



ASA全基因组
分型芯片





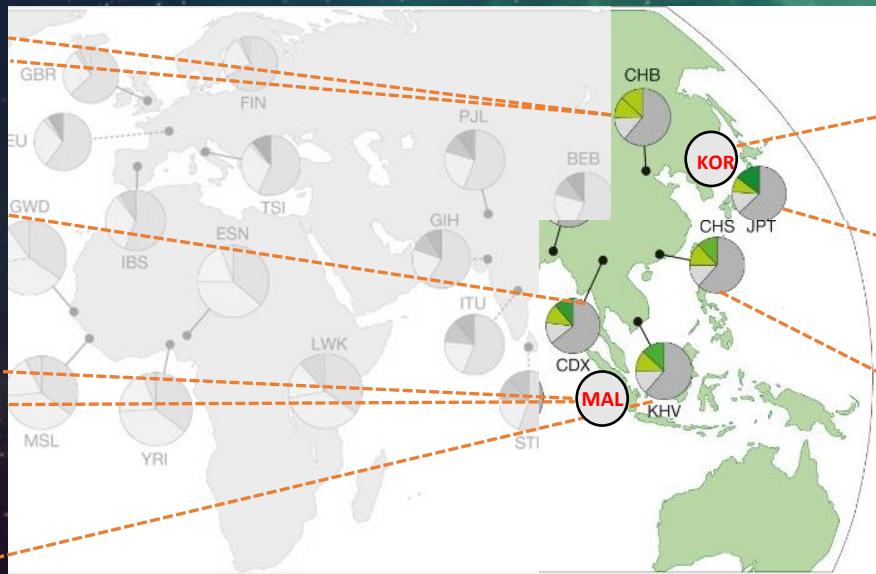
ASA 芯片：优化设计依据新测定的超过9000人东亚人群全基因组数据

中国汉族, N=163
ASA 中国蒙古族 N= 400

中国傣族, N= 102

马来西亚, ASA → N = 100
新加坡, ASA → N = ~1,500

越南京族, N = 124



韩国, ASA → N = 3,000

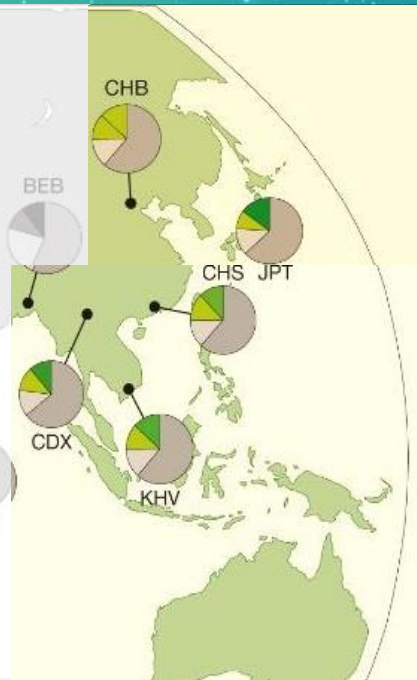
日本, N=131
ASA → N = 2,900

中国南方汉族
ASA → N = 1,163

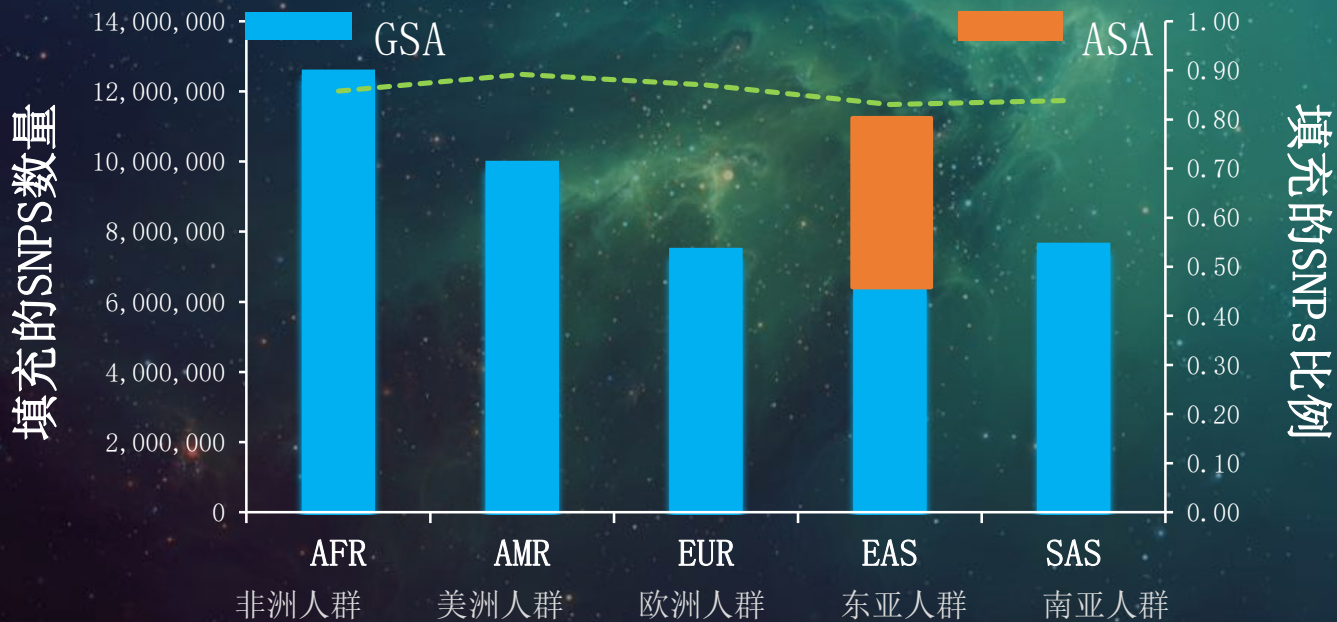
ASA 协作组基于亚洲多地区人群的全基因组数据提升芯片对东亚人群的解析能力

ASA 针对东亚人群基因多态的分析能力提升

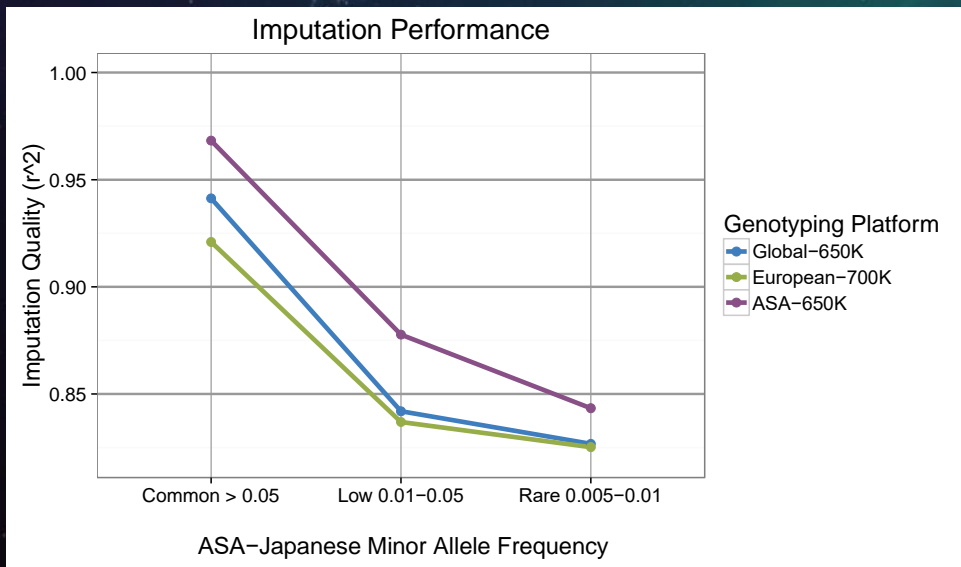
- ✓ 比依据千人基因组数据设计的芯片增加了**2倍**的东亚人群特异性位点
- ✓ 东亚人群内部特异性位点增加了**4倍**
- ✓ 基因组填充（Imputation）准确性比同规格芯片提升**5%**
- ✓ 依据东亚人临床研究结果优化相关位点选择



GAS & ASA 芯片基因组填充 (Imputation) 能力对比

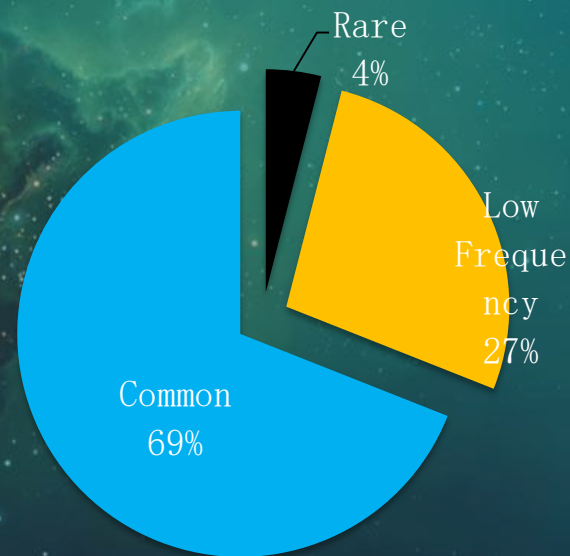
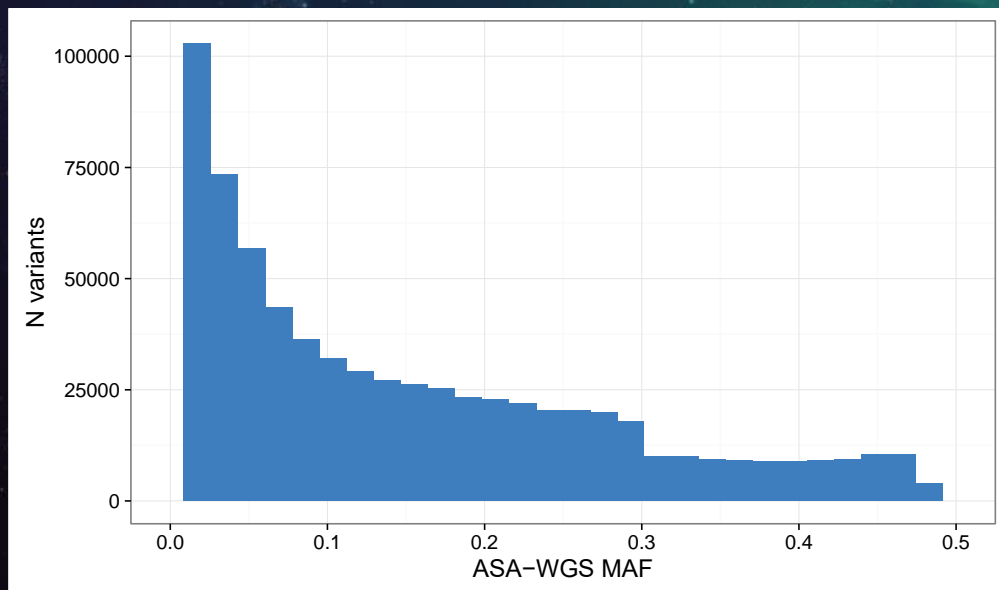


GAS & ASA 芯片基因组填充 (Imputation) 准确度对比



ASA-Population	Imputation Accuracy (Mean R ²)	% Polymorphic Sites (MAF > 0.005)	Average MAF
Korea	0.80	98%	0.15
Malay	0.91	93%	0.15
Mongo	0.86	94%	0.15
Japan	0.90	97%	0.14
Chinese	0.87	99%	0.15

ASA 芯片 覆盖更多的东亚人群低频多态位点





ASA 芯片对比GSA芯片的内容改进概览

GSA

- ▶ 用户定制内容 或
- ▶ 专家合作组预定制内容



ASA

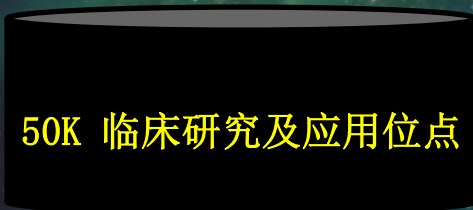
- 用户定制内容 或
- ASA协作组预定制内容

- ▶ 样本追踪及分层



- 样本追踪
- 针对亚洲人群优化

- ▶ 最新临床相关性位点
- ▶ 药物基因组学及GWAS位点
- ▶ 校读过的外显子区域变异
- ▶ 全球人群HLA分型位点



- 基于亚洲人群的临床相关性位点
- 药物基因组学及GWAS位点
- 针对亚洲人群校读过的外显子区域变异
- 东亚人群特异的 HLA 分型位点

- ▶ 跨人群及人群特异性
- ▶ 更多的人群频率在1-5%的位点
- ▶ 千人基因组计划中所有人群的基因填充高准确率



- 东亚人群特异性
- 更多的人群频率在1-5%的位点
- 位点选择可以实现对9000个东亚人群全基因组数据实现准确填充

芯片临床科研转化 — 高外显变异的全面覆盖

7175种疾病
超过13000个标记位点*

肿瘤

- 乳腺, 125
- 肺, 32
- 前列腺, 24

神经系统疾病

- 阿兹海默, 26
- 帕金森氏病, 75
- 多发性硬化, 31

其他性状

- 血液异常, 367
- 眼耳相关, 910
- 泌尿生殖, 84

代谢性疾病

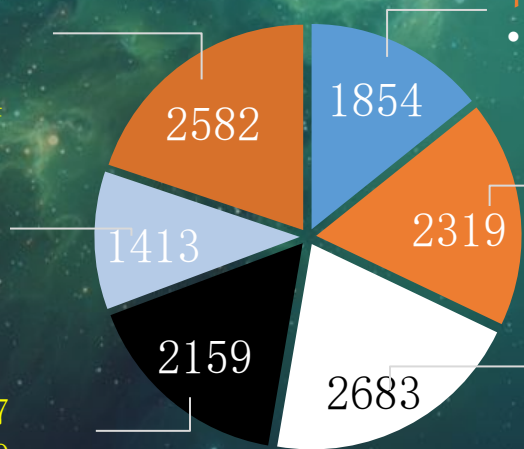
- 糖尿病, 288

心脑血管疾病

- 冠心病, 17
- 高血压, 31

新生儿筛查

- 代谢病, 166



*ClinVar (135K): Reports of the relationships among human variations and phenotypes, with supporting evidence, www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/

芯片临床科研转化 — ACMG推荐高危遗传病致病位点

ClinVar

- Clinical annotation present

Exome Coverage

- Variant with functional characteristics

<i>ACTA2</i>	<i>ACTC1</i>	<i>APC</i>	<i>COL3A1</i>	<i>DSC2</i>	
<i>APOB</i>	<i>ATP7B</i>	<i>BMPRIA</i>	<i>DSG2</i>	<i>DSP</i>	
<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>		<i>FBN1</i>	<i>GLA</i>	
			<i>KCNH2</i>	<i>KCNQ1</i>	
<i>LDLR</i>	<i>LMNA</i>		<i>MYH11</i>	<i>MYH7</i>	
<i>MEN1</i>	<i>MLH1</i>		<i>MYL2</i>	<i>MYL3</i>	
<i>MSH2</i>	<i>MSH6</i>		<i>NF2</i>	<i>OTC</i>	
<i>MUTYH</i>	<i>MYBPC3</i>		<i>PCSK9</i>	<i>PKP2</i>	
			<i>PMS2</i>	<i>SDHB</i>	<i>SDHC</i>
<i>PRKAG2</i>	<i>PTEN</i>	<i>TNNT2</i>	<i>TP53</i>	<i>SDHD</i>	<i>SMAD3</i>
<i>RB1</i>	<i>RET</i>	<i>TPM1</i>	<i>TSC1</i>	<i>SMAD4</i>	<i>STK11</i>
<i>RYR1</i>	<i>RYR2</i>	<i>TSC2</i>	<i>VHL</i>	<i>TGFBR1</i>	<i>TGFBR2</i>
		<i>WT1</i>			

ACMG-60

Genome-wide backbone

- Covered due to relevant imputation coverage in Asians by chance

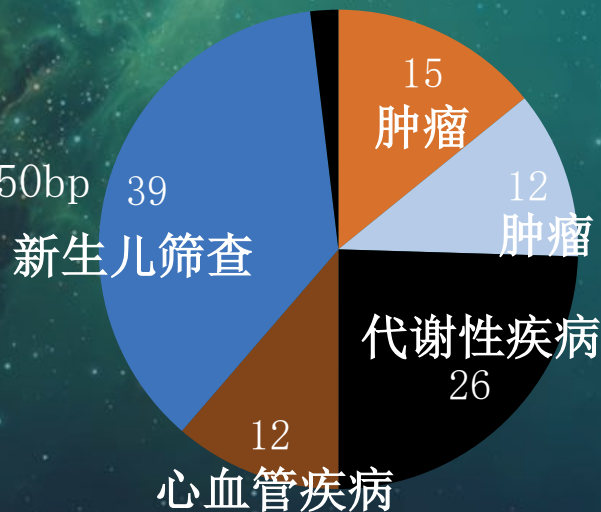
Asian Discovery Panel

- Variant with functional characteristics by chance

= Optional content not included in base product

芯片临床科研转化 — 拷贝数变异 (CNV) 筛查

- 除SNPs外，亦可检测基因的拷贝数改变
 - CNV, Gain/Loss >10KB
 - Indel, short insertions/deletions, 1-50bp
- 临床意义较明确的CNV
 - 涵盖超过 4,000 种致病性和疑似致病CNV
 - 100种疾病
 - 2258种基因



芯片临床科研转化 — 药物基因组学 *PGx*

ADME Coverage

- ADME: 毒药物动力学, 指机体对外源化学物的吸收 (absorption)、分布 (distribution)、代谢 (metabolism) 及排泄 (excretion) 过程
- CPIC: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium
- 涵盖ADME及CPIC基因超过300个
- 亦有用于推断未分型位点的标签位点

PharmGKB

- 遗传药理学和基因组药理学数据库
- 涵盖数据库目前全部收录的位点

Clinical

- CPIC用药指南位点/FDA指南推荐位点
- Star-allele variants



芯片临床科研转化 — 药物基因组学 *PGx*

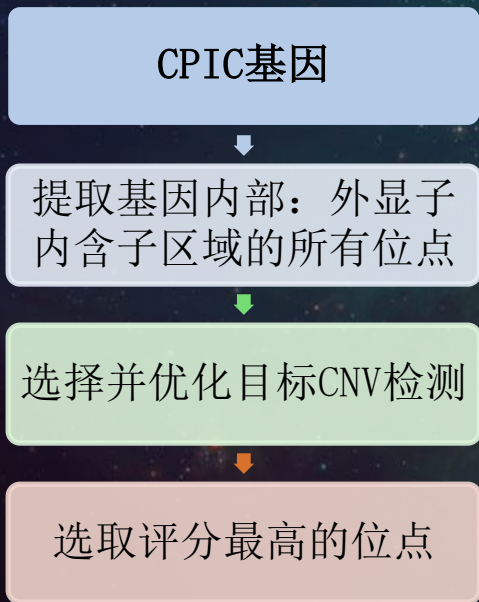
Star-allele variants

12个药物基因组学热点基因

373个star alleles



ASA 芯片临床科研转化 — 药物基因组学 *PGx*



探索方向

- CPIC基因star allele更准确的人群频率分布
- CPIC基因中的新CNV挖掘
- 东亚人群特异的star alleles

ASA 芯片临床科研转化 — 外显子区域变异选择策略

gnomAD

ASA-WGS

ExAC

dbSNPb. 150

ClinVar

Gene list

- Baby-Seq
- Carrier Screen Tests
- Single Gene Tests
- CPIC
- TruSight One
- ACMG
- ASA Consortium

Coding regions, conserved intronic
splice variants, regulatory

Predicted LoF & Consequences, Conservation,
Allele Frequency & Imbalances

~ 30,000 variants

ASA 芯片临床科研转化 — 全基因组关联分析位点的选择策略

GWAS significant, p-value 5.0×10^{-8}

Not population specific, all significant GWAS findings to date.

Performed in Asian Population

Not filtered based on significance but must be performed in Asian population.

Lifestyle and Wellness

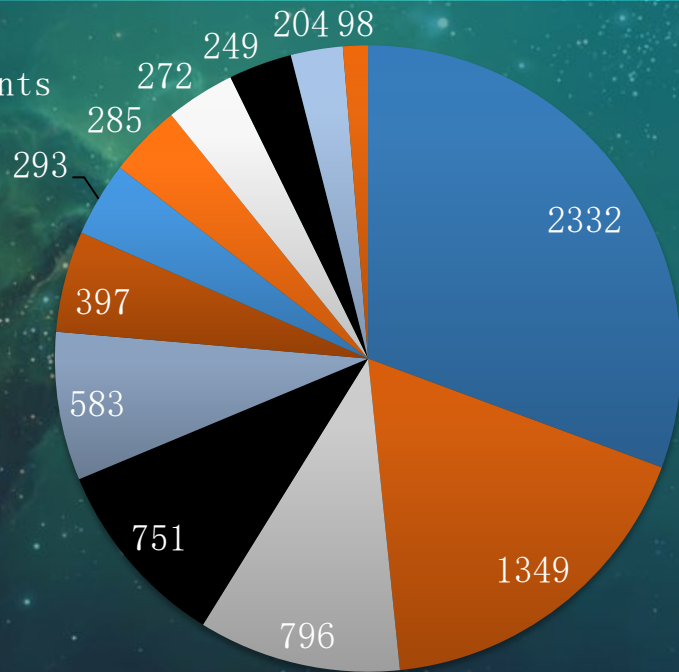
Non-clinical phenotype associations. Not selected based on significance or population.



芯片临床科研转化 — 全基因组关联分析位点的选择策略

常见疾病的常见多态
Common Disease
Common Variant
Associations

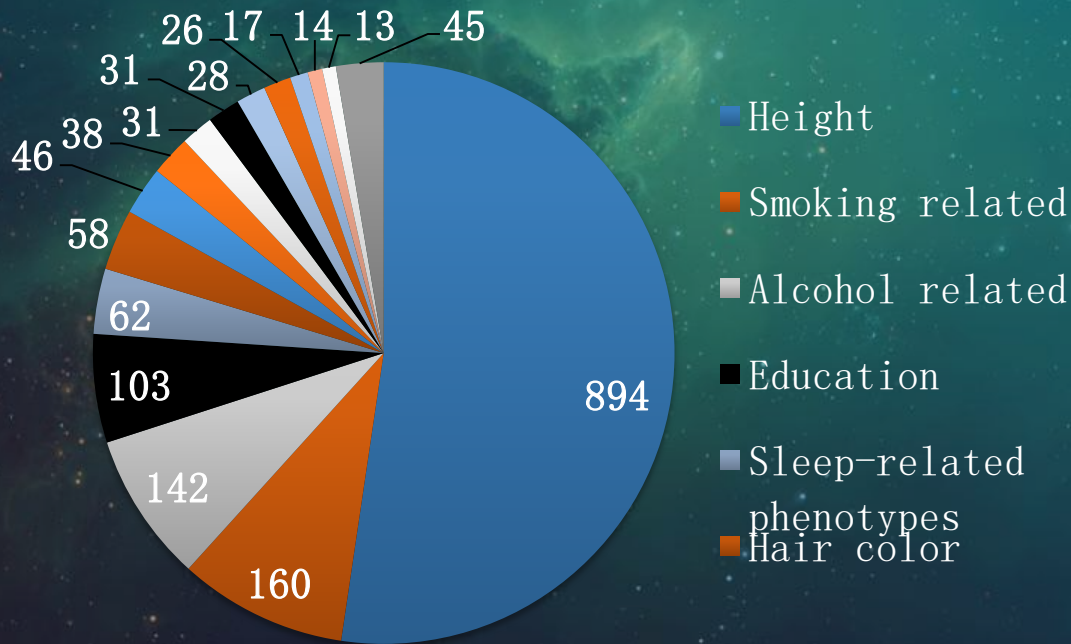
- Other diseases, measurements and traits
- Body measurement
- Neurological disorder
- Immune system disorder
- Cancer
- Metabolic disorder
- Hematological measurement
- Digestive system disorder





芯片临床科研转化 — 全基因组关联分析位点的选择策略

生活方式与健康管理
Non-Clinical
Associations for
Lifestyle and
Wellness



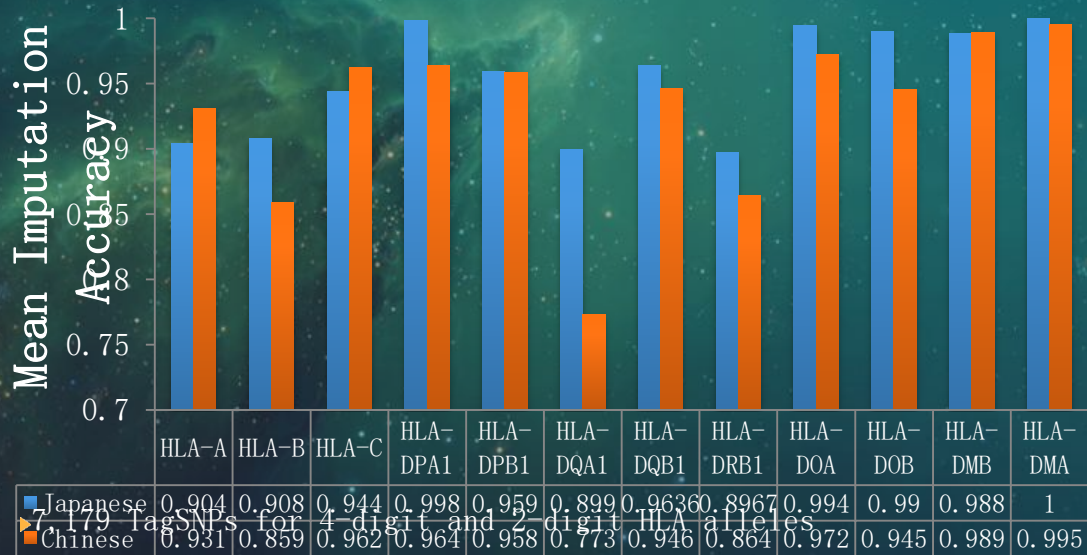
**Select all reproduced associations and GWAS associated variants at $5.0E^{-8}$



Illumina ASA 芯片临床科研转化 — HLA分型位点的选择与优化

HLA 分型位点选择标准

- ▶ 标签SNPs推断经典/非经典更准确
- ▶ 基于超过 11,000 亚洲参照人群
 - ▶ 日本人群 (~1K)
 - ▶ 中国人群 (~10K)
- ▶ 重复抽样验证的7,179 MHC推断
 - ▶ 734 日本人群 TagSNPs
 - ▶ 1,960 中国人群 TagSNPs
 - ▶ 4,626 原GSA芯片已有 TagSNPs



▶ 7,179 tagSNPs for 4-digit and 2-digit HLA alleles
 ▶ ASA yields high imputation accuracy (>80%) for HLA-classic and non-classic alleles



Illumina ASA 芯片临床科研转化 — 芯片质控位点的设计及应用

质控标签 QC markers



ASA-WGS AIMS

- 东亚人群亚结构 (subpopulation structure)
- Korean, Chinese, Japanese
- Top 0.01% F_{ST} scores (N variants = 6,141)

Chinese Tribal Ancestry AIMS

- 汉族内部的亚分群
- 南北汉族间的人群分化、少数民族与汉族间的人群差异
- Top 5% F_{ST} scores (N variants = 5,698)



芯片临床科研转化 — X、Y染色体及线粒体位点的应用

>25,000 variants on X, Y, and MT

X染色体位点

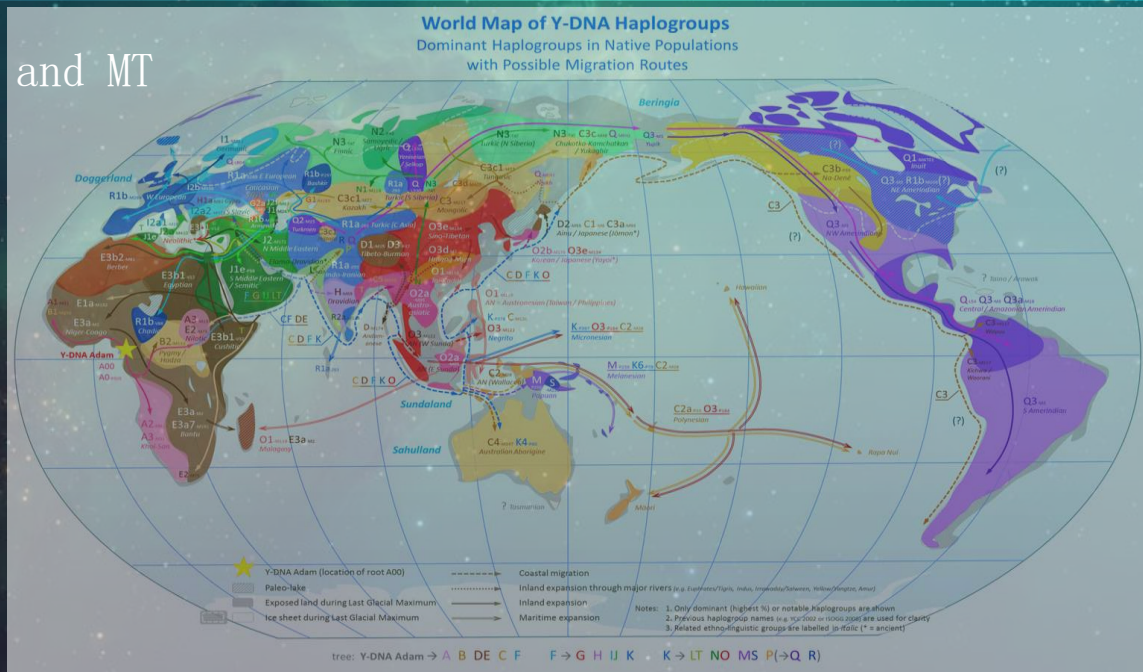
- 临床相关及GWAS确定的变异
- 性别 决定 Sex determination
- 待研究位点 Discovery

Y染色体位点

- 临床相关及GWAS确定的变异
 - Y单体型推断
 - 分析人类 Y-DNA迁移路径

线粒体位点

- 临床相关及GWAS确定的变异
 - MT单体型推断
 - 分析人类 MtDNA迁移路径



医疗机构科研、转化应用方向

- ClinVar致病性变异的筛查及干预措施应用
- 外显子区新变异的致病性评估
- 新的 表型-基因型关联性挖掘
- 药物基因组学 PGx
- 不同遗传背景人群的多态性对于疾病诊疗的影响



芯片临床科研转化 — 药物基因组学检测政府相关指南



	FDA	EMA	PMDA	HCSC
强制检测	49	35	14	34
推荐检测	176	54	38	70

- 强制检测 ... 主要为肿瘤靶向药及药效相关酶缺陷
- 推荐检测 ... 包括药代、药效相关基因

卫计委《药物代谢酶和药物作用靶点基因检测技术指南（试行）》

基因	药物
<i>TPMT</i>	巯嘌呤 (Mercaptopurine)、硫鸟嘌呤 (thioguanine)、硫唑嘌呤 (azathioprine)
<i>CYP2D6</i>	可待因 (Codeine)、曲马多 (tramadol)、三环类抗抑郁药 (tricyclic antidepressants)
<i>CYP2C19</i>	三环类抗抑郁药氯吡格雷 (clopidogrel)、伏立康唑 (voriconazole)
<i>VKORC1</i>	华法林 (Warfarin)
<i>CYP2C9</i>	华法林 (Warfarin) 和苯妥英 (phenytoin)
<i>HLA-B</i>	别嘌醇、卡马西平 (carbamazepine)、阿巴卡韦 (abacavir)、苯妥英 (phenytoin)
<i>CFTR</i>	Ivacaftor
<i>DPYD</i>	氟尿嘧啶 (Fluorouracil)、卡培他滨 (Capecitabine) 和喃氟啶 (tegafur)
<i>G6PD</i>	拉布立酶 (rasburicase)
<i>UGT1A1</i>	依立替康 (Irinotecan)、阿扎那韦 (atazanavir)
<i>SLCO1B1</i>	辛伐他汀 (Simvastatin)
<i>IFNL3 (IL28B)</i>	干扰素 (Interferon)
<i>CYP3A5</i>	他克莫司 (Tacrolimus)

芯片临床科研转化 — 华法林的剂量计算模型

华法林每日剂量估计 (mg/day) =

$$\text{Exp}(0.9751 - 0.3238 \times \text{VKOR}_{1639} + 0.4317 \times \text{BSA} - 0.4008 \times \text{CYP2C9}^*3 - 0.00745 \times \text{Age} - 0.2066 \times \text{CYP2C9}^*2 + 0.2029 \times \text{Target INR} - 0.2538 \times \text{Amiodarone} + 0.0922 \times \text{Smokes} - 0.0901 \times \text{AA_Race} + 0.0664 \times \text{Prior_DVT_PE})$$

Exp: exponential function, BSA is in m², the SNPs are coded 0 if absent, 1 if heterozygous, and 2 if homozygous, and race is coded as 1 if African American and 0 otherwise. (GIFT采用的Gage 2008模型)
2017年9月, JAMA发表了美国华盛顿大学牵头的GIFT研究, (n=1579) 在华法林药物基因组学模型指导下, 经华法林抗凝的老年 (≥65岁) 关节置换术后患者发生严重出血, 血栓栓塞等不良事件的风险降低 27%。

WARFARINDOSING www.WarfarinDosing.

Required Patient Information

Age: Sex: Ethnicity:

Race:

Weight: lbs or kgs

Height: (feet and inches) or (cms)

Smokes: Liver Disease:

Indication:

Baseline INR: Target INR: Randomize & Blind

Amiodarone/Cordarone® Dose: mg/day

Statin/HMG Co A Reductase Inhibitor:

Any azole (eg. Fluconazole):

Sulfamethoxazole/Septtra/Bactrim/Cotrim/Sulfatrim:

Genetic Information

VKORC1-1639/3673:

CYP4F2 V433M:

GGCX rs11676382:

CYP2C9*2:

CYP2C9*3:

CYP2C9*5:

CYP2C9*6:

Accept Terms of Use

> ESTIMATE WARFARIN DOSE

User: Patient: Version 3.0 Build : May 14, 2016

华法林的剂量计算模型—应用案例

- 患者：二尖瓣（机械瓣）置换术后。
- 华法林用量从3mg提到3.75mg后，INR值没有提升。

基因	多态类型	检测结果	说明
CYP2C9	*1, *2, *3	*1/*1	正常
VKORC1	rs992323 1	GG	风险
CYP4F2	*1, *2, *3	*1/*3	风险

- 建议剂量：
- CPIC指南：6.5mg；
- 卫健委指南：5.25mg
- 仅根据基因型：4.2~6.3mg
- 患者调整至6mg，目前9mg。



Thank You

End

