

# Прибор MiSeq<sup>™</sup> Dx Instrument

Первый прибор  
для диагностики  
*in vitro* методом NGS,  
регламентированный FDA  
и получивший маркировку  
CE-IVD

- Простой в эксплуатации прибор с интуитивно понятным интерфейсом сенсорного экрана и автоматизированным рабочим процессом.
- Исключительное качество и надежность данных, продемонстрированные в ходе всесторонней проверки системы.
- Широкий выбор анализов для молекулярной диагностики, предназначенных для проведения в условиях клинических лабораторий.
- Прибор представляет собой открытую платформу для создания пользователями анализов для диагностики *in vitro* (IVD, *in vitro* diagnostic) с возможностью запуска других анализов в режиме Research Mode (Режим исследования).

illumina<sup>®</sup>

## Обзор

Прибор MiSeqDx Instrument — это первая платформа для секвенирования нового поколения (NGS, next-generation sequencing), регламентированная Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA, Food and Drug Administration) и имеющая маркировку соответствия стандартам Европейского союза (CE, Conformité Européenne) для диагностики *in vitro* (CE-IVD) (рис. 1). Прибор MiSeqDx Instrument, разработанный специально для клинических лабораторий, занимает небольшую площадь (0,3 квадратных метра) и обеспечивает простой в использовании рабочий процесс и вывод данных, адаптированный к разнообразным потребностям клинических лабораторий. Кроме того, встроенное программное обеспечение прибора позволяет настраивать запуски, отслеживать образцы, управлять пользователями, вести журналы аудита и интерпретировать результаты\*. Используя преимущества проверенного метода секвенирования Illumina, в основе которого лежит химическая реакция секвенирования путем синтеза (SBS, Sequencing by Synthesis), прибор MiSeqDx Instrument обеспечивает точность и надежность скрининга и диагностических тестов.



Рис. 1. Прибор MiSeqDx Instrument: регламентированный FDA и получивший маркировку CE-IVD прибор MiSeqDx отличается простотой рабочего процесса, удобством программного интерфейса и повышенным уровнем безопасности пользователей

\* Для целевых анализов, таких как анализ TruSight Cystic Fibrosis 139-Variant Assay и TruSight Cystic Fibrosis Clinical Sequencing Assay, доступны подробные отчеты о результатах.

## Преимущества NGS

В отличие от секвенирования по Сэнгеру на основе капиллярного электрофореза, NGS может обнаруживать более широкий спектр вариантов ДНК, включая варианты с низкой частотой и соседние фазированные варианты, с более быстрым получением результата и меньшим количеством практических этапов<sup>1,2</sup>. В химической реакции SBS Illumina используется естественная конкуренция между всеми четырьмя мечеными нуклеотидами, что снижает вероятность смещения встраивания и позволяет более надежно секвенировать повторяющиеся области и гомополимеры по сравнению с другими системами секвенирования<sup>3</sup>. Эта технология обеспечивает быстрое получение максимально полных результатов без отнимающих время дополнительных анализов, необходимых для уточнения диагноза.

## Простой трехэтапный рабочий процесс

Анализы, проводимые на приборе MiSeqDx Instrument, выполняются в соответствии с простым трехэтапным процессом (рис. 2), который начинается с выделения геномной ДНК (гДНК) из образцов периферической цельной крови человека или тканей, зафиксированных формалином и залитых парафином (FFPE, formalin-fixed paraffin-embedded). После этого выполняется подготовка к секвенированию образцов ДНК посредством добавления праймеров и создания индексированных библиотек для одновременного захвата и амплификации сотен целевых областей в нескольких образцах.

Подготовленные библиотеки секвенируются с помощью готового к использованию и предварительно заполненного картриджа с реагентами MiSeqDx. Необходимо просто разморозить картридж, загрузить библиотеку, вставить картридж в прибор MiSeqDx Instrument и запустить секвенирование нажатием кнопки.

В ходе NGS на приборе MiSeqDx Instrument используется химическая реакция SBS, разработанная компанией Illumina, в которой массовое параллельное секвенирование миллионов фрагментов ДНК происходит с помощью запатентованного метода на основе обратимых терминаторов. Одиночные основания обнаруживаются по мере их встраивания в растущие нити ДНК. Распознавание оснований выполняется непосредственно с учетом показателей интенсивности сигнала во время каждого цикла. Дополнительную информацию о химической реакции SBS см. на веб-сайте [illumina.com](http://illumina.com).



Рис. 2. Трехэтапный процесс анализа на приборе MiSeqDx: прибор MiSeqDx Instrument является частью интегрированного процесса, включающего подготовку библиотеки и анализ данных для молекулярных диагностических исследований. Только для целевых анализов, таких как панель Extended RAS Panel, анализы TruSight Cystic Fibrosis 139-Variant Assay и TruSight Cystic Fibrosis Clinical Sequencing Assay, доступны подробные отчеты о результатах

## Интегрированное программное обеспечение системы

Прибор MiSeqDx Instrument содержит полностью интегрированное встроенное программное обеспечение, доступ к которому можно получить через удобный интерфейс сенсорного экрана. Запуск секвенирования можно планировать и отслеживать с помощью журналов аудита с использованием программного обеспечения Local Run Manager, которое поддерживает отслеживание библиотек и определение параметров запуска секвенирования. Программное обеспечение Local Run Manager запускается на компьютере прибора, позволяя пользователям отслеживать ход запуска и просматривать результаты анализа с других компьютеров, подключенных к той же сети. После завершения секвенирования Local Run Manager автоматически запускает анализ данных с помощью одного из нескольких доступных аналитических модулей. Имеются аналитические модули для конкретных анализов, позволяющие выполнять выравнивание и распознавание конкретных вариантов или определенных пользователем целевых областей.

## Программное обеспечение для управления пользователями

Для обеспечения правильного использования системы прибор MiSeqDx Instrument оснащен интегрированной системой управления пользователями. Это позволяет лабораториям контролировать и отслеживать доступ к системе, чтобы доступ к запуску тестирования имел только уполномоченный персонал.

## Доступные анализы и реагенты

В настоящее время доступно несколько анализов и реагентов для диагностики *in vitro* (IVD), предназначенных для использования на приборе MiSeqDx<sup>†</sup>.

- Анализ **TruSight™ Cystic Fibrosis 139-Variant Assay** позволяет выявить 139 клинически значимых и функционально подтвержденных вариантов гена регулятора трансмембранной проводимости при муковисцидозе (*CFTR*, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), определенных в базе данных CFTR<sup>‡</sup>.
- Анализ **TruSight Cystic Fibrosis Clinical Sequencing Assay** позволяет выявить мутации в областях, кодирующих белок, и на границах интрон/экзон гена *CFTR*.
- Набор **TruSeq™ Custom Amplicon Kit Dx** — решение для секвенирования на основе ампликонов, позволяющее пользователям создавать анализы, предназначенные для выявления наиболее важных с их точки зрения генетических вариантов; пользователи могут создавать свои собственные олигонуклеотидные зонды, специфичные для исследуемых областей, а для подготовки библиотек и секвенирования использовать валидированные для прибора MiSeqDx реагенты.
- Панель **Extended RAS Panel** — первая одобренная FDA панель для IVD на основе NGS, используемая в качестве вспомогательного метода выявления пациентов с колоректальным раком, соответствующих критериям лечения препаратом Вектибикс, посредством одновременной оценки 56 мутаций в генах *RAS*, наличие которых является противопоказанием к терапии препаратом Вектибикс; встроенное программное обеспечение позволяет получить легко читаемый отчет<sup>‡</sup>.

<sup>†</sup> Для целевых анализов, таких как анализ TruSight Cystic Fibrosis 139-Variant Assay и TruSight Cystic Fibrosis Clinical Sequencing Assay, доступны подробные отчеты о результатах.

<sup>‡</sup> На данный момент доступно только в США.

Прибор характеризуется расширенной функциональностью: при запуске в режиме Research Mode (Режим исследования) можно использовать анализы Illumina с подготовкой библиотек, разработанные для использования в системе MiSeq System на приборе MiSeqDx Instrument.

## Технические характеристики прибора MiSeqDx Instrument

### Конфигурация прибора

Отслеживание расходных материалов с помощью технологии радиочастотной идентификации (RFID)  
Программное обеспечение прибора MiSeq  
Программное обеспечение Local Run Manager

### Управляющий компьютер прибора (внутренний)

Системный блок: Intel Core i7-7700 2,9 ГГц ЦП  
Память: 2 × 8 ГБ DDR3 SO-DIMM  
Жесткий диск: нет  
Твердотельные накопители: SATA, 2 × 1 ТБ  
Операционная система: Windows 10

### Светодиод

520 нм, 660 нм

### Размеры

Ш × Г × В: 68,6 см × 56,5 см × 52,3 см  
(27,0 дюймов × 22,2 дюйма × 20,6 дюйма)  
Масса: 54,5 кг (120 фунтов)  
Масса с обрешеткой: 90,9 кг (200 фунтов)

### Требования к электропитанию

100–240 В пер. тока при 50/60 Гц, 10 А, 400 Вт

### Радиочастотный идентификатор (RFID)

Частота: 13,56 МГц  
Мощность: 100 мВт

### Производительность

1–96 образцов / запуск в зависимости от анализа

### Эксплуатационные параметры

Максимальная длина прочтения: до 2 × 300 п. о. (технические характеристики конкретного анализа указаны на листке-вкладыше)  
Объем выходных данных (запуск на 2 × 150 п. о.): ≥ 5 Гб  
Количество прочтений, проходящих через фильтр: ≥ 15 млн  
Показатель Q30 (при длине прочтения 2 × 150 п. о.): ≥ 80 %  
Точность, для вариантов зародышевой линии<sup>a</sup>: > 99,9 % ОРА<sup>b</sup> относительно эталонных данных; точность, для соматических вариантов<sup>a</sup>: 100 % ОРА относительно эталонных данных  
Воспроизводимость, для вариантов зародышевой линии<sup>c</sup>: 99,88 % относительно эталонных данных  
Воспроизводимость, для соматических вариантов<sup>d</sup>: 99,6 % прогнозируемых распознаваний для образцов с мутациями

- Результаты получены с помощью анализа TruSeq на основе ампликонов, предназначенного для поиска ряда генов, покрывающих 12 588 оснований в 23 различных хромосомах с использованием 150 ампликонов.
- ОРА — показатель общей согласованности (overall percent agreement).
- Результаты получены с помощью анализа Cystic Fibrosis (CF-139) Assay.
- Результаты получены с помощью репрезентативного двухгенного анализа TruSeq на основе ампликонов.

## Информация для заказа

Изделие	Номер по каталогу
Прибор MiSeqDx Instrument	DX-410-1001
Набор реагентов MiSeqDx Reagent Kit v3	20037124
Набор ампликонов TruSeq Custom Amplicon Kit Dx	20005718
Набор для подготовки библиотек TruSight Cystic Fibrosis Library Prep (поддерживается анализами TruSight Cystic Fibrosis 139-Variant Assay и TruSight Cystic Fibrosis Clinical Sequencing Assay, 96 тестов)	20036925
Панель Extended RAS Panel (рассчитана на 2 запуска, включающих до 10 образцов плюс 2 контрольных образца на запуск или 20 образцов на набор)	20012431

## Дополнительная информация

О приборе MiSeqDx Instrument: [illumina.com/miseqdx](http://illumina.com/miseqdx).

О молекулярной диагностике: [illumina.com/clinical/diagnostics](http://illumina.com/clinical/diagnostics).

## Литература

- Shokralla S, Porter TM, Gibson JF, et al. [Massively parallel multiplex DNA sequencing for specimen identification using an Illumina MiSeq platform](#). *Sci Rep*. 2015;5:9687.
- Precone V, Monaco VD, Esposito MV, et al. [Cracking the Code of Human Diseases Using Next-Generation Sequencing: Applications, Challenges, and Perspectives](#). *Biomed Res Int*. 2015;161648.
- Bentley DR, Balasubramanian S, Swerdlow HP, et al. [Accurate Whole Human Genome Sequencing using Reversible Terminator Chemistry](#). *Nature*. 2008;456(7218):53–59.
- Clinical and Functional Translation of CFTR (CTFR2). [cftr2.org](http://cftr2.org). Дата обращения: 23 февраля 2021 г.

## Заявление о целевом использовании

### Целевое использование прибора MiSeqDx Instrument

Прибор MiSeqDx Instrument предназначен для целевого секвенирования библиотек ДНК из геномной ДНК человека, выделенной из цельной периферической крови или зафиксированной формалином и залитой парафином (FFPE) ткани, которые используются в ходе проводимых на приборе анализов для диагностики *in vitro* (IVD, *in vitro* diagnostic). Прибор MiSeqDx Instrument не предназначен для полногеномного секвенирования или секвенирования *de novo*. Прибор MiSeqDx Instrument надлежит использовать с зарегистрированными и каталогизированными, прошедшими проверку или утвержденными реагентами и аналитическим программным обеспечением для IVD.

### Целевое использование набора реагентов MiSeqDx Reagent Kit v3

Набор реагентов Illumina MiSeqDx Reagent Kit v3 представляет собой набор реагентов и расходных материалов, предназначенных для секвенирования библиотек образцов при использовании с валидированными анализами. Набор реагентов MiSeqDx Reagent Kit v3 предназначен для использования с прибором MiSeqDx Instrument и аналитическим программным обеспечением.

### Целевое использование анализа TruSight Cystic Fibrosis 139-Variant Assay

Анализ Illumina TruSight Cystic Fibrosis 139-Variant Assay представляет собой систему проведения качественного анализа для диагностики *in vitro*, используемую для одновременного обнаружения 139 клинически значимых мутаций и вариантов, вызывающих муковисцидоз, в гене *CFTR* геномной ДНК, выделенной из образцов цельной периферической крови человека. К таким вариантам относятся рекомендованные Американской коллегией медицинских генетиков (ACMG, American College of Medical Genetics)<sup>1</sup> в 2004 г. и Американской коллегией акушеров и гинекологов (ACOG, American College of Obstetricians and Gynecologists) в 2011 г.<sup>2</sup>. Тест предназначен для выявления носительства искомым геном среди взрослых репродуктивного возраста, проведения подтверждающих диагностических анализов у новорожденных и детей, а также в качестве первоначального теста в рамках вспомогательных методов диагностики у лиц с подозрением на муковисцидоз. Результаты этого теста подлежат интерпретации сертифицированным клиническим молекулярным

генетиком или специалистом аналогичного уровня и должны использоваться вместе с другой доступной лабораторной и клинической информацией. Этот тест не предназначен для использования с целью скрининга новорожденных, диагностических обследований плода, предимплантационных обследований, а также как отдельный метод диагностики. Данный тест предназначен для использования на приборе Illumina MiSeqDx Instrument.

### Литература по анализу TruSight Cystic Fibrosis 139-Variant Assay

1. Watson MS, Cutting GR, Desnick RJ, et al. [Cystic fibrosis population carrier screening: 2004 revision of American College of Medical Genetics mutation panel](#). *Genet Med* 2004;6(5):387–391.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetics. [ACOG Committee Opinion No. 486: Update on carrier screening for cystic fibrosis](#). *Obstet Gynecol.* 2011;117(4):1028–1031.

### Целевое использование анализа TruSight Cystic Fibrosis Clinical Sequencing Assay

Анализ Illumina TruSight Cystic Fibrosis Clinical Sequencing Assay представляет собой систему целевого секвенирования для диагностики *in vitro*, позволяющую выполнять ресеквенирование кодирующих белок областей и границ интрон/экзон гена регулятора трансмембранной проводимости при муковисцидозе (*CFTR*) геномной ДНК, выделенной из образцов цельной периферической крови человека, отобранных в пробирки с K2EDTA. Этот тест позволяет выявить однонуклеотидные варианты и небольшие инделы в секвенируемой области, а также предоставляет информацию о двух глубоких интронных мутациях и двух крупных делециях. Данный тест предназначен для использования на приборе Illumina MiSeqDx Instrument.

Тест предназначен для использования в качестве вспомогательного средства диагностики у лиц с подозрением на муковисцидоз (МВ). Этот анализ наиболее целесообразно проводить, когда у пациента наблюдаются нетипичные или неклассические проявления МВ или же когда ни одну из вызывающих заболевание мутаций не удалось выявить с помощью других панелей для определения мутаций. Результаты этого теста подлежат интерпретации сертифицированным клиническим молекулярным генетиком или специалистом аналогичного уровня и должны использоваться вместе с другой доступной информацией, включая клинические симптомы, результаты других диагностических тестов, а также семейный анамнез. Этот тест не предназначен для использования в качестве отдельного метода диагностики, с целью проведения диагностических обследований плода, предимплантационных обследований, скрининга для выявления носителей, скрининга новорожденных или скрининга популяции.

## Целевое использование набора ампликонов TruSeq Custom Amplicon Kit Dx

Набор ампликонов Illumina TruSeq Custom Amplicon Kit Dx представляет собой набор реагентов и расходных материалов, используемых для подготовки библиотек образцов из ДНК, выделенной из цельной периферической крови человека и зафиксированной формалином и залитой парафином (FFPE) ткани. Для подготовки библиотек, нацеленных на представляющие интерес конкретные области генома, требуются аналит-специфические реагенты, приобретаемые пользователем. Созданные библиотеки образцов предназначены для использования на высокопроизводительных секвенаторах ДНК, выпускаемых компанией Illumina.

## Целевое использование панели Extended RAS Panel

Панель Praxis™ Extended RAS Panel представляет собой качественный тест для диагностики *in vitro* с использованием целевого высокопроизводительного параллельного секвенирования с целью обнаружения 56 специфических мутаций в генах RAS [*KRAS* (экзоны 2, 3 и 4) и *NRAS* (экзоны 2, 3 и 4)] в ДНК, выделенной из зафиксированных формалином и залитых парафином образцов ткани колоректального рака (КРР). Панель Praxis Extended RAS Panel предназначена для использования в качестве вспомогательного метода выявления пациентов с КРР, соответствующих критериям лечения препаратом Вектибикс (панитумумабом) на основании результата теста, подтверждающего отсутствие мутаций. Данный тест предназначен для использования на приборе Illumina MiSeqDx Instrument.

## Предупреждения и ограничения, касающиеся панели Extended RAS Panel

- Для использования только по предписанию врача.
- Для оптимального выполнения теста с образцом следует обращаться в точном соответствии с инструкцией по применению.

- Заключение теста Extended RAS Panel содержит только информацию о наличии или отсутствии перечисленных в листке-вкладыше<sup>2,3</sup> мутаций в генах *KRAS* и *NRAS*.
- Для образцов, соответствующих критериям проведения анализа ДНК согласно требованиям, описанным в инструкциях по применению, частота недействительных результатов для анализа составляет 6,9–14,5 % согласно оценкам, выполненным в ходе ретроспективных клинических исследований и исследований точности соответственно.
- Риски, обусловленные использованием панели Extended RAS Panel, связаны с возможностью неправильного назначения лечения пациентам на основании ложных результатов теста. Ложноположительный результат теста может привести к отмене лечения пациента препаратом Вектибикс, который мог бы получить от него пользу. Ложноотрицательный результат теста может привести к назначению препарата Вектибикс пациенту, которому такое лечение не принесет пользы и при этом может вызвать нежелательные побочные эффекты, связанные с терапией, а также к тому, что пациент может не получить другого лекарственного средства, подходящего ему больше, чем Вектибикс.
- Лаборатории должны соблюдать правила техники безопасности, поскольку некоторые компоненты содержат потенциально опасные химические вещества, которые при вдыхании, проглатывании, попадании на кожу и в глаза могут вызывать повреждение тканей.

## Литература по панели Extended RAS Panel

1. Vectibix. [Prescribing information](#). Amgen; 2017. Дата обращения: 2 марта 2021 г.
2. Extended RAS Panel. [Package insert](#). Illumina; 2017. Дата обращения: 2 марта 2021 г.
3. Extended RAS Panel. [FDA Summary of Safety and Effectiveness Data](#). Illumina; 2017. Дата обращения: 2 марта 2021 г.

# illumina®

Тел.: +1 800 809 45 66 (бесплатно для США) | +1 858 202 45 66  
techsupport@illumina.com | www.illumina.com

© Illumina, Inc., 2021. Все права защищены. Все товарные знаки являются собственностью компании Illumina, Inc. или их соответствующих владельцев. Дополнительная информация об определенных товарных знаках представлена на сайте [www.illumina.com/company/legal.html](http://www.illumina.com/company/legal.html).  
M-NA-00005 RUS, версия 2.0