2024 Illumina, Inc. Tutti i diritti riservati. Tutti i marchi di fabbrica sono di proprietà di Illumina, Inc. o dei rispettivi proprietari. Per informazioni specifiche sui marchi di fabbrica, visitare la pagina web www.illumina.com/company/legal.html.
M-GL-00710 ITA v1.0