

Infinium™ Global Screening Array-48 v4.0

Solución de genotipado
de alta productividad para
la genética poblacional y
la investigación de medicina
de precisión

- Cobertura completa de más de 650 000 variantes anotadas de bases de datos de investigación públicas.
- Los tipos avanzados de bolas de alta densidad admiten una productividad adicional de 48 muestras en un solo BeadChip.
- Química EX de alto rendimiento para flujos de trabajo flexibles y de alta productividad.

illumina®

Introducción

Infinium Global Screening Array-48 v4.0 es un BeadChip de alta productividad para estudios poblacionales, cribado de variantes e investigación de medicina de precisión (figura 1). El BeadChip cuenta con una base del genoma completo multiétnica con aproximadamente 650 000 marcadores de investigación clínica, marcadores de control de calidad (CC) para el seguimiento y la clasificación de muestras y hasta 50 000 marcadores personalizados. El BeadChip utiliza la química Infinium EX para un ensayo preciso de alta densidad que ofrece resultados en menos de tres días (tabla 1). El contenido incluye variantes con asociaciones con enfermedades establecidas seleccionadas de bases de datos clave, entre las que se incluyen ClinVar, NHGRI, PharmGKB y ExAC (figura 2, tabla 2).¹⁻⁴

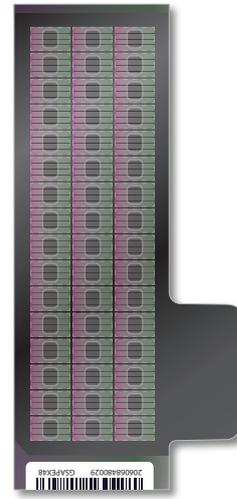


Figura 1: Infinium Global Screening Array-48 v4.0. El BeadChip versátil cuenta con una base multiétnica con 650 321 marcadores clínicamente relevantes. La química Infinium EX de alta densidad admite un análisis rápido y de alta productividad.

Tabla 1: Información del producto

Característica	Descripción
Especie	Humana
Número total de marcadores ^a	650 321
Número de muestras por BeadChip	48
Cantidad necesaria de entrada de ADN	100 ng
Proceso químico del ensayo	Infinium EX
Compatibilidad con instrumentos ^a	iScan System Infinium Amplification System Infinium Automated Pipetting System with ILASS ^b
Productividad de muestras máxima de iScan System	Aprox. 11 520 muestras/ semana
Tiempos de lectura por BeadChip ^c	Aprox. 30 min

a. El flujo de trabajo químico de Infinium EX especifica el uso de soluciones de automatización Infinium.
 b. ILASS: Illumina Lab Automation Software Solution.
 c. Los valores aproximados, los tiempos de lectura y la productividad máxima variarán en función del laboratorio y las configuraciones del sistema.

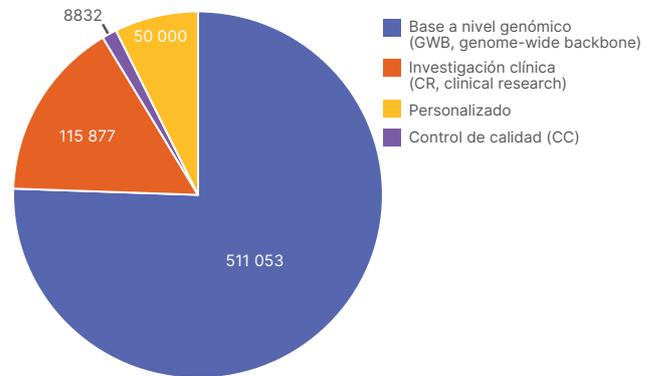


Figura 2: Resumen del contenido de bases de datos de investigación anotadas. Distribución de marcadores únicos para la cobertura del genoma completo, la investigación clínica, el control de calidad (CC) y el posible contenido de marcadores personalizados.

Tabla 2: Contenido de alto valor procedente de bases de datos de investigación clave

Contenido	N.º de marcadores ^a	Aplicación en investigación/Nota	Contenido	N.º de marcadores	Aplicación en investigación/Nota
Cobertura de genes de ACMG ⁵ 59 de 2016	18 446		Genes CVS GO ¹¹	99 142	Enfermedades cardiovasculares
Todas las anotaciones de ACMG 59	4436		Base de datos de variantes genómicas ¹²	492 527	Variación genómica estructural
ACMG 59 patológico	2588	Variantes de importancia clínica conocida identificadas a partir de muestras clínicas de secuenciación del genoma completo (WGS, whole-genome sequencing) y secuenciación del exoma completo (WES, whole-exome sequencing)	eQTL ¹³	2648	Locus genómicos que regulan los niveles de expresión del ARNm
ACMG 59 probablemente patológico	1111		SNP en la huella genética ¹⁴	429	Identificación humana
ACMG 59 benigno	145		Exoma de gnomAD ¹⁵	73 179	Resultados de WES y WGS de individuos no relacionados de diferentes estudios
ACMG 59 probablemente benigno	203		Genes del HLA ¹⁶	446	Defensa frente a las enfermedades, rechazos de trasplantes y trastornos autoinmunitarios
VUS de ACMG 59	488		MHC ampliado ^{16,c}	8156	Defensa frente a las enfermedades, rechazos de trasplantes y trastornos autoinmunitarios
Genes principales y ampliados ADME ⁶ y CPIC	15 906	Absorción, distribución, metabolismo y eliminación del fármaco	Genes KIR ⁷	24	Trastornos autoinmunitarios y defensa frente a las enfermedades
Genes principales y ampliados ADME y CPIC +/-10 kb	18 366	Incluye regiones de regulación	SNP de neandertal ¹⁷	1498	Ascendencia neandertal y migración de las poblaciones humanas
AIM ⁵	2794	Marcadores informativos de ascendencia	Cobertura genética de cribado de portadores/recién nacidos	24 051	Genes asociados con enfermedades infantiles incluidas en TruSight™ Inherited Disease Sequencing Panel ¹⁸
APOE ⁷	11	Enfermedades cardiovasculares, enfermedad de Alzheimer y funciones intelectuales	Catálogo GWAS del NHGRI-EBI ²	30 999	Marcadores del GWAS publicados
Genes del fenotipo sanguíneo ⁸	1786	Fenotipos sanguíneos	PharmGKB ^{3,19} todos	4684	Variación genética humana asociada a respuestas a fármacos
Variantes de ClinVar ¹	20 059	Relaciones entre variación, fenotipos y salud humana	PharmGKB nivel 1A	218	
ClinVar patológico	3032		PharmGKB nivel 1B	7	
ClinVar probablemente patológico	1351		PharmGKB nivel 2A	33	
ClinVar benigno	8072		PharmGKB nivel 2B	44	
ClinVar probablemente benigno	2820		PharmGKB nivel 3	1720	
ClinVar VUS	4199		PharmGKB nivel 4	406	
Genes COSMIC ⁹	290 137	Mutaciones somáticas del cáncer	UTR 3' de RefSeq ²⁰	13 249	Regiones no traducidas 3' ^d
CPIC ¹⁰ todos	480	Variantes con posibles pautas para optimizar la terapia farmacológica	UTR 5' de RefSeq	6000	Regiones no traducidas 5' ^d
CPIC-A	331		Todas las UTR de RefSeq	18 677	Regiones no traducidas ^d
CPIC-A/B	3		RefSeq +/- 10 kb	378 074	Regiones de regulación ^d
CPIC-B	17		Promotores de RefSeq	14 181	2 kb secuencia arriba para abarcar las regiones promotoras ^d
CPIC-C	42		Regiones de corte y empalme de RefSeq	3178	Variantes en las ubicaciones de corte y empalme ^d
CPIC-C/D	1				
CPIC-D	58				

a. El número de marcadores de cada categoría puede estar sujeto a cambios según los cálculos internos.
 b. El MHC ampliado es una región de 8 Mb.
 c. De todos los genes conocidos.

Abreviaturas: ACMG: American College of Medical Genetics; ADME: absorción, distribución, metabolismo y excreción; AIM (ancestry-informative marker): marcador informativo de ascendencia; APOE: apolipoproteína E; COSMIC (catalog of somatic mutations in cancer): catálogo de mutaciones somáticas en el cáncer; CPIC: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium; EBI: European Bioinformatics Institute; eQTL (expression quantitative trait loci): locus de rasgos cuantitativos de la expresión; gnomAD (Genome Aggregation Database): base de datos de agregación de genomas; GO CVS (gene ontology annotation of the cardiovascular system): anotación ontológica de genes del sistema cardiovascular; GWAS (genome-wide association study): estudio de asociación de genoma completo; HLA (human leukocyte antigen): antígeno leucocitario humano; KIR (killer cell immunoglobulin receptor): receptor inmunoglobulinoide de linfocitos citolíticos; MHC (major histocompatibility complex): complejo principal de histocompatibilidad; NHGRI: National Human Genome Research Institute; PharmGKB: Pharmacogenomics Knowledgebase; RefSeq: Base de datos de secuencias de referencia de NCBI; UTR (untranslated region): región no traducida; VUS (variant of unknown significance): variante de importancia desconocida; WES (whole-exome sequencing): secuenciación del exoma completo ; WGS (whole-genome sequencing): secuenciación del genoma completo

Flujo de trabajo químico de Infinium EX

Infinium Global Screening Array-48 v4.0 BeadChip utiliza la química avanzada de Infinium EX para un flujo de trabajo de ensayo rápido y preciso. El flujo de trabajo químico de Infinium EX está optimizado para la automatización y es compatible con Infinium Amplification System e Infinium Automated Pipetting System with ILASS. El flujo de trabajo automatizado mejora considerablemente la flexibilidad, reduce el tiempo de participación activa y reduce la posibilidad de errores humanos. El flujo de trabajo de Infinium EX también es rápido y proporciona resultados en dos o tres días.

Base diversa con cobertura exónica mejorada

Infinium Global Screening Array-48 v4.0 BeadChip se basa en una base de SNP de alta densidad optimizada para la cobertura de imputación entre poblaciones. El contenido actualizado del genoma completo incluye un marcado mejorado en regiones exónicas y una cobertura enriquecida de locus de estudios de asociación del genoma completo (GWAS, genome-wide association studies) con asociaciones conocidas de enfermedades o rasgos (figura 2, tabla 3).

Tabla 3: Información sobre los marcadores

Categorías de marcadores	N.º de marcadores		
Marcadores exónicos ^a	81 168		
Marcadores intrónicos ^a	257 722		
Marcadores sin sentido ^b	5269		
Marcadores con cambio de sentido ^b	45 829		
Marcadores sinónimos ^b	8476		
Marcadores mitocondriales ^b	1089		
Indel ^c	8471		
Cromosomas sexuales ^c	X	Y	PAR/homólogo
	27 036	3887	823

a. RefSeq; Base de datos de secuencias de referencia del NCBI.¹⁹

b. En comparación con el navegador UCSC Genome Browser⁵

c. NCBI Genome Reference Consortium, Versión GRCh37.²¹

Se han seleccionado más de 73 000 marcadores de exomas de personas que representan grupos étnicos diversos, incluidos afroestadounidenses, hispanos, isleños del Pacífico, asiáticos orientales, europeos y personas de ascendencia mixta. La array también presenta contenido exómico de poblaciones de la base de datos ExAC, incluidos marcadores entre poblaciones y específicos de la población con anotaciones de funcionalidad o pruebas sólidas de asociación (tabla 4).⁴ El diseño inclusivo permite múltiples aplicaciones, incluida la puntuación de riesgo poligénico, la investigación de nutrigenómica y los estudios de validación clínica basados en variantes notificadas.

Tabla 4: Cobertura exónica entre poblaciones

Poblaciones ^{a,b}	N.º de marcadores
NFE	27 941
EAS	32 336
AMR	46 554
AFR	43 304
SAS	41 270
NFE/EAS/AMR/AFR/SAS	22 769

a. www.internationalgenome.org/category/population

b. Basado en gnomAD, gnomad.broadinstitute.org/.

Abreviaturas: NFE (non-Finnish European): europeo no finlandés; EAS (East Asian): asiático oriental; AMR (Ad Mixed American): americano mestizo; AFR: africano; SAS: sudasiático.

Amplia cobertura de variantes con asociaciones conocidas con enfermedades

El contenido de Infinium Global Screening Array-48 v4.0 está diseñado para aplicaciones de investigación clínica de alto valor. Proporciona cobertura de variantes seleccionadas del catálogo de estudios de asociación del genoma completo del Instituto Nacional de Investigación Genómica Humana (NHGRI-GWAS, National Human Genome Research Institute Genome Association Studies)² que representan una amplia gama de fenotipos y clasificaciones de enfermedades. La selección de marcadores proporciona amplias oportunidades para los investigadores interesados en estudiar poblaciones diversas.

El contenido de investigación clínica del BeadChip permite validar asociaciones con enfermedades identificadas con anterioridad, perfiles de riesgo, investigaciones para el cribado preventivo y estudios de farmacogenómica.

Las variantes seleccionadas representan una amplia gama de fenotipos y clasificaciones de enfermedades basadas en ClinVar y en el catálogo NHGRI-GWAS (figura 3).^{1,2} El contenido también abarca variantes de bases de datos de ACMG y ClinVar con una serie de fenotipos patógenos, probablemente patógenos y variantes de importancia desconocida (VUS, variant of unknown significance), así como variantes benignas (figura 4).

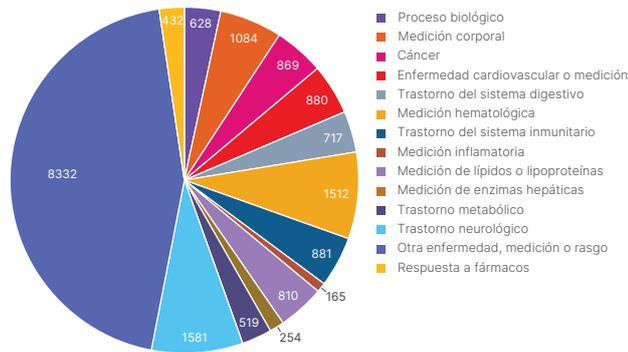


Figura 3: Contenido de investigación de enfermedades que abarca diversas poblaciones. Infinitum Global Screening Array-48 v4.0 incluye una amplia cobertura de fenotipos y clasificaciones de enfermedades basadas en categorías de bases de datos de NHGRI-GWAS.

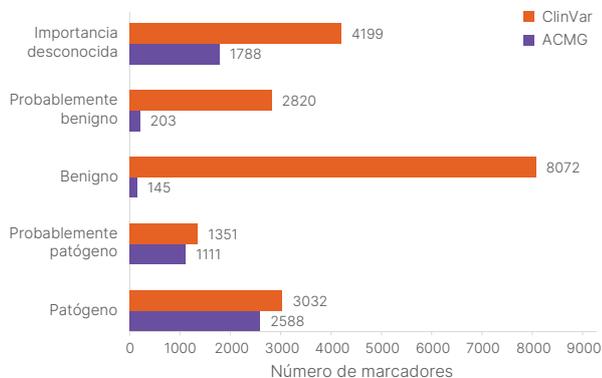


Figura 4: Distribución de clasificaciones patológicas de variantes según las anotaciones de ClinVar y ACMG. Las variantes cubren diversas evidencias patogénicas y no patogénicas.

Contenido actualizado y de investigación

Las bases de datos, como ClinVar, evolucionan constantemente a medida que se añaden nuevas variantes y que las designaciones de dichas variantes cambian a «patógena» o «probablemente patógena». Infinitum Global Screening Array-48 v4.0 proporciona información actualizada para muchas variantes de alto valor contenidas en estas bases de datos anotadas. Las variantes incluidas en la array consisten en marcadores con asociación de enfermedad conocida seleccionados de ClinVar, PharmGKB y la base de datos del NHGRI-EBI.¹⁻³ El BeadChip también proporciona SNP marcadores basados en la imputación para alelos del HLA, la región del MHC ampliada, el gen KIR y contenido exónico de la base de datos de gnomAD (tabla 2, figura 5).^{7,15,16}

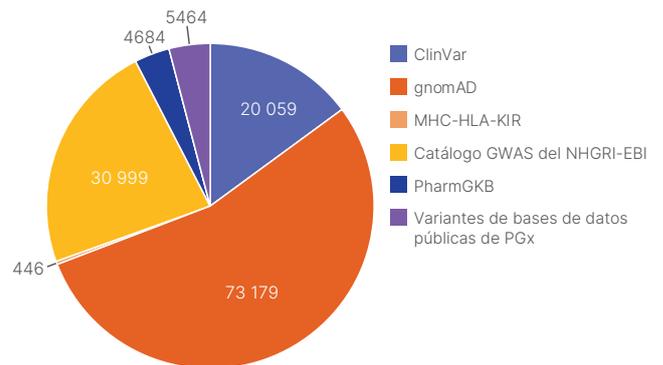


Figura 5: Contenido de investigación clínica. El contenido de investigación clínica seleccionado por expertos de bases de datos clave admite una amplia gama de aplicaciones.

Marcadores de CC

Infinitum Global Screening Array-48 v4.0 incluye aprox. 8800 marcadores de control de calidad (CC). Los marcadores de CC en el BeadChip se han seleccionado para facilitar los estudios de alta productividad y posibilitar las funciones de seguimiento de las muestras, como la determinación de la ascendencia y la estratificación (figura 6).

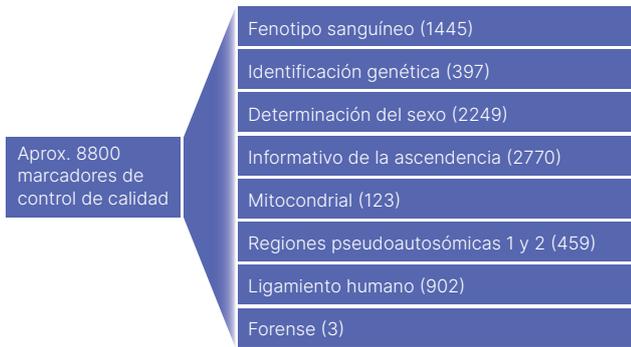


Figura 6: Contenido de CC por categoría. El BeadChip contiene aproximadamente 8800 marcadores que permiten diversas funciones de seguimiento de las muestras, como la determinación del sexo, la ascendencia continental, el ligamiento humano, etc.

Ensayo de alto rendimiento

Infinium Global Screening Array-48 v4.0 BeadChip emplea la fiable química de ensayo de Infinium para proporcionar una solución de genotipado precisa y de alto rendimiento (tabla 5).

Tabla 5: Rendimiento de los datos y separación

Rendimiento de los datos	Observado	Especificación del producto ^b	
Índice de llamada	99,6 %	>99,0 % de media	
Reproducibilidad	99,99 %	>99,90 %	
Desviación de log R	0,11 ^c	<0,30 de media ^d	
	Media	Mediana	Percentil 90 ^c
Distancia entre sondas	4,6 kb	2,4 kb	11,0

a. Se excluyen los marcadores del cromosoma Y en muestras femeninas.
 b. Basado en los resultados del conjunto de muestras de GenTrain.
 c. Valor previsto para proyectos típicos con protocolos estándar de Illumina.

Química Infinium EX

La química Infinium EX está optimizada para la automatización y es compatible con Infinium Amplification System e Infinium Automated Pipetting System. El flujo de trabajo automatizado reduce considerablemente el tiempo de participación activa y los posibles errores humanos al utilizar Infinium Global Screening Array-48 v4.0 BeadChip. El flujo de trabajo de Infinium EX proporciona resultados en tan solo dos días (figura 7).



Figura 7: Flujo de trabajo de 48 muestras de Infinium EX. El flujo de trabajo de 48 muestras de Infinium EX proporciona un flujo de trabajo opcional de dos o tres días con un tiempo de participación activa mínimo.

Opciones de software de análisis secundario potentes y precisas

Illumina ofrece múltiples soluciones para el análisis de arrays para satisfacer las necesidades de laboratorios grandes y pequeños. El software de análisis DRAGEN Array ofrece un análisis secundario preciso, completo y eficiente de los datos de microarrays Infinium. Está disponible en dos entornos. Un paquete de línea de comandos local con una interfaz intuitiva facilita a los usuarios avanzados el control general y la flexibilidad para admitir estudios genómicos a gran escala con microarrays. DRAGEN Array también está disponible como una oferta en la nube a través de la interfaz fácil de usar de BaseSpace™ Sequence Hub. Ambas versiones ofrecen un rendimiento de genotipado eficiente y una alta precisión de datos. Los resultados se pueden generar en formato VCF para que sean compatibles con análisis sucesivos.

GenomeStudio™ proporciona una plataforma integrada para el análisis de datos de todos los ensayos de genotipado basados en arrays de Illumina. La presentación gráfica de los resultados obtenidos del análisis de datos permite obtener un conocimiento exhaustivo de grandes conjuntos de datos generados por los ensayos de genotipado de Illumina al ofrecer un examen multimodal utilizando desde una vista general del genoma completo hasta una vista detallada de una sola base. GenomeStudio Software muestra los resultados en todas las escalas para permitir a los investigadores examinar datos del genoma completo en alta resolución de forma eficaz.

Resumen

Infinium Global Screening Array-48 v4.0 es un ensayo de genotipado de alta densidad ideal para aplicaciones de productividad media a alta. Los marcadores de aprox. 650 000 se seleccionan cuidadosamente para admitir una serie de aplicaciones, incluidos estudios de investigación clínica y poblacional. La química de Infinium EX ofrece una alta precisión, detección de objetivos difíciles y tiempos de procesamiento rápidos. Cuando se combina con Infinium Automated Pipetting System with ILASS e Infinium Amplification System, el BeadChip ofrece una opción de alta productividad para los laboratorios que buscan procesar un gran número de muestras, con una participación activa durante el procesamiento reducida.

Información adicional

[Infinium Global Screening Array-48 v4.0](#)

[Software DRAGEN Array](#)

[GenomeStudio Software](#)

Datos para realizar pedidos

Infinium Global Screening Array-48 v4.0 kit	N.º de catálogo
48 samples	20065217
96 samples	20068344
1152 samples	20068345
Infinium Global Screening Array-48+ v4.0 kit	N.º de catálogo ^a
48 samples	20068360
96 samples	20068361
1152 samples	20068362

a. Los números de catálogo 20068360, 20068361 y 20068362 son compatibles con la adición de contenido de marcadores personalizados.

Bibliografía

- Landrum MJ, Lee JM, Riley GR, et al. **ClinVar: public archive of relationships among sequence variation and human phenotype.** *Nucleic Acids Res.* 2014;42 (edición de la base de datos):D980-D985. doi:10.1093/nar/gkt1113
- National Human Genome Research Institute. **genome.gov.** Fecha de consulta: 25 de abril de 2023.
- 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
- 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
- Green RC, Berg JS, Grody WW, et al. **ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing** [la corrección publicada aparece en *Genet Med.* 2017 May;19(5):606]. *Genet Med.* 2013;15(7):565-574. doi:10.1038/gim.2013.73
- Lista de genes de PharmaADME. **pharmaadme.org.** Fecha de consulta: 15 de diciembre de 2020.
- 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
- Patnaik SK, Helmberg W, Blumenfeld OO. **BGMUT Database of Allelic Variants of Genes Encoding Human Blood Group Antigens.** *Transfus Med Hemother.* 2014;41(5):346-351. doi:10.1159/000366108.
- 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
- Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC). **cpicpgx.org.** Fecha de consulta: 25 de abril de 2023.
- 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 (edición de la base de datos):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
- Osier MV, Cheung KH, Kidd JR, Pakstis AJ, Miller PL, Kidd KK. **ALFRED: an allele frequency database for diverse populations and DNA polymorphisms--an update.** *Nucleic Acids Res.* 2001;29(1):317-319. doi:10.1093/nar/29.1.317
- gnomAD, Genome Aggregation Database. **gnomad.broadinstitute.org.** Fecha de consulta: 25 de abril de 2023.
- 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
- 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
- Illumina (2017). **TruSight Inherited Disease Sequencing Panel Data Sheet (Hoja de datos de TruSight Inherited Disease Sequencing Panel).** support.illumina.com/content/dam/illumina-marketing/apac/china/documents/datasheet_trusight_inherited_disease.pdf. Fecha de consulta: 25 de abril de 2023.
- 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
- NCBI. **RefSeq - NCBI Reference Sequence Database.** ncbi.nlm.nih.gov/refseq. Fecha de consulta: 25 de abril de 2023.
- NCBI. **Genome assembly GRCh37.** ncbi.nlm.nih.gov/datasets/genome/GCF_000001405.13/. Fecha de consulta: 25 de abril de 2023.



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

© 2023 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, consulte www.illumina.com/company/legal.html.
 M-GL-00712 ESP v1.0