

Infinium™ Global Diversity Array mit Cytogenetics-8 v1.0 BeadChip

Ein leistungsstarker und
effizienter Assay für eine
genomweite Zytogenetikanalyse

- Aktualisierte Inhalte mit dem Schwerpunkt auf Krankheiten – für Forschungs- und Validierungsstudien
- Erfassung von Exons von mehr als 4.800 zytogenetisch relevanten Genen anhand von 1,8 Millionen genomweiten Sonden
- 160.000 sorgfältig ausgewählte SNP-Sonden zur Optimierung der zytogenetischen Leistung

illumina®

Einleitung

Zahlreiche Erkrankungen, darunter Krebs, Entwicklungsstörungen und fetale Anomalien, können durch zytogenetische Veränderungen verursacht werden. Untersuchungen zytogenetischer Variationen durch die Analyse der Chromosomenstruktur, der Anzahl der Kopien und der Segregation gewähren wertvolle Einblicke bei genetischen Störungen und im Hinblick auf die Gesundheit von Menschen. Der Infinium Global Diversity Array mit Cytogenetics-8 v1.0 BeadChip ist eine benutzerfreundliche Möglichkeit zur Durchführung zytogenetischer Studien und basiert auf der bewährten Infinium-Assay-Technologie.

Der BeadChip zeichnet sich durch sorgfältig ausgewählte Genotypisierungsinhalte des Infinium Global Diversity Array-8 v1.0 sowie durch eine zusätzliche Abdeckung von Exons zytogenetisch relevanter Gene aus (Tabelle 1, Abbildung 1). Die sorgfältig ausgewählten BeadChip-Inhalte lassen sich mit der Analysesoftware NxClinical (BioDiscovery) optimal auswerten und stellen so eine Komplettlösung für die schnelle und kostengünstige zytogenetische Forschungsarbeit dar.

Tabelle 1: Informationen zum Infinium Global Diversity Array mit Cytogenetics-8 v1.0 BeadChip

Merkmal	Beschreibung
Spezies	Mensch
Anzahl Marker insgesamt ^a	ca. 1,8 Mio.
Anzahl Proben pro BeadChip	8
Erforderliche DNA-Zugabe	200 ng
SNP-Replikate	15
Anzahl von für CNV erforderlichen SNPs	10
Assay-Chemie	Infinium LCG
Unterstützte Geräte	iScan™-System
Maximaler Probendurchsatz des iScan-Systems ^b	ca. 1.728 Proben/Woche
Scandauer je Probe ^c	3–5 Minuten

a. Insgesamt sind ca. 1,6 Mio. Marker der gesamten Genombasis des Infinium Global Diversity Array-8 v1.0 sowie 160.000 spezifisch zytogenetische Inhalte enthalten.

b. Die ungefähren Werte, Scanzeiten und der maximale Durchsatz variieren je nach Labor- und Systemkonfigurationen.

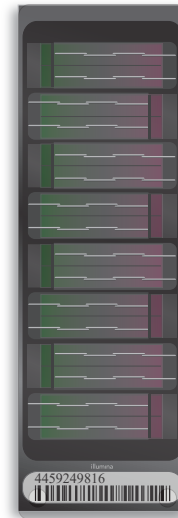


Abbildung 1: Infinium Global Diversity Array mit Cytogenetics-8 v1.0 BeadChip: Eine wirtschaftliche Zytogenetikanalyse für bis zu 8 Proben, basierend auf der bewährten Infinium LCG-Plattform. BeadChip umfasst ca. 1,8 Millionen ausgewählte Marker und spezielle Software-Tools für die Analyse von Forschungsdaten.

Inhalte optimiert für die zytogenetische Forschungsarbeit und Entdeckungen

Die Basis des Infinium Global Diversity Array mit Cytogenetics-8 v1.0 BeadChip umfasst ca. 1,6 Millionen aktuelle krankheitsspezifische Marker, die vom Infinium Global Diversity Array-8 v1.0 BeadChip entstammen – dem Array, das von den National Institutes of Health (nationalen Gesundheitsinstituten in den USA) für das Forschungsprogramm *All of Us* eingesetzt wird. Um ein optimales zytogenetisches Ergebnis zu erzielen, wird diese Basis mit 160.000 aufschlussreichen Zytogenetik-Markern ergänzt. So erhält man einen Assay, der eine außergewöhnliche Analyse der genomweiten Kopienzahlvarianten (CNV) für Anwendungen in der Onkologie, der Reproduktionsmedizin, der prä- und postnatalen Diagnostik sowie bei genetischen Erkrankungen ermöglicht. Die ergänzenden Marker werden in vier zytogenetische Anwendungsbereiche eingeteilt, entsprechend den jeweiligen Forschungsbereichen, für die sie relevant sind (Tabelle 2). Der Sondenabstand im Array wurde weiter optimiert und gewährleistet eine bestmögliche Erfassung der Schlüsselgene mit einem Abstand, der, verglichen mit anderen kommerziell erhältlichen Arrays, die CNV-Analyse unterstützt (Abbildung 2).

Tabelle 2: Auf dem Infinium Global Diversity Array mit Cytogenetics-8 v1.0 BeadChip enthaltene zytogenetische Anwendungsstufen

Anwendungsstufe	Beschreibung	Gene in der Stufe	Exons in der Stufe	Durchschnittlicher Sondenabstand	Sonden/Exon im Median	Exons mit ≥ 1 Sonden	Exons mit ≥ 3 Sonden
1	ClinGen pathogen/wahrscheinlich pathogen, haploinsuffizient und triploinsuffizient ¹	409	6.214	0,83 kb	5	> 99 %	> 99 %
2	DDG2P ² : Für den Phänotyp von Entwicklungsstörungen verantwortliches Gen, Gene, die mit Krebs assoziiert sind ²	1254	18.353	0,89 kb	4	> 99 %	> 99 %
3	Eingaben der Zytogenetik-Konsortien Mendeliome Panel	2766	36.840	0,97 kb	3	> 99 %	> 60 %
4	OMIM Gene für Erkrankungen, die nicht anderweitig eingestuft sind ³	456	5434	1,09 kb	3	> 99 %	> 60 %
Gesamt		4885	66.841				

a. DDG2P: Für den Phänotyp von Entwicklungsstörungen verantwortliches Gen

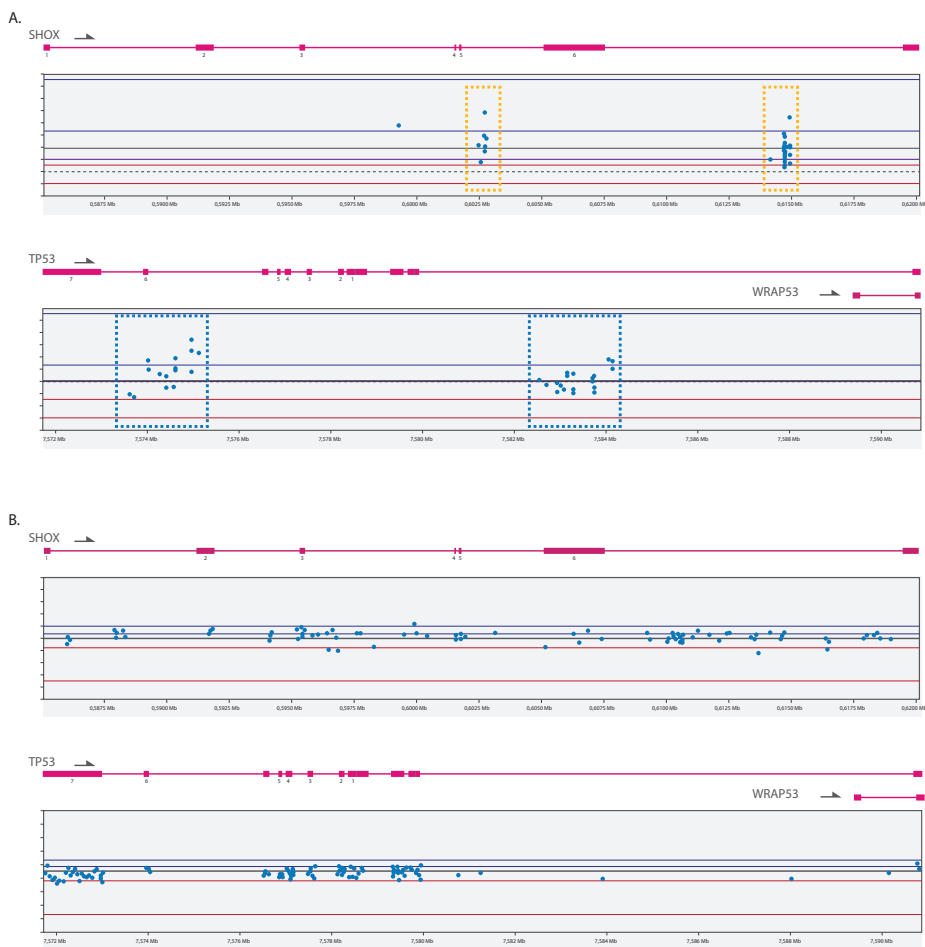


Abbildung 2: Beispiel der Abdeckung zytogenetischer Varianten im Vergleich zu einer vergleichbaren Lösung eines Zytogenetik-Arrays: (A) Anderer handelsüblicher Zytogenetik-Array mit engen Sondenclustern (Kästchen mit gestrichelten goldenen Linien), was zu geringen Abständen und Sonden in den intronischen und unkritischen Regionen führt (Kästchen mit gestrichelten blauen Linien), (B) Die zusätzlichen Inhalte des Infinium Global Diversity Array mit Cytogenetics-8 v1.0 BeadChip ermöglichen einen angemessenen Abstand mit Schwerpunkt auf Exon-Regionen und eine hervorragende Coverage von Varianten in Schlüsselgenen, welche CNV-Analysen unterstützen.

Aktualisierter, relevanter Inhalt zur Erforschung von Krankheiten

Der Infinium Global Diversity Array mit dem Cytogenetics-8 v1.0 basiert auf einer umfassenden Datenbank mit Inhalten aus der Krankheitsforschung. Klinische Datenbanken wie ClinVar werden kontinuierlich durch Hinzufügen neuer Varianten und durch Ändern der Bezeichnung von Varianten als „pathogen“ oder „wahrscheinlich pathogen“ weiterentwickelt. Der BeadChip bietet eine aktualisierte Coverage für zahlreiche dieser wichtigen Varianten innerhalb annotierter Datenbanken. Die im Array enthaltenen Varianten bestehen aus Markern mit bekannter Erkrankungsassoziation basierend auf ClinVar⁴, der Pharmacogenomics Knowledgebase (PharmGKB)⁵ und der Datenbank des National Human Genome Research Institute (NHGRI)-EBI und des European Bioinformatics Institute (NHGRI-EBI) für genomweite Assoziationsstudien (GWAS) (Abbildung 3).⁶

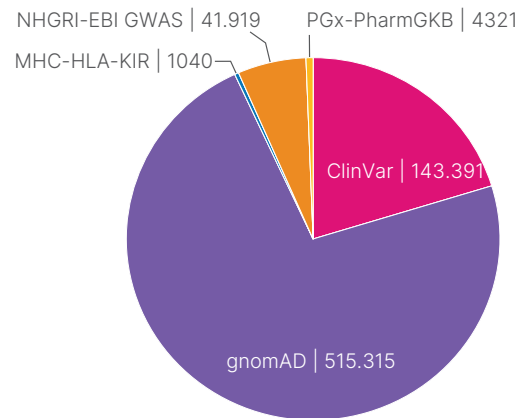


Abbildung 3: Inhalt für die klinische Forschung: Der Inhalt für die klinische Forschung wurde von Experten aus wissenschaftlich anerkannten Datenbanken ausgewählt, um einen hochinformativen Array für Anwendungen in der klinischen Forschung zu entwickeln. Die Angaben zur Variantenanzahl unterliegen Änderungen.

Hervorragende Coverage von Varianten mit Krankheitsassoziationen

Neben der Unterstützung zytogenetischer Analysen unterstützt der Infinium Global Diversity Array mit Cytogenetics-8 v1.0 BeadChip auch die Validierung eines breiten Spektrums von Krankheitsassoziationen, die Erstellung von Risikoprofilen und die Durchführung von Studien in den Bereichen präventives Screening und Pharmakogenomik. Die mit Krankheiten assoziierten Varianten wurden aus der NHGRI-EBI-GWAS-Datenbank ausgewählt und bilden ein breites Spektrum von Phänotypen und Krankheitsklassifikationen ab (Abbildung 4).⁶ Diese Inhalte eignen sich hervorragend für die Untersuchung diverser Bevölkerungsgruppen sowie zum Testen und Validieren von Assoziationen, die zuvor in europäischen Bevölkerungsgruppen gefunden wurden.

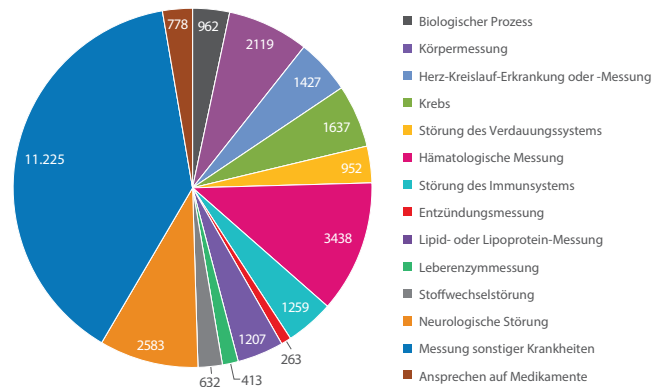


Abbildung 4: NHGRI-EBI-Krankheitskategorien: Inhalte für die klinische Forschung umfassen Marker für zahlreiche Krankheitskategorien gemäß der NHGRI-Datenbank.

Darüber hinaus beinhalten die BeadChip-Inhalte eine Reihe von Pathologieklassifizierungen, die auf den Annotationen von ClinVar und des American College of Medical Genetics (ACMG) basieren (Abbildung 5A).⁷ Zudem werden Phänotypen und Krankheitsklassifikationen auf der Grundlage der ClinVar-Datenbank ausführlich behandelt (Abbildung 5B).⁴ Mit dieser Vielfalt an Krankheitskategorien und -klassifizierungen bietet der Infinium Global Diversity Array mit Cytogenetics-8 v1.0 BeadChip eine hohe Flexibilität für den Einsatz in Forschung und Entwicklung.

Qualitätssicherungsmarker zur Probenverfolgung

Der Infinium Global Diversity Array mit Cytogenetics-8 v1.0 BeadChip beinhaltet ca. 10.000 Qualitätssicherungsmarker. Diese Qualitätssicherungsmarker erfüllen wichtige Funktionen für die Probenverfolgung, die Abstammungsbestimmung und die Stratifizierung und erlauben so einen höheren Durchsatz in den Studien (Abbildung 6).

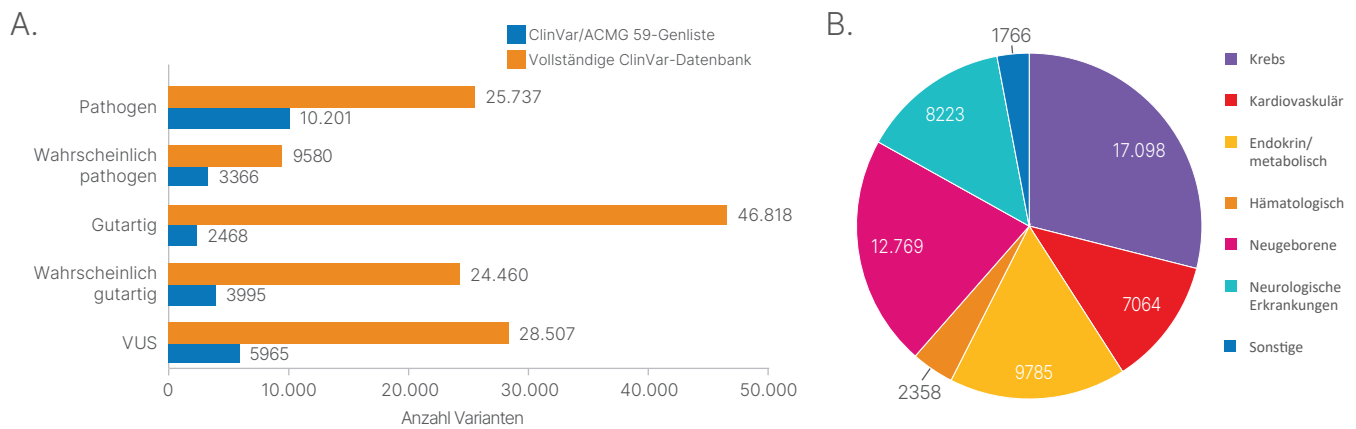


Abbildung 5: Breite Coverage von Krankheitskategorien: (A) Varianten geordnet nach Pathologieklassifizierungen gemäß den Annotationen des ClinVar American College of Medical Genetics (ACMG); VUS: Varianten mit unbekannter Signifikanz. (B) Inhalt des Global Diversity Array für die klinische Forschung nach Kategorie in der ClinVar-Datenbank.

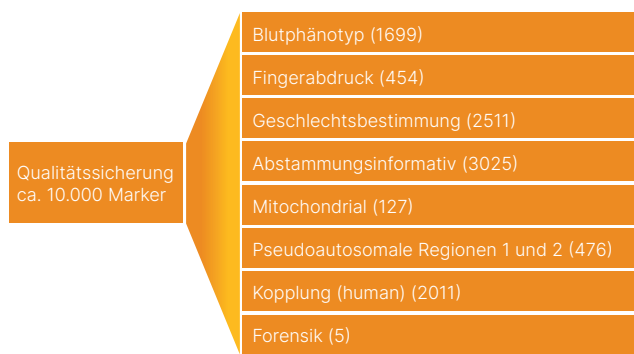


Abbildung 6: Qualitätssicherungsmarker nach Kategorie: Die Qualitätssicherungsvarianten auf dem Array bieten zahlreiche Optionen für die Probenverfolgung, darunter die Geschlechtsbestimmung, kontinentale Abstammung und Identifikation von Menschen.

Leistungsstarke Analyseverfahren für die zytogenetische Forschung

Die mit dem Infinium Global Diversity Array mit Cytogenetics-8 v1.0 BeadChip gewonnenen Daten sind mit Software-Analyseplattformen kompatibel. Labore, die einen kompletten zytogenetischen Workflow wünschen, können den Infinium Global Diversity Array mit Cytogenetics-8 v1.0 BeadChip optimal mit NxClinical (BioDiscovery) analysieren, einer der führenden Zytogenetik-Softwarelösungen, die eine schnelle, genaue und umfassende Auswertung der Proben ermöglicht. NxClinical stellt branchenübliche Algorithmen, administrative Kontrollen und einen integrierten Audit-Pfad bereit, mit denen die Integrität und Genauigkeit der Analysen sichergestellt wird.

Die einfach zu bedienende Software greift auf aktuelle klinische Forschungsdatenbanken zur Unterstützung von Annotationen von Varianten zu und erstellt ein Ranking der phänotyp-assoziierten Varianten. Nach erfolgter Analyse der Daten stellt die NxClinical-Software eine Reihe von Tools zur Visualisierung der Daten zur Verfügung, mit denen die Ergebnisse strukturiert und präsentiert werden können.

Bewährter Assay von hoher Qualität

Der Infinium Global Diversity Array mit Cytogenetics-8 v1.0 BeadChip liefert dank der bewährten Infinium-Assay-Chemie hochwertige, reproduzierbare Daten (Tabelle 3), für die Genotypisierungs-Arrays von Illumina schon seit über 10 Jahren bekannt sind. Der BeadChip ist ebenfalls mit dem [Infinium FFPE QC](#) und dem [DNA Restoration Kit](#) kompatibel, sodass formalinfixierte, in Paraffin eingebettete (FFPE) Proben genotypisiert werden können. Darüber hinaus bietet das hohe Signal-Rausch-Verhältnis, das mit den individuellen Genotypaufrufen des Infinium-Assays einhergeht, Zugang zu genomweiten CNV-Aufrufen, die auf dem Infinium Global Diversity Array mit Cytogenetics-8 v1.0 BeadChip verfügbar sind.

Tabelle 3: Datenleistung und Abstand

Datenleistung	Beobachtet ^a	Produktspezifikation ^b	
Call-Rate	99,7 %	> 99,0 im Durchschn.	
Reproduzierbarkeit	99,99 %	> 99,90	
Log-R-Abweichung	0,12 ^c	< 0,30 im Durchschn. ^d	
Abstand in den Stufen	Mittel	Median	90. Perzentil ^c
Abstand (kb)	1,0 kb	0,5 kb	--
	Zielgerichtet	Basis	
Auflösung	ca. 5 kb	ca. 20 kb	

a. Die Werte stammen aus der Genotypisierung von 2051 HapMap-Referenzproben.
 b. Bei weiblichen Proben sind Y-Chromosom-Marker ausgeschlossen.
 c. Basierend auf Ergebnissen mit dem GenTrain-Probensatz.
 d. Für typische Projekte erwarteter Wert unter Verwendung von Illumina-Standardprotokollen; Tumورproben und Proben, die mit nicht standardisierten Protokollen vorbereitet wurden, sind nicht berücksichtigt.

Workflow mit hohem Durchsatz

Der Infinium Global Diversity Array mit Cytogenetics-8 v1.0 BeadChip nutzt das bewährte BeadChip-Format mit 8 Proben, das Laboren eine bedarfsgerechte, effiziente Skalierung ermöglicht. Der Infinium-Assay bietet einen dreitägigen Workflow, mit dem Daten schnell erfasst und weitergegeben werden können (Abbildung 7). Der Infinium-Assay verfügt über genügend Kapazität für bis zu 1.728 Proben pro Woche mit einem einzigen iScan™-System und ermöglicht so die Verarbeitung mit flexiblem Durchsatz.



Abbildung 7: Die Infinium-Plattform ermöglicht einen dreitägigen Workflow mit minimalem manuellem Aufwand.

Bestellinformationen

Infinium Global Diversity Array mit Cytogenetics-8 v1.0 Kit	Katalog-Nr.
16 Proben	20066507
48 Proben	20066508
96 Proben	20066509
384 Proben	20066510

Weitere Informationen

Infinium Global Diversity Array mit Cytogenetics-8 v1.0 BeadChip, [illumina.com/products/by-type/microarray-kit](https://www.illumina.com/products/by-type/microarray-kit)

Quellen

1. Rehm HL, Berg JS, Brooks LD, et al. [ClinGen--the Clinical Genome Resource](#). *N Engl J Med*. 2015;372(23):2235-2242. doi:10.1056/NEJMSr1406261
2. Thormann A, Halachev M, McLaren W, et al. [Flexible and scalable diagnostic filtering of genomic variants using G2P with Ensembl VEP](#). *Nat Commun*. 2019;10(1):2373. Published 2019 May 30. doi:10.1038/s41467-019-10016-3
3. Amberger JS, Bocchini CA, Schiettecatte F, Scott AF, Hamosh A. [OMIM.org: Online Mendelian Inheritance in Man \(OMIM®\), an online catalog of human genes and genetic disorders](#). *Nucleic Acids Res*. 2015;43(Database issue):D789-D798. doi:10.1093/nar/gku1205
4. Landrum MJ, Lee JM, Benson M, et al. [ClinVar: improving access to variant interpretations and supporting evidence](#). *Nucleic Acids Res*. 2018;46(D1):D1062-D1067. doi:10.1093/nar/gkx1153
5. 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
6. Buniello A, MacArthur JAL, Cerezo M, et al. [The NHGRI-EBI GWAS Catalog of published genome-wide association studies, targeted arrays and summary statistics 2019](#). *Nucleic Acids Res*. 2019;47(D1):D1005-D1012. doi:10.1093/nar/gky1120
7. Miller DT, Lee K, Chung WK, et al. [ACMG SF v3.0 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics \(ACMG\)](#) [Korrektur veröffentlicht in *Genet Med*. 2021 Aug 3;:]. *Genet Med*. 2021;23(8):1381-1390. doi:10.1038/s41436-021-01172-3

illumina®

+1.800.809.4566 (USA, gebührenfrei) | +1.858.202.4566 (Tel. außerhalb der USA)
techsupport@illumina.com | www.illumina.com

© 2022 Illumina, Inc. Alle Rechte vorbehalten. Alle Marken sind Eigentum von Illumina, Inc. bzw. der jeweiligen Eigentümer. Spezifische Informationen zu Marken finden Sie unter www.illumina.com/company/legal.html.
M-GL-00727 v2.0 DEU