

Infinium™ Global Diversity Array with Enhanced PGx-8 v1.0

Vielseitige Genotypisierungs-
lösung für Pharmakogenomik
sowie Studien in
Zusammenhang mit
Erkrankungen und
genetischer Diversität

- Umfassende Coverage mit über 6.000 annotierten Varianten aus öffentlichen PGx-Datenbanken, einschließlich wichtiger Gene wie *CYP2D6*
- Genomweites Scaffold zur Bestimmung häufiger und seltener Varianten bei einer Vielzahl von Phänotypen
- Zuverlässige Erkennung von CNV und gezielte Amplifikation für die eindeutige Bestimmung von PGx-Pseudogenen



Einleitung

Beim Infinium Global Diversity Array with Enhanced PGx-8 v1.0 BeadChip handelt es sich um den umfassendsten Genotypisierungs-Microarray für die pharmakogenomische Forschung (PGx) sowie die Entwicklung polygener Risiko-Scores, die Abstammungsbestimmung und die Erforschung genetischer Erkrankungen. Der Array baut auf einem BeadChip mit acht Proben auf, der über 1,9 Millionen Marker in einer genomweiten Basis enthält (Abbildung 1, Tabelle 1).

Weitere bemerkenswerte Eigenschaften sind die über 44.000 enthaltenen Marker für Absorption, Distribution, Metabolisierung und Elimination (ADME) von mehr als 2.000 Genen sowie die herausragende Coverage von Varianten der Prioritätsstufen A und B des Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) (Abbildung 2, Tabelle 2).^{1,2} Bedeutende PGx-Gene wie *CYP2D6*, *CYP2B6* und *TPMT*, die bislang schwer zu differenzieren waren, sind jetzt zugänglich. Dies ist deutlichen Verbesserungen am Workflow zu verdanken, die die eindeutige Bestimmung von Pseudogenen ermöglichen. Darüber hinaus ermöglicht die optionale DRAGEN™ (Dynamic Read Analysis for GENomics) Array-Sekundäranalysesoftware das Erstellen eines Berichts mit Metabolisiererstatus und Star-Allel-Calls.

Tabelle 1: Informationen zum Produkt^a

Merkmal	Beschreibung
Spezies	Mensch
Gesamtanzahl der Marker ^b	1.933.117
Kapazität für anwendungsspezifische Bead-Typen	125.000
Anzahl der Proben pro BeadChip	8
Erforderliche DNA-Zugabe	200 ng
Assay-Chemie	Infinium LCG
Unterstützte Geräte	iScan System
Maximaler Probendurchsatz beim iScan System	ca. 1.728 Proben/Woche
Scandauer je Probe	4,4 Minuten

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

b. Varianten laut Handelsverzeichnis.

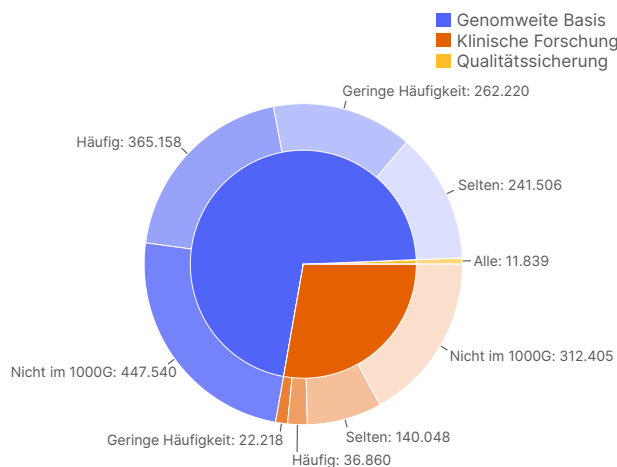


Abbildung 1: Zusammenfassung: Im Innenkreis ist der Anteil des Arrays dargestellt, der für die genomweite Coverage, klinische Forschung und Qualitätssicherung ausgewählt wurde. Der äußere Ring fasst die gewichtete Häufigkeit globaler Referenzallele für eindeutige Varianten im 1000 Genomes Project (1000G) zusammen.³ Nicht im 1000G vorkommende Varianten sind gekennzeichnet. Die Zahlen stehen für eindeutige Varianten.

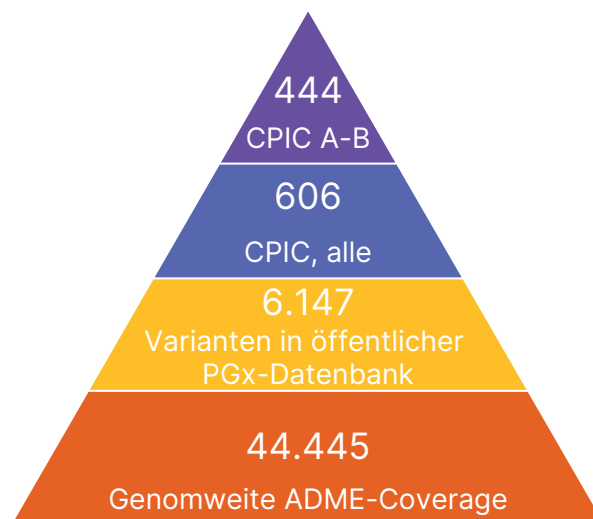


Abbildung 2: Breites Spektrum an pharmakogenomischen Markern: Die Inhalte für die klinische Forschung basieren auf einer umfangreichen Liste an pharmakogenomischen Markern, die gemäß den CPIC-Richtlinien aus der PharmGKB-Datenbank ausgewählt wurden.^{1,2} Der Inhalt umfasst Varianten aus öffentlichen PGx-Datenbanken, in PharmGKB, PharmVar⁴ und CPIC annotierte Varianten, genomweite PGx-Coverage, erweiterte ADME-Gene, Gene der CPIC-Priorisierungsstufe A, einschließlich gezielter Imputations-Tag-SNPs, und CNV-Tags der CPIC-Priorisierungsstufe A.

Tabelle 2: Infinium Global Diversity Array with Enhanced PGx-8 v1.0 – hochwertiger Inhalt

Inhalt	Anzahl der Marker ^a	Forschungsanwendung/ Hinweis	Inhalt	Anzahl der Marker	Forschungsanwendung/Hinweis
ACMG ⁵ 59 2016, Gen-Coverage	30.878	Varianten mit bekannter klinischer Signifikanz, die anhand von klinischen WGS- und WES-Proben ermittelt wurden	GO ⁹ CVS-Gene	331.520	Herz-Kreislauf-Erkrankungen
ACMG 59, alle Annotationen	22.812		Datenbank genomischer Varianten ¹⁰	1.440.531	Genomische strukturelle Variante
ACMG 59, pathogen	6.753		eQTLs ¹¹	6.394	Genomische Loci, die die mRNA-Expressionsstufen regulieren
ACMG 59, wahrscheinlich pathogen	2.946		Fingerabdruck-SNPs ¹²	481	Identifikation von Menschen
ACMG 59, gutartig	2.051		gnomAD ¹³ -Exom	502.547	WES- und WGS-Ergebnisse nicht verwandter Individuen aus unterschiedlichen Studien
ACMG 59, wahrscheinlich gutartig	3.701		HLA-Gene ¹⁴	18.893	Krankheitsbekämpfung, Transplantatabstoßung und Autoimmunkrankheiten
ACMG 59, VUS	5.330		Erweiterter MHC ^{14, c}	23.965	Krankheitsbekämpfung, Transplantatabstoßung und Autoimmunkrankheiten
AIMs ^b	3.047	Abstammungsinformativ-Marker	KIR-Gene ⁶	154	Autoimmunkrankheiten und Krankheitsbekämpfung
			Neandertal-SNPs ¹⁶	2.095	Neandertal-Abstammung und Migration der menschlichen Population
			Gen-Coverage bei Neugeborenen-/Träger-Screening	61.902	Im TruSight™ Inherited Disease Sequencing Panel ¹⁶ enthaltene, mit Erkrankungen im Kindesalter assoziierte Gene
APOE ⁶	86	Kardiovaskuläre Erkrankungen, Morbus Alzheimer und Kognition	NHGRI-EBI GWAS-Katalog ¹⁷	32.585	Marker aus veröffentlichten GWAS
ClinVar ⁷ -Varianten	110.608		PharmGKB ^{1, 4} , alle	5.116	Mit Arzneimittelwirkung assoziierte humangenetische Variante
ClinVar, pathogen	20.719		PharmGKB, Stufe 1A	297	
ClinVar, wahrscheinlich pathogen	8.241		PharmGKB, Stufe 1B	8	
ClinVar, gutartig	29.366		PharmGKB, Stufe 2A	56	
ClinVar, wahrscheinlich gutartig	19.298		PharmGKB, Stufe 2B	49	
ClinVar, VUS	24.342		PharmGKB, Stufe 3	1.911	
ClinVar, VUS	24.342		PharmGKB, Stufe 4	446	
COSMIC ⁸ -Gene	1.043.886	Somatische Mutationen bei Krebs	RefSeq ¹⁸ , 3'-UTRs	46.399	Untranslatierte 3'-Regionen ^d
CPIC ² , alle	606	Varianten mit potenziellen Richtlinien zur Optimierung der medikamentösen Therapie	RefSeq, 5'-UTRs	30.386	Untranslatierte 5'-Regionen ^d
CPIC-A	413		RefSeq, alle UTRs	74.608	Untranslatierte Regionen ^d
CPIC-A/B	3		RefSeq	1.121.140	Alle bekannten Gene
CPIC-B	28		RefSeq +/- 10 kb	1.262.045	Regulatorische Regionen ^d
CPIC-C	43		RefSeq-Promotoren	45.221	2 kb vorgeschaltet, um Promoter-Regionen einzubeziehen ^d
CPIC-C/D	2		RefSeq, Spleißregionen	12.106	Varianten an Spleißstellen ^d
CPIC-D	60				

a. Die Anzahl der Marker in den einzelnen Kategorien unterliegt Änderungen.

b. Auf Basis interner Berechnungen.

c. Erweiterter MHC ist eine Region mit 8 Mb.

d. Von allen bekannten Genen.

ACMG, American College of Medical Genetics; ADME, Absorption, Distribution, Metabolismus und Elimination; AIM, Ancestry-Informative Marker (Abstammungsinformativ-Marker); APOE, Apolipoprotein E; COSMIC, Catalog of Somatic Mutations in Cancer (Katalog somatischer Mutationen bei Krebs); CPIC, Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium; EBI, European Bioinformatics Institute; eQTL, Expression quantitativer Trait Loci; gnomAD, Genome Aggregation Database; GO CVS, Gene Ontology Annotation of the Cardiovascular System (Gene Ontology-Annotation des Herz-Kreislauf-Systems); GWAS, Genome-Wide Association Study (genomweite Assoziationsstudie); HLA, Human Leukocyte Antigen (HL-Antigene); KIR, Killer Cell Immunoglobulin-Like Receptor (KIR-Rezeptor); MHC, Major Histocompatibility Complex (Haupthistokompatibilitätskomplex); NHGRI, National Human Genome Research Institute; PharmGKB, Pharmacogenomics Knowledgebase; RefSeq, NCBI Reference Sequence Database; NCBI, National Center for Biotechnology Information; UTR, Untranslated Region (untranslatierte Region); VUS, Variant of Unknown Significance (Variante mit unbekannter Signifikanz); WES, Whole-Exome Sequencing (Exomsequenzierung); WGS, Whole-Genome Sequencing (Genomsequenzierung)

Der Global Diversity Array with Enhanced PGx-8 BeadChip bildet eine globale SNP-Basis (Single Nucleotide Polymorphism, Einzelnukleotid-Polymorphismus) mit hoher Dichte, die für eine populationsübergreifende Imputations-Coverage des Genoms optimiert ist (Abbildung 1, Tabelle 3). Die Kombination aus einer SNP-Basis mit hoher Dichte und der Coverage für Varianten in der klinischen Forschung macht den Infinium Global Diversity Array-8 v1.0 BeadChip zum kosteneffektivsten Array im Portfolio von Illumina. Der Array wurde für das [Forschungsprogramm All of Us](#) ausgewählt, bei dem über eine Million Menschen sequenziert und genotypisiert werden sollen. Der Array ist ideal für Programme im Bereich Präzisionsmedizin, die damit die Rendite für Investitionen in die Genotypisierung voll ausschöpfen können.

Jedes Global Diversity Array with Enhanced PGx-8 v1.0 Kit enthält BeadChips und Reagenzien für die Amplifizierung, Fragmentierung, Hybridisierung, Kennzeichnung und Ermittlung genetischer Varianten mithilfe des optimierten Infinium-Hochdurchsatz-Workflows.

Tabelle 3: Markerinformationen

Markerkategorien	Anzahl der Marker		
Exonische Marker ^a	531.191		
Intronische Marker ^a	664.016		
Promotoren ^a	53.311		
Nonsense-Marker ^b	28.224		
Missense-Marker ^b	398.598		
Synonyme Marker ^b	34.000		
Mitochondriale Marker ^b	1.318		
Indels ^c	39.257		
Geschlechts-chromosomen ^c	X	Y	PAR/homolog
	63.810	6.215	5.477

- a. RefSeq, NCBI Reference Sequence Database.¹⁹
b. Verglichen mit dem UCSC Genome Browser.⁶
c. NCBI Genome Reference Consortium, Version GRCh37.¹⁹

Indel, Insertion/Deletion; PAR, Pseudoautosomale Region; UCSC, University of California Santa Cruz; NCBI, National Center for Biotechnology Information

Hervorragende exonische Inhalte

Der Infinium Global Diversity Array with Enhanced PGx-8 v1.0 BeadChip 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 Exon-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-Datenbank²⁰, darunter populationsübergreifende und populationspezifische Marker mit Funktionen oder hoher Evidenz für eine Assoziation (Tabelle 4).

Tabelle 4: Populationsübergreifende exonische Coverage

Population(en) ^{a, b}	Anzahl der Marker
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. Basiert auf gnomAD, gnomad.broadinstitute.org/.

NEF, non-Finish European (europäisch, ausgenommen finnisch); EAS, East Asian (ostasiatisch); AMR, ad mixed American (gemischt amerikanisch); AFR, afrikanisch; SAS, südasiatisch

Breite Coverage von Varianten mit bekannten Krankheitsassoziationen

Der Infinium Global Diversity Array with Enhanced PGx-8 v1.0 BeadChip bietet eine Coverage von aus dem NHGRI-GWAS-Katalog¹⁷ (genomweite Assoziationsstudien des National Human Genome Research Institute) ausgewählten Varianten, die einen großen Bereich an Phänotypen und Krankheitsklassifikationen abbilden. Diese Inhalte eignen sich hervorragend für die Untersuchung diverser Populationen sowie zum Testen und Validieren von Assoziationen, die zuvor in europäischen Populationen gefunden wurden.

Dank des Inhalts für die klinische Forschung ermöglicht der BeadChip, Erkrankungsassoziationen zu validieren, Risikoprofile zu erstellen sowie Studien im Bereich präventives Screening und PGx-Studien durchzuführen. Die Variantenauswahl umfasst eine Reihe von Pathologieklassifizierungen, die auf den Annotationen des ClinVar und des American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) basieren.⁵ Der BeadChip bietet eine umfassende Coverage von Phänotyp- und Krankheitsklassifikationen auf Grundlage von ClinVar und des NHGRI-GWAS-Katalogs (Abbildung 3). Die Marker decken sowohl ACMG- als auch ClinVar-Datenbankvarianten mit zahlreichen Phänotypen ab, darunter pathogene, wahrscheinlich pathogene und Varianten mit unbekannter Signifikanz (VUS) sowie gutartige Varianten (Abbildung 4).

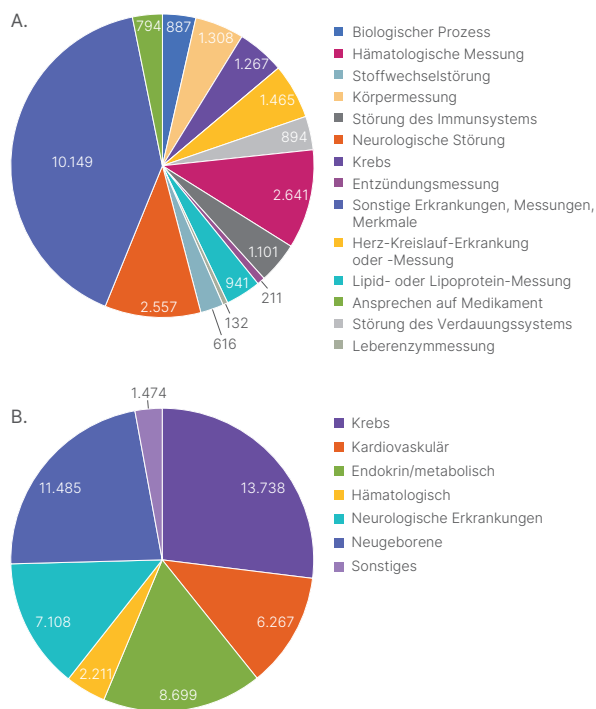


Abbildung 3: Inhalte von diversen Populationsgruppen zur Erforschung von Erkrankungen: Der Global Diversity Array with Enhanced PGx-8 bietet eine umfassende Coverage von Phänotypen und Krankheitsklassifikationen auf Grundlage von (A) ClinVar- und (B) NHGRI-GWAS-Kategorien.

Aktualisierter, relevanter Inhalt für die klinische Forschung

Klinische Datenbanken wie ClinVar werden kontinuierlich durch Hinzufügen neuer Varianten und durch Änderung der Einstufung von Varianten zu „pathogen“ oder „wahrscheinlich pathogen“ weiterentwickelt. Der Infinium Global Diversity Array with Enhanced PGx-8 v1.0 BeadChip bietet eine aktualisierte Coverage für zahlreiche der wichtigen Varianten, die in diesen annotierten Datenbanken enthalten sind. Die im Array enthaltenen Varianten bestehen aus Markern mit bekannter Krankheitsassoziation, die aus ClinVar, PharmGKB und der NHGRI-EBI-Datenbank (National Human Genome Research Institute) ausgewählt wurden.¹⁷ Der BeadChip bietet zudem imputationsbasierte Tag-SNPs für HLA-Allele, die erweiterte MHC-Region, das KIR-Gen und exonische Inhalte aus der gnomAD¹³-Datenbank (Tabelle 2, Abbildung 5).

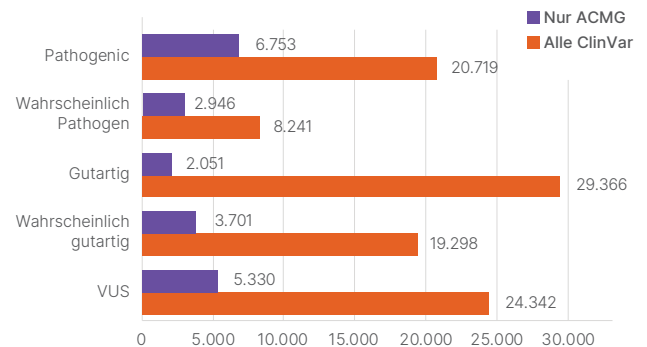


Abbildung 4: Verteilung von Pathologieklassifizierungen der Varianten gemäß ClinVar- und ACMG-Annotationen: Varianten decken eine umfassende pathogene und nicht pathogene Evidenz ab.

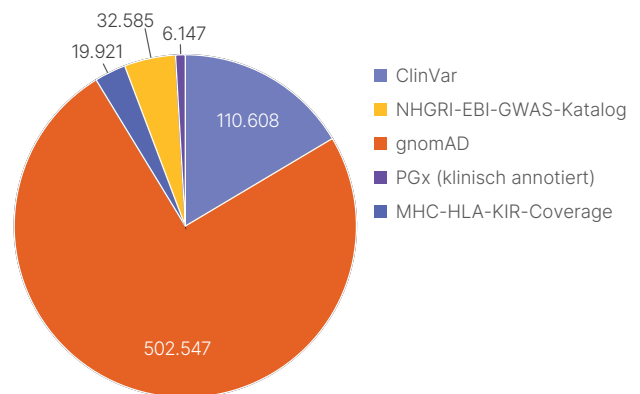


Abbildung 5: Inhalte für die klinische Forschung: Der Infinium Global Diversity Array with Enhanced PGx-8 v1.0 BeadChip umfasst von Experten ausgewählte Inhalte für die klinische Forschung aus wichtigen Datenbanken für ein breites Anwendungsspektrum.

Qualitätssicherungsmarker zur Probenidentifizierung

Der Infinium Global Diversity Array with Enhanced PGx-8 v1.0 BeadChip enthält Qualitätssicherungsmarker für Studien in großem Umfang, die die Probenidentifikation und -verfolgung sowie die Abstammungsbestimmung, Stratifikation u. v. m. ermöglichen (Abbildung 6).

Multiethnische globale GWAS-Basis	ca. 1,3 Mio. Marker	Blutphänotyp (1.680)
Exonisch	ca. 460.000 Marker	Fingerabdruck (450)
Klinische Forschung + PGx	ca. 135.000 Marker	Geschlechtsbestimmung (2.493)
Qualitätssicherung	ca. 11.800 Marker	Abstammungsinformationen (3.019)
Anwendungsspezifisch	ca. 125.000 Marker	Mitochondrial (1.318)
		Pseudoautosomale Regionen 1 und 2 (475)
		Kopplung (human) (1.785)
		Forensik (4)

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

Flexible Inhaltsoptionen

Der Infinium Global Diversity Array with Enhanced PGx-8 v1.0 BeadChip kann individuell angepasst werden und bis zu 125.000 anwendungsspezifische Bead-Typen einbinden. Mit dem [DesignStudio™ Microarray Assay Designer](#) lassen sich Targets wie SNPs, Kopienzahlvarianten (CNVs, Copy Number Variants) und Indels designen.

Workflow mit hohem Durchsatz

Der Infinium Global Diversity Array with Enhanced PGx-8 v1.0 BeadChip nutzt das bewährte Infinium-BeadChip-Format mit acht Proben, das Laboren eine effiziente Skalierung ermöglicht. 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. Der Infinium-Assay bietet einen dreitägigen Workflow, mit dem Anwender Daten schnell erfassen und weitergeben können ([Abbildung 7](#)).

Bewährter Assay von hoher Qualität

Der Infinium Global Diversity Array with Enhanced PGx-8 v1.0 BeadChip 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 Genotypaufrufe des Infinium-Assays besteht darüber hinaus Zugang zu einem genomweiten CNV-Calling.

Tabelle 5: Datenperformance und Abstand

Daten-performance	Wert ^a	Produktspezifikation ^b	
Call-Rate	99,7 %	> 99,0 % im Durchschn.	
Reproduzierbarkeit	99,99 %	> 99,90 %	
Abstand			
Abstand (kb)	Mittel	Median	90. Perzentil ^c
	1,53	0,61	3,91

a. Die Werte stammen aus der Genotypisierung von 2.228 HapMap-Referenzproben.

b. Bei weiblichen Proben sind Y-Chromosom-Marker ausgeschlossen.

c. Basierend auf Ergebnissen mit dem GenTrain-Probensatz.

Genaue und effiziente Sekundäranalyse

Zur Analyse des Infinium Global Diversity Array with Enhanced PGx-8 v1.0 BeadChip wird die DRAGEN Array-Sekundäranalysesoftware empfohlen. Bei DRAGEN Array handelt es sich um eine leistungsstarke Bioinformatik-Software, die anhand aktueller Datenanalysetools maximale genomische Erkenntnisse liefert. Die Software umfasst SNP-Analyse, PGx-Star-Allel- und Varianten-Coverage über mehr als 1.700 Targets für über 50 Gene, hybride und allelspezifische Kopienzahlerkennung, PGx-CNV-Coverage auf sechs Target-Genen über neun Target-Regionen und vieles mehr.

Mit der DRAGEN Array-Sekundäranalyse lassen sich genaue Ergebnisse in mehreren Ausgabeformaten für die einfache nachgeschaltete Analyse generieren. Hierbei können VCF-Dateien in nur 35 Sekunden pro Probe aus Infinium-Array-basierten Assays und vollständige PGx-Analyseergebnisse in etwa einer Minute pro Probe generiert werden.²¹

DRAGEN Array lässt sich auf zwei Arten bereitstellen. Die lokale Analysesoftware bietet eine Befehlszeilenschnittstelle, die eine granulare Steuerung ermöglicht. Bei der lokal installierten Lösung ist weder ein spezieller DRAGEN-Server noch FPGA-Hardware erforderlich. Im anwenderfreundlichen BaseSpace™ Sequence Hub ist zudem ein Cloudpaket mit intuitiver grafischer Benutzeroberfläche verfügbar. Die Cloudsoftware bietet einfachen Zugriff und zusätzliche Funktionen, beispielsweise für polygene Risiko-Scores bei Arrays.



Abbildung 7: Der Workflow des Infinium-8-Proben-Formats: Das Infinium-Format ermöglicht einen dreitägigen Workflow mit minimalem manuellem Aufwand.

Zusammenfassung

Der Infinium Global Diversity Array with Enhanced PGx-8 v1.0 BeadChip (Abbildung 8) mit hoher Dichte bietet eine kostengünstige Lösung für genetische Studien im Populationsmaßstab, Varianten-Screening und Forschung im Bereich Präzisionsmedizin. Das iScan System, der Infinium-Assay und die DRAGEN Array-Sekundäranalysesoftware bilden gemeinsam eine vielseitige und umfassende Genotypisierungslösung.

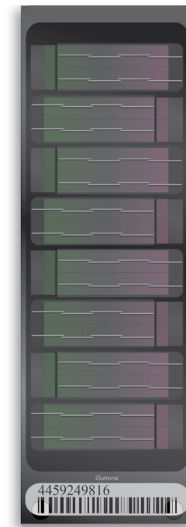


Abbildung 8: Infinium Global Diversity Array with Enhanced PGx-8 v1.0 BeadChip: auf Grundlage der bewährten Infinium-Plattform mit acht Proben.

Weitere Informationen

[Der Infinium Global Diversity Array with Enhanced PGx-8 v1.0 BeadChip](#)

[Pharmakogenomik](#)

[Sekundäranalyse mit DRAGEN Array](#)

Bestellinformationen

Produkt	Katalog-Nr.
Infinium Global Diversity Array with Enhanced PGx-8 v1.0 kit (48 samples)	20044822
Infinium Global Diversity Array with Enhanced PGx-8 v1.0 kit (384 samples)	20044823
Infinium Global Diversity Array with Enhanced PGx-8+ v1.0 kit (48 samples, with add-on content)	20048347
Infinium Global Diversity Array with Enhanced PGx-8+ v1.0 kit (384 samples, with add-on content)	20048348
Produkt	Katalog-Nr.
DRAGEN Array local - star allele annotation (1 sample)	20109885
DRAGEN Array cloud - star allele annotation (1 sample) ^a	20109886

a. Für die Cloudanalyse sowie iCredits für die Datenspeicherung und -analyse ist ein Jahresabonnement von Illumina Connected Analytics erforderlich.

Quellen

- 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
- Relling MV, Klein TE. CPIC: [Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium of the Pharmacogenomics Research Network](#). *Clin Pharmacol Ther.* 2011;89(3):464-467. doi:10.1038/clpt.2010.279
- Fairley S, Lowy-Gallego E, Perry E, Flicek P. [The International Genome Sample Resource \(IGSR\) collection of open human genomic variation resources](#). *Nucleic Acids Res.* 2020;48(D1):D941-D947. doi:10.1093/nar/gkz836
- 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
- Green RC, Berg JS, Grody WW, et al. [ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing](#) [Überarbeitung veröffentlicht in *Genet Med.* 2017;19(5):606]. *Genet Med.* 2013;15(7):565-574. doi:10.1038/gim.2013.73
- Navarro Gonzalez J, Zweig AS, Speir ML, et al. [The UCSC Genome Browser database: 2021 update](#). *Nucleic Acids Res.* 2021;49(D1):D1046-D1057. doi:10.1093/nar/gkaa1070
- NCBI. ClinVar Database-Website. ncbi.nlm.nih.gov/clinvar. Aufgerufen am 7. November 2023.
- 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, Aleksander SA, Balhoff J, et al. [The Gene Ontology knowledgebase in 2023](#). *Genetics.* 2023;224(1):iyad031. doi:10.1093/genetics/iyad031
- 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
- Rajeevan H, Osier MV, Cheung KH, et al. [ALFRED: the ALlele FREquency Database. Update](#). *Nucleic Acids Res.* 2003;31(1):270-271. doi:10.1093/nar/gkg043
- Karczewski KJ, Francioli LC, Tiao G, et al. [The mutational constraint spectrum quantified from variation in 141,456 humans](#) [Überarbeitung veröffentlicht in *Nature.* 2021 Feb;590(7846):E53] [Überarbeitung veröffentlicht in *Nature.* 2021 Sep;597(7874):E3-E4]. *Nature.* 2020;581(7809):434-443. doi:10.1038/s41586-020-2308-7

14. 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
15. Prüfer K, Racimo F, Patterson N, et al. [The complete genome sequence of a Neanderthal from the Altai Mountains](#). *Nature.* 2014;505(7481):43-49. doi:10.1038/nature12886
16. Illumina. TruSight Inherited Disease Sequencing Panel – Datenblatt. http://illumina.com/content/dam/illumina-marketing/documents/products/datasheets/datasheet_trusight_inherited_disease.pdf. Aufgerufen im Juli 2016.
17. NHGRI. National Human Genome Research Institute-Website. <http://genome.gov>. Aufgerufen am 23. Januar 2021.
18. NCBI. Reference Sequence Database-Website. <http://ncbi.nlm.nih.gov/refseq>. Aufgerufen am 9. November 2023.
19. Genome Reference Consortium. Human Genome Overview Version GRCh37-Website. <http://ncbi.nlm.nih.gov/grc/human>. Aufgerufen am 9. November 2023.
20. 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
21. Archivierte Illumina-Daten, 7. November 2023.



+1 800 8094566 (USA, gebührenfrei) | +1 858 2024566 (Tel. außerhalb der USA)
techsupport@illumina.com | www.illumina.com

© 2024 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.
Pub.-Nr. M-GL-00031 DEU v3.0