

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

Soluzione di genotipizzazione
versatile per studi di
farmacogenomica, malattia
e diversità

- Copertura completa di più di 6.000 varianti annotate dai database pubblici PGx, inclusi i geni principali come *CYP2D6*
- Scaffolding dell'intero genoma per rilevare le varianti comuni e a bassa frequenza su una gamma di fenotipi
- Rilevazione efficace delle CNV e amplificazione mirata per la disambiguazione dei pseudogeni PGx

illumina®

Introduzione

Infinium Global Diversity Array with Enhanced PGx-8 v1.0 BeadChip è il microarray di genotipizzazione più completo disponibile sul mercato che supporta la ricerca farmacogenomica (PGx, pharmacogenomic) assieme allo sviluppo del punteggio di rischio poligenico, la determinazione ancestrale e la ricerca sulla malattia genetica. Questo array si basa su un BeadChip a otto campioni che contiene più di 1,9 milioni di marker sulla struttura portante (backbone) dell'intero genoma (Figura 1, Tabella 1).

Altri attributi degni di nota sono l'inclusione di oltre 44.000 marker di assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione (ADME, absorption, distribution, metabolism, and excretion) che coprono più di 2.000 geni e un'eccezionale copertura delle varianti del Consorzio per l'implementazione della farmacogenetica clinica (CPIC, Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium) di livello A e B (Figura 2, Tabella 2).^{1,2} I geni PGx ad alto impatto come *CYP2D6*, *CYP2B6* e *TPMT* che storicamente erano difficili da distinguere sono ora accessibili grazie a significativi miglioramenti del flusso di lavoro che consentono la disambiguazione degli pseudogeni. Inoltre, il software di analisi secondaria DRAGEN™ (Dynamic Read Analysis for GENomics) Array opzionale consente di generare un report contenente lo stato del metabolizzatore e le identificazioni degli alleli star.

Tabella 1: informazioni sul prodotto^a

Caratteristica	Descrizione
Specie	Umana
Numero totale di marker ^b	1.933.117
Capacità per tipi di microsferi personalizzati	175.000
Numero di campioni per BeadChip	8
Requisito di input di DNA	200 ng
Chimica del saggio	Infinium LCG
Supporto strumento	iScan System
Processività massima per campione con l'iScan System	Circa 1.728 campioni/settimana
Durata scansione per campione	4,4 minuti

a. I valori approssimativi, le durate delle scansioni e la processività massima variano in base alle configurazioni del laboratorio e del sistema.

b. Varianti trovate sul file manifest commerciale.

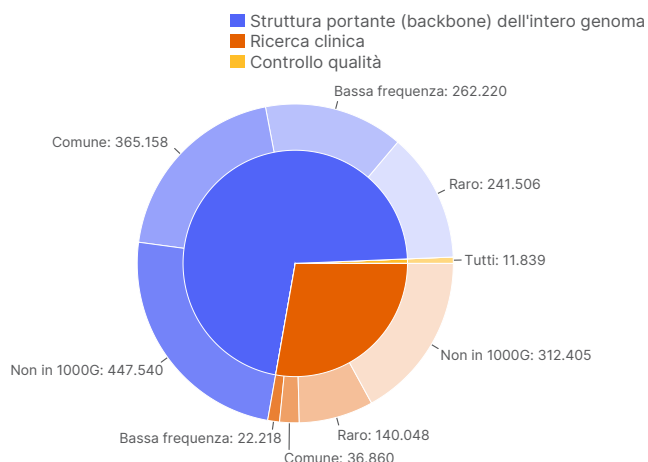


Figura 1: riepilogo del contenuto. Nella parte interna del grafico a torta è tracciata la porzione dell'array che è stata selezionata per la copertura dell'intero genoma, per la ricerca clinica e per il controllo qualità (QC, quality control). La parte esterna dell'anello riepiloga la frequenza ponderata dell'allele globale di riferimento per le varianti univoche presenti in 1000 Genomes Project (1000G).³ Le varianti non presenti in 1000G sono marcate. I conteggi rappresentano le varianti univoche.

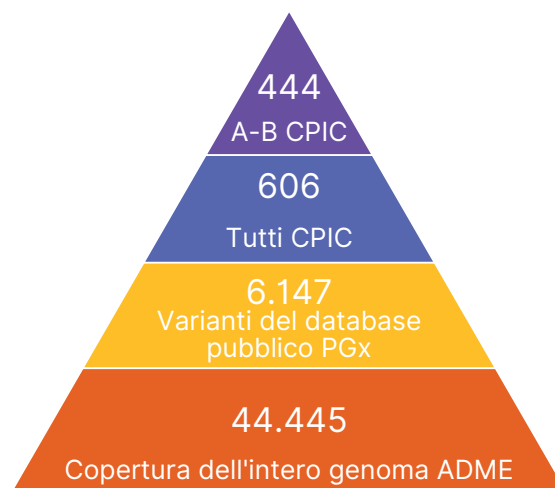


Figura 2: ampio spettro dei marker farmacogenomici. Il contenuto per la ricerca clinica sviluppato da un ampio elenco di marker farmacogenomici selezionati in base alle linee guida CPIC e al database PharmGKB.^{1,2} Il contenuto include varianti del database pubblico PGx, varianti annotate in PharmGKB, PharmVar,⁴ CPIC, copertura dell'intero genoma PGx, geni estesi ADME, geni di livello A CPIC, incluse tag SNP di imputazione mirate e tag CNV di livello A CPIC.

Tabella 2: contenuto di elevato valore di Infinium Global Diversity Array with Enhanced PGx-8 v1.0

Contenuto	N. marker ^a	Applicazione di ricerca/nota	Contenuto	N. marker	Applicazione di ricerca/nota	
Copertura del gene ACMG ⁵ 59 2016	30.878	Varianti con rilevanza clinica nota identificate dai campioni clinici WGS e WES	Geni CVS GO ⁹	331.520	Condizioni cardiovascolari	
Tutte le annotazioni ACMG 59	22.812		Database di varianti genomiche ¹⁰	1.440.531	Variazione genomica strutturale	
Patogeno ACMG 59	6.753		eQTL ¹¹	6.394	Loci genomici che regolano i livelli di espressione dell'mRNA	
Probabilmente patogeno ACMG 59	2.946		Impronta (fingerprinting) degli SNP ¹²	481	Identificazione umana	
Benigno ACMG 59	2.051		Esoma gnomAD ¹³	502.547	Risultati WES e WGS da individui non imparentati ottenuti da diversi studi	
Probabilmente benigno ACMG 59	3.701		Geni HLA ¹⁴	18.893	Difesa dalla malattia, rigetto di trapianto e malattie autoimmuni	
VUS ACMG 59	5.330		MHC esteso ^{14,c}	23.965	Difesa dalla malattia, rigetto di trapianto e malattie autoimmuni	
AIM ⁹	3.047	Marker informativi ancestrali	Geni KIR ⁵	154	Malattie autoimmuni e difesa dalla malattia	
			SNP Neanderthal ¹⁶	2.095	Origine Neanderthal e migrazione della popolazione umana	
			Copertura dei geni per lo screening di neonati/portatori	61.902	Geni associati a malattie infantili inclusi nel TruSight™ Inherited Disease Sequencing Panel ¹⁶	
APOE ⁶	86	Malattia cardiovascolare, malattia di Alzheimer e cognizione	Catalogo NHGRI-EBI-GWAS ¹⁷	32.585	Marker da studi GWAS pubblicati	
			Tutti PharmGKB ^{1,4}	5.116		
			Livello 1A PharmGKB	297		
			Livello 1B PharmGKB	8		
			Livello 2A PharmGKB	56		Variazione genetica umana associata alle risposte ai farmaci
			Livello 2B PharmGKB	49		
			Livello 3 PharmGKB	1.911		
			Livello 4 PharmGKB	446		
Variante ClinVar ⁷	110.608	Relazioni tra variazione, fenotipi e salute umana	UTR ¹⁸ RefSeq18	46.399	Regioni 3' non tradotte ^d	
Patogeno ClinVar	20.719		UTR 5' RefSeq	30.386	Regioni 5' non tradotte ^d	
Probabilmente patogeno ClinVar	8.241		Tutti UTR RefSeq	74.608	Regioni non tradotte ^d	
Benigno ClinVar	29.366		RefSeq	1.121.140	Tutti i geni noti	
Probabilmente benigno ClinVar	19.298		+/-10 kb RefSeq	1.262.045	Regioni regolatorie ^d	
VUS ClinVar	24.342		Promotori RefSeq	45.221	2 kb a monte per includere le regioni del promotore ^d	
Geni COSMIC ⁸	1.043.886	Mutazioni somatiche nel cancro	Regioni di splicing RefSeq	12.106	Varianti ai siti di splicing ^d	
Tutti CPIC ²	606	Varianti con linee guida potenziali per ottimizzare la terapia farmacologica				
A CPIC	413					
A/B CPIC	3					
B CPIC	28					
C CPIC	43					
C/D CPIC	2					
D CPIC	60					

a. Il numero di marker per ogni categoria è soggetto a modifiche.
 b. Basato su calcoli interni.
 c. MHC esteso rappresenta una regione di 8 Mb.
 d. Di tutti i geni noti.

ACMG: American College of Medical Genetics; ADME: assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione; AIM: marker informativo ancestrale; APOE: apolipoproteina E; COSMIC: catalogo delle mutazioni somatiche nel cancro; CPIC: Consorzio per l'implementazione della farmacogenetica nella pratica clinica; EBI: Istituto europeo di bioinformatica; eQTL: espressione dei loci dei tratti quantitativi; gnomAD: database di aggregazione del genoma; GO CVS: annotazione ontologica dei geni del sistema cardiovascolare; GWAS: studio di associazione dell'intero genoma; HLA: antigene leucocitario umano; KIR: recettore delle cellule "natural killer" immunoglobulina simile; MHC: complesso maggiore di istocompatibilità; NHGRI: National Human Genome Research Institute; PharmGKB: knowledgebase di farmacogenomica; RefSeq: database delle sequenze di riferimento NCBI; NCBI: National Center for Biotechnology Information; UTR: regione non tradotta; VUS: variante di significato sconosciuto; WES: sequenziamento dell'intero esoma; WGS: sequenziamento dell'intero genoma.

Global Diversity Array with Enhanced PGx-8 BeadChip si basa su una struttura portante (backbone) globale per polimorfismi di singolo nucleotide (SNP, single nucleotide polymorphism) a elevata densità, ottimizzata per la copertura di imputazione del genoma tra le popolazioni (Figura 1, Tabella 3). La combinazione di una struttura portante (backbone) per gli SNP a elevata densità con la copertura delle varianti per la ricerca clinica contribuisce a rendere Infinium Global Diversity Array-8 v1.0 BeadChip l'array più efficace del portafoglio Illumina. Questo array è stato scelto da [All of Us Research Program](#) che mira a sequenziare e sottoporre a genotipizzazione più di 1 milione di individui. È ideale per i programmi di medicina di precisione interessati a massimizzare gli utili sugli investimenti nella genotipizzazione.

Ogni Global Diversity Array with Enhanced PGx-8 v1.0 Kit include i BeadChip e i reagenti per amplificare, frammentare, ibridare, marcare e rilevare le varianti genetiche utilizzando il flusso di lavoro Infinium ottimizzato e a elevata processività.

Tabella 3: informazioni sui marker

Categorie di marker	N. marker		
Marker esonici ^a	531.191		
Marker intronici ^a	664.016		
Promotori ^a	53.311		
Marker nonsenso ^b	28.224		
Marker missenso ^b	398.598		
Marker sinonimi ^b	34.000		
Marker mitocondriali ^b	1.318		
Indel ^c	39.257		
Cromosomi sessuali ^c	X	Y	PAR/omologhi
	63.810	6.215	5.477

- a. RefSeq, database delle sequenze di riferimento NCBI.¹⁹
- b. Confrontato con il browser UCSC Genome Browser.⁶
- c. Consorzio di riferimento del genoma NCBI, versione GRCh37.¹⁹

indel: inserzione/delezione; PAR: regione pseudoautosomica; UCSC: University of California Santa Cruz; NCBI: National Center for Biotechnology Information.

Contenuto esonico eccellente

Infinium Global Diversity Array with Enhanced PGx-8 v1.0 BeadChip include una migliore marcatura nelle regioni esoniche e una copertura arricchita per mappare i loci ottenuti da studi di associazione dell'intero genoma (GWAS) con malattie o associazioni di tratti precedentemente identificati.

Più di 400.000 marker di esoni sono stati raccolti da 36.000 individui di diversi gruppi etnici, inclusi afro-americani, ispanici, abitanti di isole pacifiche, asiatici dell'est, europei e individui di discendenza mista. L'array fornisce inoltre contenuto esonico diversificato ottenuto dal database ExAC,²⁰ inclusi i marker specifici per popolazione e tra popolazioni con funzionalità o forte prova di associazione (Tabella 4).

Tabella 4: copertura esonica tra popolazioni

Popolazioni ^{a, b}	N. marker
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. Basato su gnomAD, gnomad.broadinstitute.org/.

NEF: europeo non finlandese; EAS: asiatico dell'est; AMR: americano "admixture"; AFR: africano; SAS: asiatico del sud.

Ampia copertura di varianti con associazioni alla malattia note

Infinium Global Diversity Array with Enhanced PGx-8 v1.0 BeadChip fornisce la copertura di varianti selezionate dal catalogo National Human Genome Research Institute-Genome-Wide Association Study (NHGRI-GWAS)¹⁷ che rappresenta un'ampia gamma di classificazioni di fenotipi e malattie. Questo contenuto fornisce efficaci opportunità per i ricercatori interessati a studiare diverse popolazioni per testare e convalidare le associazioni precedentemente individuate in popolazioni europee.

Il contenuto del BeadChip per la ricerca clinica consente la convalida di associazioni a malattie, profilo del rischio, ricerca di screening preventivo 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).⁵ Il BeadChip contiene un'ampia copertura delle classificazioni di fenotipi e malattie basate su ClinVar e sul catalogo NHGRI-GWAS (Figura 3). I marker coprono le varianti dei database ACMG e ClinVar con una gamma di fenotipi patogeni, probabilmente patogeni e varianti di significato sconosciuto (VUS) ed anche varianti benigne (Figura 4).

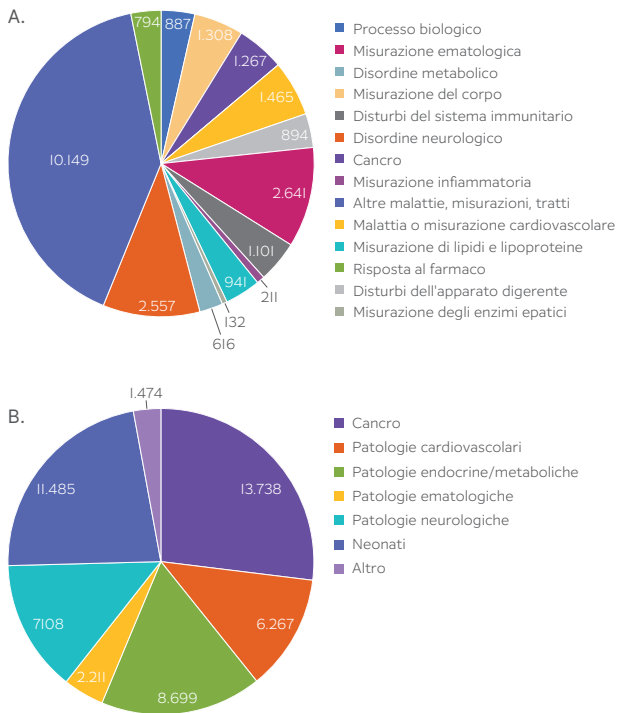


Figura 3: contenuto per la ricerca sulla malattia che copre diverse popolazioni. Global Diversity Array with Enhanced PGx-8 include l'estesa copertura di numerose classificazioni di fenotipi e malattie basate su (A) categorie ClinVar e (B) categorie NHGRI-GWAS.

Contenuto rilevante e aggiornato per la ricerca clinica

I database clinici, come ClinVar, sono in costante evoluzione con l'aggiunta di nuove varianti e varianti alle quali è stata modificata la designazione a "patogena" o "probabilmente patogena". Infinium Global Diversity Array with Enhanced PGx-8 v1.0 BeadChip fornisce la copertura aggiornata di molte delle varianti di elevato valore contenute in questi database annotati. Le varianti incluse nell'array sono costituite da marker con associazione alla malattia nota selezionati tra ClinVar, PharmGKB e il database National Human Genome Research Institute (NHGRI)-EBI.¹⁷ Il BeadChip fornisce anche SNP di tag basati sull'imputazione per gli alleli HLA, la regione MHC estesa, il gene KIR e il contenuto esonico dal database gnomAD¹³ (Tabella 2, Figura 5).

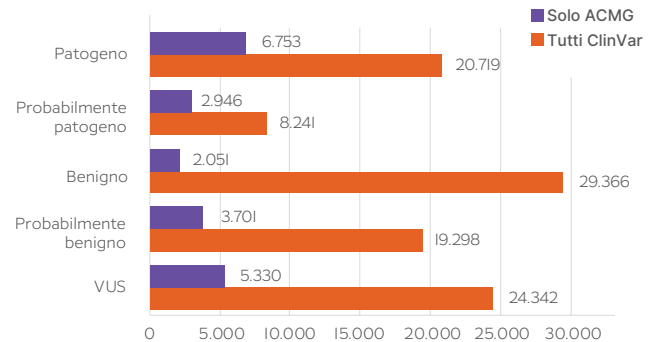


Figura 4: distribuzione delle classificazioni delle varianti patologiche in base alle annotazioni ClinVar e ACMG. Le varianti coprono una gamma di evidenze patologiche e non patologiche.

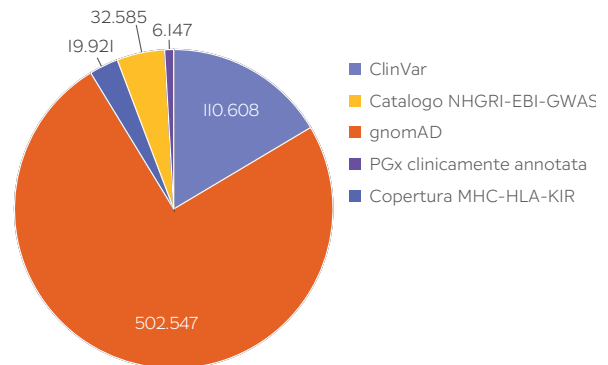


Figura 5: contenuto per la ricerca clinica. Infinium Global Diversity Array with Enhanced PGx-8 v1.0 BeadChip incorpora il contenuto per la ricerca clinica minuziosamente selezionato dai principali database e il supporto per un'ampia gamma di applicazioni.

Marker di QC per l'identificazione dei campioni

Infinium Global Diversity Array with Enhanced PGx-8 v1.0 BeadChip include i marker di controllo qualità (QC) per gli studi su larga scala, permettendo l'identificazione, il monitoraggio, la determinazione ancestrale, la stratificazione dei campioni e molto altro (Figura 6).

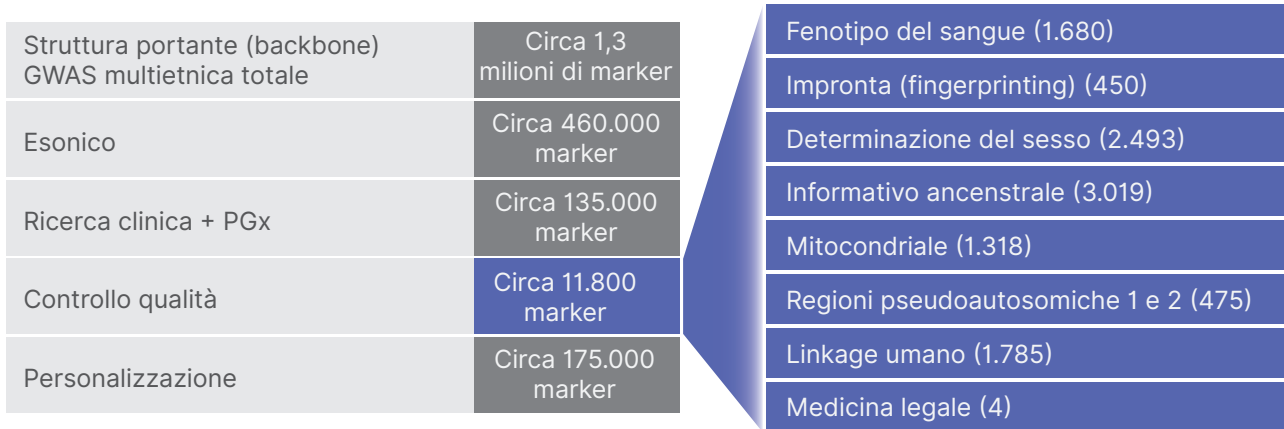


Figura 6: marker di QC. Le varianti QC presenti sull'array consentono diverse funzionalità per il monitoraggio dei campioni come la determinazione del sesso, l'origine ancestrale continentale, l'identificazione umana e altro.

Opzioni di contenuto flessibili

Infinium Global Diversity Array with Enhanced PGx-8 v1.0 BeadChip può essere personalizzato per incorporare fino a 175.000 tipi di microsferi personalizzate. [DesignStudio™ Microarray Assay Designer](#) può essere utilizzato per progettare i target come gli SNP, le varianti del numero di copie (CNV, copy number variant) e le indel.

Flusso di lavoro a elevata processività

Infinium Global Diversity Array with Enhanced PGx-8 v1.0 BeadChip utilizza il comprovato BeadChip Infinium nel formato a otto campioni che consente ai laboratori di scalare efficacemente. Il saggio Infinium offre una processività flessibile grazie alla capacità di analizzare fino a 1.728 campioni alla settimana utilizzando un singolo iScan™ System. Il saggio Infinium fornisce un flusso di lavoro di tre giorni che consente agli utenti di raccogliere i dati e creare report velocemente (Figura 7).

Saggio affidabile e di elevata qualità

Infinium Global Diversity Array with Enhanced PGx-8 v1.0 BeadChip utilizza l'affidabile chimica del saggio Infinium per fornire dati della stessa elevata qualità e riproducibilità (Tabella 5) che gli array di genotipizzazione di Illumina hanno fornito per più di dieci anni. Inoltre, l'elevato rapporto segnale-rumore delle singole identificazioni di genotipizzazione ottenute dal saggio Infinium fornisce l'accesso alle identificazioni delle CNV dell'intero genoma.

Tabella 5: prestazioni dei dati e spaziatura

Prestazioni dei dati	Valore ^a	Specifiche del prodotto ^b	
Percentuale di identificazione	99,7%	>99,0% media	
Riproducibilità	99,99%	>99,90%	
Spaziatura			
Spaziatura (kb)	Media	Mediana	90% ^c
	1,53	0,61	3,91

a. I valori derivano dalla genotipizzazione di 2.228 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.

Analisi secondaria accurata ed efficiente

Il software di analisi secondaria DRAGEN Array è consigliato per l'analisi di Infinium Global Diversity Array with Enhanced PGx-8 v1.0 BeadChip. 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 dell'allele star e delle varianti PGx su oltre 1.700 target per oltre 50 geni, il rilevamento del numero di copie ibride e specifiche per l'allele, la copertura CNV PGx su sei geni target in nove regioni target e altro ancora.

L'analisi secondaria DRAGEN Array è in grado di generare risultati accurati in molteplici formati di file di output per una facile analisi a valle, compresa la capacità di generare file VCF da saggi basati su array Infinium in soli 35 secondi per campione e risultati completi dell'analisi PGx in circa un minuto per campione.²¹

DRAGEN Array offre due opzioni di utilizzo. Un'opzione di analisi locale fornisce 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 grafica intuitiva è disponibile anche con BaseSpace™ Sequence Hub di facile utilizzo. L'opzione basata sul cloud offre un facile accesso e funzionalità aggiuntive, come il punteggio di rischio poligenico per gli array.

Riepilogo

Infinium Global Diversity Array with Enhanced PGx-8 v1.0 BeadChip a elevata densità (Figura 8) fornisce una soluzione efficace in termini di costi per gli studi genetici sull'intera popolazione, lo screening delle varianti e la ricerca medica di precisione. L'iScan System, la tecnologia del saggio Infinium e il software di analisi secondaria DRAGEN Array insieme consentono di creare una soluzione di genotipizzazione versatile e completa.



Figura 8: Infinium Global Diversity Array with Enhanced PGx-8 v1.0 BeadChip. Basato sull'affidabile piattaforma Infinium a otto campioni.

Figura 7: flusso di lavoro Infinium nel formato a otto campioni. Infinium offre un rapido flusso di lavoro di tre giorni con interventi manuali minimi.

Maggiori informazioni

[Infinium Global Diversity Array with Enhanced PGx-8 v1.0 BeadChip](#)

[Farmacogenomica](#)

[Analisi secondaria DRAGEN Array](#)

Informazioni per gli ordini

Prodotto	N. di catalogo
Infinium Global Diversity Array with Enhanced PGx-8 v1.0 kit (48 samples)	20044822
Infinium Global Diversity Array with Enhanced PGx-8 v1.0 kit (384 samples)	20044823
Infinium Global Diversity Array with Enhanced PGx-8+ v1.0 kit (48 samples, with add-on content)	20048347
Infinium Global Diversity Array with Enhanced PGx-8+ v1.0 kit (384 samples, with add-on content)	20048348

Prodotto	N. di catalogo
DRAGEN Array local - star allele annotation (1 sample)	20109885
DRAGEN Array cloud - star allele annotation (1 sample) ^a	20109886

a. Per l'analisi del cloud è richiesto un abbonamento annuale a Illumina Connected Analytics insieme agli iCredent 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.
- Relling MV, Klein TE. CPIC: [Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium of the Pharmacogenomics Research Network](#). *Clin Pharmacol Ther.* 2011;89(3):464-467. doi:10.1038/clpt.2010.279.
- Fairley S, Lowy-Gallego E, Perry E, Flicek P. [The International Genome Sample Resource \(IGSR\) collection of open human genomic variation resources](#). *Nucleic Acids Res.* 2020;48(D1):D941-D947. doi:10.1093/nar/gkz836.
- 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](#) [la pubblicazione corretta appare in *Genet Med.* 2017;19(5):606]. *Genet Med.* 2013;15(7):565-574. doi:10.1038/gim.2013.73.
- Navarro Gonzalez J, Zweig AS, Speir ML, et al. [The UCSC Genome Browser database: 2021 update](#). *Nucleic Acids Res.* 2021;49(D1):D1046-D1057. doi:10.1093/nar/gkaa1070.
- NCBI. Sito web del ClinVar Database. ncbi.nlm.nih.gov/clinvar. Consultato il 7 novembre 2023.
- 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.
- Gene Ontology Consortium, Aleksander SA, Balhoff J, et al. [The Gene Ontology knowledgebase in 2023](#). *Genetics.* 2023;224(1):iyad031. doi:10.1093/genetics/iyad031.
- 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.
- Wong KM, Langlais K, Tobias GS, et al. [The dbGaP data browser: a new tool for browsing dbGaP controlled-access genomic data](#). *Nucleic Acids Res.* 2017;45(D1):D819-D826. doi:10.1093/nar/gkw1139.
- Rajeevan H, Osier MV, Cheung KH, et al. [ALFRED: the ALlele FREquency Database. Update](#). *Nucleic Acids Res.* 2003;31(1):270-271. doi:10.1093/nar/gkg043.
- Karczewski KJ, Francioli LC, Tiao G, et al. [The mutational constraint spectrum quantified from variation in 141,456 humans](#) [la pubblicazione corretta si trova in *Nature.* 2021 Feb;590(7846):E53] [la pubblicazione corretta appare in *Nature.* 2021 Sep;597(7874):E3-E4]. *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. Prüfer K, Racimo F, Patterson N, et al. [The complete genome sequence of a Neanderthal from the Altai Mountains](#). *Nature.* 2014;505(7481):43-49. doi:10.1038/nature12886.
16. Illumina. TruSight Inherited Disease Sequencing Panel Data Sheet. http://illumina.com/content/dam/illumina-marketing/documents/products/datasheets/datasheet_trusight_inherited_disease.pdf. Consultato a luglio 2016.
17. NHGRI. Sito web del National Human Genome Research Institute. <http://genome.gov>. Consultato il 23 gennaio 2021.
18. NCBI. Sito web del Reference Sequence Database. <http://ncbi.nlm.nih.gov/refseq>. Consultato il 9 novembre 2023.
19. Genome Reference Consortium. Sito web di Human Genome Overview Version GRCh37. <http://ncbi.nlm.nih.gov/grc/human>. Consultato il 9 novembre 2023.
20. Karczewski KJ, Weisburd B, Thomas B, et al. [The ExAC browser: displaying reference data information from over 60 000 exomes](#). *Nucleic Acids Res.* 2017;45(D1):D840-D845. doi:10.1093/nar/gkw971.
21. Dati Illumina in archivio, 7 novembre 2023.



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

© 2023 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.
Pubb. n. M-GL-00031 ITA v2.0