

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

Solución versátil de
genotipado para estudios
de farmacogenómica,
enfermedades y diversidad

- Cobertura completa de más de 6000 variantes anotadas de bases de datos públicas de farmacogenómica, incluidos genes clave como *CYP2D6*
- Estructura que abarca todo el genoma para detectar variantes comunes y poco frecuentes en toda una gama de fenotipos
- Detección sólida de CNV y amplificación selectiva que permiten la desambiguación de pseudogenes en farmacogenómica

illumina®

Introducción

El BeadChip Infinium Global Diversity Array with Enhanced PGx-8 v1.0 es la micromatriz de genotipado más completa del mercado para aplicaciones de investigación farmacogenómica (PGx) junto al desarrollo de la puntuación del riesgo poligénico, la determinación de la ascendencia y la investigación en enfermedades genéticas. La matriz se basa en un BeadChip de ocho muestras que contiene más de 1,9 millones de marcadores en una base a nivel genómico (Figura 1, Tabla 1).

Otros atributos destacables son la inclusión de más de 44 000 marcadores de absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME) que abarcan más de 2000 genes, y la excepcional cobertura de variantes prioritarias de nivel A y B del Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC, consorcio de implantación de farmacogenética clínica) (Figura 2, Tabla 1).^{1,2} Gracias a las considerables mejoras en el flujo de trabajo, que permiten la desambiguación de pseudogenes, ahora tenemos acceso a genes relevantes en PGx, como *CYP2D6*, *CYP2B6* y *TPMT*, que tradicionalmente han sido difíciles de discernir. Además, el software de interpretación opcional permite generar un informe que incluye el estado metabolizador y las llamadas de alelos marcados con asterisco.

Tabla 1: información del producto^a

Característica	Descripción
Especie	Humana
Número total de marcadores ^b	1 933 117
Capacidad para tipos de bolas personalizados	175 000
Número de muestras por BeadChip	8
Cantidad necesaria de ADN de entrada	200 ng
Proceso químico del ensayo	Infinium LCG
Compatibilidad con instrumentos	Sistema iScan
Productividad de muestras máxima del sistema iScan	Aprox. 1728 muestras/semana
Tiempo de exploración por muestra	4,4 minutos

a. Los valores aproximados, los tiempos de adquisición de imágenes y la productividad máxima variarán en función del laboratorio y las configuraciones del sistema

b. Variantes encontradas en el manifiesto comercial

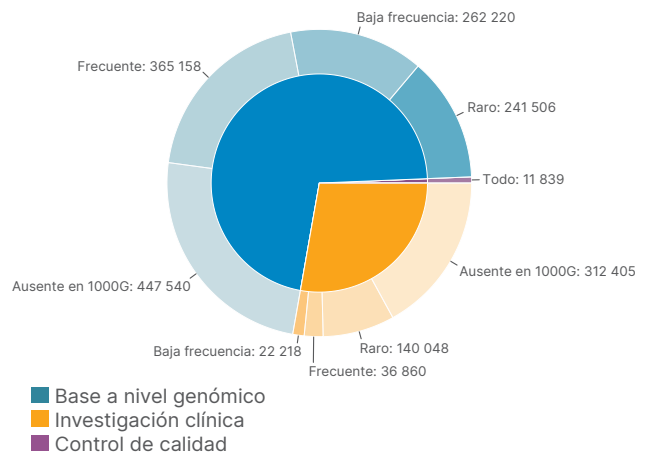


Figura 1: resumen del contenido. En el gráfico circular se muestra la proporción de la matriz seleccionada para cubrir todo el genoma, investigación clínica y control de calidad (CC). El anillo exterior resume la frecuencia ponderada de alelos mundiales de referencia de las variantes únicas contenidas en el 1000 Genomes Project (1000G).³ Las variantes que no proceden del 1000G están señaladas. Los recuentos representan variantes únicas.

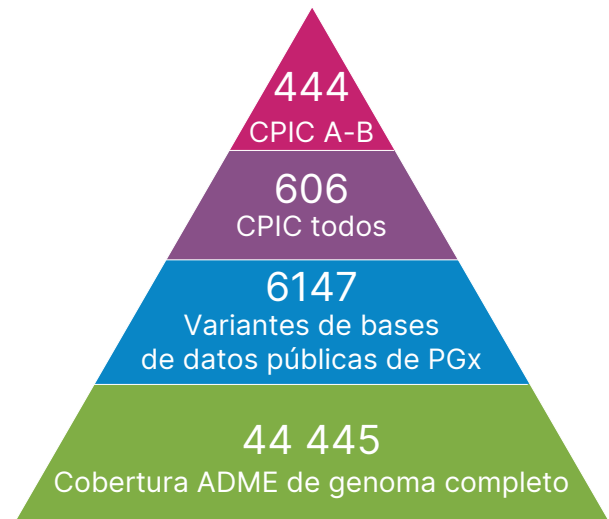


Figura 2: amplio espectro de marcadores de farmacogenómica. Contenido de investigación clínica desarrollado a partir de una lista exhaustiva de marcadores de farmacogenómica basada en las directrices del CPIC y la base de datos PharmGKB.^{1,2} El contenido incluye variantes de bases de datos públicas de PGx, variantes anotadas en PharmGKB, PharmVar,⁴ CPIC, cobertura PGx de genoma completo, genes ADME ampliados, genes CPIC de nivel A, incluidos SNP de etiqueta de atribución selectivos y etiquetas de CNV de nivel A.

Tabla 2: contenido de gran valor de Infinium Global Diversity Array with Enhanced PGx-8 v1.0

Contenido	N.º de marcadores ^a	Aplicación en investigación/Nota	Contenido	N.º de marcadores	Aplicación en investigación/Nota
ACMG ⁵ 59 cobertura de 2016 genes	30 878	Variantes de importancia clínica conocida identificadas a partir de muestras clínicas de WGS y WES	Genes GO ¹¹ CVS	331 520	Enfermedades cardiovasculares
Todas las anotaciones de ACMG 59	22 812		Base de datos de variantes genómicas ¹²	1 440 531	Variación genómica estructural
ACMG 59 patológico	6753		eQTLs ¹³	6394	Locus genómicos que regulan los niveles de expresión del ARNm
ACMG 59 probablemente patológico	2946		SNP en la huella genética ¹⁴	481	Identificación humana
ACMG 59 benigno	2051		Exoma de gnomAD ¹⁵	502 547	Resultados de WES y WGS de individuos no relacionados de diferentes estudios
ACMG 59 probablemente benigno	3701		Genes HLA ¹⁶	18 893	Defensa frente a las enfermedades, rechazos de trasplantes y trastornos autoinmunitarios
VUS de ACMG 59	5330		MHC ampliado ^{16,c}	23 965	Defensa frente a las enfermedades, rechazos de trasplantes y trastornos autoinmunitarios
Genes principales y ampliados ADME ⁶ y CPIC	49 705	Absorción, distribución, metabolismo y eliminación del fármaco	Genes KIR ⁷	154	Trastornos autoinmunitarios y defensa frente a las enfermedades
Genes principales y ampliados ADME y CPIC +/-10 kb	57 588	Incluye regiones de regulación	SNP neandertales ¹⁷	2095	Ascendencia neandertal y migración de las poblaciones humanas
AIM ⁸	3047	Marcadores informativos de ascendencia	Cobertura genética de cribado de portadores/recién nacidos	61 902	Genes asociados a enfermedades infantiles incluidas en el panel de secuenciación ¹⁸ de enfermedades hereditarias TruSight TM
APOE ⁷	86	Enfermedades cardiovascular, enfermedad de Alzheimer y funciones intelectuales	Catálogo GWAS del NHGRI-EBI ¹⁹	32 585	Marcadores del GWAS publicado
Genes del fenotipo sanguíneo ⁸	3036	Fenotipos sanguíneos	PharmGKB ^{4,20} todos	5116	Variación genética humana asociada a respuestas a fármacos
Variantes de ClinVar ⁹	110 608	Relaciones entre variación, fenotipos y salud humana	PharmGKB nivel 1A	297	
Patológicas de ClinVar	20 719		PharmGKB nivel 1B	8	
ClinVar probablemente patológico	8241		PharmGKB nivel 2A	56	
ClinVar benigno	29 366		PharmGKB nivel 2B	49	
ClinVar probablemente benigno	19 298		PharmGKB nivel 3	1911	
ClinVar VUS	24 342		PharmGKB nivel 4	446	
Genes COSMIC ¹⁰	1 043 886		Mutaciones somáticas del cáncer	Todas las UTR de RefSeq ²¹ 3'	46 399
CPIC ² todos	606	Variantes con posibles pautas para optimizar la terapia farmacológica	UTR 5' de RefSeq	30 386	5' regiones no traducidas ^d
CPIC-A	413		Todas las UTR de RefSeq	74 608	Regiones no traducidas ^d
CPIC-A/B	3		RefSeq	1 121 140	Todos los genes conocidos
CPIC-B	28		RefSeq +/- 10 kb	1 262 045	Regiones de regulación ^d
CPIC-C	43		Promotores RefSeq	45 221	2 kb secuencia arriba para abarcar las regiones promotoras ^d
CPIC-C/D	2		Regiones de empalme RefSeq	12 106	Variantes en las ubicaciones de empalme ^d
CPIC-D	60				

a. El número de marcadores de cada categoría puede cambiar
 b. Según cálculos internos
 c. El MHC ampliado es una región de 8 Mb
 d. De todos los genes conocidos

ACMG: American College of Medical Genetics (Colegio Estadounidense de Genética Médica y Genómica); ADME: absorción, distribución, metabolismo y excreción; AIM: marcadores informativos de ascendencia (ancestry-informative marker); APOE: apolipoproteína E; COSMIC: catálogo de mutaciones somáticas del cáncer; CPIC: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium; EBI: European Bioinformatics Institute; eQTL: expresión de locus de rasgos cuantitativos; gnomAD: base de datos de agregación de genomas (Genome Aggregation Database); GO CVS: anotación ontológica de genes del sistema cardiovascular (gene ontology annotation of the cardiovascular system); GWAS: estudio de asociación del genoma completo (genome-wide association study); HLA: antígeno leucocitario humano (human leukocyte antigen); KIR: receptor inmunoglobulinicoide de linfocito citolítico (killer cell immunoglobulin-like receptor); MHC: complejo principal de histocompatibilidad (major histocompatibility complex); NHGRI: Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano de EE. UU. (National Human Genome Research Institute); PharmGKB: Pharmacogenomics Knowledgebase; RefSeq: base de datos de secuencias de referencia del NCBI (Reference Sequence Database); NCBI: National Center for Biotechnology Information; UTR: región no traducida (untranslated region); VUS: variante de relevancia desconocida (variant of unknown significance); WES: secuenciación del exoma completo (whole-exome sequencing); WGS: secuenciación del genoma completo (whole-genome sequencing)

El BeadChip Global Diversity Array with Enhanced PGx-8 se ha creado a partir de una base global de polimorfismos de nucleótido único (SNP, single nucleotide polymorphism) de alta densidad optimizada para una cobertura genómica de atribución interpoblacional (Figura 1, Tabla 3). La combinación de una base de SNP de alta densidad y la cobertura de variantes para investigación clínica hace que el BeadChip Infinium Global Diversity Array-8 v1.0 sea la matriz más rentable de la gama de soluciones de Illumina. Esta es la matriz elegida por el [programa de investigación All of Us](#), cuyo objetivo es secuenciar y genotipar más de 1 millón de personas. La matriz es ideal para programas de medicina de precisión en los que se desea aprovechar al máximo el retorno de las inversiones en genotipado.

Tabla 3: información sobre los marcadores

Categorías de marcadores		N.º de marcadores
Marcadores exónicos ^a		531 191
Marcadores intrónicos ^a		664 016
Promotores ^a		53 311
Marcadores sin sentido ^b		28 224
Marcadores con cambio de sentido ^b		398 598
Marcadores sinónimos ^b		34 000
Marcadores mitocondriales ^b		1318
Indel ^c		39 257
Cromosomas sexuales ^c	X	PAR/homólogo
	63 810	6215
Y		5477

a. RefSeq: base de datos de secuencias de referencia del NCBI.²¹
 b. En comparación con el examinador de genoma de la UCSC.⁷
 c. NCBI Genome Reference Consortium, Versión GRCh37.²²

indel: inserción/delección; PAR: región pseudoautosómica (pseudoautosomal region); UCSC: Universidad de California Santa Cruz; NCBI: National Center for Biotechnology Information

Cada Global Diversity Array with Enhanced PGx-8 v1.0 Kit incluye BeadChips y reactivos para amplificación, fragmentación, hibridación, etiquetado y detección de variantes genéticas con el uso del flujo de trabajo optimizado y de alta productividad de Infinium.

Contenido exónico excepcional

El BeadChip Infinium Global Diversity Array with Enhanced PGx-8 v1.0 incluye un marcado mejorado en las regiones exónicas y una mejor cobertura para asignar con precisión los locus de estudios de asociación del genoma completo (GWAS) con asociaciones de enfermedades o rasgos previamente identificados. Se han recopilado más de 400 000 marcadores de exomas de 36 000 personas de grupos étnicos diversos,

incluidos afroamericanos, hispanos, isleños del Pacífico, asiáticos orientales e individuos de ascendencia mixta. La matriz también incorpora contenido exónico diverso de la base de datos ExAC,²³ incluidos marcadores interpoblacionales y específicos de poblaciones con funcionalidad o pruebas sólidas de asociación (Tabla 4).

Tabla 4: cobertura exónica interpoblacional

Poblaciones ^{a, b}	N.º de marcadores
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. Basado en gnomAD, gnomad.broadinstitute.org/

NEF: europeo no finlandés (non-Finish European); EAS: asiático oriental (East Asian); AMR: americano mestizo (ad Mixed American); AFR: africano (African); SAS: asiático meridional (South Asian)

Amplia cobertura de variantes con asociaciones conocidas con enfermedades

El BeadChip Infinium Global Diversity Array with Enhanced PGx-8 v1.0 proporciona cobertura de variantes seleccionadas del catálogo de estudios de asociación del genoma completo del National Human Genome Research Institute (NHGRI-GWAS)¹⁹, lo que representa una amplia gama de fenotipos y clasificaciones patológicas. Este contenido es una gran oportunidad para los investigadores interesados en estudiar poblaciones diversas para probar y validar asociaciones previamente reconocidas en poblaciones europeas.

El contenido de investigación clínica del BeadChip permite validar asociaciones patológicas, perfiles de riesgo, investigación para cribado preventivo y estudios de farmacogenómica. La selección de variantes incluye una variedad de clasificaciones de patología obtenidas de ClinVar y el American College of Medical Genetics (ACMG).⁵ El BeadChip cubre exhaustivamente fenotipos y clasificaciones patológicas de ClinVar y del catálogo NHGRI-GWAS (Figura 3). Los marcadores cubren las variantes del ACMG y la base de datos ClinVar con diversos fenotipos patogénicos, probablemente patogénicos y variantes de relevancia desconocida (VUS), además de variantes benignas (Figura 4).

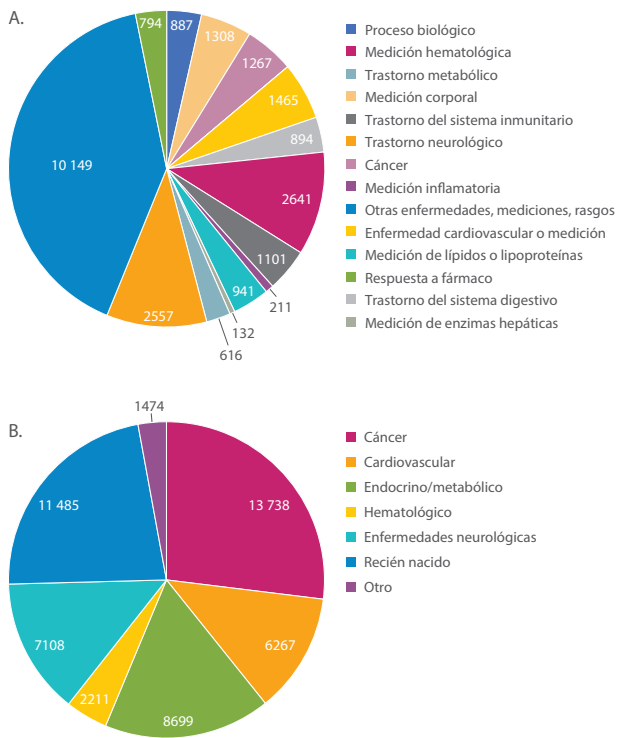


Figura 3: contenido de investigación de enfermedades que cubre diversas poblaciones. Global Diversity Array with Enhanced PGx-8 cubre exhaustivamente numerosos fenotipos y clasificaciones patológicas de (A) categorías de ClinVar y (B) categorías de NHGRI-GWAS.

Contenido de investigación clínica actualizado y relevante

Las bases de datos clínicas como ClinVar evolucionan constantemente a medida que se añaden nuevas variantes y que la designación de estas cambia a "Patogénica" o "Probablemente patogénica". El BeadChip Infinium Global Diversity Array with Enhanced PGx-8 v1.0 proporciona una cobertura actualizada para muchas de estas variantes de alto valor que se incluyen en bases de datos anotadas. Las variantes incluidas en la matriz constan de marcadores con asociación de enfermedades conocidas tomados de ClinVar, la PharmGKB y la base de datos del National Human Genome Research Institute (NHGRI)-EBI.¹⁹ El BeadChip también contiene polimorfismos de nucleótido único (SNP, single-nucleotide polymorphisms) con marcadores de atribución de alelos del HLA, región MHC ampliada, el gen KIR y contenido exónico de la base de datos gnomAD¹⁵ (Tabla 2, Figura 5).

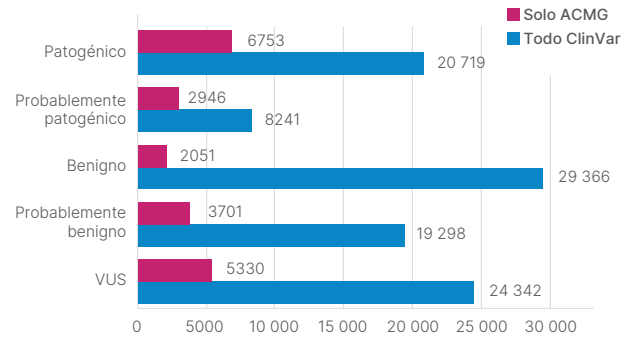


Figura 4: distribución de clasificaciones patológicas de variantes según las anotaciones de ClinVar y ACMG. Las variantes cubren diversas evidencias patogénicas y no patogénicas.

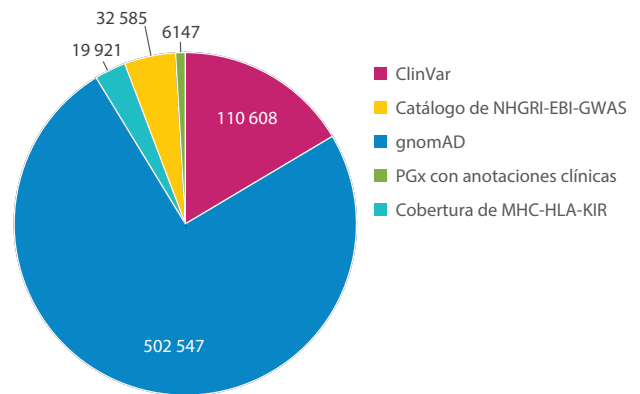


Figura 5: contenido de investigación clínica. El BeadChip Infinium Global Diversity Array with Enhanced PGx-8 v1.0 incluye contenido de investigación clínica seleccionado por expertos de bases de datos clave, que se puede utilizar para una amplia gama de aplicaciones.

Marcadores de CC para la identificación de muestras

El BeadChip Infinium Global Diversity Array with Enhanced PGx-8 v1.0 contiene marcadores de control de calidad (CC) para estudios a gran escala, lo cual permite identificar, llevar un seguimiento, determinar los ancestros y estratificar las muestras, entre otros (Figura 6).



Figura 6: marcadores de CC. Las variantes de CC en la matriz hacen posibles distintas formas de llevar un seguimiento de las muestras, por ejemplo, por determinación del sexo, por ascendencia continental, por identificación humana y otras.

Opciones de contenido flexibles

El BeadChip Infinium Global Diversity Array with Enhanced PGx-8 v1.0 se puede personalizar de forma que incorpore hasta 175 000 tipos de bolas personalizadas. Se puede utilizar la [herramienta de diseño de ensayos para micromatrices DesignStudio™](#) para diseñar objetivos como SNP, CNV e indels.

Flujo de trabajo de gran productividad

El BeadChip Infinium Global Diversity Array with Enhanced PGx-8 v1.0 utiliza el demostrado formato de 8 muestras de Infinium, que permite que los laboratorios redimensionen eficientemente su trabajo en función de sus necesidades. Para un procesamiento flexible con una gran productividad, el ensayo Infinium brinda la posibilidad de procesar 1728 muestras por semana con el uso de un sistema iScan®. El ensayo Infinium ofrece un flujo de trabajo de tres días que permite a los laboratorios recopilar datos y comunicarlos rápidamente (Figura 7).

Ensayo de confianza y de gran calidad

El BeadChip Infinium Global Diversity Array with Enhanced PGx-8 v1.0 emplea el proceso químico de confianza de los ensayos Infinium para ofrecer los mismos datos reproducibles y de gran calidad (Tabla 5) que llevan proporcionando las matrices

de genotipado de Illumina durante más de un decenio. Además, la elevada relación señal/ruido de las llamadas de genotipado individuales del ensayo Infinium permiten acceder a llamadas de CNV del genoma completo.

Tabla 5: rendimiento de datos y separación

Rendimiento de los datos	Valor ^a	Especificación del producto ^b	
Índice de llamada	99,7 %	>99,0 % de media	
Reproducibilidad	99,99 %	>99,90 %	
Separación			
Separación (kb)	Media	Mediana	90.º % ^c
	1,53	0,61	3,91

a. Valores derivados del genotipado de 2228 muestras de referencia HapMap
 b. Se excluyen los marcadores del cromosoma Y en muestras femeninas
 c. Basado en los resultados del conjunto de muestras de GenTrain

Resumen

El BeadChip Infinium Global Diversity Array with Enhanced PGx-8 v1.0 de alta densidad (Figura 8) ofrece una solución rentable para estudios genéticos poblacionales, cribado de variantes e investigación médica de precisión. El sistema iScan, la tecnología de ensayo Infinium y el software de análisis integrado trabajan al unísono para crear una solución de genotipado versátil e integral.



Figura 7: flujo de trabajo de ocho muestras de Infinium. Un rápido flujo de trabajo de Infinium de tres días con un tiempo de participación activa mínimo.

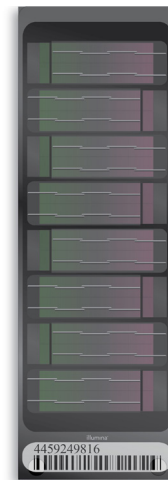


Figura 8: BeadChip Infinium Global Diversity Array with Enhanced PGX-8 v1.0. Creado a partir de la fiable plataforma de ocho muestras de Infinium.

Información adicional

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

Datos para realizar pedidos

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

Infinium Global Diversity Array with Enhanced PGx-8 v1.0		
N.º de referencia	Producto	Contenido adicional
20048873	Infinium Global Diversity Array with Enhanced PGx + interpretation-8 v1.0 kit (48 muestras)	No
20048874	Infinium Global Diversity Array with Enhanced PGx + interpretation-8 v1.0 Kit (384 muestras)	No
20048875	Infinium Global Diversity Array with Enhanced PGx + interpretation-8 v1.0+ kit (48 muestras)	Sí
20048876	Infinium Global Diversity Array with Enhanced PGx + interpretation 8 v1.0+ Kit (384 muestra)	Sí

Referencias

1. Sitio web de la base de consulta de PharmGKB, The Pharmacogenomics. <http://pharmgkb.org>. Consultado el 23 de enero de 2021.
2. Sitio web de Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC). Sitio web de <http://cpicpgx.org>. Consultado el 23 de enero de 2021.
3. European Bioinformatics Institute. Sitio web de The 1000 Genomes Project. <http://1000genomes.org>. Consultado el 23 de enero de 2021.
4. Pharmacogene Variation Consortium. Sitio web de PharmVar consortium Sitio web de <http://pharmvar.org>. Consultado el 23 de enero de 2021.
5. Green RC, Berg JS, Grody WW, et al. **ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing** [la corrección publicada se encuentra en *Genet Med.* 2017;19(5):606]. *Genet Med.* 2013;15(7):565-574. doi:10.1038/gim.2013.73
6. PharmaADME. Sitio web de PharmaADME Gene List. http://pharmaadme.org/joomla/index.php?option=com_content&task=view&id=12&Itemid=27. Consultado el 23 de enero de 2021.
7. University of California, Santa Cruz, Genomics Institute. Sitio web del navegador de Genome. <http://genome.ucsc.edu>. Consultado el 23 de enero de 2021.
8. NCBI. Sitio web de Reference Sequence Blood Group Antigen Gene Mutation Database. www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/gv/rbc/xslcgi.fcgi?cmd=bgmut/systems. Consultado el 23 de enero de 2021.
9. NCBI. Sitio web de ClinVar Database. ncbi.nlm.nih.gov/clinvar. Consultado el 23 de enero de 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. Gene Ontology Consortium. Sitio web de la base de consulta de Gene ontology (GO). geneontology.org. Consultado el 23 de enero de 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. Sitio web de la base de datos de NCBI. eQTL. <https://preview.ncbi.nlm.nih.gov/gap/eql/studies/> Consultado el 23 de enero de 2021.
14. Yale Center for Medical Informatics. Sitio web de la base de datos de The Allele Frequency. alfred.med.yale.edu/alfred/snpSets.asp. Consultado el 23 de enero de 2021.
15. Sitio web de la base de datos de gnomAD, Genome Aggregation. <http://gnomad.broadinstitute.org>. Consultado el 23 de enero de 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. Sitio web del navegador de Neanderthal Genome. <http://neandertal.ensemblgenomes.org/index.html>. Consultado el 23 de enero de 2021.
18. Illumina. TruSight Inherited Disease Sequencing Panel Data Sheet. http://illumina.com/content/dam/illumina-marketing/documents/products/datasheets/datasheet_trusight_inherited_disease.pdf. Consultado en julio de 2016.
19. NHGRI. Sitio web del National Human Genome Research Institute. <http://genome.gov>. Consultado el 23 de enero de 2021.
20. PharmGKB. Sitio web de Clinical Annotation Levels of Evidence. <http://pharmgkb.org/page/clinAnnLevels>. Consultado el 23 de enero de 2021.
21. NCBI. Sitio web de la base de datos de Reference Sequence. <http://ncbi.nlm.nih.gov/refseq>. Consultado el 23 de enero de 2020.
22. Genome Reference Consortium. Sitio web de Human Genome Overview Version GRCh37. <http://ncbi.nlm.nih.gov/grc/human>. Consultado el 23 de enero de 2021.
23. Broad Institute. Sitio web del navegador de Exome Aggregation Consortium (ExAC). <http://exac.broadinstitute.org>. Consultado el 23 de enero de 2021.

illumina[®]

1 800 809 4566 (llamada gratuita, EE. UU.) | tel.: +1 858 202 4566
techsupport@illumina.com | www.illumina.com

© 2021 Illumina, Inc. Todos los derechos reservados. Todas las marcas comerciales pertenecen a Illumina, Inc. o a sus respectivos propietarios. Si desea consultar información específica sobre las marcas comerciales, visite www.illumina.com/company/legal.html.
N.º de pub. M-GL-00031 v1.0-ESP.