

InfiniumTM Global Diversity Array with Polygenic Risk Score Content-8 v1.0

Vielseitige, skalierbare
Lösung für multiethnische
PRS-Forschung

- Aktualisierte Inhalte mit 160.000 PRS-Markern für ein breites Erkrankungsspektrum
- Umfassende genomweite Coverage für die hochpräzise PRS-Bestimmung bei sämtlichen Ethnizitäten
- Einfachere PRS-Berechnung und -Berichterstellung dank Kompatibilität mit dem Predict-Softwaremodul

illumina[®]

Einleitung

Die genaue Bestimmung des Erkrankungsrisikos ist entscheidend für die präventive und personalisierte Medizin. Bei Erkrankungen mit polygener Vererbung, bei denen Hunderte bis Tausende genetischer Varianten in Wechselwirkung mit Umweltfaktoren eine Rolle spielen, bleibt die Risikoprognose jedoch schwierig. Bei polygenen Risikoscores (PRS), die auch als polygene Scores oder genetische Risikoscores bezeichnet werden, handelt es sich um numerische Indikatoren, die die genetische Veranlagung einer Person zur Entwicklung eines Merkmals oder einer Krankheit angeben.¹ PRS sind ein nützliches Instrument zur Forschung im Bereich der Risikostratifizierung. Diese dient zur Bestimmung, welche Personen am ehesten von zusätzlicher Überwachung oder frühzeitigen Präventionsmaßnahmen profitieren würden.¹⁻³

Beim Infinium Global Diversity Array with Polygenic Risk Score Content-8 v1.0 ([Tabelle 1](#)) handelt es sich um eine leistungsstarke Microarray-Lösung mit einem flexiblen und skalierbaren Workflow für den Einsatz in PRS-Studien. Der BeadChip mit acht Proben, der auf der Basis des bewährten Infinium Global Diversity Array aufbaut, zeichnet sich durch aktualisierten Genotypisierungsinhalt mit 160.000 Markern zur genauen PRS-Bestimmung aus ([Tabelle 2](#)). Die Daten aus dem BeadChip werden mit dem Predict-Softwaremodul optimal analysiert. Damit steht eine umfassende Lösung zur Risikoeinschätzung anhand des Genotyps für die Erforschung polygener Erkrankungen zur Verfügung.

Für die PRS-Forschung optimierte Inhalte

Die genomweite Basis des Infinium Global Diversity Array with Polygenic Risk Score Content-8 v1.0 umfasst ca. 1,9 Millionen wissenschaftlich relevante Marker. Diese umfassenden Inhalte des Infinium Global Diversity Array-8 v1.0, der im [All of Us Research Program](#) als Genotypisierungsarray zum Einsatz kommt, wird durch 160.000 PRS-Marker aus dem umfassenden [Polygenic Score \(PGS\)-Katalog](#)⁴ ergänzt. Damit besteht eine umfassende Coverage hochgradig relevanter genomischer Regionen ([Tabelle 2](#), [Tabelle 3](#)). Diese Marker, die gemeinsam mit [Allelica](#) ausgewählt wurden, ermöglichen eine herausragende Coverage in Bezug auf sechs wichtige PRS-Erkrankungen, darunter Typ-1- und Typ-2-Diabetes, Brustkrebs, Dickdarmkrebs, Prostatakrebs, koronare Herzkrankheiten und Morbus Alzheimer.

Zur Generierung des PRS-Booster-Inhalts wurden die Array-Proben mit den Scores der anerkannten Standards des [1000 Genomes Project](#) und den gängigen PGS Catalog-Scores (z. B. MAV313) für alle Allelica-PRS verglichen. Der Zweck dieses Benchmarks war es, die Varianten mit den häufigsten Fehlern bei der Imputation zu identifizieren, indem die Imputationsergebnisse mit WGS-Daten (Whole Genome Sequencing, Genomsequenzierung) mit 30-facher Coverage verglichen wurden.

Zur Entwicklung des Arrays wurden die Varianten mit der höchsten Wirkung auf den PRS und der niedrigsten Imputationsqualität ausgewählt. Diese Varianten wurden ohne Imputation direkt zur Genotypisierung in den Array aufgenommen. Der PRS-Booster-Inhalt umfasst Varianten mit der höchsten Wirkung auf die einzelnen Allelica-Multiancestry-Scores. Dadurch wird gewährleistet, dass der Array für alle Personen unabhängig von deren Abstammung optimal geeignet ist und eine höhere Übereinstimmung beim PRS zeigt.

Tabelle 1: Infinium Global Diversity Array with Polygenic Risk Score Content-8 v1.0 – Übersicht

Merkmal	Beschreibung
Spezies	Mensch
Anzahl der Marker insgesamt ^a	2.028.571
Anzahl der Proben pro BeadChip	8
Erforderliche DNA-Zugabe	200 ng
SNP-Replikate	15
Anzahl der für das Calling von CNVs erforderlichen SNPs	10
Assay-Chemie	Infinium LCG
Unterstützte Geräte	iScan System
Maximaler Probendurchsatz beim iScan System ^b	ca. 1.728 Proben/Woche
Scandauer je Probe ^b	3–5 Minuten

a. Inhalte umfassen ca. 1,9 Mio. Marker der genomweiten Basis des Infinium Global Diversity Array-8 v1.0 sowie 160.000 PRS-spezifische Marker.
b. Ungefähre Werte. Scanzeiten und maximaler Durchsatz können je nach Labor- und Systemkonfigurationen variieren.

Tabelle 2: Infinium Global Diversity Array with Polygenic Risk Score Content-8 v1.0 – hochwertiger Inhalt

Inhalt	Anzahl der Marker ^a	Forschungsanwendung/Hinweise
RefSeq hg19-Gene	1.123.407	Alle bekannten Gene
RefSeq hg19 ± 10 kb	1.266.608	Regulatorische Regionen ^b
RefSeq, Promotoren	48.249	2 kb Upstream, um Promoter-Regionen einzubeziehen
ADME, exonisch	16.528	Aufnahme, Verteilung, Verstoffwechslung und Ausscheidung von Medikamenten
ADME hg19-Gene	32.117	
ADME hg19 ± 10 kb	37.468	Enthält regulatorische Regionen
HLA-Marker	17.595	Krankheitsbekämpfung, Transplantatabstoßung, Autoimmunerkrankungen
HLA hg19-Gene	1.297	
MHC-Marker	22.783	
COSMIC hg19-Gene	1.079.088	Somatische Mutationen bei Krebs
GO hg19-Gene	324.039	Genontologie-Annotation

a. Die Anzahl der Marker in den einzelnen Kategorien unterliegt Änderungen.
b. Von allen bekannten Genen.

Abkürzungen: ADME, Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion (Absorption, Verteilung, Verstoffwechslung, Ausscheidung); COSMIC, Catalog of Somatic Mutations in Cancer (Katalog der somatischen Mutationen bei Krebs); GO, Gen-Ontologie-Datenbank; hg19, Humangenom-Version 19; HLA, Human-Leukozyten-Antigen; MHC, Major Histocompatibility Complex (bedeutender Histokompatibilitätskomplex); RefSeq, National Center for Biotechnology Information Reference Sequence Database (Referenzsequenzdatenbank des National Center for Biotechnology Information).

Tabelle 3: Marker-Informationen

Marker-Kategorie	Anzahl der Marker ^a
Exonische Marker ^a	530.644
Nonsense-Marker ^b	28.287
Missense-Marker ^b	396.783
Synonyme Marker ^b	33.442
Stille SNPs ^b	40.964
Mitochondriale DNA-Marker ^b	1.346
Indels ^c	37.289
Chromosom-X-Marker ^c	62.103
Chromosom-Y-Marker ^c	6.449
PAR-/homologe Marker ^c	5.485

a. RefSeq, NCBI Reference Sequence Database, ncbi.nlm.nih.gov/refseq.
b. Verglichen mit dem UCSC Genome Browser, genome.ucsc.edu.
c. NCBI Genome Reference Consortium, Version GRCh37 (hg19), ncbi.nlm.nih.gov/assembly/GCF_000001405.13.

Abkürzungen: Indel: Insertion/Deletion; NCBI, National Center for Biotechnology Information; PAR: Pseudoautosomal Region (pseudoautosomale Region); UCSC: University of California Santa Cruz.

Umfassende Coverage von Varianten mit Krankheitsassoziationen

Der Infinium Global Diversity Array with Polygenic Risk Score Content-8 v1.0 bietet eine Coverage von aus dem GWAS-Katalog⁵ des NHGRI-EBI (National Human Genome Research Institute and European Bioinformatics Institute) ausgewählten Varianten, die einen großen Bereich an Phänotypen und Krankheitsklassifikationen abbilden (**Abbildung 1**). Die Variantenauswahl umfasst eine Reihe von Pathologieklassifizierungen, die auf den Annotationen von ClinVar⁶ und des American College of Medical Genetics (ACMG)⁷ basieren.

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. Diese umfassenden Inhalte eignen sich hervorragend für die Untersuchung diverser Bevölkerungsgruppen sowie zum Testen und Validieren von Assoziationen, die zuvor in europäischen Bevölkerungsgruppen gefunden wurden.

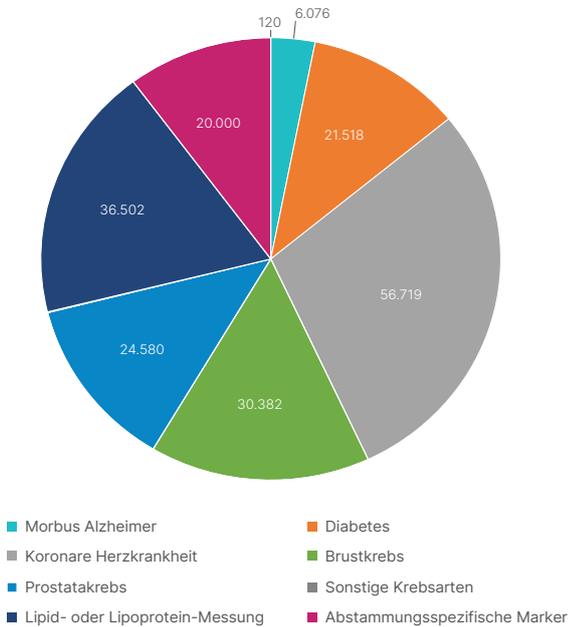


Abbildung 1: Der PRS-Booster-Inhalt deckt mehrere Phänotypen ab: Der zusätzliche PRS-Inhalt des Infinium Global Diversity Array with Polygenic Risk Score Content-8 v1.0 umfasst SNP-Marker für ein breites Spektrum von Erkrankungskategorien. Eine Teilmenge der Marker gewährleistet eine optimale Leistung für bestimmte Abstammungsgruppen. Beachten Sie, dass zahlreiche Marker in mehreren Phänotypen vorkommen. Daher entspricht die Summe dieser Werte nicht der Gesamtzahl von 160.000 Markern.

Hervorragende Coverage exonischer Inhalte sämtlicher Ethnizitäten

Der Infinium Global Diversity Array with Polygenic Risk Score Content-8 v1.0 bietet ein erweitertes Tagging in exonischen Regionen sowie eine optimierte Coverage für das Mapping von Loci aus genomweiten Assoziationsstudien (GWAS) mit bereits identifizierten Erkrankungs- oder Merkmalsassoziationen. Es wurden über 400.000 Exom-Marker von 36.000 Personen verschiedener ethnischer Gruppen erfasst, z. B. von Afroamerikanern, Hispanoamerikanern, Pazifikinsulanern, Ostasiaten, Europäern und Personen mit diversen Vorfahren. Der Array verfügt zudem über verschiedene exonische Inhalte aus der ExAC/gnomAD-Datenbank⁸, darunter bevölkerungsgruppenübergreifende und bevölkerungsgruppenspezifische Marker mit Funktionen oder hoher Evidenz für eine Assoziation (Tabelle 4).

Tabelle 4: Bevölkerungsgruppenübergreifende exonische Coverage

Bevölkerungsgruppe(n) ^{a, b}	Anzahl der Marker
NFE	346.340
EAS	146.281
AMR	272.178
AFR	257.690
SAS	224.431
NFE/EAS/AMR/AFR/SAS	69.432

a. internationalgenome.org/category/population.
 b. Basiert auf gnomAD, gnomad.broadinstitute.org.

Abkürzungen: NFE, non-Finnish European (europäisch, nicht finnisch); EAS, East Asian (ostasiatisch); AMR, admixed American (amerikanisch, gemischte Abstammung); AFR, African (afrikanisch); SAS, South Asian (südasiatisch).

Qualitätssicherungsmarker zur Probenverfolgung

Der Infinium Global Diversity Array with Polygenic Risk Score Content-8 v1.0 beinhaltet ca. 10.000 Qualitätssicherungsmarker. Diese Qualitätssicherungsmarker sind entscheidend für die Probenverfolgung, die Abstammungsbestimmung sowie die Stratifizierung und ermöglichen so Studien mit hohem Durchsatz (Abbildung 2).

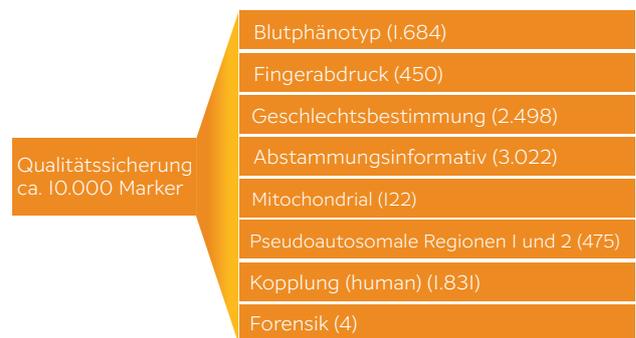


Abbildung 2: Qualitätssicherungsmarker nach Kategorie: Die Qualitätssicherungsvarianten auf dem Array bieten zahlreiche Optionen für die Probenverfolgung, darunter die Geschlechtsbestimmung, kontinentale Abstammung und Identifikation von Menschen.

Workflow mit hohem Durchsatz

Der Infinium Global Diversity Array with Polygenic Risk Score Content-8 v1.0 nutzt das bewährte Infinium-BeadChip-Format mit 8 Proben, das Laboren eine effiziente Skalierung ermöglicht. Der Infinium LCG-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. Der Infinium-Assay bietet einen dreitägigen Workflow, mit dem Forscher Daten mit minimalem manuellen Aufwand schnell erfassen können (Abbildung 3).

Bewährter Assay von hoher Qualität

Der Infinium Global Diversity Array with Polygenic Risk Score Content-8 v1.0 liefert dank der bewährten Infinium-Assay-Chemie hochwertige, reproduzierbare Daten (Tabelle 5), für die Genotypisierungs-Arrays von Illumina schon seit über 10 Jahren bekannt sind. Mit dem hohen Signal-Rausch-Verhältnis der einzelnen Genotypisierungs-Calls des Infinium-Assays besteht darüber hinaus Zugang zu einem genomweiten Kopienzahlvarianten-Calling (CNV, Copy Number Variation).

Tabelle 5: Datenleistung und Abstand

Datenleistung	Wert ^{a, b}	Produktspezifikation ^c
Call-Rate	99,78 %	> 99 % im Durchschn.
Reproduzierbarkeit	99,99 %	> 99,90 % im Durchschn.

Abstand			
	Mittel	Median	90. % ^d
Abstand (kb)	1,439	0,619	3,680

- a. Werte stammen aus der Genotypisierung von 2.228 HapMap-Referenzproben.
- b. Die erwarteten Werte für typische Projekte, bei denen Illumina-Standardprotokolle verwendet werden. Tumor-Proben und Proben, die mit nicht standardmäßigen Protokollen vorbereitet wurden, sind hiervon ausgeschlossen.
- c. Bei weiblichen Proben sind Y-Chromosom-Marker ausgeschlossen.
- d. Basierend auf Ergebnissen mit dem GenTrain-Probensatz.



Abbildung 3: Infinium LCG-Workflow: Der Infinium-Assay zeichnet sich durch einen dreitägigen Workflow mit minimalem manuellen Aufwand aus.

Flexible Inhaltsoptionen

Der Infinium Global Diversity Array with Polygenic Risk Score Content-8 v1.0 lässt sich anpassen, sodass Bead-Typen für spezifische PRS-Forschungsprojekte ausgewertet werden. Die Varianten-Coverage lässt sich erhöhen, indem zusätzliche Inhalte aus dem PGS-Katalog ausgewählt sowie exportiert und mit dem DesignStudio™ Microarray Assay Designer in den BeadChip integriert werden.

Leistungsstarke Analysepipeline für die PRS-Forschung

Die mit dem Infinium Global Diversity Array with Polygenic Risk Score Content-8 v1.0 generierten Daten eignen sich für die Analyse mit [BaseSpace™ Sequence Hub](#) auf Basis der bewährten [Illumina Connected Analytics \(ICA\)](#)-Cloudinfrastruktur. Labore, die einen kompletten Workflow zur Prognose des genotypabhängigen Risikos benötigen, erzielen beim Einsatz des Infinium Global Diversity Array with Polygenic Risk Score Content-8 v1.0 gemeinsam mit dem Predict-Softwaremodul optimale Analyseergebnisse. Diese anwenderfreundliche Analysesoftware gibt individuelle PRS-Werte im Verhältnis zu denen einer Referenzpopulation mit bekannten Phänotypen aus und ermöglicht damit die automatisierte Erstellung von PRS-Berichten mit Risikoprognose. Das Predict-Softwaremodul kann bis zu 24 PRS für bis zu 1.152 Proben in 15 Minuten berechnen. Damit wird eine schnelle und genaue PRS-Bestimmung auf der Grundlage der Abstammung möglich.

Zusammenfassung

Das Infinium Global Diversity Array with Polygenic Risk Score Content-8 v1.0 steht als Bestandteil eines umfassenden Toolkits zur Verfügung, das eine optimierte Prognose des genotypabhängigen Risikos für die PRS-Forschung ermöglicht. Das PRS-Toolkit von Illumina vereinfacht den PRS-Entwicklungsprozess, da die monatelange Datenanalyse entfällt, für die in der Regel hochspezialisierte Bioinformatiker erforderlich sind. Diese flexible Lösung eignet sich für Anwendungen mit niedrigem und hohem Durchsatz und lässt sich in Hinblick auf eine umfassende, abstammungsspezifische PRS-Bestimmung anpassen.

Weitere Informationen

Polygene Risiko-Scores: [illumina.com/areas-of-interest/complex-disease-genomics/polygenic-risk-scores](https://www.illumina.com/areas-of-interest/complex-disease-genomics/polygenic-risk-scores)

Infinium Global Diversity Array: [illumina.com/products/by-type/microarray-kits/infinium-global-diversity](https://www.illumina.com/products/by-type/microarray-kits/infinium-global-diversity)

Predict-Softwaremodul: [illumina.com/products/by-type/informatics-products/polygenic-risk-score-software](https://www.illumina.com/products/by-type/informatics-products/polygenic-risk-score-software)

Bestellinformationen

Produkt	Katalog-Nr.
Infinium Global Diversity Array with Polygenic Risk Score Content-8 v1.0 (16 samples)	20090683
Infinium Global Diversity Array with Polygenic Risk Score Content-8 v1.0 (48 samples)	20090684
Infinium Global Diversity Array with Polygenic Risk Score Content-8 v1.0 (96 samples)	20090685
Infinium Global Diversity Array with Polygenic Risk Score Content-8 v1.0 (384 samples)	20090686

Quellen

1. Khera AV, Chaffin M, Aragam KG, et al. [Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations](#). Nat Genet. 2018;50(9):1219-1224. doi:10.1038/s41588-018-0183-z
2. Lambert SA, Abraham G, Inouye M. [Towards clinical utility of polygenic risk scores](#). Hum Mol Genet. 2019;28(R2):R133-R142. doi:10.1093/hmg/ddz187
3. Lewis CM, Vassos E. [Polygenic risk scores: from research tools to clinical instruments](#). Genome Med. 2020;12(1):44. doi:10.1186/s13073-020-00742-5
4. The Polygenic Score (PGS) Catalog website. pgscatalog.org. Aufgerufen am 18. August 2022.
5. 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
6. NCBI. ClinVar Database website. ncbi.nlm.nih.gov/clinvar. Aufgerufen am 18. August 2022.
7. Green RC, Berg JS, Grody WW, et al. [ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing](#). Genet Med. 2013;15(7):565-574. doi:10.1038/gim.2013.73
8. Broad Institute. Genome Aggregation Database (gnomAD) Browser website. gnomad.broadinstitute.org. Aufgerufen am 18. August 2022.

illumina[®]

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

© 2023 Illumina, Inc. Alle Rechte vorbehalten. Alle Marken sind Eigentum von Illumina, Inc. bzw. der jeweiligen Inhaber. Spezifische Informationen zu Marken finden Sie unter www.illumina.com/company/legal.html.
M-GL-01187 DEU V1.0