

Infinium™ Methylation Screening Array

Análisis de metilación
de alto rendimiento para
la investigación epigenómica
poblacional

- Cobertura centrada en 270 000 sitios de metilación únicos asociados a rasgos humanos comunes, fenotipos de enfermedades, exposiciones, envejecimiento y más
- Procesamiento flexible de hasta 600 000 muestras al año en un único sistema iScan™ haciendo uso del BeadChip de 48 muestras
- Datos de metilación fiables con una reproducibilidad entre muestras superior al 98 %

illumina®

Array de alta productividad para estudios de metilación

Durante la última década, los BeadChips de metilación Infinium, precisos y flexibles, han permitido los estudios de asociación a nivel del epigenoma (EWAS, por sus siglas en inglés) y han facilitado descubrimientos innovadores sobre la función que desempeñan los mecanismos epigenéticos en la salud y la enfermedad humanas.¹ Recientemente, las iniciativas genómicas de la población a gran escala, como Generation Scotland^{2,3} y The Million Veterans Program^{4,5}, han generado amplios conjuntos de datos de metilación para obtener información sobre la salud de la población y sus determinantes. A medida que evoluciona el campo de EWAS, los científicos necesitan herramientas más flexibles para llevar a cabo proyectos de metilación más grandes.

Infinium Methylation Screening Array se ha diseñado para respaldar los análisis epigenéticos a gran escala de cohortes de tamaño poblacional con selección de contenido de expertos que cubre asociaciones epigenéticas conocidas y previstas.

El array se basa en la plataforma de metilación EX de 48 muestras para crear el array de metilación Infinium más flexible y asequible hasta la fecha, que proporciona datos de metilación fiables y precisos y un análisis simplificado (Tabla 1, Figura 1).

Selección de contenido de expertos para EWAS de salud de la población

Infinium Methylation Screening Array cuenta con 270 000 centros de metilación centrados en regiones de CpG asociadas a una serie de rasgos comunes de células y organismos, como la identidad celular, los fenotipos de enfermedades no malignas y las exposiciones medioambientales. El contenido del BeadChip se seleccionó por tener potentes asociaciones de rasgos publicadas a partir de una combinación de estudios de metilación Infinium, estudios de secuenciación genómica funcional y bases de datos genómicas actualizadas.

Tabla 1: Especificaciones del array de metilación Infinium

	Infinium Methylation Screening Array	Infinium MethylationEPIC v2.0
	Cribado de metilación selectivo para la investigación sanitaria de la población	Cadena principal de descubrimiento amplio con cobertura del genoma completo
Aplicaciones recomendadas	<ul style="list-style-type: none"> Investigación de enfermedades comunes (no cancerosas) Epidemiología medioambiental Genómica poblacional Pruebas genéticas para el consumidor 	<ul style="list-style-type: none"> Investigación oncológica Investigación de enfermedades raras
Enfoque en el contenido	<ul style="list-style-type: none"> Asociaciones conocidas de rasgos comunes de la enfermedad Asociaciones conocidas de exposición ambiental Metilación específica del tipo celular Metilación intermedia Capacidades multiómicas para medir SNP de alta MAF 	<ul style="list-style-type: none"> Cobertura del metiloma completo (>99 % de los genes de RefSeq) Detección de CNV Cobertura integral del gen <i>MGMT</i> Compatibilidad con los clasificadores de cáncer publicados Compatibilidad con los clasificadores de enfermedades raras Mutaciones causantes de cáncer
Sitios de metilación únicos totales	270 000	930 000
Número de muestras por BeadChip	48	8
Cantidad necesaria de aporte de ADN	50 ng	250 ng
Proceso químico del ensayo	Infinium EX Methylation	Infinium HD Methylation
Compatibilidad con instrumentos	iScan System	iScan System NextSeq™ 550 System
Productividad de muestras máxima del sistema iScan ^a	16 128 muestras/semana	3024 muestras/semana
Manipulación automatizada de líquidos	Sistema de pipeteo automatizado Infinium con ILASS (obligatorio)	Sistema de pipeteo automatizado Infinium con IAC (recomendado, no obligatorio)

a. Los valores aproximados, los tiempos de lectura y la productividad máxima variarán en función del laboratorio y las configuraciones del sistema.

La productividad de las muestras que se enumeran aquí se logra con la integración de la carga automatizada de matrices AutoLoader 2.x.

IAC, Illumina Automation Control; ILASS, Illumina Lab Automation Software Solution; MAF, frecuencia alélica menor

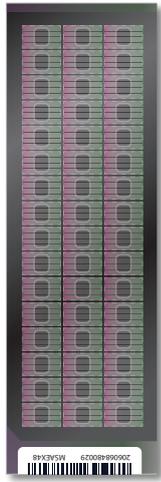


Figura 1: Infinium Methylation Screening Array: el BeadChip proporciona la capacidad de realizar un análisis eficiente y preciso de 270 000 centros de metilación seleccionados por expertos de 48 muestras por BeadChip.

El diseño centrado y la mayor productividad de las muestras de Infinium Methylation Screening Array permiten a los investigadores aplicar el cribado de metilación del ADN a proyectos sanitarios de grandes poblaciones para descubrir objetivos de enfermedades.

Asociaciones conocidas de Infinium Methylation Arrays

Aproximadamente el 50 % de los locus de Infinium Methylation Screening Array se identificaron a partir del análisis de los datos publicados, la bibliografía científica y las matrices de metilación Infinium para encontrar asociaciones de metilación de CpG con diversos rasgos o enfermedades (Figura 2 y Tabla 2). Se seleccionaron y filtraron más de 1000 estudios de EWAS en función del tamaño de la muestra, la solidez estadística y el impacto científico. Se priorizaron las sondas con la mayor significación estadística y tamaño del efecto y se equilibraron las selecciones para maximizar la representación entre rasgos y enfermedades. El contenido seleccionado está asociado a un amplio espectro de categorías biológicas, que abarcan los rasgos y enfermedades cardiovasculares, metabólicos, neurodegenerativos/psiquiátricos, autoinmunitarios, respiratorios, reproductivos, renales, de envejecimiento, genéticos, medioambientales y relacionados con la infección. También se incluyeron paneles de deconvolución celular y reloj epigenético de plataformas Infinium BeadChip anteriores y existentes para proporcionar compatibilidad con factores de predicción establecidos de estimaciones de tipo celular y predicciones de fenotipo en estudios EWAS (Tabla 3 y Figura 3).

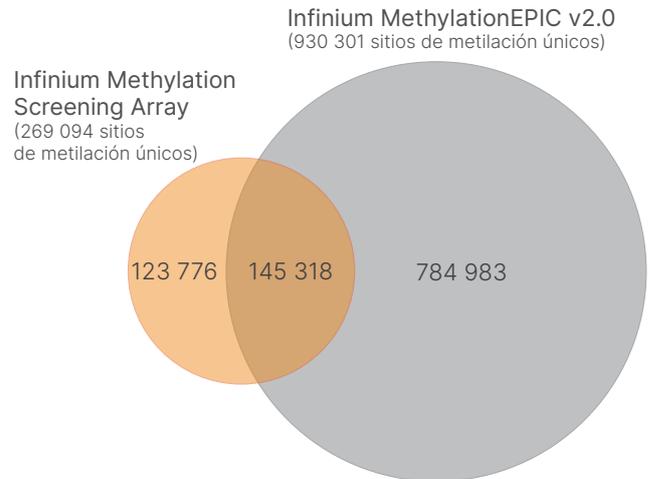


Figura 2: Superposición de BeadChips de Methylation Screening Array y MethylationEPIC v2.0 a sitios de metilación únicos.

Tabla 2: Comparación de alto nivel del contenido de Infinium Methylation Screening Array e Infinium MethylationEPIC v2.0 BeadChip

	Infinium Methylation Screening Array	Infinium MethylationEPIC v2.0
Total de centros únicos	269 094	930 301
CpG	262 470	926 849
A partir de matrices de metilación Infinium	161 598	-
A partir de estudios de secuenciación y bases de datos	100 872	-
CpH	2776	2914
A partir de matrices de metilación Infinium	308	-
A partir de estudios de secuenciación y bases de datos	2468	-
rsID de SNP	3848	538
A partir de matrices de metilación Infinium	64	-
A partir de estudios de secuenciación y bases de datos	3784	-

Tabla 3: Contenido asociado a rasgos validado previamente en Infinium Methylation Screening Array

Categoría de rasgos	N.º de sondas dirigidas a la asociación de rasgos
Desarrollo/envejecimiento	102 533
Exposiciones ambientales	44 043
Inflamación/enfermedades autoinmunitarias	41 894
Ascendencia	31 843
Sexo	23 806
Enfermedades infecciosas	14 844
Enfermedades metabólicas	13 739
Trastornos genéticos raros	13 429
Enfermedades neurológicas/de neurodesarrollo	8874
Características corporales (morfología corporal)	8109
Trastornos psiquiátricos	7280
Enfermedades cardiovasculares	7007
Biología/salud reproductiva	6999
Enfermedades neurodegenerativas	4733
Enfermedades pulmonares/respiratorias	1748
Enfermedades renales	982

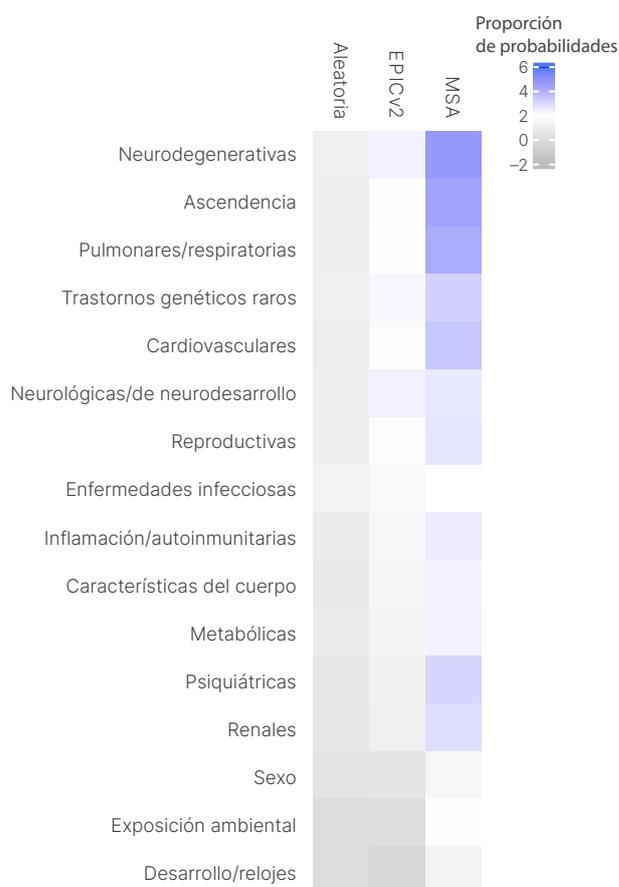


Figura 3: Los marcadores de Infinium Methylation Screening Array están muy enriquecidos en CpG asociados a rasgos conocidos en diversos tipos de rasgos. Los marcadores de Infinium Methylation Screening Array (MSA) se seleccionan en función de la evidencia de asociación de rasgos, que se muestra en comparación con el enriquecimiento de rasgos de Infinium MethylationEPIC v2.0 (EPICV2).

Contenido novedoso de WGBS

La cadena principal de Infinium Methylation Screening Array también incluye contenido seleccionado de un análisis exhaustivo de conjuntos de datos de secuenciación de bisulfito de genoma completo (WGBS, por sus siglas en inglés) masivos y de células individuales disponibles públicamente⁶, incluidos un atlas de metiloma de células individuales del cerebro compuesto por más de 15 000 celdas^{7,8} y un atlas de metiloma pantejido de tipos de células humanas clasificados.⁹ Estas sondas diseñadas por expertos se dirigen a locus en los que la metilación del ADN se ha asociado con el tipo de célula, la expresión genética, la accesibilidad a la cromatina, la metilación monoalélica y la variación de metilación interindividual.

También se seleccionaron las características genómicas de las anotaciones de elementos reguladores cis candidatos de ENCODE¹⁰ y los dominios parcialmente metilados. En conjunto, se crearon alrededor de 100 000 sondas nuevas para perfilar la metilación de nuevos CpG relativamente enriquecidos en estados de cromatina reguladores y específicos de células.

Más allá de CpG: capacidades multiómicas

Infinium Methylation Screening Array admite estudios multiómicos más allá de la metilación de CpG. La [tabla 2](#) muestra la cobertura de 2776 sitios de metilación que no son de CpG (sitios de CpH metilados, donde H indica A, T o C). Las sondas de metilación de CpH están altamente enriquecidas en cuerpos génicos en los que la metilación de CpH ha estado implicada en la regulación y el desarrollo transcripcionales.¹¹

Infinium Methylation Screening Array también incluye el análisis de 3848 polimorfismos de nucleótido único (SNP) con altas frecuencias alélicas menores seleccionados de bases de datos genómicas, lo que proporciona información multiómica única sobre los mecanismos de la enfermedad en diversas poblaciones. Además, un uso innovador de sondas CpG de tipo I se dirige indirectamente a más de 10 000 SNP de alta frecuencia alélica menor. Estas sondas dobles de SNP y metilación sirven para consultar tanto los niveles de metilación como las variaciones genéticas, lo que facilita el descubrimiento y la determinación genética de los niveles de metilación, como los locus de rasgos cuantitativos de posible metilación (meQTL).* Puede obtener más información sobre las sondas que se dirigen directa o indirectamente a los SNP en la [página de asistencia del producto](#).

Datos de metilación fiables

La química de array de Infinium emplea muchos duplicados de bolas para cada sitio de CpG explorado, cada una de las cuales cuenta con miles de sondas unidas. Como resultado, el ensayo de metilación Infinium proporciona mediciones de metilación altamente precisas que se han equiparado a una profundidad de secuenciación de cobertura uniforme superior a $100\times^{13}$. Esto se demuestra mediante pruebas internas de Infinium Methylation Screening Array en Coriell y muestras de sangre que demuestran una reproducibilidad >98 % entre réplicas técnicas (Tabla 4 y Figura 4).

Además, las sondas superpuestas entre Infinium Methylation Screening Array e Infinium MethylationEPIC v2.0 BeadChip muestran una reproducibilidad entre muestras >96 %, lo que demuestra un rendimiento sólido del ensayo de metilación EX.

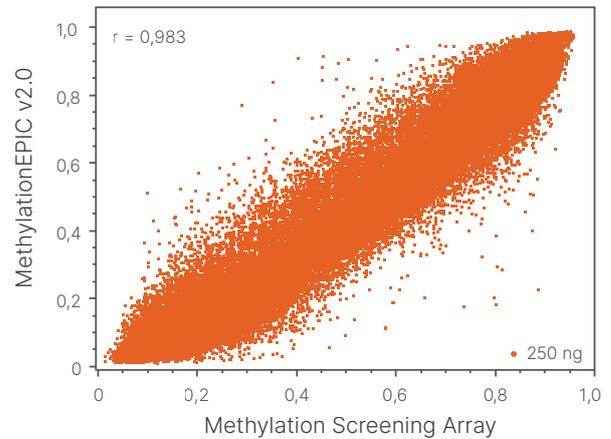
Tabla 4: Especificaciones de rendimiento y reproducibilidad^a

	Especificaciones	
Cantidad de aporte de ADN	50 ng	250 ng
Reproducibilidad de muestra a muestra	$r \geq 0,98$	$r \geq 0,98$
N.º de sitios detectados	>96 %	>96 %

a. Con el uso del módulo de metilación GenomeStudio.

* La herramienta [SeSAMe de Bioconductor](#) se puede utilizar para analizar matrices de metilación Infinium, incluidas sondas dobles de SNP y metilación.

A. MethylationEPIC v2.0 frente a Methylation Screening Array



B. Duplicados de Methylation Screening Array

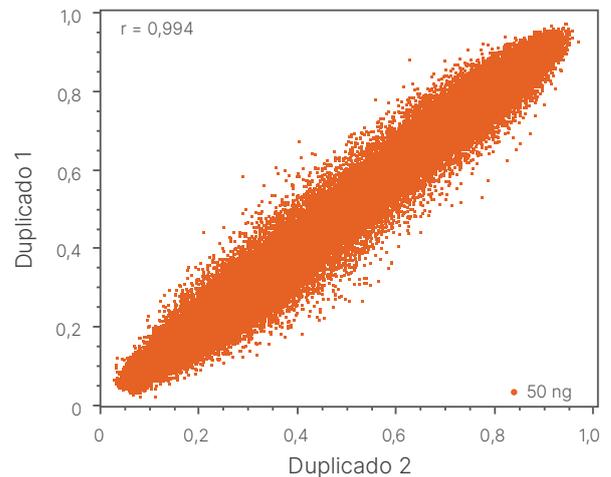


Figura 4: Resultados de metilación altamente reproducibles: (A) Los resultados de metilación están muy correlacionados entre BeadChips de Infinium Methylation Screening Array e Infinium MethylationEPIC v2.0. (B) Los resultados de metilación demuestran una reproducibilidad excelente entre muestras duplicadas analizadas en Infinium Methylation Screening Array.

Escalabilidad mejorada con el flujo de trabajo de metilación EX

Infinium Methylation Screening Array, con metilación EX, es el ensayo de metilación de mayor rendimiento hasta la fecha. El formato BeadChip de 48 muestras y la manipulación automatizada de líquidos reducen los costes de procesamiento por muestra y ofrecen una flexibilidad excepcional para proyectos de metilación a nivel de población en comparación con otras plataformas.

El flujo de trabajo de metilación Infinium EX de tres días ofrece una conversión rápida de bisulfito, pasos de procesamiento automatizado de BeadChip y lectura de alta productividad (Figura 5). El flujo de trabajo avanzado también hace que Infinium Methylation Screening Array sea una opción excelente para los estudios de metilación de gran volumen en comparación con otros formatos y tecnologías de matrices (Figura 6).

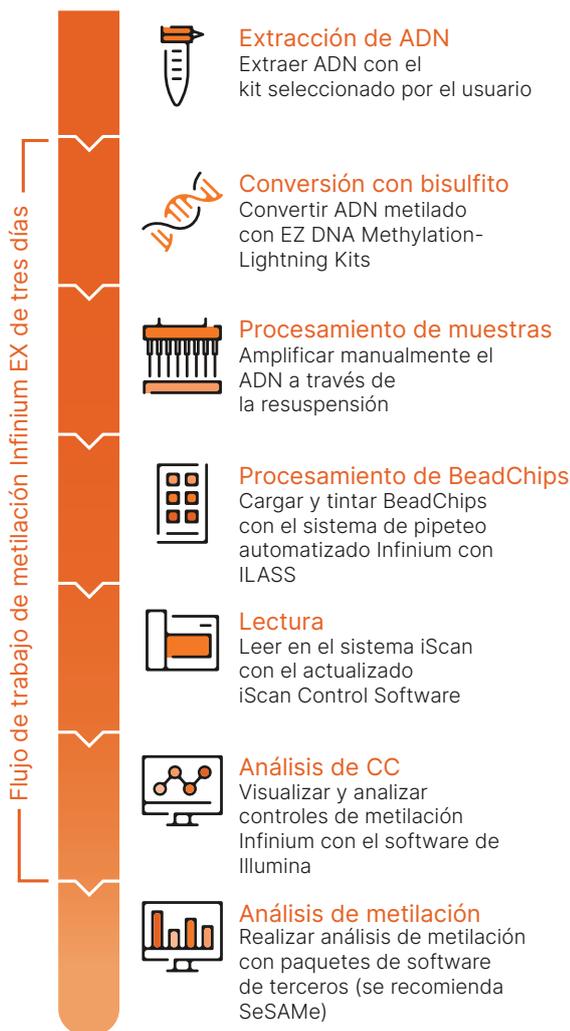


Figura 5: Flujo de trabajo de Infinium Methylation Screening Array: el flujo de trabajo proporciona un tiempo de procesamiento de tres días desde la preparación de la muestra hasta el análisis de los datos de metilación.

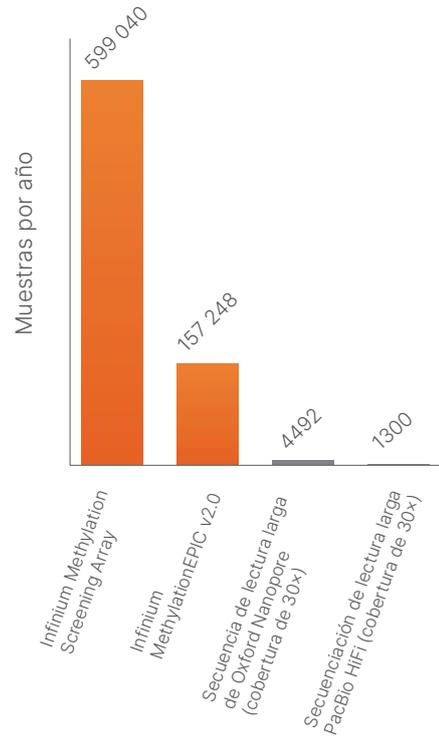


Figura 6: Comparación anual de la productividad de las muestras para el análisis de metilación mediante métodos comunes: Infinium Methylation Screening Array ofrece la posibilidad de un rendimiento de muestras excepcional en comparación con otros formatos Infinium BeadChip y métodos de secuenciación de metilación.¹⁴

CC y análisis de datos sencillos

Illumina ofrece herramientas de software para el análisis de control de calidad de los BeadChips de metilación Infinium. Como parte del ensayo de metilación Infinium, el software permite visualizar y determinar de una forma simplificada el estado de aprobado o no aprobado mediante controles integrados. Para obtener más información, visite la [página de análisis de datos del array de metilación](#).

Illumina recomienda paquetes Bioconductor de terceros fáciles de usar para el análisis de datos de metilación posterior. Por ejemplo, [SeSAME](#) ofrece preprocesamiento de señales, llamadas de detección, control de calidad, modelado de metilación diferencial, visualización, inferencia, análisis de enriquecimiento funcional, análisis de datos de baja entrada y análisis específicos de la población. SeSAME también permite la interpretación de nuevas sondas de SNP de metilación doble en Infinium Methylation Screening Array.

Resumen

Infinium Methylation Screening Array ofrece contenido centrado para el análisis altamente flexible de asociaciones de metilación para enfermedades comunes, exposiciones, envejecimiento, tipos celulares, SNP y más. La selección de contenido experto junto con las mejoras en el procesamiento de muestras habilitadas por la plataforma de metilación EX hacen de Infinium Methylation Screening Array una herramienta rentable para impulsar la nueva ola de investigación epigenómica poblacional.

Más información

[Infinium Methylation Screening Array](#)

[Asistencia de Infinium Methylation Screening Array](#)

[Análisis de datos de matrices de metilación](#)

Datos para realizar pedidos

Producto	N.º de catálogo
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

Bibliografía

- Wei S, Tao J, Xu J, et al. [Ten Years of EWAS](#). *Adv Sci* (Weinh). 2021;8(20):e2100727. doi:10.1002/advs.202100727
- 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
- 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. Fecha de publicación: 26 de marzo de 2020. doi:10.1186/s13148-020-00838-0
- US Department of Veterans Affairs. Million Veterans Program. <https://www.mvp.va.gov/pwa/>. Fecha de publicación: 31 de enero de 2024. Fecha de consulta: 31 de enero de 2024.
- 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
- 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
- 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
- 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
- Martens JH, Stunnenberg HG. [BLUEPRINT: mapping human blood cell epigenomes](#). *Haematologica*. 2013;98(10):1487-1489. doi:10.3324/haematol.2013.094243
- ENCODE Project Consortium. [An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome](#). *Nature*. 2012;489(7414):57-74. doi:10.1038/nature11247
- Jeong H, Mendizabal I, Berto S, et al. [Evolution of DNA methylation in the human brain](#). *Nat Commun*. 2021;12(1):2021. Fecha de publicación: 1 de abril de 2021. doi:10.1038/s41467-021-21917-7
- 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
- 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. Fecha de publicación: 17 de julio de 2019. doi:10.1038/s41598-019-46875-5w
- Datos recopilados. Illumina, Inc. 2024



1.800.809.4566 (llamada gratuita, EE. UU.) | Tel.: +1 858 202 4566
techsupport@illumina.com | www.illumina.com

© 2024 Illumina, Inc. Todos los derechos reservados. Todas las marcas comerciales pertenecen a Illumina, Inc. o a sus respectivos propietarios. Si desea consultar información específica sobre las marcas comerciales, consulte www.illumina.com/company/legal.html. M-GL-01893 ESP v1.0