

# Infinium™ Methylation Screening Array

Analisi della metilazione ad  
alta processività per la ricerca  
sull'epigenomica della popolazione

- Copertura mirata di 270.000 siti di metilazione unici associati a tratti umani comuni, fenotipi di malattie, esposizioni, invecchiamento e altro ancora
- Elaborazione scalabile fino a 600.000 campioni all'anno su un singolo iScan™ System utilizzando il BeadChip da 48 campioni
- Dati di metilazione affidabili con riproducibilità superiore al 98% da campione a campione

**illumina**®

## Array a elevata processività per studi di metilazione

Nell'ultimo decennio, i BeadChip di metilazione Infinium, accurati e scalabili, hanno permesso di condurre studi di associazione sull'intero epigenoma (EWAS, Epigenome-Wide Association Study) e favorito scoperte rivoluzionarie sul ruolo dei meccanismi epigenetici nella salute umana e nelle patologie.<sup>1</sup> Di recente, iniziative correlate alla genomica della popolazione su larga scala, come Generation Scotland<sup>2,3</sup> e The Million Veterans Program,<sup>4,5</sup> hanno generato set estesi di dati di metilazione per ottenere informazioni sulla salute della popolazione e sui relativi determinanti. Con l'evoluzione dell'epigenetica, gli scienziati hanno bisogno di strumenti più scalabili per condurre progetti di metilazione più grandi.

Infinium Methylation Screening Array supporta le analisi epigenetiche su larga scala di coorti ad ampiezza di popolazione con una selezione accurata del contenuto

che copre le associazioni epigenetiche note e previste. Integrato nella piattaforma EX Methylation da 48 campioni, è a oggi l'array di metilazione Infinium più scalabile e conveniente, in grado di fornire dati di metilazione affidabili e accurati e di offrire un processo di analisi semplificato (Tabella 1, Figura 1).

## Selezione dei contenuti da parte di esperti per EWAS sulla salute della popolazione

Infinium Methylation Screening Array dispone di 270.000 siti di metilazione incentrati sulle regioni CpG associate a una gamma di tratti comuni di cellule e organismi, come l'identità delle cellule, i fenotipi delle malattie non maligne e le esposizioni ambientali. Il contenuto di BeadChip è stato selezionato per avere potenti associazioni di tratti pubblicate da una combinazione di studi di metilazione Infinium, studi di sequenziamento della genomica funzionale

Tabella 1: specifiche dell'array di metilazione Infinium

	Infinium Methylation Screening Array	Infinium MethylationEPIC v2.0
	Screening mirato di metilazione per la ricerca sulla salute della popolazione	Ampio backbone di individuazione con copertura dell'intero genoma
Applicazioni raccomandate	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ricerca sulle malattie comuni (non oncologiche)</li> <li>• Epidemiologia ambientale</li> <li>• Genomica della popolazione</li> <li>• Genomica di consumo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ricerca sul cancro</li> <li>• Ricerca sulle malattie rare</li> </ul>
Messa a fuoco dei contenuti	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Associazioni comuni note dei tratti della malattia</li> <li>• Associazioni note di esposizione ambientale</li> <li>• Metilazione specifica per tipo di cellula</li> <li>• Metilazione intermedia</li> <li>• Capacità multiomiche per misurare SNP MAF elevati</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Copertura dell'intero metiloma (oltre il 99% dei geni RefSeq)</li> <li>• Rilevamento di variazioni del numero di copie (CNV, copy number variation)</li> <li>• Copertura completa del gene <i>MGMT</i></li> <li>• Compatibilità con i classificatori di cancro pubblicati</li> <li>• Compatibilità con i classificatori di malattie rare pubblicati</li> <li>• Mutazioni driver del cancro</li> </ul>
Totale siti di metilazione unici	270.000	930.000
Numero di campioni per BeadChip	48	8
Input di DNA richiesto	50 ng	250 ng
Chimica del saggio	Infinium EX Methylation	Infinium HD Methylation
Supporto strumento	iScan System	iScan System NextSeq™ 550 System
Massima processività dei campioni di iScan System <sup>a</sup>	16.128 campioni/settimana	3.024 campioni/settimana
Automazione per la gestione dei liquidi	Infinium Automated Pipetting System with ILASS (richiesto)	Infinium Automated Pipetting System with IAC (consigliato, non richiesto)

a. I valori approssimativi, le durate delle scansioni e la processività massima variano in base alle configurazioni del laboratorio e del sistema. La processività dei campioni qui indicata si ottiene con l'integrazione del caricamento automatizzato degli array AutoLoader 2.x.

IAC, Illumina Automation Control; ILASS, Illumina Lab Automation Software Solution; MAF (Minor-Allele Frequency), frequenza allelica minore; SNP (Single-Nucleotide Polymorphism), polimorfismo a singolo nucleotide; CNV (Copy-Number Variant), variante del numero di copie

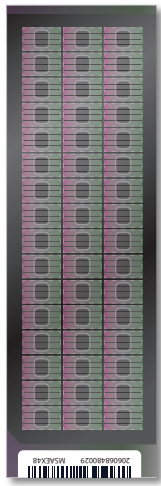


Figura 1: Infinium Methylation Screening Array. Il BeadChip consente l'analisi efficiente e accurata di 270.000 siti di metilazione selezionati da esperti per 48 campioni e ogni BeadChip.

e database genomici aggiornati. Il design mirato e la maggiore processività dei campioni dell'Infinium Methylation Screening Array consentono ai ricercatori di applicare lo screening di metilazione del DNA ad ampi progetti sulla salute della popolazione per scoprire gli obiettivi della malattia.

### Associazioni note da Infinium Methylation Array

Circa il 50% dei loci sull'Infinium Methylation Screening Array è stato identificato dall'analisi dei dati pubblicati, dalla letteratura scientifica e dagli array di metilazione Infinium per trovare associazioni di metilazione CpG con diversi tratti o malattie (Figura 2 e Tabella 2). Più di 1.000 studi EWAS sono stati selezionati e filtrati in base alla dimensione del campione, alla robustezza statistica e all'impatto scientifico. Le sonde con la più elevata significatività statistica e dimensione dell'effetto sono state classificate in ordine di priorità e le selezioni sono state bilanciate per massimizzare la rappresentazione attraverso tratti e malattie. Il contenuto selezionato è associato a un ampio spettro di categorie biologiche, che comprendono l'esposizione cardiovascolare, metabolica, neurodegenerativa/psichiatrica, autoimmune, respiratoria, riproduttiva, renale, di invecchiamento, genetica, ambientale e tratti e malattie correlati alle infezioni. Sono stati inclusi anche i pannelli di orologio epigenetico e di deconvoluzione cellulare provenienti da piattaforme Infinium BeadChip precedenti ed esistenti per fornire compatibilità retroattiva con i predittori stabiliti delle stime del tipo cellulare e delle previsioni fenotipiche negli studi EWAS (Tabella 3 e Figura 3).

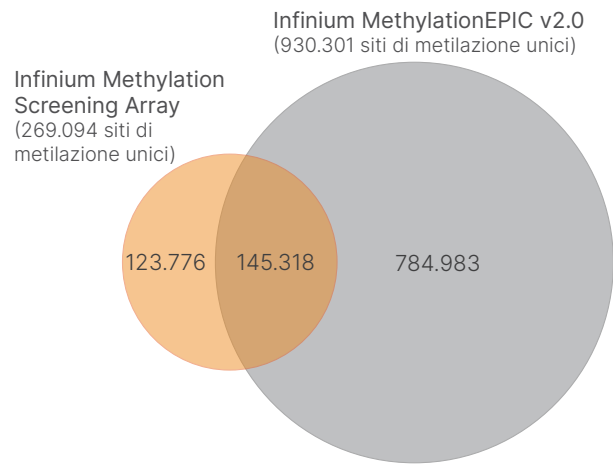


Figura 2: sovrapposizione dei siti di metilazione unici dei BeadChip Methylation Screening Array e MethylationEPIC v2.0

Tabella 2: confronto di alto livello del contenuto di Infinium Methylation Screening Array e Infinium MethylationEPICv2.0 BeadChip

	Infinium Methylation Screening Array	Infinium MethylationEPIC v2.0
Totale siti unici	269.094	930.301
CpG	262.470	926.849
Da array di metilazione Infinium	161.598	-
Da studi e database di sequenziamento	100.872	-
CpH	2.776	2.914
Da array di metilazione Infinium	308	-
Da studi e database di sequenziamento	2.468	-
ID SNP rs	3.848	538
Da array di metilazione Infinium	64	-
Da studi e database di sequenziamento	3.784	-

Tabella 3: contenuto associato ai tratti precedentemente convalidato sul contenuto di Infinium Methylation Screening Array

Categoria del tratto	N. di sonde che mirano all'associazione dei tratti
Sviluppo/invecchiamento	102.533
Esposizioni ambientali	44.043
Infiammazione/malattie autoimmuni	41.894
Ancestrale	31.843
Sesso	23.806
Malattie infettive	14.844
Malattie metaboliche	13.739
Patologie genetiche rare	13.429
Malattie neurologiche/dello sviluppo neurologico	8.874
Caratteristiche corporee (morfologia corporea)	8.109
Disturbi psichiatrici	7.280
Patologia cardiovascolare	7.007
Biologia/salute riproduttiva	6.999
Malattie neurodegenerative	4.733
Malattie polmonari/respiratorie	1.748
Malattia renale	982

**Nuovo contenuto di WGBS**

Il backbone di Infinium Methylation Screening Array include anche il contenuto selezionato da un'analisi esaustiva dei set di dati disponibili pubblicamente per il sequenziamento dell'intero genoma con bisolfito (WGBS, whole-genome bisulfite sequencing) in massa e a singola cellula,<sup>6</sup> tra cui un atlante cerebrale del metiloma a singola cellula costituito da oltre 15.000 cellule<sup>7,8</sup> e un atlante del metiloma pan-tissutale di tipi di cellule umane ordinate.<sup>9</sup> Queste sonde progettate con competenza mirano ai loci in cui la metilazione del DNA è stata associata a tipo di cellula, espressione genica, accessibilità alla cromatina, metilazione monoallelica e variazione della metilazione interindividuale. Sono state inoltre mirate le caratteristiche genomiche ottenute dalle annotazioni degli elementi cis-regolatori candidati ENCODE<sup>10</sup> e dai domini parzialmente metilati. Nel complesso, sono state create circa 100.000 nuove sonde per profilare la metilazione di nuovi CpG relativamente arricchiti negli stati regolatori e della cromatina specifica delle cellule.

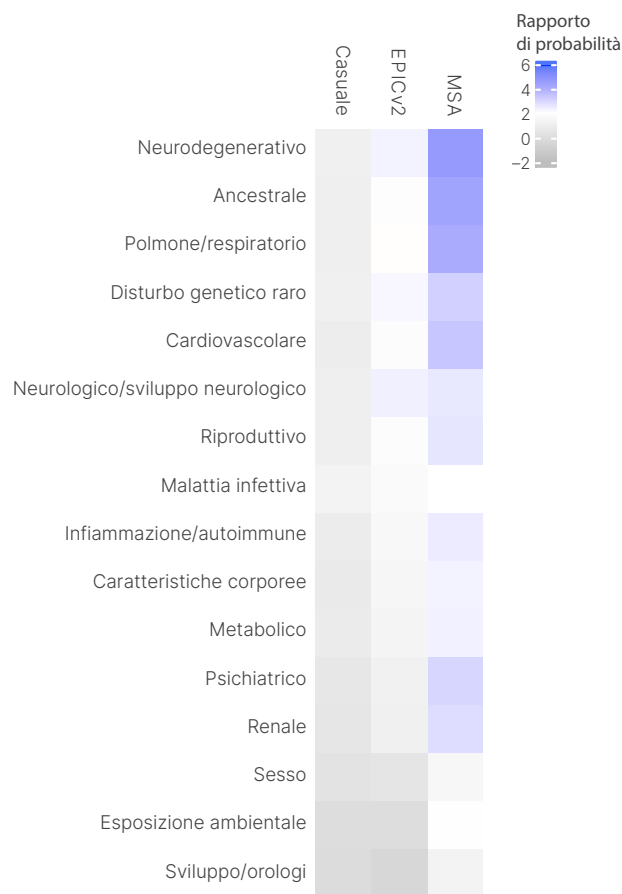


Figura 3: i marker su Infinium Methylation Screening Array sono altamente arricchiti di CpG associati ai tratti noti in diversi tipi di tratti. I marker su Infinium Methylation Screening Array (MSA) sono selezionati in base all'evidenza di associazione dei tratti, confrontata con l'arricchimento dei tratti su Infinium MethylationEPIC v2.0 (EPICV2).

**Oltre i CpG: capacità multiomiche**

Infinium Methylation Screening Array supporta studi multiomici che non si limitano alla metilazione CpG, ma includono la copertura di 2.776 siti di metilazione non CpG (siti CpH metilati, dove H indica A, T o C) (Tabella 2). Le sonde di metilazione CpH sono altamente arricchite nei corpi genici con implicazione della metilazione CpH nella regolazione e nello sviluppo trascrizionale.<sup>11</sup>

Infinium Methylation Screening Array include anche l'interrogazione di 3.848 polimorfismi a singolo nucleotide (SNP, Single Nucleotide Polymorphism) con elevate frequenze dell'allele minore selezionate dai database genomici e fornisce informazioni multiomiche uniche sui meccanismi delle malattie in diverse popolazioni. Inoltre, un uso innovativo delle sonde CpG di tipo I mira indirettamente a più di 10.000 SNP con elevata frequenza dell'allele minore. Queste sonde SNP a doppia metilazione

possono essere utilizzate per interrogare sia i livelli di metilazione sia le variazioni genetiche, facilitando la scoperta e la determinazione genetica dei livelli di metilazione, come i potenziali loci dei tratti quantitativi di metilazione (meQTL, methylation quantitative trait loci).<sup>\*</sup> Ulteriori informazioni sulle sonde che mirano direttamente o indirettamente agli SNP sono disponibili nella [pagina di supporto del prodotto](#).

## Dati affidabili sulla metilazione

La chimica Infinium dell'array utilizza molti replicati di microsferi per ciascun sito CpG sottoposto a query e ogni sito è collegato a migliaia di sonde. Di conseguenza, il saggio di metilazione Infinium consente misurazioni di metilazione altamente precise, equiparate a una profondità di sequenziamento di copertura uniforme di oltre 100x.<sup>13</sup> Ciò è evidenziato da test interni di Infinium Methylation Screening Array su campioni Coriell e campioni di sangue che dimostrano una riproducibilità superiore al 98% tra replicati tecnici (Tabella 4 e Figura 4).

Inoltre, le sonde sovrapposte tra Infinium Methylation Screening Array e Infinium MethylationEPIC v2.0 BeadChip mostrano una riproducibilità superiore al 96% da campione a campione, dimostrando solide prestazioni del saggio EX Methylation.

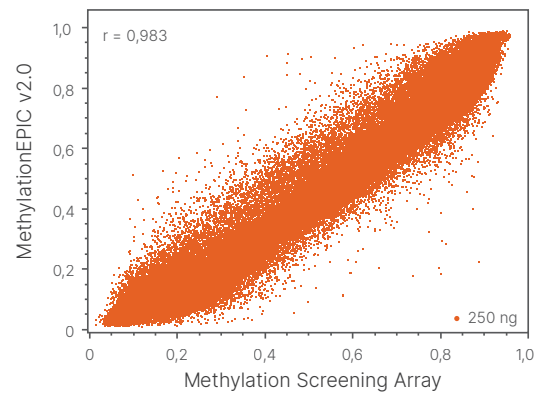
Tabella 4: specifiche di prestazioni e riproducibilità<sup>a</sup>

	Specifiche	
Quantità di input di DNA	50 ng	250 ng
Riproducibilità da campione a campione	$r \geq 0,98$	$r \geq 0,98$
N. di siti rilevati	> 96%	> 96%

a. Usando GenomeStudio Methylation Module.

<sup>\*</sup> Lo strumento **Bioconductor SeSAMe** può essere utilizzato per analizzare gli array di metilazione Infinium, comprese le sonde SNP a doppia metilazione.

A. Confronto tra MethylationEPICv2.0 e Methylation Screening Array



B. Replicati di Methylation Screening Array

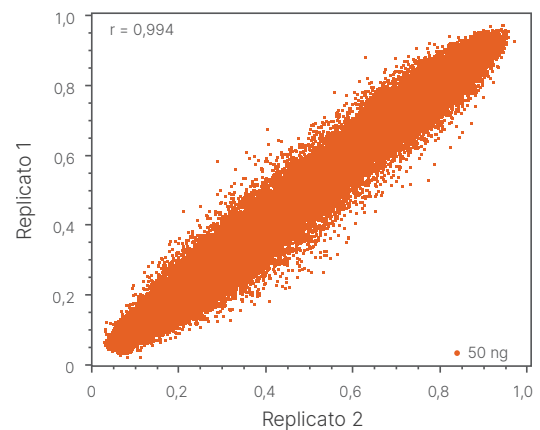


Figura 4: risultati della metilazione altamente riproducibili. (A) I risultati della metilazione sono altamente correlati tra Infinium Methylation Screening Array e Infinium MethylationEPIC v2.0 BeadChip. (B) I risultati della metilazione dimostrano un'eccellente riproducibilità tra i campioni replicati analizzati con Infinium Methylation Screening Array.

## Maggiore scalabilità con il flusso di lavoro EX Methylation

Infinium Methylation Screening Array, basato su EX Methylation, è a oggi il saggio di metilazione a più alta processività fino. Il formato BeadChip a 48 campioni e la gestione automatizzata dei liquidi riducono i costi di elaborazione per campione e offrono un'eccellente scalabilità per i progetti di metilazione a livello di popolazione rispetto ad altre piattaforme.

Il flusso di lavoro di tre giorni di Infinium EX Methylation è caratterizzato da una rapida conversione con bisolfito, da fasi automatizzate di elaborazione BeadChip e da una scansione ad alta processività (Figura 5). Il flusso di lavoro avanzato rende Infinium Methylation Screening Array una scelta eccellente per gli studi di metilazione di grandi volumi rispetto ad altri formati e tecnologie di array (Figura 6).

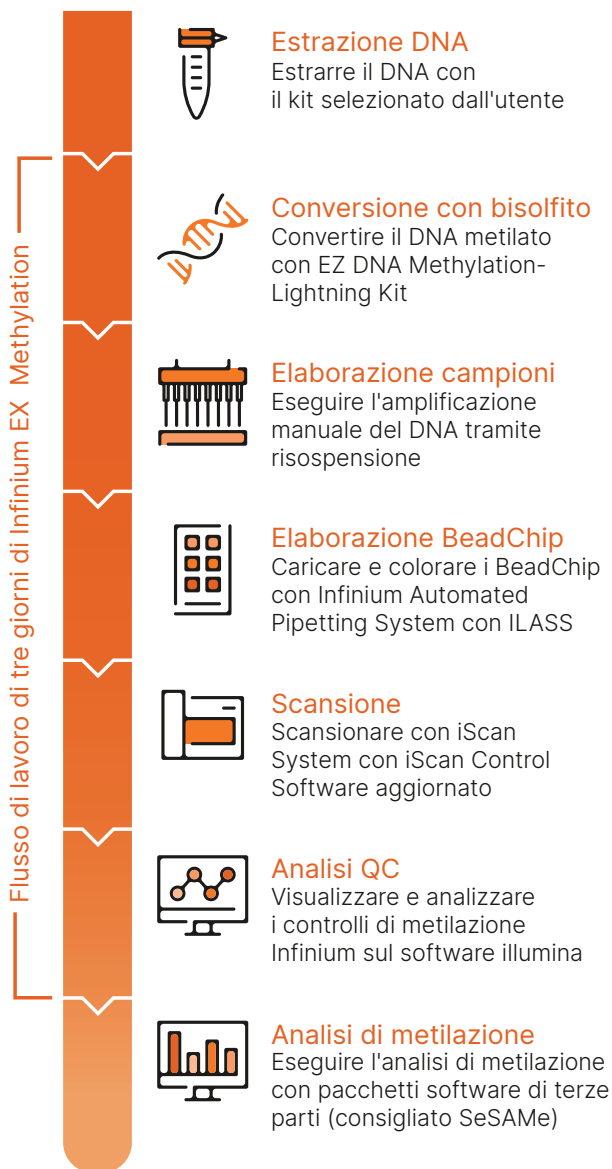


Figura 5: flusso di lavoro di Infinium Methylation Screening Array. Il flusso di lavoro offre tempi di risposta pari a tre giorni dalla preparazione del campione al controllo di qualità.

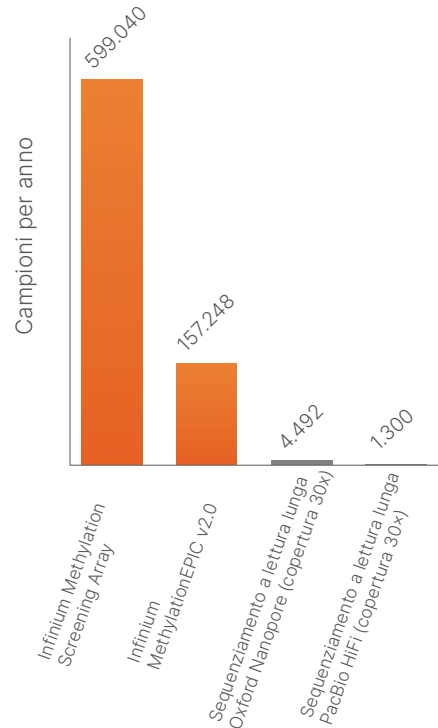


Figura 6: confronto della processività dei campioni su base annua per l'analisi di metilazione mediante metodi comuni. Rispetto ai BeadChip Infinium di altri formati e ad altri metodi di sequenziamento di metilazione, Infinium Methylation Screening Array offre il potenziale per un'eccezionale processività dei campioni.<sup>14</sup>

## Analisi semplificate di dati e QC

illumina offre strumenti software per l'analisi del controllo qualità (QC, quality control) dei BeadChip di metilazione Infinium. Il software fornisce la visualizzazione e la determinazione semplificata dello stato di superamento o mancato superamento utilizzando i controlli integrati come parte del saggio di metilazione Infinium. Per ulteriori informazioni, visitare la [pagina di analisi dei dati dell'array di metilazione](#).

illumina raccomanda pacchetti Bioconductor di terze parti di facile utilizzo per l'analisi dei dati di metilazione a valle. Ad esempio, [SeSAME](#) offre opzioni di pre-elaborazione del segnale, identificazione del rilevamento, controllo qualità, modellazione della metilazione differenziale, visualizzazione, inferenza, analisi funzionale dell'arricchimento, analisi dei dati a basso input e analisi specifica della popolazione. SeSAME consente inoltre l'interpretazione di nuove sonde SNP a doppia metilazione su Infinium Methylation Screening Array.

## Contenuti personalizzati flessibili

Infinium Methylation Screening Array è disponibile anche in un formato semi-personalizzato che offre maggiore flessibilità per progetti unici. Infinium Methylation Screening Array nel formato semi-personalizzato combina la struttura portante da 270.000 siti del formato classico con il contenuto aggiuntivo di siti di metilazione definiti dall'utente, in un numero compreso tra 3.000 e 100.000. Per ulteriori informazioni sull'aggiunta di contenuti personalizzati a Infinium Methylation Screening Array, contattare il rappresentante di vendita locale.

## Riepilogo

Infinium Methylation Screening Array offre contenuti mirati per l'analisi altamente scalabile delle associazioni di metilazione per malattie comuni, esposizioni, invecchiamento, tipi di cellule, SNP e altro ancora. La selezione esperta dei contenuti, unita ai miglioramenti dell'elaborazione dei campioni abilitati dalla piattaforma EX Methylation, rende Infinium Methylation Screening Array uno strumento economico per alimentare la nuova ondata di ricerche sull'epigenomica della popolazione.

## Maggiori informazioni

[Infinium Methylation Screening Array](#)

[Supporto per Infinium Methylation Screening Array](#)

[Analisi dei dati dell'array di metilazione](#)

## Informazioni per gli ordini

Prodotto	N. di catalogo
Infinium Methylation Screening Array-48 Kit (48 samples)	20112611
Infinium Methylation Screening Array-48 Kit (96 samples)	20112612
Infinium Methylation Screening Array-48 Kit (1152 samples)	20112613
Infinium Methylation Screening Array-48+ Kit (48 samples) <sup>a</sup>	20119540
Infinium Methylation Screening Array-48+ Kit (96 samples) <sup>a</sup>	20119541
Infinium Methylation Screening Array-48+ Kit (1152 samples) <sup>a</sup>	20119542

a. I kit con la designazione "+" indicano la compatibilità con il contenuto di marker personalizzato.

## Bibliografia

1. Wei S, Tao J, Xu J, et al. [Ten Years of EWAS](#). *Adv Sci* (Weinh). 2021;8(20):e2100727. doi:10.1002/advs.202100727.
2. Smith BH, Campbell A, Linksted P, et al. [Cohort Profile: Generation Scotland: Scottish Family Health Study \(GS:SFHS\). The study, its participants and their potential for genetic research on health and illness](#). *Int J Epidemiol*. 2013;42(3):689-700. doi:10.1093/ije/dys084.
3. Seeboth A, McCartney DL, Wang Y, et al. [DNA methylation outlier burden, health, and ageing in Generation Scotland and the Lothian Birth Cohorts of 1921 and 1936](#). *Clin Epigenetics*. 2020;12(1):49. Pubblicato il 26 marzo 2020. doi:10.1186/s13148-020-00838-0.
4. US Department of Veterans Affairs. Million Veterans Program. <https://www.mvp.va.gov/pwa/>. Pubblicato il 31 gennaio 2024. Consultato il 31 gennaio 2024.
5. Hunter-Zinck H, Shi Y, Li M, et al. [Genotyping Array Design and Data Quality Control in the Million Veteran Program](#). *Am J Hum Genet*. 2020;106(4):535-548. doi:10.1016/j.ajhg.2020.03.004.
6. Lee DS, Luo C, Zhou J, et al. [Simultaneous profiling of 3D genome structure and DNA methylation in single human cells](#). *Nat Methods*. 2019;16(10):999-1006. doi:10.1038/s41592-019-0547-z.
7. Luo C, Keown CL, Kurihara L, et al. [Single-cell methylomes identify neuronal subtypes and regulatory elements in mammalian cortex](#). *Science*. 2017;357(6351):600-604. doi:10.1126/science.aan3351.
8. Luo C, Liu H, Xie F, et al. [Single nucleus multi-omics identifies human cortical cell regulatory genome diversity](#). *Cell Genom*. 2022;2(3):100107. doi:10.1016/j.xgen.2022.100107.
9. Martens JH, Stunnenberg HG. [BLUEPRINT: mapping human blood cell epigenomes](#). *Haematologica*. 2013;98(10):1487-1489. doi:10.3324/haematol.2013.094243.
10. ENCODE Project Consortium. [An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome](#). *Nature*. 2012;489(7414):57-74. doi:10.1038/nature11247.
11. Jeong H, Mendizabal I, Berto S, et al. [Evolution of DNA methylation in the human brain](#). *Nat Commun*. 2021;12(1):2021. Pubblicato il 1° aprile 2021. doi:10.1038/s41467-021-21917-7.
12. Nestor CE, Ottaviano R, Reddington J, et al. [Tissue type is a major modifier of the 5-hydroxymethylcytosine content of human genes](#). *Genome Res*. 2012;22(3):467-477. doi:10.1101/gr.126417.111.
13. Zhou L, Ng HK, Drautz-Moses DI, et al. [Systematic evaluation of library preparation methods and sequencing platforms for high-throughput whole genome bisulfite sequencing](#). *Sci Rep*. 2019;9(1):10383. Pubblicato il 17 luglio 2019. doi:10.1038/s41598-019-46875-5w.
14. Dati in archivio. Illumina, Inc. 2024.



Numero verde 1.800.809.4566 (U.S.A.) | Tel. +1.858.202.4566  
techsupport@illumina.com | www.illumina.com

© 2024 Illumina, Inc. Tutti i diritti riservati. Tutti i marchi di fabbrica sono di proprietà di Illumina, Inc. o dei rispettivi proprietari. Per informazioni specifiche sui marchi di fabbrica, visitare la pagina web [www.illumina.com/company/legal.html](http://www.illumina.com/company/legal.html).  
M-GL-01893 ITA v2.0