

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

Array de genotipagem de alta resolução para estudos de farmacogenômica e pesquisa clínica

- Estrutura de todo o genoma para detectar variantes comuns e de baixa frequência em uma variedade de fenótipos
- Cobertura abrangente de aproximadamente 1,2 milhão de variantes anotadas de bancos de dados públicos
- Aproximadamente 35.000 marcadores adicionais que prestam suporte à pesquisa farmacogenômica avançada
- Fluxo de trabalho automatizado para atender às necessidades de projetos de médio e alto rendimento

illumina[®]

Introdução

O Infinium Global Clinical Research Array with Enhanced PGx-24 v1.0 é um BeadChip de alta densidade desenvolvido para pesquisa farmacogenômica (PGx), desenvolvimento de pontuação de risco poligênico e pesquisa de doenças genéticas. Cada BeadChip fornece avaliação precisa de aproximadamente 1,2 milhão de marcadores de estrutura e 41.875 marcadores focados em PGx para até 24 amostras humanas (Figura 1, Tabela 2).

O Infinium Global Clinical Research Array with Enhanced PGx-24 v1.0 inclui mais de 35.900 marcadores de absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME) abrangendo mais de 2.000 genes e cobertura excepcional de variantes do Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) de nível de prioridade A e B (Figura 2, Tabela 2).^{1,2} O fluxo de trabalho Infinium EX com PGx também oferece uma etapa de amplificação de genes direcionada que apoia a detecção de genes PGx de alto impacto, como *CYP2D6*, *CYP2C19* e *DPYD*, que historicamente têm sido difíceis de avaliar.

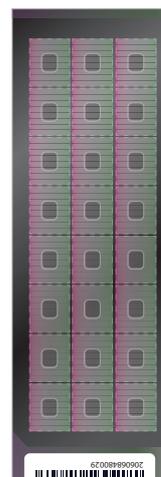


Figura 1: o Infinium Global Clinical Research Array with Enhanced PGx-24 v1.0 oferece uma estrutura multiétnica com aproximadamente 1,2 milhão de marcadores clinicamente relevantes. O BeadChip usa o processo químico do Infinium EX para a obtenção de resultados rápidos e precisos.

Tabela 1: especificações do produto

Recurso	Descrição
Espécie	Humana
Número total de marcadores ^a	1.185.155
Marcadores PGx aprimorados	41.875
Número de amostras por BeadChip	24
Requisito de dados de DNA	200 ng
Capacidade para tipos de beads personalizados	10 mil
Química do ensaio	Infinium EX
Suporte do instrumento ^a	iScan™ System Infinium Amplification System Infinium Automated Pipetting System with ILASS
Rendimento máximo de amostras do iScan System	Aprox. 5.760 amostras/semana
Tempo de leitura por BeadChip ^b	Aprox. 30 minutos

a. O iScan System e o Infinium Automated Pipetting System with ILASS são necessários para uma solução totalmente compatível. O Infinium Amplification System é opcional.
b. Os valores aproximados, os tempos de leitura e o rendimento máximo variam dependendo das configurações do laboratório e do sistema.



Figura 2: amplo espectro de marcadores farmacogenômicos: conteúdo de pesquisa clínica desenvolvido a partir de uma extensa lista de marcadores farmacogenômicos selecionados com base nas diretrizes CPIC e no banco de dados PharmGKB.^{1,2} O conteúdo inclui variantes anotadas no PharmGKB, cobertura de PGx do genoma completo, genes ADME estendidos,³ genes CPIC nível A e SNPs de referência de imputação direcionada.

Tabela 2: conteúdo de alto valor dos principais bancos de dados de pesquisa

Conteúdo	Número de marcadores ^a	Aplicação/observação de pesquisa	Conteúdo	Número de marcadores ^a	Aplicação/observação de pesquisa
Cobertura genética do ACMG ⁴ 59 2016	31.996	Variantes com significância clínica conhecida identificadas através de amostras clínicas de WGS e WES	Genes CVS GO ⁹	204.889	Condições cardiovasculares
Todas as anotações do ACMG 59	47.677		Banco de dados de variantes genômicas ¹⁰	926.764	Varição estrutural genômica
ACMG 59 patogênico	11.580		eQTLs ¹¹	4.783	Loci genômicos que regulam os níveis de expressão de mRNA
ACMG 59 provavelmente patogênico	4.789		SNPs de impressão digital ¹²	435	Identificação humana
ACMG 59 benigno	3.629		Exoma do gnomAD ¹³	134.595	Resultados de WES e WGS de indivíduos não relacionados de vários estudos
ACMG 59 provavelmente benigno	10.072		Genes HLA ¹⁴	1.286	Defesa contra doenças, rejeição de transplantes e distúrbios autoimunes
ACMG 59 VUS	12.213		MHC estendido ^{14c}	13.711	Defesa contra doenças, rejeição de transplantes e distúrbios autoimunes
Núcleo ADME ³ e genes estendidos + CPIC	35.935	Absorção, distribuição, metabolismo e excreção do medicamento	Genes KIR ⁵	61	Distúrbios autoimunes e defesa contra doenças
Núcleo ADME e genes estendidos + CPIC +/- 10 kb	41.875	Inclui regiões regulatórias	SNPs neandertais ¹⁵	2.775	Ancestralidade neandertal e migração da população humana
AIMs ^b	2.853	Marcadores informativos da ancestralidade	Cobertura genética de triagem de recém-nascidos/portadores	48.837	Genes associados a doenças da infância incluídos no TruSight- Inherited Disease Sequencing Panel ¹⁶
APOE ⁵	20	Doença cardiovascular, doença de Alzheimer e cognição	Catálogo NHGRI-EBI GWAS ¹⁷	48.904	Marcadores de GWAS publicados
Genes do fenótipo sanguíneo ⁶	2.337	Fenótipos sanguíneos	PharmGKB ¹⁴ todos	5.296	Variação genética humana associada a respostas ao medicamento
Variante ClinVar ⁷	123.136	Relações entre variação, fenótipos e saúde humana	PharmGKB nível 1A	46	
ClinVar patogênico	33.695		PharmGKB nível 1B	8	
ClinVar provavelmente patogênico	16.328		PharmGKB nível 2A	59	
ClinVar benigno	26.944		PharmGKB nível 2B	51	
ClinVar provavelmente benigno	18.806		PharmGKB nível 3	1.955	
ClinVar VUS	21.297		PharmGKB nível 4	489	
Genes COSMIC ⁸	553.745		Mutações somáticas no câncer	RefSeq ¹⁸ 3' UTRs	24.302
CPIC ² todos	665	Variantes com possíveis diretrizes para otimizar a terapia medicamentosa	UTRs RefSeq 5'	11.663	5' regiões não traduzidas ^d
CPIC-A	468		RefSeq Todas as UTRs	34.928	Regiões não traduzidas ^d
CPIC-A/B	500		RefSeq	615.027	Todos os genes conhecidos
CPIC-B	29		RefSeq +/- 10 kb	715.588	Regiões regulatórias ^d
CPIC-C	45		Promotores RefSeq	26.878	2 kb a montante para incluir regiões promotoras ^d
CPIC-C/D	2		Regiões de splicing RefSeq	6993	Variantes nos locais de splicing ^d
CPIC-D	61				

- a. O número de marcadores para cada categoria pode estar sujeito a alterações.
- b. Com base em cálculos internos.
- c. O MHC estendido é uma região de 8 Mb.
- d. De todos os genes conhecidos.

Abreviaturas: ACMG: American College of Medical Genetics; ADME: absorção, distribuição, metabolismo e excreção; AIM: marcador informativo de ancestralidade; APOE: apolipoproteína E; COSMIC: catálogo de mutações somáticas no câncer; CPIC: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium; EBI: Instituto Europeu de Bioinformática; eQTL: loci de traços quantitativos de expressão; gnomAD: Banco de dados de agregação genômica; GO CVS: anotação de ontologia genética do sistema cardiovascular; GWAS: estudo de associação genômica ampla; HLA: antígeno leucocitário humano; KIR: receptor do tipo imunoglobulina de células assassinas; MHC: complexo principal de histocompatibilidade; NHGRI: instituto nacional de pesquisa genômica humana; PharmGKB: Base de conhecimento de farmacogenômica; RefSeq: Banco de dados de sequências de referência NCBI; UTR: região não traduzida; VUS: variante de significância desconhecida; WES: sequenciamento do exoma completo; WGS: sequenciamento do genoma completo.

Fluxo de trabalho de processo químico do Infinium EX

O Infinium Global Clinical Research Array with Enhanced PGx-24 v1.0 usa a química avançada do Infinium EX para um fluxo de trabalho de ensaio rápido e preciso. O fluxo de trabalho de processo químico do Infinium EX usa reagentes sem formamida e é compatível com o Infinium Amplification System e o Infinium Automated Pipetting System with ILASS. O fluxo de trabalho automatizado aumenta substancialmente a escalabilidade, diminui o tempo de manuseio e reduz o potencial de erro humano. O fluxo de trabalho PGx também apresenta uma etapa de amplificação de genes direcionada que aumenta o desempenho para a detecção de alvos difíceis, como *CYP2D6*, *CYP2B6* e *TPMT*.

Estrutura diversificada com cobertura exônica aprimorada

O Infinium Global Clinical Research Array with Enhanced PGx-24 v1.0 foi desenvolvido em uma estrutura SNP global de alta densidade otimizada para cobertura de imputação entre populações. O conteúdo do genoma completo inclui a marcação aprimorada em regiões exônicas e a cobertura enriquecida de loci de estudos de associação genômica ampla (GWAS) com doenças conhecidas ou associações de características (Figura 2, Tabela 3).

Tabela 3: informações dos marcadores

Categorias de marcadores	Número de marcadores		
Marcadores exônicos ^a	161.451		
Marcadores intrônicos ^a	492.186		
Marcadores nonsense ^b	7.088		
Marcadores missense ^b	53.660		
Marcadores sinônimos ^b	14.806		
Marcadores mitocondriais ^b	1.038		
Indels ^c	20.048		
Cromossomos sexuais ^c	X	Y	PAR/homólogo
	39.005	4.435	824

a. Banco de dados de sequências de referência RefSeq-NCBI.¹⁸
 b. Em comparação com o navegador do genoma UCSC.⁵
 c. NCBI Genome Reference Consortium, versão GRCh38.¹⁹

Mais de 130.000 marcadores de exoma foram selecionados a partir de indivíduos que representam diversas origens étnicas, incluindo afro-americanos, hispânicos, habitantes de ilhas do Pacífico, leste-asiáticos, europeus e indivíduos de ascendência mista. O array também apresenta conteúdo exônico de populações no banco de dados ExAC, incluindo marcadores de populações específicas e entre populações com anotações de funcionalidade ou fortes evidências de associação (Tabela 4). O design inclusivo permite várias aplicações, incluindo pontuação de risco poligênico, pesquisa de nutrigenômica e estudos de validação clínica com base em variantes relatadas.

Tabela 4: cobertura exônica entre populações

População(ões) ^{a,b}	Número de marcadores
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. Baseado no gnomAD, gnomad.broadinstitute.org/.

Abreviaturas: EUR: Europa; EAS: leste-asiático; AMR: americano mestiço; AFR: africano; SAS: sul-asiático.

Ampla cobertura de variantes com associações de doenças conhecidas

O Infinium Global Clinical Research Array with Enhanced PGx-24 v1.0 foi projetado para aplicações de pesquisa clínica de alto valor. Ele fornece uma cobertura de variantes selecionadas do catálogo de estudos de associação do genoma completo do Instituto Nacional de Pesquisa de Genoma Humano (NHGRI-GWAS)¹⁷, representando uma ampla gama de fenótipos e classificações de doenças. Este conteúdo oferece ótimas oportunidades para que investigadores interessados possam estudar diversas populações.

O conteúdo de pesquisa clínica no array permite a validação de associações de doenças identificadas anteriormente, bem como a determinação do perfil de risco, a pesquisa de triagem preditiva e os estudos de PGx.

A seleção de variantes inclui uma variedade de classificações patológicas com base nas anotações do ClinVar e do American College of Medical Genetics (ACMG).³ O conteúdo abrange uma ampla variedade de fenótipos e classificações de doenças com base no ClinVar e no catálogo NHGRI-GWAS (Figura 3). Os marcadores abrangem variantes do banco de dados ACMG e ClinVar com uma variedade de fenótipos patogênicos, provavelmente patogênicos e variantes de significância desconhecida (VUS), bem como variantes benignas (Figura 4).

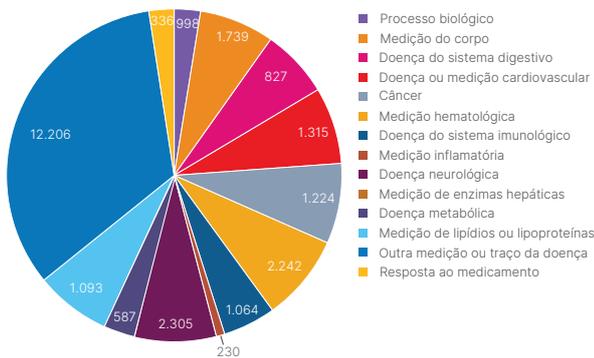


Figura 3: conteúdo de pesquisa de doenças que abrange diversas populações: o Infinium Global Clinical Research Array with Enhanced PGx-24 v1.0 inclui uma ampla cobertura de fenótipos e classificações de doenças com base nas categorias do banco de dados NHGRI GWAS.

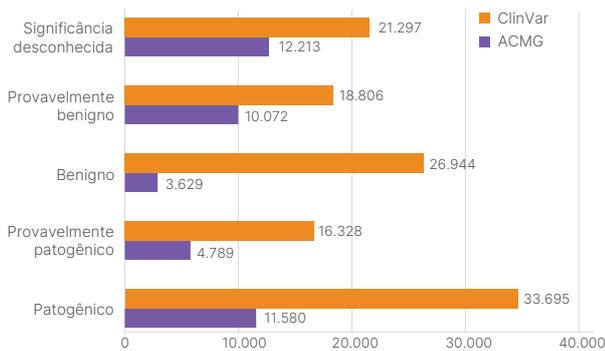


Figura 4: distribuição de classificações patológicas de variantes com base nas anotações do ClinVar e do ACMG: as variantes abrangem diversas evidências patogênicas e não patogênicas.

Conteúdo de pesquisa atualizado

Os bancos de dados, como o ClinVar, estão em constante evolução com a adição de novas variantes e com as variantes que mudam a designação para categorias “patogênicas” ou “provavelmente patogênicas”. O Infinium Global Clinical Research Array with Enhanced PGx-24 v1.0 fornece cobertura atualizada de muitas variantes de alto valor contidas nesses bancos de dados anotados. As variantes incluídas no array consistem em marcadores com associação de doenças conhecidas selecionados a partir dos bancos de dados ClinVar, PharmGKB e NHGRI-EBI.^{8,18} O array também fornece SNPs de referência baseados em imputação para alelos HLA, região MHC estendida, gene KIR e conteúdo exônico do banco de dados gnomAD^{5,13,14} (Tabela 2, Figura 5).

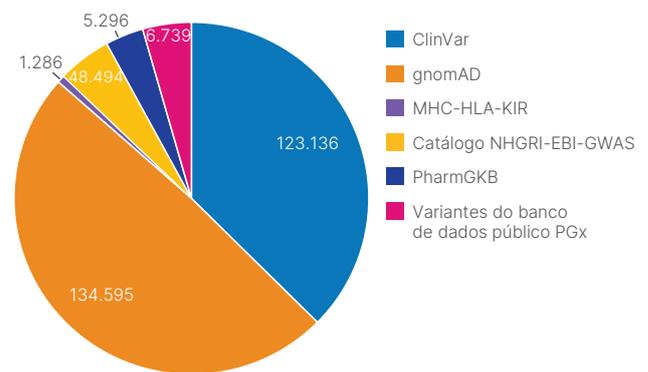


Figura 5: conteúdo de pesquisa clínica: o conteúdo de pesquisa clínica selecionado por especialistas dos principais bancos de dados é compatível com uma ampla gama de aplicações.

Marcadores de CQ para rastreamento e identificação de amostras

O Infinium Global Clinical Research Array with Enhanced PGx-24 v1.0 inclui aproximadamente 9.000 marcadores de controle de qualidade (QC). Os marcadores de QC no array são selecionados para facilitar estudos de alto rendimento e permitir funções de rastreamento de amostras, incluindo determinação de ascendência e estratificação (Figura 6).



Figura 6: conteúdo de CQ por categoria: o Infinium Global Clinical Research Array with Enhanced PGx-24 v1.0 contém aproximadamente 9.000 marcadores que oferecem várias funções de rastreamento de amostras, como determinação de sexo, ascendência continental, ligação humana e muito mais. a. As contagens contêm marcadores representados em várias categorias de CQ.

Ensaio de alto desempenho

O Infinium Global Clinical Research Array with Enhanced PGx-24 v1.0 usa o processo químico confiável do Infinium EX para fornecer uma solução de genotipagem precisa e de alto desempenho (Tabela 5). Além disso, a alta relação sinal-ruído das determinações de genotipagem individuais do ensaio fornece acesso à identificação do CNV e anotação de alelos através da análise secundária do DRAGEN™ Array. O fluxo de trabalho do Infinium EX também é rápido, fornecendo resultados em aproximadamente 2,5 dias.

Tabela 5: desempenho e espaçamento dos dados

Desempenho de dados	Observado ^a		Especificação do produto ^b
	Média	Mediana	90º percentil ^c
Taxa de identificação	99,6%		> 99,0% média
Reprodutibilidade	99,99%		>99,9%
Desvio do Log R	0,14 ^c		< 0,30 média ^d
Espaçamento da sonda	2,6 kb	1,3 kb	6 kb

- a. Os valores são derivados da genotipagem de amostras de referência do HapMap 1394.
- b. Exclui marcadores de cromossomo Y para amostras femininas.
- c. Com base nos resultados do conjunto de amostras GenTrain.
- d. Valor esperado para projetos típicos usando protocolos padrão da Illumina.

Análise secundária precisa e eficiente

A análise secundária do DRAGEN Array é recomendada para a análise do Infinium Global Clinical Research Array with Enhanced PGx-24 v1.0. O DRAGEN Array é um software de bioinformática que usa ferramentas de análise de dados de ponta para maximizar as percepções genômicas. O software inclui análise de SNP, alelo estrela PGx e cobertura de variante em mais de 2.400 alvos para mais de 50 genes, detecção de alelo híbrido e do número de cópias específicas de alelos, cobertura de PGx CNV em 7 genes alvo em 10 regiões alvo e muito mais.

A análise secundária do DRAGEN Array é rápida, gerando resultados precisos em vários formatos de arquivo de saída para facilitar a análise posterior, incluindo a capacidade de gerar arquivos VCF a partir de ensaios baseados em arrays do Infinium em apenas 15 segundos por amostra e resultados completos de análise PGx em aproximadamente 26 segundos por amostra.

A análise secundária do DRAGEN Array tem duas opções de implantação. Uma opção de análise local fornece uma interface de linha de comando para controle granular. Nenhum servidor DRAGEN ou hardware FPGA especializado é necessário para a solução de instalação local. O pacote baseado na nuvem com uma interface de usuário intuitiva também está disponível por meio do BaseSpace™ Sequence Hub. Essa opção oferece fácil acesso e funcionalidade adicional, incluindo pontuação de risco poligênico para arrays.

Resumo

O Infinium Global Clinical Research Array with Enhanced PGx-24 v1.0 fornece um ensaio de genotipagem preciso e de alta resolução otimizado para aplicações de PGx e pesquisa clínica. Quando combinado com o Infinium Automated Pipetting System with ILASS e o Infinium Amplification System, o Infinium Global Clinical Research Array with Enhanced PGx-24 v1.0 oferece uma opção de alto rendimento para laboratórios que buscam processar grandes números de amostras com tempo mínimo de processamento prático para ensaios.

Saiba mais

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

[Pacotes opcionais de automação Infinium](#)

[DRAGEN Array secondary analysis](#)

Informações para pedidos

Infinium Global Clinical Research Array with Enhanced PGx-24 v1.0 kit	N.º do catálogo
24 amostras	20065216
96 amostras	20068339
1.152 amostras	20068340
DRAGEN Array secondary analysis	
DRAGEN Array Local - anotação de alelos em estrela	20109885
DRAGEN Array Cloud - anotação de alelos em estrela ^a	20109886
<p>a. É necessária uma assinatura anual do Illumina Connected Analytics para análise na nuvem, juntamente com iCredits para armazenamento e análise de dados.</p>	

Referências

- 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](#). Acessado em 23 de setembro de 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/>. Acessado em 23 de setembro de 2024.
- National Center for Biotechnology Information. ClinVar Database. [ncbi.nlm.nih.gov/clinvar](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar). Acessado em 25 de abril de 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. Acessado em 23 de janeiro de 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. Acessado em julho de 2016.
17. National Human Genome Research Institute. [genome.gov](https://www.genome.gov). Acessado em 23 de setembro de 2024.
18. RefSeq - NCBI Reference Sequence Database. [ncbi.nlm.nih.gov/refseq](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/refseq). Acessado em 23 de janeiro de 2020.
19. NCBI Genome Reference Consortium. Version GRCh38. [ncbi.nlm.nih.gov/grc/human](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/grc/human). Acessado em 23 de setembro de 2024.



+1 (800) 809-4566, ligação gratuita (EUA) | tel. +1 (858) 202-4566
techsupport@illumina.com | www.illumina.com

© 2024 Illumina, Inc. Todos os direitos reservados. Todas as marcas comerciais pertencem à Illumina, Inc. ou aos respectivos proprietários. Para obter informações específicas sobre marcas comerciais, consulte www.illumina.com/company/legal.html.
M-GL-00710 PTB v1.0