

Logiciel de définition du score de risque polygénique : Module Predict

Une solution d'analyse des données puissante destinée à la recherche sur les scores de risque polygénique

- Solution d'évaluation du risque lié au génotype simplifiée couvrant un large éventail de troubles
- Interface facile à utiliser simplifiant l'analyse des données et la génération de rapports sur les scores de risque génétique
- Scores de risque génétique fondés sur l'ascendance permettant de prédire avec une très grande précision le risque de maladies

illumina^{MD}

Introduction

Les maladies polygéniques, comme le diabète de type 2, les cancers du sein et de la prostate, l'hypertension, la coronaropathie et la maladie d'Alzheimer, sont causées par les effets combinés de centaines de milliers de gènes de susceptibilité. Chacun de ces variants communs associés à des maladies contribue au risque global de maladies, qui peut également être influencé par les facteurs environnementaux, rendant difficile la prédiction de susceptibilité aux maladies. Les scores de risque polygénique (PRS, Polygenic Risk Score) et de risque génétique (GRS, Genetic Risk Score) représentent le nombre total de variants qui augmentent le risque que court un individu de développer une maladie spécifique. Cet outil médical précis et prometteur peut être utilisé pour estimer la probabilité qu'a un individu de développer une maladie, stratifier les populations selon le risque de maladie et identifier les personnes qui pourraient bénéficier d'une surveillance supplémentaire ou d'interventions préventives^{1,2}. Cependant, le PRS constitue un nouveau domaine de recherche et doit encore faire l'objet d'études approfondies pour arriver à maturité.

Les études sur les PRS ont démontré qu'il était possible d'identifier les personnes ayant une prédisposition aux maladies polygéniques complexes (figure 1)³⁻⁷.

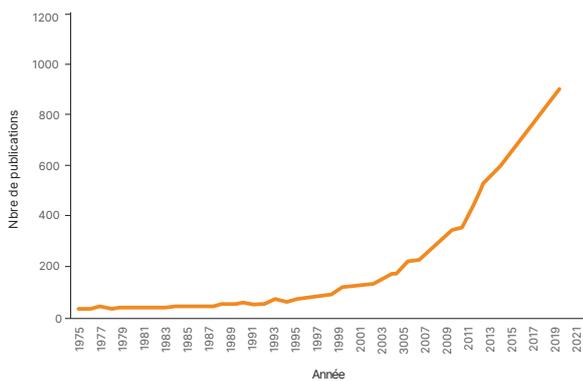


Figure 1 : Nombre de publications contenant des scores de risque polygénique : une recherche par mot-clé « PRS » ou « GRS » dans les publications de la base de données PubMed montre une augmentation marquée du nombre d'études qui utilisent cet outil pour déterminer le risque de maladie. Mis à jour en février 2022.

Les chercheurs peuvent exploiter les données provenant d'études d'association pangénomique (GWAS, Genome-Wide Association Studies) pour calculer le PRS, défini comme étant la somme pondérée du nombre d'allèles sur les variants associés aux maladies (figure 2)⁸. Cependant, du fait de la multitude de variants identifiés lors d'études de populations à grande échelle, la génération du PRS pour chaque personne exige des calculs intensifs. Une expertise approfondie en bioinformatique est nécessaire pour analyser le pipeline des PRS, de l'imputation des données génomiques au contrôle de la qualité en passant par la génération de rapports, limitant ainsi l'utilisation généralisée du PRS dans la recherche clinique.

Le module Predict d'Illumina, développé en partenariat avec Allelica, simplifie le processus de calcul, l'analyse et la génération de rapports de PRS grâce à une interface facile à utiliser permettant de générer des PRS individualisés à grande échelle. Le module Predict est disponible sous forme de trousse à outils complète Infinium^{MC} Global Diversity Array with Polygenic Risk Score Content-8 v1.0 BeadChip, offrant une solution simplifiée de prédiction du risque lié au génotype pour contribuer à faire avancer la recherche dans le domaine émergent de l'évaluation du PRS.

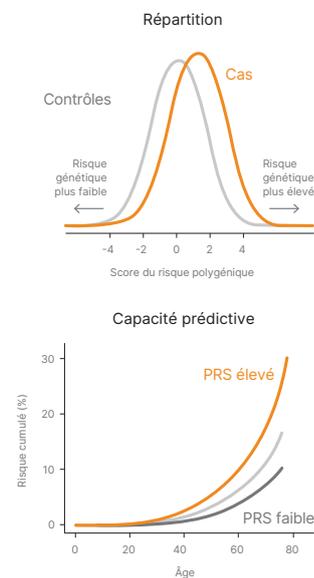


Figure 2 : Résultats représentatifs de la prédiction du risque de maladie en utilisant les PRS : le panel supérieur montre la répartition de PRS de cas (ligne orange) et de contrôles (ligne grise). Le panel inférieur illustre la capacité prédictive du PRS pour un échantillon individuel démontrant un plus grand risque de développer précocement une maladie par rapport aux échantillons de référence avec un percentile de PRS faible ou moyen.

Évaluation précise du risque grâce à la distribution des PRS par phénotype

Le module Predict calcule les scores PRS individuels et établit le risque de maladie par rapport à une population de référence. La comparaison d'un PRS numérique à la répartition d'une population avec des données de génotypage fournit un score de risque en percentile par rapport à la cohorte de référence, mais elle ne fournit pas de renseignements sur le risque absolu de maladie. La répartition de l'ensemble des populations utilisée dans le module Predict comporte les données associées aux phénotypes en plus de celles associées aux génotypes pour établir un lien entre le PRS et le risque réel de maladie. Le module Predict inclut les scores issus du [Polygenic Score \(PGS\) Catalog](#) et les scores de risque développés par Allelica. Des mesures de contrôle de la qualité spécifiques à chaque PRS sont intégrées au module Predict afin de garantir une performance prédictive de haut niveau.

Calcul du risque de maladie fondé sur l'ascendance

L'héritabilité des maladies polygéniques varie souvent d'une population à l'autre. L'évaluation du risque fondée sur l'ascendance est donc essentielle pour déterminer avec précision le PRS⁹. Le module Predict, destiné à la recherche uniquement, inclut tous les PRS répertoriés dans le Polygenic Score (PGS) Catalog avec environ 1 000 modèles de risque précompilés comprenant plus de 20 traits et plus de 80 PRS pour chacune des cinq ascendances continentales. Par conséquent, le logiciel fournit une couverture complète des variants potentiellement pathogènes

qui contribuent au risque de maladie. Cet outil fournit un étalonnage de l'ascendance à petite échelle en utilisant un espace d'analyse de composant principal (PCA, Principal Component Analysis) normalisé d'environ 800 000 échantillons individuels. Le module Predict permet également aux chercheurs de générer des rapports de PRS automatisés avec la prédiction du risque lié à l'ascendance et couvre un large éventail de troubles, notamment les pathologies oncologiques, cardiovasculaires et du mieux-être en général.

Flux d'analyse des données simplifié

Le module Predict est compatible avec les données d'entrée générées sur les systèmes de séquençage du génome entier (WGS, Whole-Genome Sequencing) ou les puces à ADN. Les fichiers de données issus des systèmes de séquençage d'Illumina sont envoyés à la plateforme infonuagique d'Illumina. Les scores d'intérêt sont ensuite sélectionnés parmi les plus de 2 600 scores inclus dans le module Predict ou les PRS personnalisés générés par le laboratoire, pour calculer le PRS individualisé pour chaque échantillon ([figure 3](#)). Une fois le score calculé, le module Predict génère des rapports personnalisés avec des évaluations du risque complètes qui incluent d'autres variables, comme le sexe et l'ethnicité, pour une prédiction précise du risque.

Pour les données de séquençage de faible couverture, le module Predict propose une option d'imputation permettant d'accroître le nombre de variants génétiques présents dans l'ensemble de données. Avec le moteur d'imputation, environ 10 000 échantillons peuvent être imputés en moins de trois heures avec une précision de plus de 99 % et une concordance élevée avec Infinium Global Screening Array.

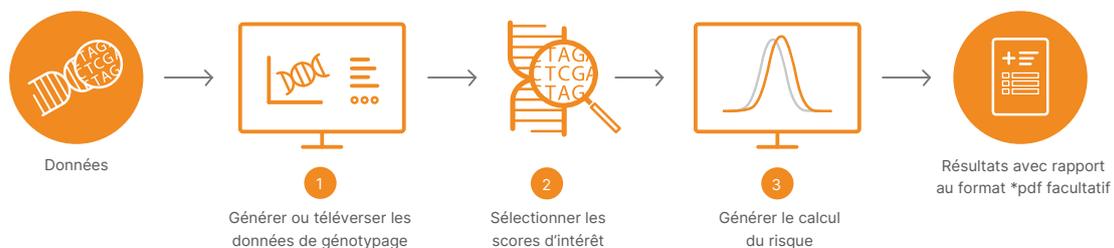


Figure 3 : Flux de travail simplifié pour la détermination du PRS à l'aide du module Predict : le module Predict offre une solution de prédiction du risque complète pour une évaluation rapide et précise du risque de maladie sans recourir à des ressources bioinformatiques complexes.

Interface facile à utiliser

Les données de génotypage brutes issues des systèmes de séquençage d'Illumina s'intègrent à l'interface conviviale BaseSpace^{MC} Sequence Hub, permettant un calcul des PRS et une analyse par pointage et cliquage aisés. Jusqu'à 24 PRS peuvent être calculés en 15 minutes à l'aide du module Predict. Un rapport de PRS normalisé est généré pour chaque échantillon. Ce rapport complet inclut les scores polygéniques numériques fondés sur l'ascendance et le risque de maladie relatif cumulé pendant la vie entière, fournissant un contexte décisif pour l'interprétation des PRS (figure 4).

Plateforme d'analyse des données infonuagique sécurisée

Le module Predict est intégré à l'infrastructure infonuagique Illumina Connected Analytics (ICA) pour offrir une performance et une qualité optimisées. En plus de fournir une plateforme sécurisée et évolutive, ICA permet le calcul en parallèle de jusqu'à 1 152 échantillons à évaluer dans une seule analyse pour une détermination rapide et précise des PRS fondés sur l'ascendance. Les données générées au moyen du module Predict peuvent être intégrées à d'autres outils également hébergés sur ICA, notamment les pipelines d'analyse de génotypage et de pharmacogénomique.

Solution complète pour prédire le risque lié au génotype

Le module Predict est disponible sous forme de trousse à outils pour PRS haute performance incluant Infinium Global Diversity Array with Polygenic Risk Score Content-8 v1.0 BeadChip pour la génération de rapports normalisés et une prédiction du risque de grande précision. La puce BeadChip intègre du contenu à jour avec environ 160 000 nouveaux marqueurs de PRS, développés en collaboration avec Allelica et ajoutés à la vaste chaîne principale pangénomique de Infinium Global Diversity Array. Le contenu détaillé sur la puce BeadChip a été soigneusement sélectionné pour fournir une vaste couverture des principales maladies polygéniques, notamment le diabète de type 1 et 2, le cancer du sein, le cancer du côlon, le cancer de la prostate, la coronaropathie et la maladie d'Alzheimer. Le système iScan^{MC}, la technologie Infinium LCG Assay et le module Predict intégré travaillent de concert pour créer une solution de prédiction du risque lié au génotype complète et de haute performance pour soutenir la recherche sur les PRS (figure 5).

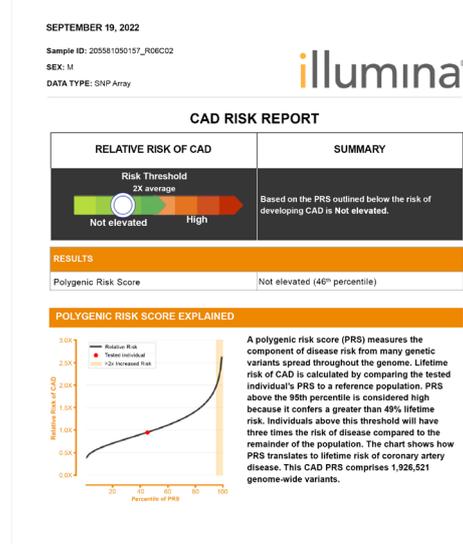
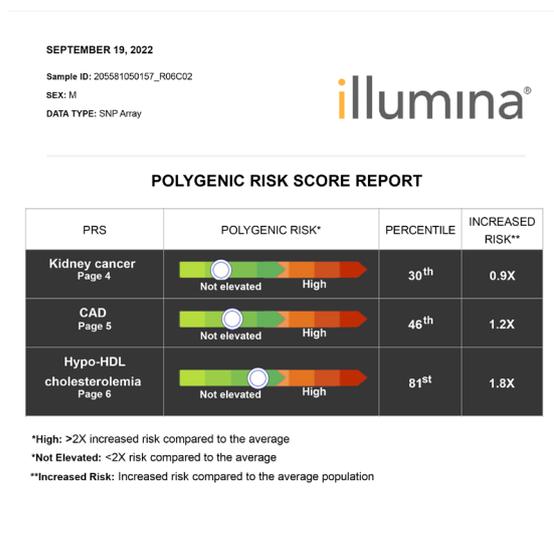


Figure 4 : Exemple de rapport de prédiction du risque : le module Predict fournit des rapports individualisés qui transmettent le percentile de risque pour chaque échantillon dans un format facile à lire avec des renseignements sur le PRS utilisé pour le calcul du risque.



Figure 5 : Trousse à outils complète pour la recherche sur les PRS : le module Predict combiné à Infinium Global Diversity Array with Polygenic Risk Score Content-8 v1.0 BeadChip offre une solution de prédiction du risque lié au génotype simplifiée pour la génération de rapports normalisés et une évaluation des PRS de grande précision.

Résumé

Le module Predict utilise des pipelines bioinformatiques et des algorithmes d'analyse puissants développés en partenariat avec Allelica pour simplifier l'évaluation des PRS et la génération de rapports. L'interface utilisateur BaseSpace Sequence Hub facile à utiliser permet une détermination rapide et précise des PRS fondés sur l'ascendance et offre une vaste couverture de troubles polygéniques. Le module Predict exploite les données du vaste Polygenic Score (PGS) Catalog pour calculer les scores de risque relatif. Ce module logiciel est disponible sous forme de trousse à outils complète incluant Infinium Global Diversity Array with Polygenic Risk Score Content-8 v1.0 BeadChip, offrant une solution simplifiée de prédiction du risque lié au génotype pour la recherche en médecine de précision.

En savoir plus

Scores de risque polygénique, illumina.com/areas-of-interest/complex-disease-genomics/polygenic-risk-scores

Illumina Connected Analytics, illumina.com/products/by-type/informatics-products/connected-analytics

Références

1. Dudbridge F. [Power and predictive accuracy of polygenic risk scores](https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003348). *PLoS Genet.* 2013;9(3):e1003348. doi:10.1371/journal.pgen.1003348
2. Lewis CM, Vassos E. [Polygenic risk scores: from research tools to clinical instruments](https://doi.org/10.1186/s13073-020-00742-5). *Genome Med.* 2020;12(1):44. doi:10.1186/s13073-020-00742-5
3. Khera AV, Chaffin M, Aragam KG, et al. [Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations](https://doi.org/10.1038/s41588-018-0183-z). *Nat Genet.* 2018;50(9):1219-1224. doi:10.1038/s41588-018-0183-z
4. Mavaddat N, Michailidou K, Dennis J, et al. [Polygenic risk scores for prediction of breast cancer and breast cancer subtypes](https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2018.11.002). *Am J Hum Genet.* 2019;104(1):21-34. doi:10.1016/j.ajhg.2018.11.002
5. Huynh-Le MP, Fan CC, Karunamuni R, et al. [Polygenic hazard score is associated with prostate cancer in multi-ethnic populations](https://doi.org/10.1038/s41467-021-21287-0). *Nat Commun.* 2021;12(1):1236. doi:10.1038/s41467-021-21287-0
6. Elliott J, Bodinier B, Bond TA, et al. [Predictive Accuracy of a Polygenic Risk Score-Enhanced Prediction Model vs a Clinical Risk Score for Coronary Artery Disease](https://doi.org/10.1001/jama.2019.22241). *JAMA.* 2020;323(7):636-645. doi:10.1001/jama.2019.22241
7. Ge T, Irvin MR, Patki A, et al. [Development and validation of a trans-ancestry polygenic risk score for type 2 diabetes in diverse populations](https://doi.org/10.1186/s13073-022-01074-2). *Genome Med.* 2022;14(1):70. doi:10.1186/s13073-022-01074-2

8. Collister JA, Liu X, Clifton L. [Calculating polygenic risk scores \(PRS\) in UK Biobank: A practical guide for epidemiologists.](#) *Front Genet.* 2022;13:818574. doi:10.3389/fgene.2022.818574.
9. Duncan L, Shen H, Gelaye B, et al. [Analysis of polygenic risk score usage and performance in diverse human populations.](#) *Nat Commun.* 2019;10(1):3328. doi:10.1038/s41467-019-11112-0

Renseignements relatifs à la commande

Produit	N° de référence
Module Predict	20086666
Infinium Global Diversity Array with Polygenic Risk Score Content-8 v1.0 BeadChip (16 échantillons)	20090683
Infinium Global Diversity Array with Polygenic Risk Score Content-8 v1.0 BeadChip (48 échantillons)	20090684
Infinium Global Diversity Array with Polygenic Risk Score Content-8 v1.0 BeadChip (96 échantillons)	20090685
Infinium Global Diversity Array with Polygenic Risk Score Content-8 v1.0 BeadChip (384 échantillons)	20090686



Numéro sans frais aux États-Unis : + (1) 800 809 4566 |
Téléphone : + (1) 858 202 4566
techsupport@illumina.com | www.illumina.com

© 2022 Illumina, Inc. Tous droits réservés. Toutes les marques de commerce sont la propriété d'Illumina, Inc. ou de leurs détenteurs respectifs. Pour obtenir des renseignements sur les marques de commerce, consultez la page www.illumina.com/company/legal.html.
M-GL-01376 FRA v1.0