

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

Vielseitige Genotypisierungslösung 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 Bestimmung von CNV und gezielte Amplifikation für die Disambiguation von PGx-Pseudogenen

illumina®

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 2.000 Genen sowie die herausragende Coverage von Varianten der Prioritätsstufen A und B des Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) (Abbildung 2, Tabelle 1).^{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 Disambiguation von Pseudogenen ermöglichen. Außerdem erlaubt zusätzliche Auswertungssoftware das Erstellen eines Berichts mit Metabolisiererstatus und Star-Allel-Calls.

Tabelle 1: Informationen zum Produkt^a

Merkmal	Beschreibung
Spezies	Mensch
Gesamtanzahl Marker ^b	1.933.117
Kapazität für anwendungsspezifische Bead-Typen	175.000
Anzahl Proben pro BeadChip	8
Erforderliche DNA-Zugabe	200 ng
Assay-Chemie	Infinium LCG
Unterstützte Geräte	iScan-System
Maximaler Probendurchsatz des iScan-Systems	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

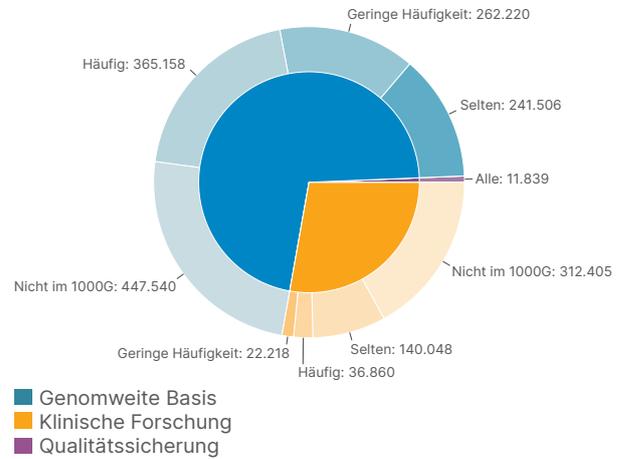


Abbildung 1: Zusammenfassung: Im Innenkreis ist der Anteil des Arrays dargestellt, der für die genomweite Coverage, klinische Forschung und Qualitätssicherung ausgewählt wurde. Der äußere Ring fasst die gewichtete Häufigkeit globaler Referenzallele für eindeutige Varianten im 1000 Genomes Project (1000G)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

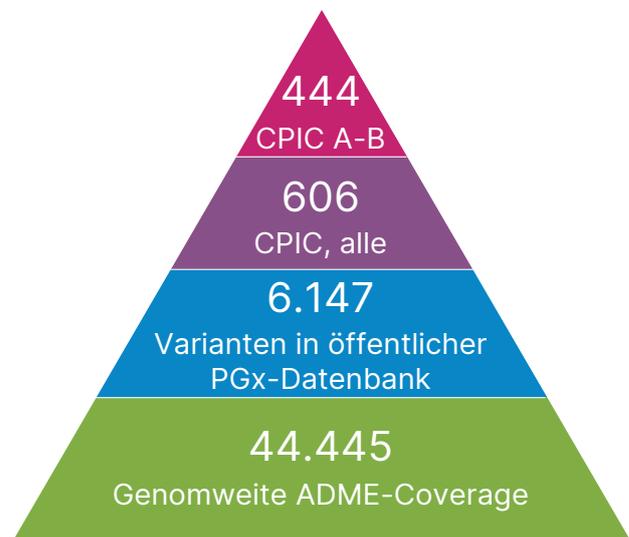


Abbildung 2: Breites Spektrum an pharmakogenomischen Markern: Die Inhalte für die klinische Forschung basieren auf einer umfangreichen Liste an pharmakogenomischen Markern, die gemäß den CPIC-Richtlinien aus der PharmGKB-Datenbank ausgewählt wurden.^{1,2} Der Inhalt umfasst Varianten aus öffentlichen 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 Bedeutung, die anhand von klinischen WGS- und WES-Proben ermittelt wurden	GO ¹¹ CVS-Gene	331.520	Herz-Kreislauf-Erkrankungen
ACMG 59, alle Annotationen	22.812		Datenbank genomischer Varianten ¹²	1.440.531	Genomische strukturelle Variationen
ACMG 59, pathogen	6.753		eQTLs ¹³	6.394	Genomische Loci, die die mRNA-Expressions-Level regulieren
ACMG 59, wahrscheinlich pathogen	2.946		Fingerabdruck-SNPs ¹⁴	481	Identifikation von Menschen
ACMG 59, gutartig	2.051		gnomAD ¹⁵ -Exom	502.547	WES- und WGS-Ergebnisse nicht verwandter Individuen aus unterschiedlichen Studien
ACMG 59, wahrscheinlich gutartig	3.701		HLA-Gene ¹⁶	18.893	Krankheitsbekämpfung, Transplantatabstoßung und Autoimmunkrankheiten
ACMG 59, VUS	5.330		Erweiterter MHC ^{16,c}	23.965	Krankheitsbekämpfung, Transplantatabstoßung und Autoimmunkrankheiten
ADME ⁵ -Kern- und erweiterte Gene + CPIC-Gene	49.705	Aufnahme, Verteilung, Verstoffwechslung und Ausscheidung von Medikamenten	KIR-Gene ⁷	154	Autoimmunkrankheiten und Krankheitsbekämpfung
ADME-Kern- und erweiterte Gene + CPIC-Gene +/- 10 kb	57.588	Enthält regulatorische Regionen	Neanderthal-SNPs ¹⁷	2.095	Neanderthal-Abstammung und Migration der menschlichen Bevölkerung
AIMs ^b	3.047	Abstammungsinformativ-Marker	Gen-Coverage bei Neugeborenen-/Träger-Screening	61.902	Im TruSight™ Inherited Disease Sequencing Panel enthaltene, mit Erkrankungen im Kindesalter assoziierte Gene ¹⁸
APOE ⁷	86	Kardiovaskuläre Erkrankungen, Morbus Alzheimer und Kognition	NHGRI-EBI GWAS-Katalog ¹⁹	32.585	Marker aus veröffentlichten GWAS
Blutphänotyp-Gene ⁸	3.036	Blutphänotypen	PharmGKB ^{4,20} alle	5.116	Mit Arzneimittelwirkung assoziierte humangenetische Variante
ClinVar ⁹ -Varianten	110.608	Beziehungen zwischen Variation, Phänotypen und menschlicher Gesundheit	PharmGKB, Stufe 1A	297	
ClinVar, pathogen	20.719		PharmGKB, Stufe 1B	8	
ClinVar, wahrscheinlich pathogen	8.241		PharmGKB, Stufe 2A	56	
ClinVar, gutartig	29.366		PharmGKB, Stufe 2B	49	
ClinVar, wahrscheinlich gutartig	19.298		PharmGKB, Stufe 3	1.911	
ClinVar, VUS	24.342		PharmGKB, Stufe 4	446	
COSMIC ¹⁰ -Gene	1.043.886		Somatische Mutationen bei Krebs	RefSeq ²¹ -3'-UTRs	46.399
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 Upstream, 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 ca. 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 (Gesamtexom-Sequenzierung); WGS: Whole-Genome Sequencing (Gesamtgenom-Sequenzierung)

Der Global Diversity Array with Enhanced PGx-8 BeadChip bildet eine globale SNP (Single Nucleotide Polymorphism, Einzelnukleotid-Polymorphismus)-Basis mit hoher Dichte, die für eine bevölkerungsübergreifende Imputations-Coverage des Genoms optimiert ist (Abbildung 1, Tabelle 3). Die Kombination aus einer SNP-Basis mit hoher Dichte und der Coverage für die klinische Forschung relevanter Varianten 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.

Tabelle 3: Marker-Informationen

Marker-Kategorien	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-Referenzsequenzdatenbank.²¹
 b. Verglichen mit dem UCSC Genome Browser.⁷
 c. NCBI Genome Reference Consortium, Version GRCh37.²²

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

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.

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 Merkmalsassozia-

tionen. 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-Datenbank²³, darunter bevölkerungsübergreifende und bevölkerungsspezifische Marker mit Funktionen oder hoher Evidenz für eine Assoziation (Tabelle 4).

Tabelle 4: Bevölkerungsübergreifende exonische Coverage

Bevölkerungsgruppe(n) ^{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: europäisch (ausgenommen finnisch); EAS: ostasiatisch; AMR: 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-Katalog¹⁹ (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 Bevölkerungsgruppen sowie zum Testen und Validieren von Assoziationen, die zuvor in europäischen Bevölkerungsgruppen gefunden wurden.

Dank des Inhalts für die klinische Forschung ermöglicht der BeadChip, Erkrankungsassoziationen zu validieren, Risikoprofile zu erstellen sowie Studien in den Bereichen präventives Screening und PGx-Studien durchzuführen. Die Variantenauswahl umfasst eine Reihe von Pathologieklassifizierungen, die auf den Annotationen von ClinVar und des American College of Medical Genetics (ACMG) basieren.⁵ Der BeadChip bietet eine umfassende Coverage von Phänotypen und Krankheitsklassifikationen auf Grundlage von ClinVar und

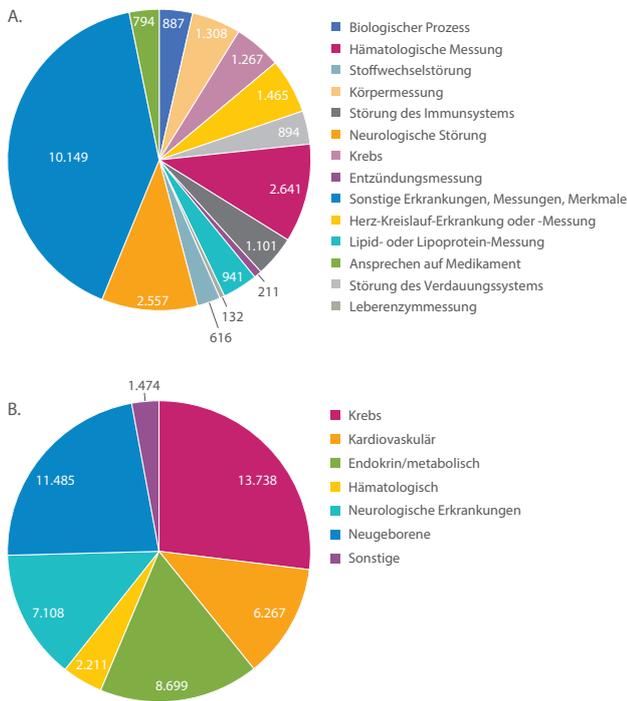


Abbildung 3: Inhalte von diversen Bevölkerungsgruppen zur Erforschung von Erkrankungen: Der Global Diversity Array with Enhanced PGx-8 bietet eine umfassende Coverage von Phänotypen und Krankheitsklassifikationen auf Grundlage von (A) ClinVar- und (B) NHGRI-GWAS-Kategorien.

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).

Aktualisierter, relevanter Inhalt für die klinische Forschung

Klinische Datenbanken wie ClinVar werden kontinuierlich durch Hinzufügen neuer Varianten und durch Ändern der Bezeichnung von Varianten als „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 Erkrankungsassoziation basierend auf ClinVar, der PharmGKB und der Datenbank des National Human Genome Research Institute (NHGRI)-EBI.¹⁹ Der BeadChip bietet außerdem

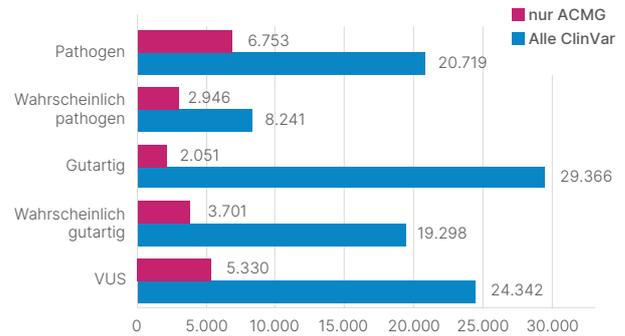


Abbildung 4: Verteilung von Pathologieklassifizierungen der Varianten gemäß ClinVar- und ACMG-Annotationen: Varianten decken eine umfassende pathogene und nicht pathogene Evidenz ab.

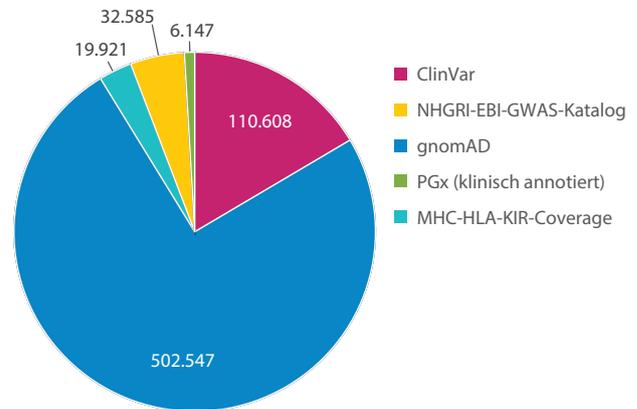


Abbildung 5: Inhalte für die klinische Forschung: Der Infinium Global Diversity Array with Enhanced PGx-8 v1.0 BeadChip umfasst von Experten ausgewählte Inhalte für die klinische Forschung aus wichtigen Datenbanken für ein breites Anwendungsspektrum.

imputationsbasierte tagSNPs für HLA-Allele, die erweiterte MHC-Region, das KIR-Gen und exonische Inhalte der gnomAD¹⁵-Datenbank (Tabelle 2, Abbildung 5).

Qualitätssicherungsmarker zur Probenidentifizierung

Der Infinium Global Diversity Array with Enhanced PGx-8 v1.0 BeadChip enthält Qualitätssicherungsmarker (QC, Quality Control) 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	
Exonisch	ca. 460.000 Marker	
Klinische Forschung + PGx	ca. 135.000 Marker	
Qualitätssicherung	ca. 11.800 Marker	
Anwendungsspezifisch	ca. 175.000 Marker	

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 175.000 anwendungsspezifische Bead-Typen einbinden. Mit dem [DesignStudio™ Microarray Assay Designer](#) lassen sich Targets wie SNPs, Kopienzahlvarianten (Copy Number Variants, CNVs) 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 8 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 Genotypisierungs-Calls des Infinium-Assays besteht darüber hinaus Zugang zu einem genomweiten Kopienzahlvarianten-Calling (CNV).

Tabelle 5: Datenleistung und Abstand

Datenleistung	Wert ^a	Produktspezifikation ^b	
Call-Rate	99,7 %	> 99,0 % im Durchschn.	
Reproduzierbarkeit	99,99 %	> 99,90 %	
Abstand			
Abstand (kb)	Mittel	Median	90. % ^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.

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 Bevölkerungsmaßstab, Varianten-Screening und Forschung im Bereich Precision Medicine. Das iScan-System, der Infinium-Assay und die integrierte Analysesoftware bilden gemeinsam eine vielseitige und umfassende Genotypisierungslösung.

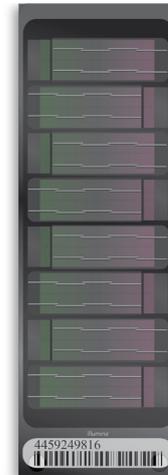


Abbildung 8: Infinium Global Diversity Array with Enhanced PGx-8 v1.0 BeadChip: auf Grundlage der bewährten Infinium-Plattform mit 8 Proben.

Weitere Informationen

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

Bestellinformationen

Infinium Global Diversity Array with Enhanced PGx-8 v1.0 BeadChip, [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)

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

Infinium Global Diversity Array with Enhanced PGx-8 v1.0		
Katalog-Nr.	Produkt	Zusätzliche Inhalte
20048873	Infinium Global Diversity Array with Enhanced PGx + interpretation-8 v1.0 Kit (48 Proben)	Nein
20048874	Infinium Global Diversity Array with Enhanced PGx + interpretation-8 v1.0 Kit (384 Proben)	Nein
20048875	Infinium Global Diversity Array with Enhanced PGx + interpretation-8 v1.0+ Kit (48 Proben)	Ja
20048876	Infinium Global Diversity Array with Enhanced PGx + interpretation 8 v1.0+ Kit (384 Proben)	Ja

Quellen

1. PharmGKB, The Pharmacogenomics Knowledgebase-Website. <http://pharmgkb.org>. Aufgerufen am 23. Januar 2021.
2. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC)-Website. <http://cpicpgx.org>. Aufgerufen am 23. Januar 2021.
3. European Bioinformatics Institute. The 1000 Genomes Project-Website. <http://1000genomes.org>. Aufgerufen am 23. Januar 2021.
4. Pharmacogene Variation Consortium. PharmVar Consortium-Website. <http://pharmvar.org>. Aufgerufen am 23. Januar 2021.
5. Green RC, Berg JS, Grody WW, et al. **ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing** [berichtigte Version veröffentlicht in *Genet Med.* 2017;19(5):606]. *Genet Med.* 2013;15(7):565-574. doi:10.1038/gim.2013.73
6. PharmaADME. PharmaADME Gene List-Website. http://pharmaadme.org/joomla/index.php?option=com_content&task=view&id=12&Itemid=27. Aufgerufen am 23. Januar 2021.
7. University of California, Santa Cruz, Genomics Institute. Genome Browser-Website. <http://genome.ucsc.edu>. Aufgerufen am 23. Januar 2021.
8. NCBI. Reference Sequence Blood Group Antigen Gene Mutation Database-Website. www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/gv/rbc/xslcgi.fcgi?cmd=bgmut/systems. Aufgerufen am 23. Januar 2021.
9. NCBI. ClinVar Database-Website. ncbi.nlm.nih.gov/clinvar. Aufgerufen am 23. Januar 2020.
10. 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.
11. Gene Ontology Consortium. Gene Ontology (GO) Knowledgebase-Website. geneontology.org. Aufgerufen am 23. Januar 2021.
12. 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.
13. NCBI. eQTL Database-Website. <https://preview.ncbi.nlm.nih.gov/gap/eqtl/studies/> Aufgerufen am 23. Januar 2021.
14. Yale Center for Medical Informatics. The Allele Frequency Database-Website. alfred.med.yale.edu/alfred/snpSets.asp. Aufgerufen am 23. Januar 2021.
15. gnomAD, Genome Aggregation Database-Website. <http://gnomad.broadinstitute.org>. Aufgerufen am 23. Januar 2021.
16. 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
17. Ensembl. Neanderthal Genome Browser-Website. <http://neandertal.ensemblgenomes.org/index.html>. Aufgerufen am 23. Januar 2021.
18. Illumina. TruSight Inherited Disease Sequencing Panel Data Sheet. http://illumina.com/content/dam/illumina-marketing/documents/products/datasheets/datasheet_trusight_inherited_disease.pdf. Aufgerufen im Juli 2016.
19. NHGRI. National Human Genome Research Institute-Website. <http://genome.gov>. Aufgerufen am 23. Januar 2021.
20. PharmGKB. Clinical Annotation Levels of Evidence-Website. <http://pharmgkb.org/page/clinAnnLevels>. Aufgerufen am 23. Januar 2021.
21. NCBI. Reference Sequence Database-Website. <http://ncbi.nlm.nih.gov/refseq>. Aufgerufen am 23. Januar 2020.
22. Genome Reference Consortium. Human Genome Overview Version GRCh37-Website. <http://ncbi.nlm.nih.gov/grc/human>. Aufgerufen am 23. Januar 2021.
23. Broad Institute. Exome Aggregation Consortium (ExAC) Browser-Website. <http://exac.broadinstitute.org>. Aufgerufen am 23. Januar 2021.

illumina[®]

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

© 2021 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.
Pub.-Nr. M-GL-00031 v1.0-DEU.