

Beilage für Ärzte: MiSeqDx[®] 139-Varianten-Assay für zystische Fibrose

FÜR IN-VITRO-DIAGNOSTIK

Gentests und zystische Fibrose

Zystische Fibrose (CF) ist eine chronische Erkrankung, die mehrere Organsysteme betrifft, insbesondere die Lunge und das Verdauungssystem. Sie ist die häufigste lebensbedrohliche autosomal-rezessive Erkrankung in den USA und entsteht durch die Vererbung einer defekten Kopie des *CFTR*-Gens (cystic fibrosis transmembrane conductance receptor) von jedem Elternteil, der genetische Mutationen in seinem Erbgut aufweist^{1,2}. In der Regel werden CF-Patienten im Rahmen von Neugeborenen-Screening-Programmen diagnostiziert, wobei die Erkrankung im Alter von zwei Jahren durch den Schweißtest bestätigt wird³. Bislang wurden über 1.900 Varianten im *CFTR*-Gen identifiziert, allerdings wurde nur eine relativ geringe Untermenge dieser Varianten klinisch und funktional verifiziert und als Auslöser von zystischer Fibrose ermittelt⁴. Eine Variante (gelegentlich als „Mutation“ bezeichnet, wenn sie eine Krankheit verursacht) stellt eine genetische Veränderung dar, die sich von der normalen (bzw. „Wildtyp“) Referenzsequenz unterscheidet, mit der sie verglichen wird. *CFTR*-Varianten können krankheitsverursachend, von variierender klinischer Konsequenz, gutartig oder von unbekannter Signifikanz sein. Jene, die von variierender klinischer Konsequenz sind, können CF nur unter bestimmten Umständen verursachen oder mit CF in Zusammenhang stehenden Erkrankungen zugeschrieben werden.

Welche Lebenserwartung haben Patienten mit zystischer Fibrose in den USA?

Die Lebensdauer und Lebensqualität eines Menschen mit CF hängt stark von vielen unterschiedlichen Faktoren ab, darunter die Schwere der Erkrankung und der Zeitpunkt der Erstbehandlung. Es ist wichtig anzumerken, dass nicht alle *CFTR*-Mutationen zu einer schweren Erkrankung führen. Viele Patienten haben nur eine milde Form der CF, andere können moderat bis schwer daran erkrankt sein. Daten des Patientenregisters der CF Foundation, die die Gesundheitsstatistik der Patienten aufzeichnet, die in von der CF Foundation zugelassenen Versorgungszentren behandelt werden, zeigen, dass über 47 % aller Personen mit CF in den USA 18 Jahre oder älter sind und dass das mittlere Gesamtüberleben derzeit bei 38,3 Jahren liegt⁵.

Epidemiologie der zystischen Fibrose

CF ist eine der häufigsten autosomal-rezessiven Erbkrankheiten^{6,7}. Sie hat eine geschätzte Erkrankungshäufigkeit von einer in 2.000 bis 4.000 Lebendgeburten und eine Prävalenz von rund 30.000 Personen in der US-Bevölkerung⁸. Zystische Fibrose tritt in verschiedenen ethnischen Gruppierungen mit unterschiedlicher Häufigkeit auf: 1:3.000 bei Weißen; 1:9.200 bei Hispanoamerikanern, 1:10.900 bei amerikanischen Ureinwohnern, 1:15.000 bei Afroamerikanern und 1:31.000 bei der asiatisch-amerikanischen Bevölkerung^{8,9}.

Gentests und Träger-Screening auf zystische Fibrose

Träger-Tests können durchgeführt werden, um festzustellen, ob eine Person eine genetische Variante in ihrem *CFTR*-Gen trägt. Die Tests sind auf jene Varianten beschränkt, die als krankheitsverursachend bekannt sind. Wenn beide Elternteile eine krankheitsverursachende Variante in sich tragen, besteht für das Kind eine Wahrscheinlichkeit von eins zu vier, dass es beide Gene erbt und somit die Krankheit ausbildet. Träger-Erkennungsraten sind abhängig von der Abstammung und Ethnizität der betreffenden Person, da viele Mutationen nur bei bestimmten ethnischen Gruppen auftreten. Über 10 Millionen Amerikaner tragen eine Mutation des CF-Gens in sich. Aktuelle Schätzwerte der Häufigkeit der Träger der *CFTR*-Mutation nach Ethnizität in den USA auf Basis einer Kohorte von 364.890 Personen, die zum Trägertest überwiesen wurden und bezüglich Mukoviszidose nicht familiär vorbelastet sind, werden in [Tabelle 1](#) angegeben.

Tabelle 1 Allgemeine Trägerhäufigkeit von Mukoviszidose-Mutationen in den verschiedenen ethnischen Gruppen in den USA¹⁰

Ethnische Gruppe	Beobachtete Trägerhäufigkeit
Afroamerikanisch	1 aus 84
Aschkenasi Jüdisch	1 aus 29
Asiatisch	1 aus 242
Weiß	1 aus 28
Hispanoamerikanisch	1 aus 59
Jüdisch	1 aus 32
Nahöstlich	1 aus 91
Ureinwohner Nordamerikas	1 aus 70
Südasiatisch	1 aus 118
Sonstige Ethnizität	1 aus 111
> 1 Ethnizität	1 aus 34
Teilweise afroamerikanisch	1 aus 56
Teilweise weiß	1 aus 32
Teilweise hispanoamerikanisch	1 aus 51
Keine Angabe	1 aus 37
Alle Personen	1 aus 38

Gentestpanels

CF-Tests auf genetische Mutationen können erheblich zwischen verschiedenen Labors variieren und hängen von dem spezifischen Test ab, der von einem Labor verwendet wird. Einige beschränken ihre Abdeckung auf die vom American College of Medical Genetics (ACMG) im Jahr 2004¹¹ und vom American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) im Jahr 2011¹² empfohlenen ethnienübergreifenden 23 CF-Varianten, während andere zusätzliche häufige und seltene Varianten einbeziehen, die in ethnisch stärker diversifizierten Bevölkerungsgruppen auftreten^{2,5,10,13}. Die im vom ACMG empfohlenen Panel enthaltenen Varianten wurden ursprünglich aufgrund ihrer Prävalenz in der allgemeinen US-Bevölkerung und aufgrund ihrer bekannten Assoziation mit der moderaten bis schweren Erkrankung ausgewählt.

Die klinische Validität dieser im MiSeqDx 139-Varianten-Assay für zystische Fibrose enthaltenen Varianten basiert auf Informationen, die vom CFTR2-Projekt gesammelt und veröffentlicht wurden^{14,15}. Das CFTR2-Projekt ist mit der ursprünglichen Cystic Fibrosis Mutations Database (jetzt „CFTR1“ genannt) verknüpft, die der Sammlung von im *CFTR*-Gen entdeckten Varianten für die internationale CF-Forschungsgemeinde gewidmet ist. CFTR2 ist eine internationale Zusammenarbeit zwischen Forschern, Ärzten und Registern für zystische Fibrose, die es sich zum Ziel gesetzt haben, alle gefundenen Varianten in einer Datenbank von 39.696 Patienten mit zystischer Fibrose gemäß ihrem krankheitsverursachenden Status zu kategorisieren: krankheitsverursachende Varianten, Mutationen von variierender klinischer Konsequenz (MVCC), Mutationen von unbekannter Signifikanz und Varianten, die keine CF verursachen (d. h. gutartige oder neutrale Varianten)^{14,15}. Die Klassifizierung dieser Varianten basiert auf klinischen Daten (Natriumchloridgehalt, Lungenfunktion und Pankreasfunktion), In-vitro-Funktionsstudien (CFTR-Proteinsynthese, Reifung, Expression, Funktion und Chloridleitfähigkeit) sowie Penetranzstudien (mit offensichtlich gesunden und fruchtbaren Vätern von CF-Patienten, um alle *CFTR*-Varianten zu untersuchen, die in dem Allel auftreten, das nicht auf ihre betroffenen Söhne übertragen wurde)¹⁴. Bis September 2013 hatte das CFTR2-Projekt über 160 Varianten identifiziert, die mit einer Häufigkeit von > 0,01 % in Personen mit CF auftreten, von denen 134 eindeutige Varianten (basierend auf Nukleotidlevel-Änderungen und entsprechend 129 Varianten in der CFTR2-Datenbank) als CF-verursachend klassifiziert wurden^{14,15}.

Merkmale des MiSeqDx 139-Varianten-Assay für zystische Fibrose

Der Test mit dem MiSeqDx 139-Varianten-Assay für zystische Fibrose wird mit DNA durchgeführt, die aus einer Vollblutprobe extrahiert wurde. Der Assay testet auf: 134 CF-verursachende Varianten, eine vom ACMG empfohlene Panel-Variante (R117H, von CFTR2 klassifiziert als eine Mutation von variierender klinischer Konsequenz [MVCC, Mutation of Varying Clinical Consequence]), eine bedingt gemeldete modifizierende Variante (PolyTG/PolyT) und drei bedingt gemeldete gutartige Varianten (I506V, I507V, F508C)¹⁶, was zusammen 139 gemeldete Varianten ergibt.

Die 134 CF-verursachenden Varianten entsprechen 129 CF-verursachenden Varianten in der CFTR2-Datenbank. Die CFTR2-Datenbank enthält fünf CF-verursachende Varianten, bei denen dieselbe Proteingehaltsänderung aus zwei unterschiedlichen Nukleotidänderungen heraus entstehen kann [z. B. S466X(C>A) und S466X(C>G)]. Diese fünf Varianten sind gemäß dem Aminosäuren-Codon in der CFTR2-Datenbank (z. B. S466X) aufgeführt, während der Assay jede einzelne Variante meldet [z. B. S466X(C>A) und S466X(C>G)]. Die vom MiSeqDx 139-Varianten-Assay für zystische Fibrose gemeldeten 139 Varianten sind in [Tabelle 2](#) aufgeführt.

Tabelle 2 MiSeqDx 139-Varianten-Assay für zystische Fibrose – Zusammenfassung der Varianten

[in genomischer Koordinatenreihenfolge aufgeführt; **Fett** = ACMG-23; *Kursiv* = bedingt gemeldet; ** = mit synthetischen Proben validiert]

M1V**	T338I**	Q552X	3121-1G>A**
CFTR dele2,3	1154insTC	R553X	3272-26A>G
Q39X**	S341P**	A559T	L1065P**
E60X	R347H	R560T	R1066C
P67L	R347P	R560K**	R1066H
R75X	R352Q	1811+1.6kb A>G**	L1077P**
G85E	1213delT**	1812-1 G>A	W1089X
394delTT	1248+1G>A**	E585X**	Y1092X(C>A)
405+1 G>A**	1259insA**	1898+1G>A	Y1092X(C>G)**
406-1G>A	W401X (c.1202G>A)**	1898+3A>G**	M1101K
E92X	W401X (c.1203G>A)**	2143delT	E1104X**
E92K**	1341+1G>A**	R709X	R1158X
Q98X**	<i>PolyTG/PolyT</i>	K710X	R1162X
457TAT>G**	1461ins4**	2183delAA>G	3659delC
D110H	A455E	2184insA	S1196X
R117C	1525-1G>A**	2184delA	W1204X (c.3611G>A)**
R117H	S466X (C>A)**	2307insA	W1204X (c.3612G>A)**
Y122X	S466X (C>G)	L732X**	3791delC
574delA**	L467P**	2347delG**	3849+10kbC>T
621+1G>T	1548delG [†]	R764X	G1244E**
663delT	S489X**	2585delT**	3876delA
G178R	S492F**	E822X**	S1251N
711+1G>T	Q493X	2622+1G>A**	3905insT
711+3A>G**	I507del	E831X**	W1282X
711+5 G>A**	F508del	W846X	4005+1G>A**
712-1 G>I**	1677delTA	R851X**	N1303K
H199Y**	V520F	2711delT**	4016insT**
P205S	Q525X** [†]	2789+5G>A	Q1313X**
L206W	1717-8G>A	Q890X	4209TGTT>AA**
Q220X**	1717-1G>A	L927P**	CFTRdele22,23
852del22**	G542X	S945L**	4382delA**

1078delT	S549R (c.1645A>C)	3007delG**	I506V
G330X	S549R (c.1647T>G)	G970R**	I507V
R334W	S549N	3120G>A	F508C
I336K	G551D	3120+1G>A	

† In der CFTR2-Datenbank¹⁵ als eine CF-verursachende Variante klassifiziert, während das Sosnay-Papier¹⁴ die Variante als „unbestimmt“ klassifiziert. Die Datenbankklassifizierung ist aktueller und spiegelt die Ergebnisse der Funktionstests wider, die zum Zeitpunkt der Sosnay-Veröffentlichung noch nicht verfügbar waren.

Von einem Test, der alle diese Varianten nachweist, wird erwartet, dass er mindestens 95,4 % der CF-verursachenden Allele bei Patienten mit CF in der Patientenkohorte des CFTR2-Projekts nachweist. Außerdem sollte die Erkennungsrate von Paaren mit dem Risiko, ein an zystischer Fibrose erkranktes Kind zu bekommen, bei Verwendung dieses Panels auf ca. 91 % steigen, im Vergleich zu einer Erkennungsrate von 72 % bei Verwendung des vom ACMG empfohlenen Panels mit 23 Varianten¹⁴. Diese Schätzwerte hängen jedoch von der Variantenverteilung und -häufigkeit gemäß der Variabilität bei Geographie und Ethnizität ab.

Testindikation

- Dieser Test ist für die Untersuchung des Trägerstatus für 139 klinisch relevante Varianten des *CFTR*-Gens (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) einschließlich der vom ACMG 2004¹¹ und vom ACOG 2011¹² empfohlenen Varianten vorgesehen.
- Dieser Test wurde für den Einsatz bei Erwachsenen im reproduktiven Alter entwickelt.
- Dieser Test ist für bestätigende Diagnosen bei Neugeborenen und Kindern vorgesehen.
- Dieser Test ist als anfänglicher Test zur Unterstützung der Diagnose von Personen mit Verdacht auf zystische Fibrose gedacht.



VORSICHT

Dieser Test ist nicht für Tests im Bereich des Neugeborenen-Screenings, der pränatalen Diagnostik und der Präimplantation sowie für unabhängige Diagnosezwecke indiziert.

- Der MiSeqDx 139-Varianten-Assay für zystische Fibrose ist verschreibungspflichtig.

Leistungsmerkmale des Tests

Die Testleistung basierte auf Vergleichen mit zwei Referenzmethoden, der bidirektionalen Sanger-Sequenzierung und einem validierten PCR-Assay, um die Genauigkeit des Assays beim Nachweis der 139 Varianten zu verifizieren. Aufgrund der Seltenheit vieler der im Assay enthaltenen Varianten war es nicht möglich, klinische Proben für alle Varianten zu erhalten. Daher wurde die Nachweisgenauigkeit bei bestimmten Varianten anhand von synthetischen Proben untersucht, die aus komplexen Plasmidkonstrukten gemischt mit Wildtyp-DNA bestehen, um heterozygote Proben zu simulieren. Der Assay war in der Lage, die in allen Proben vorhandenen Varianten mit einer Gesamtgenauigkeit von > 99,99 % genau zu identifizieren. Durch eine an drei Benutzerstandorten durchgeführte Reproduzierbarkeitsstudie konnte gezeigt werden, dass der Assay sowohl für den positiven Variantennachweis (99,77 %) als auch den negativen Variantennachweis (99,88 %) reproduzierbar ist.

Richtlinien für die Interpretation von Ergebnissen

Testergebnisse sollten im Kontext klinischer Befunde, der Familiengeschichte und anderer Labordaten interpretiert werden. Molekultests entdecken möglicherweise nicht alle möglichen Mutationen, die zu CF führen. Ein negatives Ergebnis schließt nicht die Möglichkeit aus, dass die Person eine nicht identifizierte Mutation im *CFTR*-Gen trägt. Dieser Test sollte zusammen mit anderen verfügbaren Labor- und klinischen Informationen verwendet werden. Alle klinischen Interpretationen der nachgewiesenen Varianten sollten von einem offiziell zugelassenen Molekularpathologen, klinischen Molekulargenetiker oder ähnlichen Spezialisten durchgeführt werden. Es wird empfohlen, dass der Arzt, der den Test in Auftrag gibt, Rat von einem offiziell zugelassenen klinischen Medizingenetiker oder einem genetischen Berater einholt. Auch Patienten wird empfohlen, sich von einem genetischen Berater beraten zu lassen. Zusätzliche

Informationen sind bei der Cystic Fibrosis Foundation (www.cff.org), dem Clinical and Functional Translation of CFTR (CFTR2) (www.cftr2.org) und dem American College of Medical Genetics (www.acmg.net) erhältlich.

Grenzen des Tests

- Die erzielten Ergebnisse sollten im Kontext einer vollständigen klinischen Bewertung verwendet und interpretiert werden.
- Das Produkt wurde entwickelt, um eine spezifische Untergruppe bekannter Varianten im *CFTR*-Gen zu identifizieren, umfasst jedoch nicht alle Varianten, die im *CFTR*-Gen identifiziert wurden. Wenn eine Variante nicht identifiziert wird, ist dies daher keine Garantie dafür, dass keine anderen *CFTR*-Varianten in den analysierten Proben vorhanden sind.
- Bedingtes Melden wurde vom ACMG/ACOG für vier Varianten empfohlen, die aufgrund der Komplexität ihrer Verbindung mit anderen Varianten als problematisch hinsichtlich der Interpretation gelten. Die bedingt gemeldeten Varianten im MiSeqDx 139-Varianten-Assay für zystische Fibrose bestehen aus der polyTG/polyT-Region (die gemeldet wird, wenn die R117H-Variante identifiziert wird) und den gutartigen Varianten I506V, I507V und F508C¹⁶ (die gemeldet werden, wenn eine homozygote F508del- oder I507del-Variante identifiziert wird).



HINWEIS

Da dies ein sequenzierungsbasierter Assay ist, wird die F508del- oder I507del-Meldung aufgrund der drei gutartigen Polymorphismen nicht beeinträchtigt. Daher werden keine Korrekturen am Nachweisergebnis vorgenommen.

- Der Assay kann nicht feststellen, ob die Ausrichtung der PolyTG/PolyT-Variante cis/trans zur R117H-Variante ist. Bei Patienten mit einer R117H-Variante sollten weitere Tests durchgeführt werden, um festzustellen, ob sich eine PolyTG/PolyT-Variante, die den klinischen Phänotyp [z. B. 12-13 (TG) oder 5T] beeinflussen kann, in cis/trans-Ausrichtung zur R117H-Variante befindet.
- Die Häufigkeit der von diesem Assay ermittelten Varianten ist je nach Bevölkerungsgruppe unterschiedlich.
- Während viel über den Schweregrad der Erkrankung bei einigen der Varianten bekannt ist, sind die Informationen bei anderen Varianten begrenzt und basieren auf einer begrenzten Anzahl an gemeldeten klinischen Fällen.
- Bei den Varianten, die nur über synthetische Proben validiert wurden (Tabelle 2) wird dem Labor empfohlen, vor dem Melden von Ergebnissen das Vorhandensein dieser Varianten durch eine andere validierte Methode zu bestätigen. Wenden Sie sich an Ihr Testlabor, um Informationen über dessen Testverfahren zu erhalten.
- Laborfehler sind selten, können aber auftreten. Zugrundeliegende Unterschiede in der DNA eines Patienten oder andere analytische Faktoren können die Leistung des Assays beeinträchtigen und folglich dazu führen, dass Calls erfolgen oder nicht erfolgen.

Quellen

- 1 Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, et al. (2008) Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr.* 153(2): S4–S14
- 2 Moskowitz SM, Chmiel JF, Stern DL, Cheng E, Cutting GR. (2008) *CFTR*-related disorders. *Gene Reviews.* Seattle (WA): University of Washington; 2008. Verfügbar unter www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1250. Aktualisiert am 19. Februar 2008.
- 3 U.S. National Newborn Screening Status Report genes-r-us.uthscsa.edu/sites/genes-r-us/files/nbsdisorders.pdf Aktualisiert am 6. Januar 2013.
- 4 Cystic Fibrosis Mutation Database (CFTR1). www.genet.sickkids.on.ca/app. [Online] September 2013.
- 5 Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry: Annual Data Report 2010.
- 6 www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/002052.html.
- 7 www.nlm.nih.gov/medlineplus/geneticdisorders.html.

- 8 Moskowitz SM, Chmiel JF, Stern DL, Cheng E, Gibson RL, et al. (2008) Clinical practice and genetic counseling for cystic fibrosis and CFTR-related disorders. *Genet Med.* 10(12): 851–868.
- 9 Katkin JP. (2012) Cystic fibrosis: Clinical manifestations and diagnosis. www.uptodate.com [Online] Dezember 2012.
- 10 Rohlfs EM, Zhou Z, Heim R, Nagan N, Rosenblum L, et al. (2011) Cystic fibrosis carrier testing in an ethnically diverse US population. *Clin Chem.* 57(6): 841–848.
- 11 Watson MS, Cutting GR, Desnick RJ, Driscoll DA, Klinger K, et al. (2004) Cystic fibrosis population carrier screening: 2004 revision of American College of Medical Genetics mutation panel. *Genet Med.* 6(5): 387–391.
- 12 American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) Committee on Genetics. (2011) The ACOG Committee Opinion No. 486: Update on Carrier Screening for Cystic Fibrosis. *Obstet Gynecol.* 117(4): 1028-31.
- 13 Bobadilla JL, Macek Jr. M, Fine JP, Farrell PM. (2002) Cystic Fibrosis: A Worldwide Analysis of CFTR Mutations – Correlation With Incidence Data and Application to Screening. *Human Mutation* 19:575–606.
- 14 Sosnay PR, Siklosi KR, Van Goor F, Kaniecki K, Yu H, et al. (2013) Defining the disease liability of variants in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. *Nat Genet.* 2013 Oct; 45(10): 1160-7.
- 15 Clinical and Functional Translation of CFTR (CFTR2). www.cftr2.org. [Online] September 2013.
- 16 Grody WW, Cutting GR, Klinger KW, Richards CS, Watson MS, Desnick RJ. (März/April 2001) Laboratory standards and guidelines for population-based cystic fibrosis carrier screening. *Genetics in Medicine* 3(2): 149–154.

Patente und Marken

Dieses Dokument und dessen Inhalt sind Eigentum von Illumina, Inc. und verbundenen Unternehmen („Illumina“) und ausschließlich für den bestimmungsgemäßen Gebrauch durch den Kunden in Verbindung mit dem Gebrauch des hier beschriebenen Produkts (der hier beschriebenen Produkte) und für keinen anderen Bestimmungszweck ausgelegt. Dieses Dokument und dessen Inhalt dürfen ohne schriftliches Einverständnis von Illumina nicht verwendet und zu keinem anderen Zweck verteilt bzw. anderweitig übermittelt, offengelegt oder auf irgendeine Weise reproduziert werden. Illumina überträgt mit diesem Dokument keine Lizenzen unter seinem Patent, Markenzeichen, Urheberrecht oder bürgerlichen Recht bzw. ähnlichen Rechten an Drittparteien.

Die Anweisungen in diesem Dokument müssen von qualifiziertem und entsprechend ausgebildetem Personal genau befolgt werden, damit die in diesem Dokument beschriebene Anwendung der Produkte sicher und ordnungsgemäß erfolgt. Vor der Verwendung dieser Produkte muss der Inhalt dieses Dokuments vollständig gelesen und verstanden worden sein.

FALLS NICHT ALLE HIERIN AUFGEFÜHRTEN ANWEISUNGEN VOLLSTÄNDIG GELESEN UND BEFOLGT WERDEN, KÖNNEN PRODUKTSCHÄDEN, VERLETZUNGEN DER BENUTZER UND ANDERER PERSONEN SOWIE ANDERWEITIGER SACHSCHADEN EINTRETEN.

ILLUMINA ÜBERNIMMT KEINERLEI HAFTUNG FÜR SCHÄDEN, DIE AUS DER UNSACHGEMÄSSEN VERWENDUNG DER HIERIN BESCHRIEBENEN PRODUKTE (EINSCHLIESSLICH TEILEN HIERVON ODER DER SOFTWARE) ENTSTEHEN.

© 2017 Illumina, Inc. Alle Rechte vorbehalten.

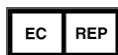
Illumina, Genetic Energy, MiSeqDx, Powered by Illumina, die kürbisorange Farbe und das Streaming-Basen-Design sind Marken von Illumina, Inc. und/oder ihren Tochtergesellschaften in den USA und/oder anderen Ländern. Alle anderen Namen, Logos und Marken sind Eigentum der jeweiligen Eigentümer.

AMPure, Beckman und Beckman Coulter sind Marken oder eingetragene Marken der Beckman Coulter, Inc.

Kontaktinformationen



Illumina
5200 Illumina Way
San Diego, Kalifornien 92122, USA
+1.800.809.ILMN (4566)
+1.858.202.4566 (außerhalb von Nordamerika)
techsupport@illumina.com
www.illumina.com



Illumina Cambridge Limited
Chesterford Research Park, Little Chesterford
Saffron Walden, CB10 1XL
GROSSBRITANNIEN