

Puce à ADN Infinium^{MC} Global Diversity avec puce BeadChip PGx-8 v1.0 améliorée

Solution de génotypage
polyvalente aux fins d'étude
sur la pharmacogénomique,
les maladies et la diversité

- Couverture complète de plus de 6 000 variants annotés de bases de données publiques PGx, y compris les gènes principaux comme *CYP2D6*
- Éventail portant sur tout le génome pour détecter des variants communs et de basse fréquence sur une gamme de phénotypes
- Grande capacité de détection des VNC et amplification ciblée permettant la différenciation des pseudogènes PGx

illumina[®]

Introduction

La puce à ADN Infinium Global Diversity avec puce BeadChip PGx-8 v1.0 améliorée est le microréseau de génotypage le plus complet du marché pour la prise en charge de la recherche en pharmacogénomique (PGx), avec le développement d'un score de risque polygénique, la détermination de l'ascendance et la recherche sur les maladies génétiques. La puce à ADN est conçue sur une puce BeadChip à huit échantillons qui contient plus de 1,9 million de marqueurs sur une chaîne principale pangénomique (Figure 1, Tableau 1).

Parmi les autres attributs notables, on peut noter l'inclusion de plus de 44 000 marqueurs d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'excrétion (ADME) englobant plus de 2 000 gènes et une couverture exceptionnelle de variants Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) de niveau de priorité A et B (Figure 2, Tableau 1)^{1,2}. Les gènes PGx à impact élevé comme *CYP2D6*, *CYP2B6* et *TPMT* qui ont toujours été difficiles à distinguer, sont désormais accessibles grâce aux améliorations considérables apportées au flux de travail qui permettent la différenciation des pseudo-gènes. En outre, le logiciel d'interprétation en option vous permet de générer un rapport contenant le statut du métaboliseur et les définitions de l'allèle STAR.

Tableau 1 : Renseignements sur le produit^a

Fonctionnalité	Description
Espèce	Être humain
Nombre total de marqueurs ^b	1 933 117
Capacité pour les types de billes personnalisés	175 000
Nombre d'échantillons par puce BeadChip	8
Exigence d'entrée d'ADN	200 ng
Chimie de test	Infinium LCG
Système prenant en charge la puce	Système iScan
Débit d'échantillonnage maximal du système iScan	~ 1 728 échantillons/semaine
Temps de numérisation par échantillon	4,4 minutes

a. Les valeurs, durées de balayage et débits maximaux approximatifs varient selon le laboratoire et la configuration du système.

b. Variants dans le manifeste commercial

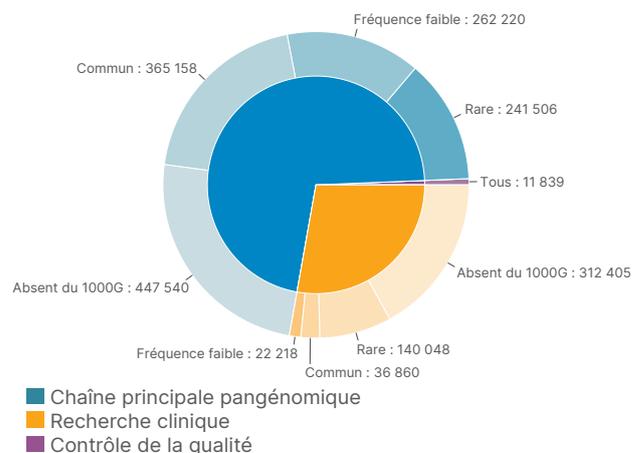


Figure 1 : Résumé – La partie centrale de la tarte représente la proportion de puces à ADN qui ont été choisies aux fins de couverture pangénomique, de recherche clinique et de contrôle de la qualité. L'anneau extérieur résume la fréquence allélique mondiale de référence pondérée pour les variants uniques présents dans le projet 1000 Genomes (1000G).³ Les variants qui ne se trouvent pas dans le 1000G sont signalés. Les résultats représentent des variants uniques.

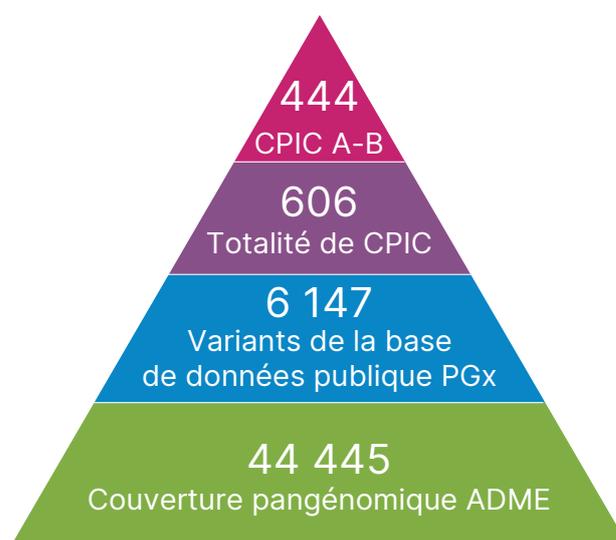


Figure 2 : Vaste gamme de marqueurs pharmacogénomiques – Le contenu de recherche clinique comporte une liste exhaustive de marqueurs pharmacogénomiques sélectionnés en fonction des lignes directrices du CPIC et de la base de données PharmGKB^{1,2}. Le contenu comporte des variants de la base de données publique PGx, des variants annotés dans PharmGKB, PharmVar⁴ et CPIC; la couverture à l'échelle du génome de PGx, des gènes ADME étendus, des gènes de niveau A du CPIC, y compris des marqueurs d'imputation SNP ciblés et des marqueurs de variation du nombre de copies (VNC) de niveau A du CPIC.

Tableau 2 : Puce à ADN Infinium Global Diversity avec puce BeadChip PGx-8 v1.0 améliorée – Contenu à valeur élevée

Contenu	Nbre de marqueurs ^a	Application de recherche ou remarque	Contenu	Nbre de marqueurs	Application de recherche ou remarque	
ACMG ⁵ 59, couverture des gènes de 2016	30 878	Variants ayant une signification clinique connue, identifiés à partir d'échantillons cliniques de séquençages d'exomes entiers et de génomes entiers	GO ¹¹ , gènes CVS	331 520	Maladies cardiovasculaires	
ACMG 59, toutes les annotations	22 812		Base de données de variants génomiques ¹²	1 440 531	Variation génomique structurelle	
ACMG 59, pathogènes	6 753		eQTL ¹³	6 394	Locus génomiques régulant le niveau d'expression de l'ARNm	
ACMG 59, probablement pathogènes	2 946		SNP d'empreinte ¹⁴	481	Identification humaine	
ACMG 59, bénins	2 051		Exomes gnomAD ¹⁵	502 547	Les résultats de séquençage d'exome entier et de génome entier proviennent de personnes sans lien de parenté et de différentes études	
ACMG 59, probablement bénins	3 701		Gènes HLA ¹⁶	18 893	Défense contre la maladie, rejet de transplantation et affections auto-immunes	
ACMG 59, VUS	5 330		CMH étendu ^{16,c}	23 965	Défense contre la maladie, rejet de transplantation et affections auto-immunes	
ADME ⁶ , gènes principaux et étendus + gènes CPIC	49 705	Absorption, distribution, métabolisme et excrétion des médicaments	Gènes KIR ⁷	154	Affections auto-immunes et défense de maladie	
ADME, gènes principaux et étendus + gènes CPIC +/- 10 kb	57 588	Y compris les régions régulatrices	SNP néandertaliens ¹⁷	2 095	Ascendance néandertalienne et migration des populations humaines	
AIM ⁸	3 047	Marqueurs d'identification ancestrale	Couverture du dépistage génétique du nouveau-né/porteur	61 902	Gènes associés aux maladies infantiles récessives graves comprises dans le panel de séquençage ¹⁸ des maladies héréditaires TruSight ^{MC}	
APOE ⁷	86	Maladie cardiovasculaire, maladie d'Alzheimer, immunorégulation et cognition	Catalogue NHGRI-EBI GWAS ¹⁹	32 585	Marqueurs provenant d'études d'association pangénomique (GWAS) publiées	
Gènes du phénotype sanguin ⁹	3 036	Phénotypes sanguins	PharmGKB ^{4,20} tous	5 116	Variation génétique associée à la réaction aux médicaments	
ClinVar ⁹ , variants	110 608	Relations entre les variations, les phénotypes et la santé humaine	PharmGKB niveau 1A	297		
ClinVar, pathogènes	20 719		PharmGKB niveau 1B	8		
ClinVar, probablement pathogènes	8 241		PharmGKB, niveau 2A	56		
ClinVar, bénins	29 366		PharmGKB, niveau 2B	49		
ClinVar, probablement bénins	19 298		PharmGKB, niveau 3	1 911		
ClinVar, VUS	24 342		PharmGKB, niveau 4	446		
Gènes COSMIC ¹⁰	1 043 886		Mutations somatiques du cancer	RefSeq ²¹ , UTR 3'	46 399	Régions non traduites 3' ^d
CPIC ² tous	606	Variants pouvant indiquer des lignes directrices pour optimiser la pharmacothérapie	RefSeq, UTR 5'	30 386	Régions non traduites 5' ^d	
CPIC-A	413		RefSeq, tous les UTR	74 608	Régions non traduites ^d	
CPIC-A/B	3		RefSeq	1 121 140	Tous les gènes connus	
CPIC-B	28		RefSeq, +/- 10 kb	1 262 045	Régions régulatrices ^d	
CPIC-C	43		RefSeq, promoteurs	45 221	2 kb en amont de tous les gènes connus pour inclure les régions du promoteur ^d	
CPIC-C/D	2		RefSeq, régions d'épissage		12 106	Variants aux sites d'épissage ^d
CPIC-D	60					

- a. Le nombre de marqueurs de chaque catégorie peut varier
- b. Basé sur des calculs internes
- c. Le CMH étendu est une région d'environ 8 Mb
- d. De tous les gènes connus

ACMG, American College of Medical Genetics; ADME, absorption, distribution, métabolisme et excrétion; AIM, marqueur d'identification ancestrale; APOE, apolipoprotéine E; COSMIC, Catalog of Somatic Mutations in Cancer (catalogue des mutations somatiques intervenant dans un cancer); CPIC, Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium; EBI, Institut européen de bioinformatique; eQTL, locus de caractères quantitatifs d'expression; gnomAD, Genome Aggregation Database; GO CVS, annotation du système cardiovasculaire de la Gene Ontology; GWAS, étude d'association pangénomique; HLA, antigène leucocytaire humain; KIR, récepteur de type immunoglobuline de cellules tueuses; CMH, complexe majeur d'histocompatibilité; NHGRI, National Human Genome Research Institute; PharmGKB, Pharmacogenomics Knowledgebase; RefSeq, base de données de séquences de référence du NCBI; NCBI, National Center for Biotechnology Information; UTR, région non traduite; VUS, variant de signification inconnue; WES, séquençage d'un exome entier; WGS, séquençage d'un génome entier.

La puce à ADN Global Diversity avec puce BeadChip PGx-8 améliorée est conçue sur une chaîne globale de polymorphismes mononucléotidiques (SNP) à haute densité optimisée afin d'obtenir une couverture génomique par imputation croisée des populations (Figure 1, Tableau 3). La combinaison d'une chaîne globale de polymorphismes mononucléotidiques (SNP) communs à haute densité et d'une couverture des variants de recherche clinique fait de la puce BeadChip Infinium Global Diversity 8 v1.0 la puce à ADN la plus rentable du portefeuille d'Illumina. Cette puce à ADN a été choisie par le [programme de recherche All of Us](#) qui vise à séquencer et à génotyper plus d'un million d'individus. La puce à ADN est idéale pour les programmes de médecine de précision visant à optimiser le retour sur investissement du génotypage.

Tableau 3 : Renseignements relatifs aux marqueurs

Catégories de marqueurs		Nbre de marqueurs
Marqueurs exoniques ^a		531 191
Marqueurs introniques ^a		664 016
Promoteurs ^a		53 311
Marqueurs de terminaison ^b		28 224
Marqueurs de faux-sens ^b		398 598
Marqueurs de synonymes ^b		34 000
Marqueurs de mitochondries ^b		1 318
Indels ^c		39 257
Chromosomes sexuels ^c	X	PAR/Homologue
	63 810	6 215
		5 477

a. RefSeq, base de données de séquences de référence du NCBI.²¹

b. Par comparaison au système UCSC Genome Browser.⁷

c. NCBI Genome Reference Consortium, version GRCh37.²²

indel, insertion/délétion; PAR, région pseudo-autosomique; UCSC, Université de Californie à Santa Cruz; NCBI, National Center for Biotechnology Information

Chaque trousse de puce à ADN Global Diversity avec puce BeadChip PGx-8 v1.0 améliorée contient des puces BeadChip et des réactifs aux fins d'amplification, de fragmentation, d'hybridation, d'étiquetage et de détection des variants génétiques au moyen du gestionnaire de flux de travail Infinium uniformisé et à débit élevé.

Contenu exonique exceptionnel

La puce à ADN Infinium Global Diversity avec puce BeadChip PGx-8 v1.0 améliorée inclut le marquage renforcé des régions exoniques et une couverture enrichie pour faire correspondre avec précision les loci d'études d'association pangénomiques avec des maladies précédemment identifiées ou de traits d'association.

Plus de 400 000 marqueurs d'exome ont été réunis à partir de 36 000 individus d'origines ethniques diverses, y compris des Afro-Américains, Hispaniques, Insulaires du Pacifique, populations d'Asie de l'Est, Européens et Métis. La puce à ADN contient aussi un contenu exonique diversifié de la base de données ExAC,²³ y compris les marqueurs pour l'ensemble des populations et propres à une population avec soit la fonctionnalité ou les fortes preuves aux fins d'association (Tableau 4).

Tableau 4 : Couverture exonique pour l'ensemble des populations

Population(s) ^{a, b}	Nbre de marqueurs
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. D'après gnomAD, gnomad.broadinstitute.org/

NEF, Européen non finnois; EAS, Asiatique de l'Est; AMR, Hispanique issu du métissage; AFR, Africain; SAS, Asiatique du Sud.

Vaste couverture de variants avec des associations de maladies connues

La puce à ADN Infinium Global Diversity avec puce BeadChip PGx-8 v1.0 améliorée couvre des variants sélectionnés dans le catalogue¹⁹ NHGRI-GWAS, représentant un large panel de phénotypes et de classifications pathologiques. Ce contenu offre des occasions exceptionnelles aux chercheurs souhaitant étudier diverses populations pour tester et valider des associations précédemment trouvées sur des populations européennes.

Le contenu de recherche clinique sur la puce BeadChip permet de valider des associations de maladies, de profiler le risque ainsi que d'effectuer des recherches sur le dépistage préventif et des études PGx. La sélection des variants comprend une gamme de classifications des pathologies fondées sur les annotations ClinVar du College of Medical Genetics (ACMG).⁵ La puce BeadChip couvre un large éventail de phénotypes et de classifications pathologiques sur la base des données ClinVar et du catalogue NHGRI-GWAS (Figure 3). Les marqueurs couvrent les variants de la base de données ACMG

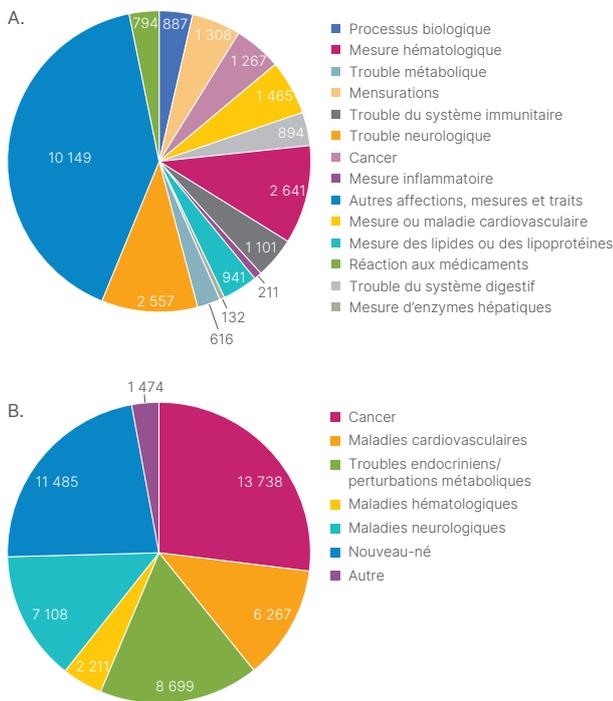


Figure 3 : Contenu de la recherche sur les maladies – La puce à ADN Infinium Global Diversity avec puce BeadChip PGx-8 améliorée couvre un large éventail de phénotypes et de classifications pathologiques sur la base (A) des catégories ClinVar et (B) des catégories NHGRI-GWAS.

et ClinVar avec une gamme de variants pathogènes, probablement pathogènes et des variants d'importance inconnue (VUS), ainsi que des variants bénins (Figure 4).

Contenu de recherche clinique actualisé et pertinent

Les bases de données cliniques telles que ClinVar évoluent en permanence, à mesure que de nouveaux variants sont ajoutés et que d'autres changent de dénomination pour passer à « Pathogènes » ou « Probablement pathogènes ». La puce à ADN Infinium Global Diversity avec puce BeadChip PGx-8 v1.0 améliorée fournit une couverture actualisée de nombre de variants de grande valeur contenus dans les bases de données annotées. Les variants inclus sur la puce à ADN comportent des marqueurs d'association de maladies connues d'après les bases de données ClinVar, PharmGKB et du National Human Genome Research Institute (NHGRI)-EBI.¹⁹ La puce BeadChip fournit également des étiquettes SNP fondées sur l'imputation

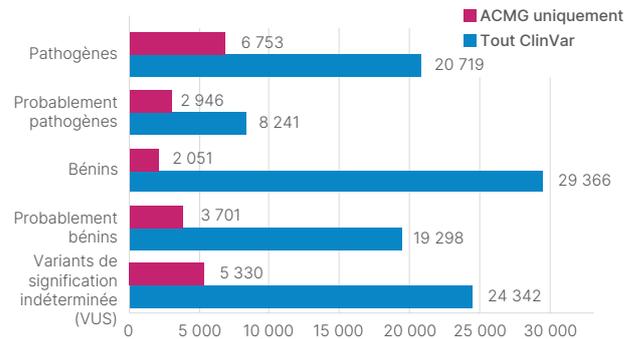


Figure 4 : Distribution des classifications pathologiques en fonction des annotations ClinVar et ACMG – Les variants couvrent une gamme de preuves pathogènes et non pathogènes.

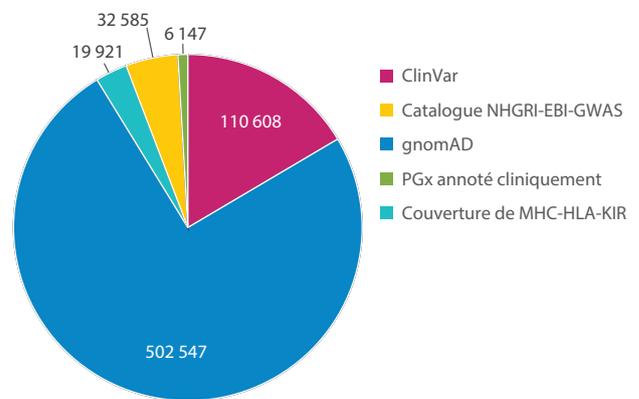


Figure 5 : Contenu de recherche clinique – La puce à ADN Infinium Global Diversity avec puce BeadChip PGx-8 v1.0 améliorée intègre le contenu de la recherche clinique sélectionné par des experts issu des bases de données principales, prenant en charge une vaste gamme d'applications.

pour les allèles HLA, une région CMH étendue, le gène KIR et du contenu exonique issu de la base de données gnomAD¹⁵ (Tableau 2, Figure 5).

Marqueurs de CQ pour l'identification des échantillons

La puce à ADN Infinium Global Diversity avec puce BeadChip PGx-8 v1.0 améliorée comprend des marqueurs de CQ pour les études à grande échelle, ce qui permet l'identification, le suivi, la détermination de l'ascendance et la stratification des échantillons, et bien plus encore (Figure 6).

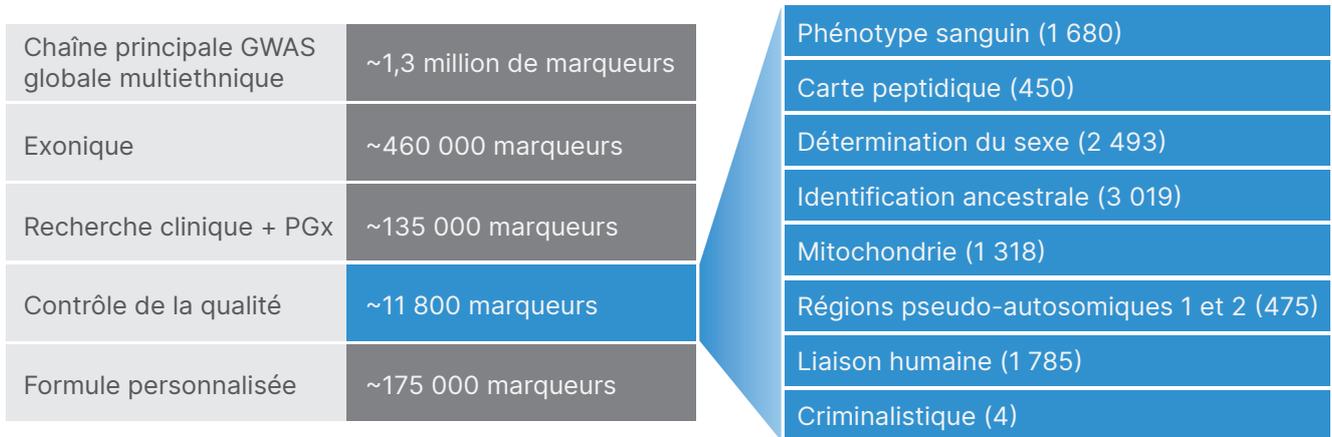


Figure 6 : Marqueurs du CQ – Les variants du CQ sur la puce à ADN permettent d’effectuer différentes fonctions de suivi des échantillons, notamment la détermination du sexe, l’ascendance continentale, l’identification humaine, et bien plus encore.

Options adaptables de contenu

La puce à ADN Infinium Global Diversity avec puce BeadChip PGx-8 v1.0 améliorée peut être adaptée pour comprendre jusqu’à 175 000 types de billes personnalisés. L’outil [DesignStudio^{MC} Microarray Assay Designer](#) peut être utilisé pour concevoir des cibles telles que des polymorphismes mononucléotidiques (SNP), des variants du nombre de copies (VNC) et des indels.

Flux de travail à débit élevé

La puce à ADN Infinium Global Diversity avec puce BeadChip PGx-8 v1.0 améliorée utilise le format éprouvé à huit échantillons Infinium qui permet aux laboratoires de procéder efficacement à des mises à l’échelle. Afin d’obtenir un débit de traitement souple, le test Infinium peut analyser jusqu’à 1 728 échantillons par semaine avec un seul système iScan^{MD}. Le test Infinium offre un flux de travail de trois jours qui permet aux utilisateurs de rassembler des données et de fournir les rapports sur les résultats rapidement (Figure 7).

Test fiable de haute qualité

La puce à ADN Infinium Global Diversity avec puce BeadChip PGx-8 v1.0 améliorée s’appuie sur une chimie de test Infinium dont la fiabilité a été établie pour produire des données reproductibles de la même haute qualité (Tableau 5) que celles que les puces à ADN de génotypage d’Illumina fournissent depuis plus d’une décennie. De plus, le rapport signal/bruit élevé

des débits individuels de génotypage du test Infinium donne aux chercheurs accès à la définition du variant du nombre de copies (VNC) pangénomique.

Tableau 5 : Performance des données et espace

Performance des données	Valeur ^a	Spécifications du produit ^b	
Taux de définition	99,7 %	> 99,0 % en moyenne	
Reproductibilité	99,99 %	> 99,90 %	
Espace			
Espace (kb)	Moyenne	Médiane	90e % ^c
	1,53	0,61	3,91

a. Les valeurs sont tirées du génotypage de 2 228 échantillons de référence du projet HapMap

b. Les marqueurs du chromosome Y des échantillons féminins sont exclus

c. Basé sur les résultats de l’ensemble d’échantillons GenTrain

Récapitulatif

La puce à ADN Infinium Global Diversity avec puce BeadChip PGx-8 v1.0 améliorée (Figure 8) constitue une solution rentable pour effectuer des études génétiques à l’échelle de la population, le dépistage de variants et la recherche en médecine de précision. Le système iScan, la technologie de test Infinium et le logiciel d’analyse intégré travaillent ensemble pour créer une solution de génotypage polyvalente et complète.

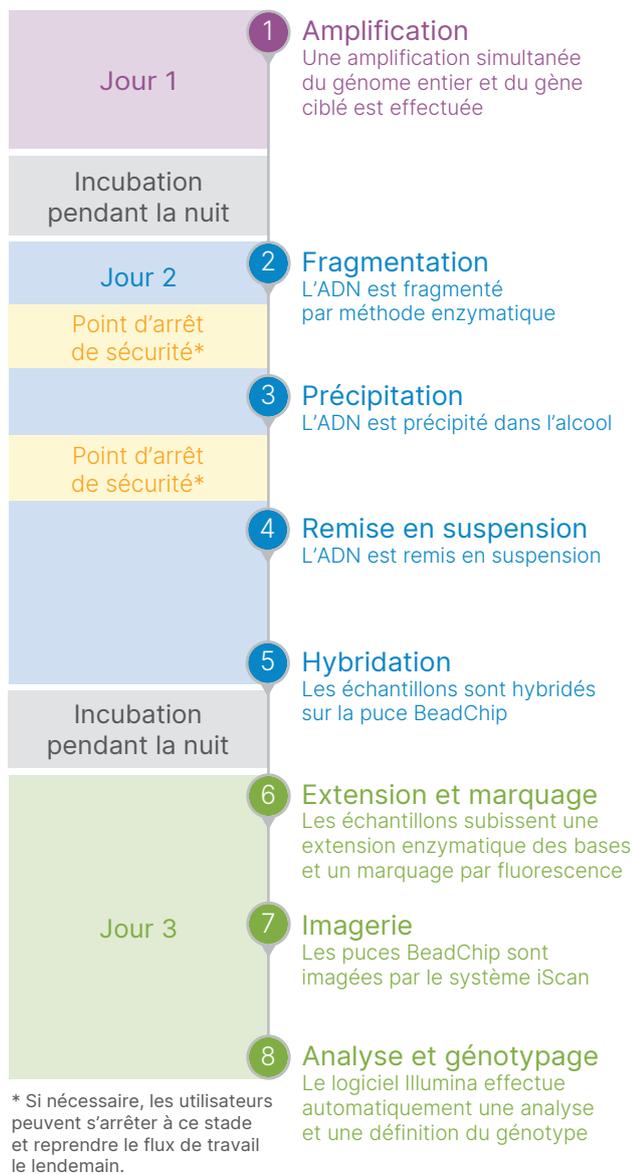


Figure 7 : Flux de travail Infinium pour 8 échantillons – Le flux de travail Infinium propose un flux de travail rapide de trois jours avec une durée de manipulation minimale.



Figure 8 : Puce à ADN Infinium Global Diversity avec puce BeadChip PGx-8 v1.0 améliorée – Conçue sur la plateforme éprouvée Infinium pour huit échantillons.

En savoir plus

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

Renseignements relatifs à la commande

Puce à ADN Infinium Global Diversity avec puce BeadChip PGx-8 v1.0 améliorée, [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)

Puce à ADN Infinium Global Diversity avec puce BeadChip PGx-8 v1.0 améliorée		
N° de référence	Produit	Contenu ajouté
20048873	Trousse de puce à ADN Infinium Global Diversity avec puce BeadChip PGx-8 v1.0 améliorée + interprétation 8 v1.0 (48 échantillons)	Non
20048874	Trousse de puce à ADN Infinium Global Diversity avec puce BeadChip PGx-8 v1.0 améliorée + interprétation 8 v1.0 (384 échantillons)	Non
20048875	Trousse de puce à ADN Infinium Global Diversity avec puce BeadChip PGx-8 v1.0 améliorée + interprétation 8 v1.0 (48 échantillons)	Oui
20048876	Puce à ADN Infinium Global Diversity avec puce BeadChip PGx-8 v1.0 améliorée + interprétation 8 v1.0 (384 échantillons)	Oui

Références

- PharmGKB, The Pharmacogenomics Knowledgebase website. <http://pharmgkb.org>. Consulté le 23 janvier 2021.
- Site Web du Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC). <http://cpicpgx.org>. Consulté le 23 janvier 2021.
- EBI, Institut européen de bio-informatique. Site Web The 1000 Genomes Project. <http://1000genomes.org>. Consulté le 23 janvier 2021.
- Pharmacogene Variation Consortium. Site Web de PharmVar consortium <http://pharmvar.org>. Consulté le 23 janvier 2021.
- Green RC, Berg JS, Grody WW, et al. **ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing** [correction publiée dans *Genet Med.* 2017;19(5):606]. *Genet Med.* 2013;15(7):565-574. doi:10.1038/gim.2013.73
- PharmaADME. Site Web de liste de gènes de PharmaADME. http://pharmaadme.org/joomla/index.php?option=com_content&task=view&id=12&Itemid=27. Consulté le 23 janvier 2021.
- University of California, Santa Cruz, Genomics Institute. Site Web de navigation Genome. <http://genome.ucsc.edu>. Consulté le 23 janvier 2021.
- NCBI. Site Web Reference Sequence Blood Group Antigen Gene Mutation. www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/gv/rbc/xslcgi.fcgi?cmd=bgmut/systems. Consulté le 23 janvier 2021.
- NCBI. Site Web de la base de données ClinVar. ncbi.nlm.nih.gov/clinvar. Consulté le 23 janvier 2020.
- 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. Site Web de connaissances Gene ontology (GO). geneontology.org. Consulté le 23 janvier 2021.
- 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.
- Site de la base de données NCBI. eQTL. <https://preview.ncbi.nlm.nih.gov/gap/eqtl/studies/> Consulté le 23 janvier 2021.
- Yale Center for Medical Informatics. Site Web de la Allele Frequency Database. alfred.med.yale.edu/alfred/snpSets.asp. Consulté le 23 janvier 2021.
- Site Web de la base de données gnomAD, Genome Aggregation. <http://gnomad.broadinstitute.org>. Consulté le 23 janvier 2021.
- 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
- Ensembl. Site Web de navigation Neanderthal Genome. <http://neandertal.ensemblgenomes.org/index.html>. Consulté le 23 janvier 2021.
- Illumina. Fiche de données TruSight Inherited Disease Sequencing Panel. http://illumina.com/content/dam/illumina-marketing/documents/products/datasheets/datasheet_trusight_inherited_disease.pdf. Consulté en juillet 2016.
- NHGRI. Site Web du National Human Genome Research Institute. <http://genome.gov>. Consulté le 23 janvier 2021.
- PharmGKB. Site Web Clinical Annotation Levels of Evidence. <http://pharmgkb.org/page/clinAnnLevels>. Consulté le 23 janvier 2021.
- NCBI. Site Web Reference Sequence Database. <http://ncbi.nlm.nih.gov/refseq>. Consulté le 23 janvier 2020.
- Genome Reference Consortium. Site Web Human Genome Overview Version GRCh37. <http://ncbi.nlm.nih.gov/grc/human>. Consulté le 23 janvier 2021.
- Broad Institute. Site Web de navigation Exome Aggregation Consortium (ExAC). <http://exac.broadinstitute.org>. Consulté le 23 janvier 2021.

illumina[®]

+ (1) 800 809 4566 numéro sans frais (États-Unis) | + (1) 858 202 4566 tél.
techsupport@illumina.com | www.illumina.com

© 2021 Illumina, Inc. Tous droits réservés. Toutes les marques de commerce sont la propriété d'Illumina, Inc. ou de leurs détenteurs respectifs. Pour obtenir des renseignements sur les marques de commerce, consultez le lien www.illumina.com/company/legal.html.
N° de publication M-GL-00031 v1.0-FRA.