

Infinium™ Global Screening Array-48 v4.0

Soluzione di genotipizzazione
ad alto rendimento per la
genetica della popolazione
e la ricerca di medicina
di precisione

- Copertura completa di oltre 650.000 varianti annotate da database di ricerca pubblici
- Tipi di microsfere avanzati e ad alta densità che supportano la produttività aggiuntiva di 48 campioni su un singolo BeadChip
- Chimica EX ad alte prestazioni per flussi di lavoro scalabili e a elevata produttività

illumina®

Introduzione

Infinium Global Screening Array-48 v4.0 è un BeadChip ad alta produttività per gli studi sulla popolazione, lo screening delle varianti e la ricerca di medicina di precisione (Figura 1). BeadChip è dotato di una struttura multietnica dell'intero genoma con circa 650.000 marker di ricerca clinica, marker di controllo qualità (QC, quality control) per il monitoraggio e la classificazione dei campioni, e fino a 50.000 marker personalizzati. BeadChip utilizza la chimica Infinium EX per un saggio accurato ad alta densità che fornisce risultati in meno di tre giorni (Tabella 1). Il contenuto include le varianti con associazioni patologiche stabilite selezionate dai database chiave, tra cui ClinVar, NHGRI, PharmGKB ed ExAC (Figura 2, Tabella 2).¹⁻⁴

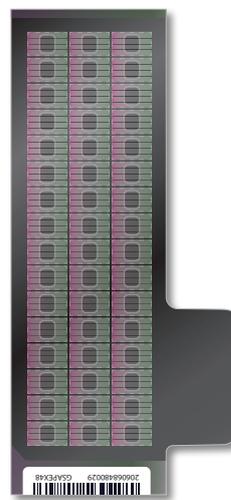


Figura 1: Infinium Global Screening Array-48 v4.0. Il versatile BeadChip presenta una struttura portante multietnica con 650.321 marker clinicamente rilevanti. La chimica Infinium EX ad alta densità supporta l'analisi rapida e ad alta produttività.

Tabella 1: informazioni sul prodotto

Caratteristica	Descrizione
Specie	Umana
Numero totale di marker ^a	650.321
Numero di campioni per BeadChip	48
Requisito di input di DNA	100 ng
Chimica del saggio	Infinium EX
Supporto strumento ^a	iScan System Infinium Amplification System Infinium Automated Pipetting System with ILASS ^b
Processività massima per campione con l'iScan System	Circa 11.520 campioni/settimana
Durata della scansione per BeadChip ^c	Circa 30 minuti

a. Il flusso di lavoro della chimica Infinium EX specifica l'uso delle soluzioni di automazione Infinium.
 b. ILASS: Illumina Lab Automation Software Solution.
 c. I valori approssimativi, le durate delle scansioni e la processività massima variano in base alle configurazioni del laboratorio e del sistema.

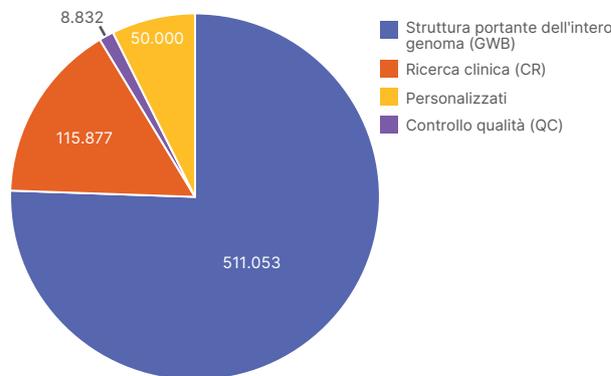


Figura 2: riepilogo del contenuto del database di ricerca annotato. Distribuzione di marker univoci per la copertura dell'intero genoma, la ricerca clinica, il controllo qualità (QC) e il potenziale contenuto di marker personalizzati.

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

Contenuto	N. marker ^a	Applicazione di ricerca/nota	Contenuto	N. marker	Applicazione di ricerca/nota
Copertura del gene ACMG ⁵ 59 2016	18.446	Varianti con rilevanza clinica nota identificate dai campioni clinici WGS e WES	Geni CVS GO ¹¹	99.142	Condizioni cardiovascolari
Tutte le annotazioni ACMG 59	4.436		Database di varianti genomiche ¹²	492.527	Variazione genomica strutturale
Patogeno ACMG 59	2.588		eQTL ¹³	2.648	Loci genomici che regolano i livelli di espressione dell'mRNA
Probabilmente patogeno ACMG 59	1.111		Impronta (fingerprinting) degli SNP ¹⁴	429	Identificazione umana
Benigno ACMG 59	145		Esoma gnomAD ¹⁵	73.179	Risultati WES e WGS da individui non imparentati ottenuti da diversi studi
Probabilmente benigno ACMG 59	203		Geni HLA ¹⁶	446	Difesa dalla malattia, rigetto di trapianto e malattie autoimmuni
VUS ACMG 59	488		MHC esteso ^{16,c}	8.156	Difesa dalla malattia, rigetto di trapianto e malattie autoimmuni
ADME ⁶ core ed esteso + geni CPIC	15.906	Assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione del farmaco	Geni KIR ⁷	24	Malattie autoimmuni e difesa dalla malattia
ADME core ed esteso + geni CPIC +/-10 kb	18.366	Include le regioni regolatorie	SNP Neanderthal ¹⁷	1.498	Origine Neanderthal e migrazione della popolazione umana
AIM ⁸	2.794	Marker informativi ancestrali	Copertura dei geni per lo screening di neonati/portatori	24.051	Geni associati a malattie infantili inclusi nel TruSight™ Inherited Disease Sequencing Panel ¹⁸
APOE ⁷	11	Malattia cardiovascolare, malattia di Alzheimer e cognizione	Catalogo NHGRI-EBI-GWAS ²	30.999	Marker pubblicati da GWAS
Geni dei fenotipi del sangue ⁹	1.786	Fenotipi del sangue	Tutti PharmGKB ^{3,19}	4.684	Variazione genetica umana associata alle risposte ai farmaci
Varianti ClinVar ¹	20.059	Relazioni tra variazione, fenotipi e salute umana	Livello 1A PharmGKB	218	
Patogeno ClinVar	3.032		Livello 1B PharmGKB	7	
Probabilmente patogeno ClinVar	1.351		Livello 2A PharmGKB	33	
Benigno ClinVar	8.072		Livello 2B PharmGKB	44	
Probabilmente benigno ClinVar	2.820		Livello 3 PharmGKB	1.720	
VUS ClinVar	4.199		Livello 4 PharmGKB	406	
Geni COSMIC ⁹	290.137		Mutazioni somatiche nel cancro	UTR 3' RefSeq ²⁰	13.249
Tutti CPIC ¹⁰	480	Varianti con linee guida potenziali per ottimizzare la terapia farmacologica	UTR 5' RefSeq	6.000	Regioni non tradotte 5' ^d
A CPIC	331		Tutti UTR RefSeq	18.677	Regioni non tradotte ^d
A/B CPIC	3		+/-10 kb RefSeq	378.074	Regioni regolatorie ^d
B CPIC	17		Promotori RefSeq	14.181	2 kb a monte per includere le regioni del promotore ^d
C CPIC	42		Regioni di splicing RefSeq	3.178	Varianti ai siti di splicing ^d
C/D CPIC	1				
D CPIC	58				

- a. Il numero di marker per ciascuna categoria potrebbe essere soggetto a modifiche in base ai calcoli interni.
 b. MHC esteso rappresenta una regione di 8 Mb.
 c. Di tutti i geni noti.

Abbreviazioni - ACMG: American College of Medical Genetics; ADME: assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione; AIM: marker informativo di origine; APOE: apolipoproteina E; COSMIC: catalogo delle mutazioni somatiche nel cancro; CPIC: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium; EBI: European Bioinformatics Institute; eQTL: espressione quantitativa dei loci dei tratti; gnomAD: Genome Aggregation Database; GO CVS: annotazione dell'ontologia genica del sistema cardiovascolare; GWAS: studio di associazione sull'intero genoma; HLA: antigene leucocitario umano; KIR: recettore immunoglobulinico delle cellule killer; MHC: complesso maggiore di istocompatibilità; NHGRI: National Human Genome Research Institute; PharmGKB: Pharmacogenomics Knowledgebase; RefSeq: database delle sequenze di riferimento NCBI; UTR: regione non tradotta; VUS: variante di significato sconosciuto; WES: sequenziamento dell'intero esoma; WGS: sequenziamento dell'intero genoma

Flusso di lavoro della chimica Infinium EX

Infinium Global Screening Array-48 v4.0 BeadChip utilizza la chimica Infinium EX avanzata per un flusso di lavoro del saggio rapido e accurato. Il flusso di lavoro della chimica Infinium EX è ottimizzato per l'automazione ed è compatibile con Infinium Amplification System e Infinium Automated Pipetting System with ILASS. Il flusso di lavoro automatizzato migliora notevolmente la scalabilità, riduce gli interventi manuali e i potenziali errori umani. Il flusso di lavoro Infinium EX, inoltre, è veloce e fornisce risultati in due o tre giorni.

Struttura portante diversificata con copertura esonica migliorata

Infinium Global Screening Array-48 v4.0 BeadChip si basa su una struttura portante di polimorfismo a singolo nucleotide (SNP, single nucleotide polymorphism) ad alta densità ottimizzata per la copertura dell'imputazione tra le popolazioni. Il contenuto aggiornato dell'intero genoma include l'etichettatura migliorata nelle regioni esoniche e la copertura arricchita dei loci da studi di associazione sull'intero genoma (GWAS, genome-wide association studies) con associazioni note di malattie o tratti (Figura 2, Tabella 3).

Tabella 3: informazioni sui marker

Categorie di marker	N. marker		
Marker esonici ^a	81.168		
Marker intronici ^a	257.722		
Marker nonsenso ^b	5.269		
Marker missenso ^b	45.829		
Marker sinonimi ^b	8.476		
Marker mitocondriali ^b	1.089		
Indel ^c	8.471		
Cromosomi sessuali ^c	X	Y	PAR/omologhi
	27.036	3.887	823

a. RefSeq - database delle sequenze di riferimento NCBI.¹⁹

b. Confrontato con il browser UCSC Genome Browser.⁶

c. NCBI Genome Reference Consortium, versione GRCh37.²¹

Più di 73.000 marker di esomi sono stati selezionati da individui di diversi background etnici, inclusi afro-americani, ispanici, abitanti di isole pacifiche, asiatici dell'est, europei e individui di discendenza mista. L'array presenta inoltre il contenuto esonico delle popolazioni nel database ExAC, inclusi marker specifici per popolazione e tra popolazioni con annotazioni di funzionalità o forti evidenze per l'associazione (Tabella 4).⁴ Il design inclusivo consente più applicazioni, tra cui punteggio di rischio poligenico, ricerca nutrigenomica e studi di convalida clinica basati sulle varianti riportate.

Tabella 4: copertura esonica sulle popolazioni

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

Abbreviazioni - NFE: europeo non finlandese; EAS: asiatico orientale; AMR: americano misto; AFR: africano; SAS: asiatico meridionale.

Ampia copertura di varianti con associazioni alla malattia note

Il contenuto di Infinium Global Screening Array-48 v4.0 è stato progettato per applicazioni di ricerca clinica di alto valore. Fornisce la copertura delle varianti selezionate dal catalogo degli studi di associazione sull'intero genoma del National Human Genome Research Institute (NHGRI-GWAS, National Human Genome Research Institute genome-wide association studies)² che rappresenta un'ampia gamma di fenotipi e classificazioni delle malattie. La selezione dei marker offre ampie opportunità ai ricercatori interessati a studiare diverse popolazioni.

Il contenuto del BeadChip per la ricerca clinica consente la convalida di associazioni a malattie precedentemente identificate, profilo del rischio, ricerca di screening predittivo e studi di farmacogenomica.

Le varianti selezionate rappresentano un'ampia gamma di fenotipi e classificazioni delle malattie in base a ClinVar e al catalogo NHGRI-GWAS (Figura 3).^{1,2} Il contenuto copre anche le varianti del database ACMG e ClinVar con una gamma di fenotipi patogeni, probabilmente patogeni e varianti di significato sconosciuto (VUS, variants of unknown significance), nonché le varianti benigne (Figura 4).

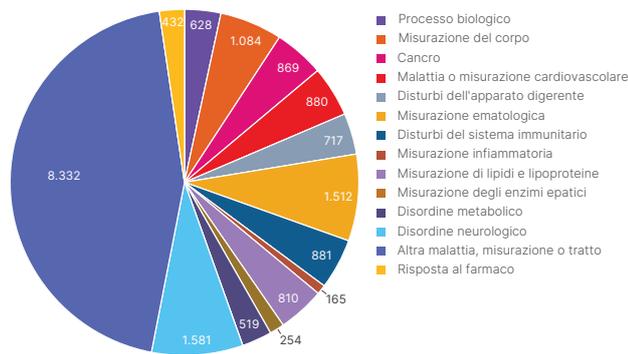


Figura 3: contenuto della ricerca sulle malattie che copre popolazioni diverse. Infinium Global Screening Array-48 v4.0 include un'ampia copertura dei fenotipi e delle classificazioni delle malattie in base alle categorie del database NHGRI-GWAS.

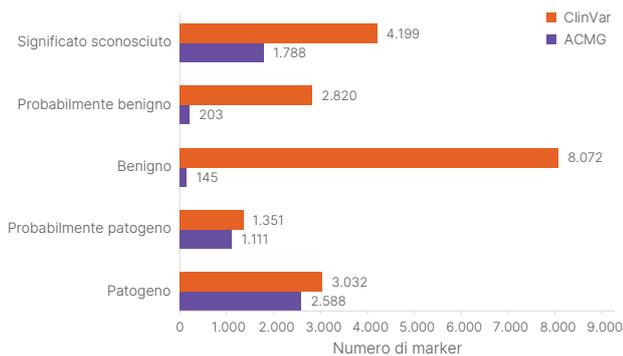


Figura 4: distribuzione delle classificazioni delle varianti patologiche in base alle annotazioni ClinVar e ACMG. Le varianti coprono una gamma di evidenze patologiche e non patologiche.

Contenuto della ricerca e relativo aggiornamento

I database, come ClinVar, sono in costante evoluzione con l'aggiunta di nuove varianti e varianti alle quali è stata modificata la designazione alle categorie "patogena" o "probabilmente patogena". Infinium Global Screening Array-48 v4.0 fornisce informazioni aggiornate per molte varianti di alto 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 NHGRI-EBI.¹⁻³ 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 gnomAD (Tabella 2, Figura 5).^{7,15,16}

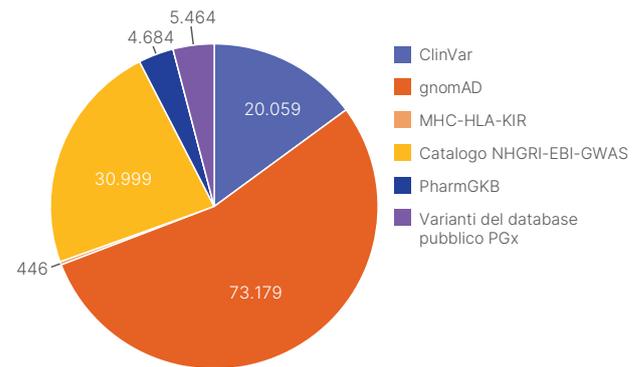


Figura 5: contenuto della ricerca clinica. Il contenuto della ricerca clinica selezionato da esperti da database chiave supporta un'ampia gamma di applicazioni.

Marker QC

Infinium Global Screening Array-48 v4.0 include circa 8.800 marker di controllo qualità (QC). I marker QC sul BeadChip vengono selezionati per facilitare gli studi a elevata processività e consentono le funzioni di monitoraggio dei campioni, inclusi determinazione ancestrale e stratificazione (Figura 6).



Figura 6: contenuto per il controllo qualità per categoria. Il BeadChip contiene circa 8.800 marker che offrono diverse funzioni di monitoraggio dei campioni come la determinazione del sesso, ancestrale continentale, legame umano e altro.

Saggio ad alte prestazioni

Infinium Global Screening Array-48 v4.0 BeadChip utilizza l'affidabile chimica del saggio Infinium per fornire una soluzione di genotipizzazione accurata ad alte prestazioni (Tabella 5).

Tabella 5: prestazioni dei dati e spaziatura

Prestazioni dei dati	Osservato		Specifiche del prodotto ^b
	Media	Mediana	90° percentile ^c
Percentuale di identificazione	99,6%		>99,0% media
Riproducibilità	99,99%		>99,90%
Deviazione log R	0,11 ^c		<0,30 media ^d
Spaziatura della sonda	4,6 kb	2,4 kb	11,0

a. Per i campioni femminili, esclude i marker del cromosoma Y.
 b. Basato sui risultati ottenuti dal set di campioni GenTrain.
 c. Valore previsto per progetti tipici usando protocolli standard Illumina.

Chimica Infinium EX

La chimica Infinium EX è ottimizzata per l'automazione ed è compatibile con Infinium Amplification System e Infinium Automated Pipetting System. Il flusso di lavoro automatizzato riduce sostanzialmente gli interventi manuali e potenziali errori umani quando si utilizza Infinium Global Screening Array-48 v4.0 BeadChip. Il flusso di lavoro Infinium EX fornisce risultati in soli due giorni (Figura 7).



Figura 7: flusso di lavoro di Infinium EX a 48 campioni. Il flusso di lavoro di Infinium EX a 48 campioni fornisce un flusso di lavoro opzionale di due o tre giorni con interventi manuali minimi.

Potenti e accurate opzioni software di analisi secondaria

Illumina offre molteplici soluzioni per l'analisi degli array per soddisfare le esigenze di laboratori di qualsiasi dimensione. Il software di analisi DRAGEN™ Array fornisce l'analisi secondaria accurata, completa ed efficiente dei dati del microarray Infinium. È disponibile per due ambienti. Il pacchetto locale a riga di comando con interfaccia intuitiva offre agli utenti esperti il controllo granulare e la flessibilità per supportare studi genomici su microarray su larga scala. DRAGEN Array è disponibile anche come offerta cloud tramite l'intuitiva interfaccia BaseSpace™ Sequence Hub. Entrambe le versioni offrono prestazioni di genotipizzazione efficienti ed elevata accuratezza dei dati. I risultati possono essere generati in formato VCF per la compatibilità con l'analisi a valle.

GenomeStudio™ Software fornisce una piattaforma integrata per l'analisi dei dati ottenuti da tutti i saggi di genotipizzazione Illumina basati su array. La visualizzazione grafica dei risultati generati dall'analisi dei dati consente di comprendere a fondo gli ampi set di dati generati dai saggi di genotipizzazione Illumina, fornendo più modalità di esame che consentono di visualizzare sia l'intero genoma nel suo complesso sia una singola base in modo estremamente dettagliato. GenomeStudio Software mostra risultati su qualsiasi scala per consentire ai ricercatori di esaminare in modo efficiente i dati dell'intero genoma ad elevata risoluzione.

Riepilogo

Infinium Global Screening Array-48 v4.0 è un saggio di genotipizzazione ad alta densità ideale per applicazioni a media e alta produttività. I circa 650.000 marker sono accuratamente selezionati per supportare una gamma di applicazioni, inclusi studi di ricerca clinica e sulla popolazione. La chimica Infinium EX offre elevata accuratezza, rilevamento di target difficili e tempi di risposta rapidi. In combinazione con Infinium Automated Pipetting System with ILASS e Infinium Amplification System, BeadChip offre un'opzione a elevata produttività per i laboratori che desiderano elaborare un gran numero di campioni, con elaborazione pratica limitata.

Maggiori informazioni

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

[Software DRAGEN Array](#)

[GenomeStudio Software](#)

Informazioni per gli ordini

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

a. I numeri di catalogo 20068360, 20068361 e 20068362 supportano l'aggiunta di contenuti marker personalizzati.

Bibliografia

- Landrum MJ, Lee JM, Riley GR, et al. [ClinVar: public archive of relationships among sequence variation and human phenotype](#). *Nucleic Acids Res.* 2014;42(Database issue):D980-D985. doi:10.1093/nar/gkt1113.
- National Human Genome Research Institute. [genome.gov](#). Consultato il 25 aprile 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](#) [published correction appears in *Genet Med.* 2017 May;19(5):606]. *Genet Med.* 2013;15(7):565-574. doi:10.1038/gim.2013.73.
- PharmaADME Gene List. [pharmaadme.org](#). Consultato il 15 dicembre 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](#). Consultato il 25 aprile 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(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.
- 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](#). Consultato il 25 aprile 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). Scheda tecnica di TruSight Inherited Disease Sequencing Panel. [support.illumina.com/content/dam/illumina-marketing/apac/china/documents/datasheet_trusight_inherited_disease.pdf](#). Consultato il 25 aprile 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](#). Consultato il 25 aprile 2023.
- NCBI. Genome assembly GRCh37. [ncbi.nlm.nih.gov/datasets/genome/GCF_000001405.13/](#). Consultato il 25 aprile 2023.

illumina®

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](#).
 M-GL-00712 ITA v1.0