

# Infinium™ Methylation Screening Array

Hochdurchsatz-  
methylierungsanalyse  
für die populations-  
epigenomische Forschung

- Zielgerichtete Coverage von 270.000 eindeutigen Methylierungsstellen, die mit häufigen menschlichen Merkmalen, Krankheitsphänotypen, Expositionen, der Alterung und mehr assoziiert sind
- Skalierbare Verarbeitung von bis zu 600.000 Proben pro Jahr auf einem einzigen iScan™-System mithilfe des BeadChip mit 48 Proben
- Zuverlässige Methylierungsdaten mit > 98 % Reproduzierbarkeit von Probe zu Probe

**illumina**®

## Hochdurchsatz-Array für Methylierungsstudien

In den letzten zehn Jahren haben genaue und skalierbare Infinium-Methylierungs-BeadChips epigenomweite Assoziationsstudien (EWAS) sowie bahnbrechende Entdeckungen bezüglich der Rolle von epigenetischen Mechanismen für die Gesundheit des Menschen und Erkrankungen ermöglicht.<sup>1</sup> In jüngerer Vergangenheit haben groß angelegte Initiativen zur Populationsgenomik wie Generation Scotland<sup>2,3</sup> und The Million Veterans Program<sup>4,5</sup> umfangreiche Methylierungsdatensätze generiert, um Einblicke in die Populationsgesundheit und ihre Determinanten zu gewinnen. Mit der Weiterentwicklung des EWAS-Bereichs benötigen Wissenschaftler Tools mit einer höheren Skalierbarkeit, um größere Methylierungsprojekte durchzuführen.

Das Infinium Methylation Screening Array wurde entwickelt, um groß angelegte epigenetische Analysen von Kohorten in Populationsgröße mit von Experten ausgewählten Inhalten zu unterstützen, die bekannte und vermutete

epigenetische Assoziationen abdecken. Das Array basiert auf der EX Methylation-Plattform mit 48 Proben und bietet das bislang am höchsten skalierbare und kostengünstigste Infinium-Methylierungsarray, das zuverlässige, genaue Methylierungsdaten und vereinfachte Analysen ermöglicht (Tabelle 1, Abbildung 1).

## Auswahl an Fachinhalten für EWAS in Bezug auf die Populationsgesundheit

Das Infinium Methylation Screening Array verfügt über 270.000 Methylierungsstellen, die sich auf CpG-Regionen konzentrieren, die mit einer Reihe häufig auftretender Zell- und Organismusmerkmale assoziiert sind, wie Zellidentität, nicht maligne Krankheitsphänotypen und Umweltexpositionen. Der ausgewählte BeadChip-Inhalt hat starke, veröffentlichte Assoziationen mit Merkmalen, die aus einer Kombination von Infinium-Methylierungsstudien, funktionellen Genomsequenzierungsstudien und

Tabelle 1: Spezifikationen des Infinium-Methylierungsarrays

|  | Infinium Methylation Screening Array  | Infinium MethylationEPIC v2.0  |
|--|---|--|
|  | Gezieltes Methylierungsscreening für die Forschung in Bezug auf die Populationsgesundheit   | Breites Discovery-Backbone mit genomweiter Coverage  |
| Empfohlene Anwendungen                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Forschung zu häufigen Krankheiten (keine Krebserkrankungen)</li> <li>• Umweltepidemiologie</li> <li>• Populationsgenomik</li> <li>• Consumer-Genomik</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Krebsforschung</li> <li>• Forschung zu seltenen Erkrankungen</li> </ul>   |
| Inhaltsfokus   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bekannte Assoziationen mit Merkmalen häufiger Erkrankungen</li> <li>• Bekannte Assoziationen mit Umweltexposition</li> <li>• Zelltypspezifische Methylierung</li> <li>• Intermediäre Methylierung</li> <li>• Multiomikfunktion zur Messung von SNPs mit hoher MAF</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Coverage des gesamten Methyloms (&gt; 99 % der RefSeq-Gene)</li> <li>• CNV-Erkennung</li> <li>• Umfassende Coverage des MGMT-Gens</li> <li>• Kompatibilität mit veröffentlichten Krebsklassifikatoren</li> <li>• Kompatibilität mit veröffentlichten Klassifikatoren für seltene Erkrankungen</li> <li>• Krebsfördernde Mutationen</li> </ul> |
| Gesamte eindeutige Methylierungsstellen                  | 270.000   | 930.000  |
| Anzahl der Proben pro BeadChip                           | 48  | 8  |
| Erforderliche DNA-Zugabe                                 | 50 ng   | 250 ng   |
| Assay-Chemie   | Infinium EX Methylation   | Infinium HD Methylation  |
| Unterstützte Geräte                                      | iScan System  | iScan System<br>NextSeq™ 550 System  |
| Maximaler Probendurchsatz des iScan Systems <sup>a</sup> | 16.128 Proben/Woche   | 3.024 Proben/Woche   |
| Liquid-Handling-Automatisierung                          | Infinium Automated Pipetting System mit ILASS (erforderlich)  | Infinium Automated Pipetting System mit IAC (empfohlen, nicht erforderlich)  |

a. Die ungefähren Werte, Scanzeiten und der maximale Durchsatz variieren je nach Labor- und Systemkonfigurationen. Der hier aufgeführte Probendurchsatz wird durch die Integration des AutoLoader 2.x mit automatischem Array-Laden erreicht.

IAC, Illumina Automation Control; ILASS, Illumina Lab Automation Software Solution; MAF, Minor-Allele Frequency (Häufigkeit des seltenen Allels)

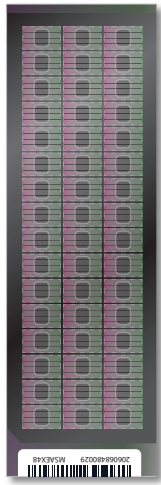


Abbildung 1: Infinium Methylation Screening Array: Der BeadChip bietet die Kapazität für eine effiziente und genaue Analyse von 270.000 von Experten ausgewählten Methylierungsstellen in 48 Proben pro BeadChip.

aktualisierten genomischen Datenbanken stammen. Das spezifische Design und der höhere Probendurchsatz des Infinium Methylation Screening Array ermöglichen es Forschern, DNA-Methylierungsscreening in Großprojekten zur Populationsgesundheit anzuwenden, um Krankheitsziele zu entdecken.

### Bekannte Assoziationen aus Infinium-Methylierungsarrays

Ungefähr 50 % der Loci auf dem Infinium Methylation Screening Array wurden aus der Analyse veröffentlichter Daten, der wissenschaftlichen Literatur und Infinium Methylation Arrays identifiziert, um Assoziationen der CpG-Methylierung mit verschiedenen Merkmalen oder Erkrankungen zu ermitteln (Abbildung 2 und Tabelle 2). Über 1.000 EWAS-Studien wurden anhand der Probengröße, der statistischen Robustheit und der wissenschaftlichen Bedeutung kuratiert und gefiltert. Sonden mit der höchsten statistischen Signifikanz und Effektgröße wurden priorisiert und die Selektionen wurden so ausgewogen, dass sie möglichst viele Merkmale und Krankheiten abdecken. Der ausgewählte Inhalt ist mit einem breiten Spektrum biologischer Kategorien assoziiert, einschließlich kardiovaskulärer, metabolischer, neurodegenerativer/psychiatrischer, autoimmuner, respiratorischer, reproduktiver, renaler, alterungsbezogener, genetischer, umweltexpositions- sowie infektionsbedingter Merkmale und Erkrankungen. Epigenetische Uhr- und Zelldekonvolutions-Panels von früheren und bestehenden Infinium BeadChip-Plattformen wurden ebenfalls einbezogen, um Abwärtskompatibilität mit etablierten Prädiktoren für Zelltypschätzungen und Phänotypvorhersagen in EWAS-Studien zu gewährleisten (Tabelle 3 und Abbildung 3).

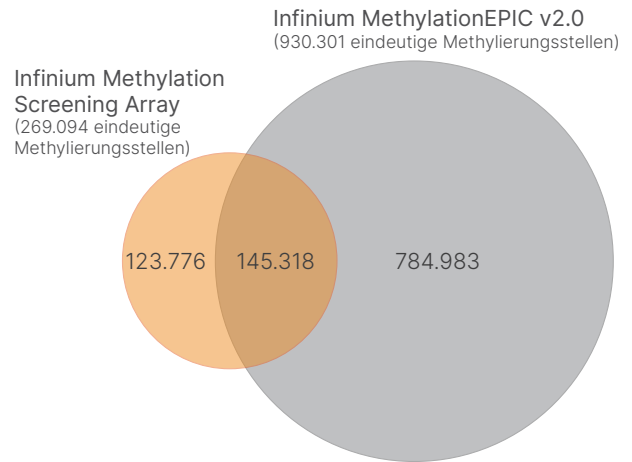


Abbildung 2: Methylation Screening Array und MethylationEPIC v2.0 BeadChip, Überlappung von eindeutigen Methylierungsstellen.

Tabelle 2: Allgemeiner Vergleich des Infinium Methylation Screening Array- und des Infinium MethylationEPIC v2.0 BeadChip-Inhalts

|  | Infinium Methylation Screening Array | Infinium MethylationEPIC v2.0 |
|--|--------------------------------------|-------------------------------|
| <b>Gesamtzahl der eindeutigen Stellen</b>  | 269.094                              | 930.301                       |
| <b>CpG</b>                                 | 262.470                              | 926.849                       |
| Aus Infinium-Methylierungsarrays           | 161.598                              | -                             |
| Aus Sequenzierungsstudien und -datenbanken | 100.872                              | -                             |
| <b>CpH</b>                                 | 2.776                                | 2.914                         |
| Aus Infinium-Methylierungsarrays           | 308                                  | -                             |
| Aus Sequenzierungsstudien und -datenbanken | 2.468                                | -                             |
| <b>SNP rsID</b>                            | 3.848                                | 538                           |
| Aus Infinium-Methylierungsarrays           | 64                                   | -                             |
| Aus Sequenzierungsstudien und -datenbanken | 3784                                 | -                             |

Zuvor validierter merkmalsassoziierter Inhalt auf Infinium Methylation Screening Array

| Merkmalskategorie                            | Anzahl der Sonden, die auf die Merkmalsassoziation abzielen |
|--|---|
| Entwicklung/Alterung                         | 102.533   |
| Umweltexpositionen                           | 44.043  |
| Entzündungen/ Autoimmunerkrankungen          | 41.894  |
| Abstammung                                   | 31.843  |
| Geschlecht                                   | 23.806  |
| Infektionskrankheiten                        | 14.844  |
| Stoffwechselerkrankungen                     | 13.739  |
| Seltene genetische Erkrankungen              | 13.429  |
| Neurologische/ Neuroentwicklungserkrankungen | 8.874   |
| Körpermerkmale (Körpermorphologie)           | 8.109   |
| Psychiatrische Erkrankungen                  | 7.280   |
| Kardiovaskuläre Erkrankungen                 | 7.007   |
| Reproduktionsbiologie/-gesundheit            | 6.999   |
| Neurodegenerative Erkrankungen               | 4.733   |
| Lungen-/Atemwegserkrankungen                 | 1.748   |
| Nierenerkrankungen                           | 982   |

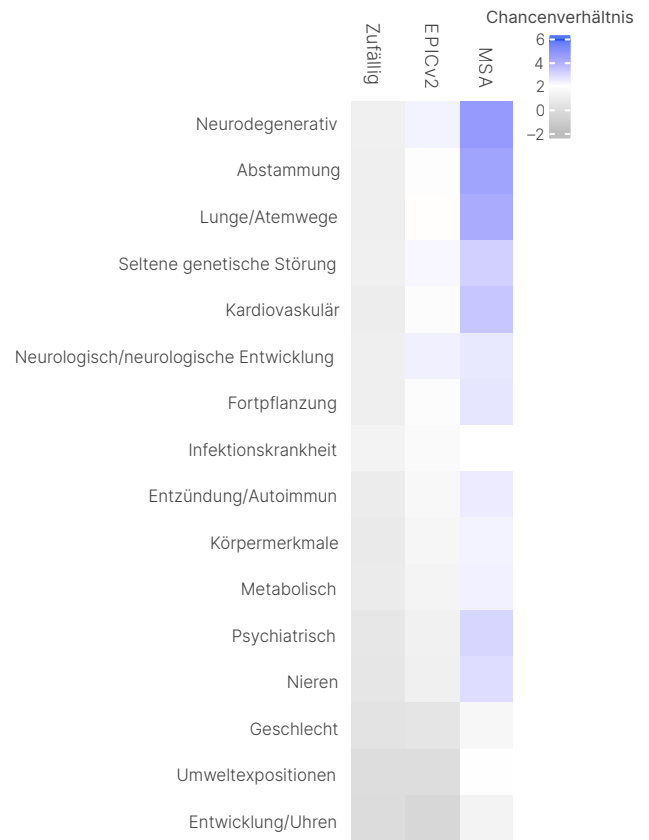


Abbildung 3: Die Marker auf dem Infinium Methylation Screening Array sind hochgradig angereichert mit bekannten Merkmals-assozierten CpGs über verschiedene Merkmalstypen hinweg. Die Marker auf dem Methylation Screening Array (MSA) werden auf der Grundlage von Beweisen für Merkmalsassoziationen ausgewählt, die im Vergleich mit der Merkmalsanreicherung auf Infinium MethylationEPIC v2.0 (EPICV2) gezeigt werden.

Neue Inhalte aus WGBS

Das Infinium Methylation Screening Array enthält auch Inhalte, die aus einer umfassenden Analyse öffentlich zugänglicher Bulk- und Einzelzell Datensätzen aus der Ganzgenom-Bisulfit-Sequenzierung (WGBS, whole-genome bisulfite sequencing) ausgewählt wurden,<sup>6</sup> einschließlich eines Einzelzell-Methylom-Atlas des Gehirns mit über 15.000 Zellen<sup>7,8</sup> und eines gewebeübergreifenden Methylom-Atlas mit sortierten menschlichen Zelltypen.<sup>9</sup> Diese von Experten entwickelten Sonden zielen auf Loci ab, bei denen die DNA-Methylierung mit dem Zelltyp, der Genexpression, der Zugänglichkeit des Chromatins, der monoallelischen Methylierung und der interindividuellen Methylierungsvariation in Verbindung gebracht wurde. Genomische Merkmale aus ENCODE<sup>10</sup>-Kandidaten für cis-regulatorische Elemente und teilweise methylierte Domänen wurden ebenfalls berücksichtigt. Insgesamt wurden ca. 100.000 neuartige Sonden entwickelt, um die Methylierung neuer CpGs zu profilieren, die in regulatorischen und zellspezifischen Chromatinzuständen relativ angereichert sind.

Über CpG hinaus: Multiomikfunktionen

Das Infinium Methylation Screening Array unterstützt multiomische Studien über die CpG-Methylierung hinaus. [Tabelle 2](#) zeigt die Coverage von 2.776 Nicht-CpG-Methylierungsstellen (methylierte CpH-Stellen, wobei H auf A, T oder C hinweist). CpH-Methylierungssonden sind stark angereichert in Genkörpern, in denen die CpH-Methylierung an der Transkriptionsregulation und -entwicklung beteiligt ist.<sup>11</sup>

Das Infinium Methylation Screening Array umfasst auch die Abfrage von 3.848 Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs) mit hohen Häufigkeiten des seltenen Allels, die aus genomischen Datenbanken ausgewählt wurden und einzigartige multimodale Einblicke in Krankheitsmechanismen in vielfältigen Populationen ermöglichen. Darüber hinaus werden durch den innovativen Einsatz von Typ-I-CpG-Sonden indirekt über 10.000 SNPs mit hoher Frequenz des seltenen Allels erfasst. Diese dualen Methylierungs-SNP-Sonden können sowohl zur Abfrage von Methylierungsniveaus als auch von genetischen

Variationen verwendet werden, was die Entdeckung und die genetische Bestimmung von Methylierungsniveaus, wie z. B. von potenziellen methylation quantitative trait loci (meQTL), ermöglicht.\* Weitere Informationen zu Sonden, die direkt oder indirekt auf SNPs abzielen, finden Sie auf der [Produktsupportseite](#).

## Zuverlässige Methylierungsdaten

Die Infinium-Arraychemie verwendet für jede einzelne untersuchte CpG-Stelle zahlreiche Bead-Replikate mit jeweils Tausenden von Sonden. Dadurch liefert der Infinium-Methylierungsassay hochpräzise Methylierungsmessungen, die einer über 100-fachen Sequenzierungstiefe bei gleichmäßiger Coverage entsprechen.<sup>13</sup> Dies wird durch interne Tests des Infinium-Methylierungs-Screening-Arrays an Coriell- und Blutproben belegt, die eine Reproduzierbarkeit von > 98 % zwischen technischen Replikaten zeigen (Tabelle 3 und Abbildung 4).

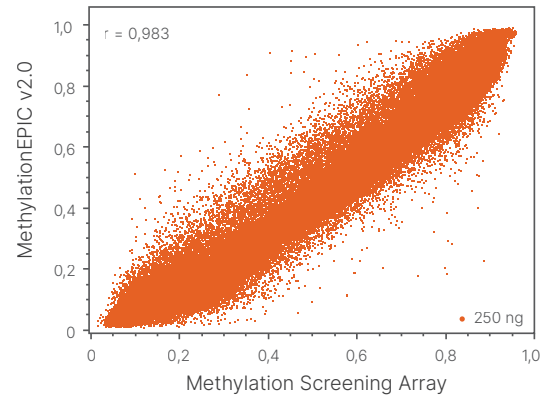
Darüber hinaus zeigen überlappende Sonden zwischen dem Infinium Methylation Screening Array und dem Infinium MethylationEPIC v2.0 BeadChip eine Reproduzierbarkeit von > 96 % von Probe zu Probe, was die robuste Leistung des EX Methylation-Assays belegt.

Tabelle 3: Leistungs- und Reproduzierbarkeitsspezifikationen<sup>a</sup>

|                                       | Spezifikationen |               |
|---------------------------------------|-----------------|---------------|
| DNA-Zugabemenge                       | 50 ng           | 250 ng        |
| Reproduzierbarkeit von Probe zu Probe | $r \geq 0,98$   | $r \geq 0,98$ |
| Anzahl der ermittelten Stellen        | > 96 %          | > 96 %        |

a. Verwenden des GenomeStudio-Methylierungsmoduls.

A. MethylationEPIC v2.0 ggü. Methylation Screening Array



B. Methylation Screening Array-Replikate

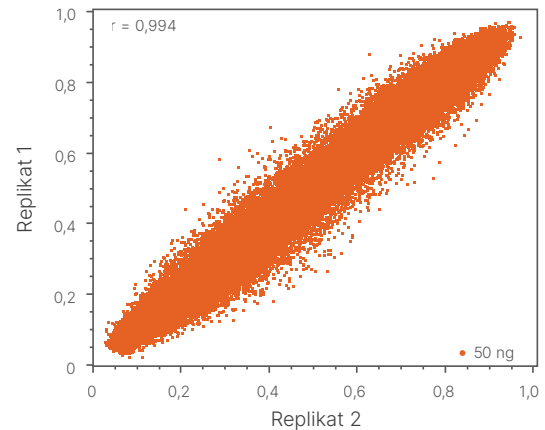


Abbildung 4: Hochreproduzierbare Methylierungsergebnisse: (A) Die Methylierungsergebnisse sind zwischen dem Infinium Methylation Screening Array und den Infinium MethylationEPIC v2.0 BeadChips hoch korreliert. (B) Die Methylierungsergebnisse zeigen eine ausgezeichnete Reproduzierbarkeit zwischen den mit dem Infinium Methylation Screening Array analysierten Probenreplikaten.

## Verbesserte Skalierbarkeit mit EX Methylation-Workflow

Das Infinium Methylation Screening Array auf Basis von EX Methylation ist der Methylierungsassay mit dem bisher höchsten Durchsatz. Das BeadChip-Format mit 48 Proben und das automatisierte Liquid Handling reduzieren die Verarbeitungskosten pro Probe und bieten im Vergleich zu anderen Plattformen eine außergewöhnliche Skalierbarkeit für Methylierungsprojekte auf Populationsebene. Der dreitägige Infinium EX Methylation-Workflow bietet eine schnelle Bisulfit-Konvertierung, automatisierte BeadChip-Verarbeitungsschritte und Scans mit hohem Durchsatz (Abbildung 5).

\*Das [Bioconductor SeSAMe](#)-Tool kann zur Analyse von Infinium Methylation Arrays verwendet werden, einschließlich dualer Methylierungs-SNP-Sonden.

Der erweiterte Workflow macht das Infinium Methylation Screening Array auch zu einer ausgezeichneten Wahl für Hochvolumen-Methylierungsstudien im Vergleich zu anderen Array-Formaten und Technologien (Abbildung 6).

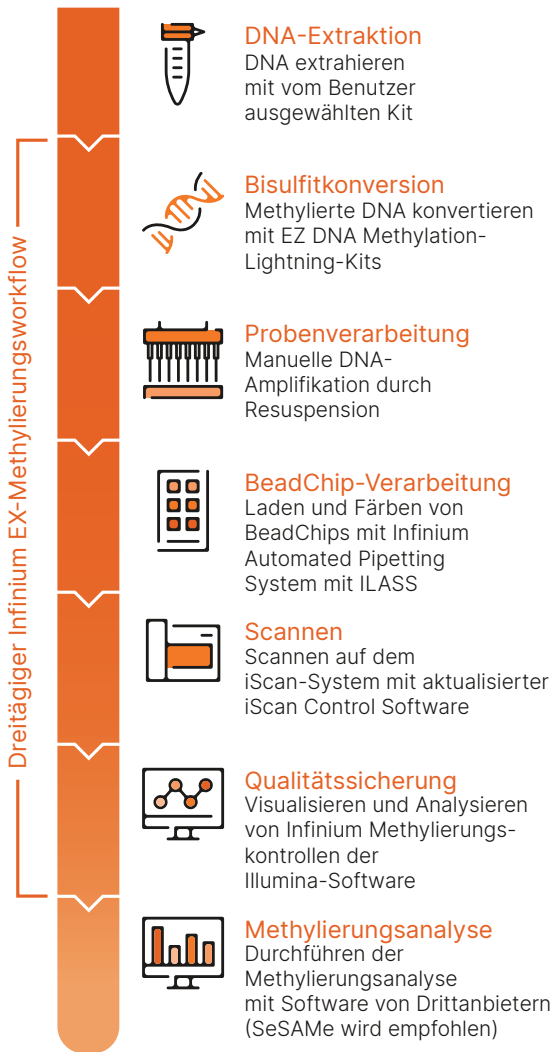


Abbildung 5: Der Infinium Methylation Screening Array Workflow: Der Workflow ermöglicht eine Durchlaufzeit von drei Tagen von der Probenvorbereitung bis zur Analyse der Methylierungsdaten.

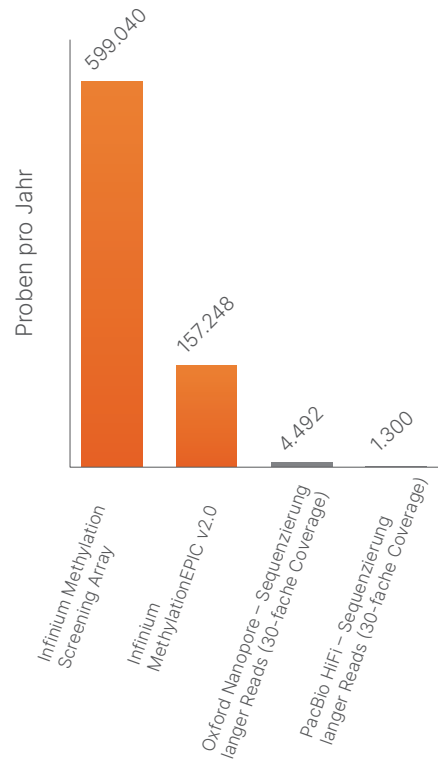


Abbildung 6: Jährlicher Vergleich des Probendurchsatzes für Methylierungsanalysen mit gängigen Methoden: Das Infinium Methylation Screening Array bietet das Potenzial für einen außergewöhnlichen Probendurchsatz im Vergleich zu anderen Infinium BeadChip-Formaten und Methylierungssequenzierungsmethoden.<sup>14</sup>

## Einfache Qualitätssicherung und Datenanalyse

Illumina bietet Softwaretools für die Qualitätskontrollanalyse von Infinium-Methylierungs-BeadChips. Die Software ermöglicht die Visualisierung und vereinfachte Bestimmung des Ergebnisses der Qualitätssicherung mithilfe integrierter Kontrollen als Teil des Infinium-Methylierungsassays. Weitere Informationen finden Sie auf der [Seite Methylierungsarray-Datenanalyse](#).

Illumina empfiehlt benutzerfreundliche Bioconductor-Pakete von Drittanbietern für die nachgeschaltete Methylierungsdatenanalyse. Zum Beispiel bietet [SeSAME](#) Signalvorverarbeitung, Detektionsaufrufe, Qualitätskontrolle, Differentialmethylierungsmodellierung, Visualisierung, Inferenz, funktionale Anreicherungsanalyse, Low-Input-Datenanalyse und populationspezifische Analyse. SeSAME ermöglicht auch die Interpretation neuartiger dualer Methylierungs-SNP-Sonden auf dem Infinium Methylation Screening Array.

## Zusammenfassung

Das Infinium Methylation Screening Array bietet ausgewählte Inhalte für hoch skalierbare Analysen von Methylierungsassoziationen für häufige Erkrankungen, Expositionen, Alterung, Zelltypen, SNPs und mehr. Die von Experten ausgewählten Inhalte in Verbindung mit Verbesserungen der Probenverarbeitung, die durch die EX-Methylation-Plattform ermöglicht werden, machen das Infinium Methylation Screening Array zu einem kostengünstigen Tool, das die neue Welle der Forschung im Bereich der Populationsgenomik unterstützt.

## Weitere Informationen

[Infinium Methylation Screening Array](#)

[Support zum Infinium Methylation Screening Array](#)

[Methylierungsarray-Datenanalyse](#)

## Bestellinformationen

| Produkt  | Katalog-Nr. |
|--|-------------|
| 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    |

## Quellen

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

- 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. Veröffentlicht am 26. März 2020. doi:10.1186/s13148-020-00838-0
- US Department of Veterans Affairs. Million Veterans Program. <https://www.mvp.va.gov/pwa/>. Veröffentlicht am 31. Januar 2024. Aufgerufen am 31. Januar 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. Veröffentlicht am 1. April 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. Veröffentlicht am 17. Juli 2019. doi:10.1038/s41598-019-46875-5w
- Archivdaten. Illumina, Inc. 2024



1 800 8094566 (USA, gebührenfrei) | +1 858 2024566 (Tel. außerhalb der USA)  
techsupport@illumina.com | www.illumina.com

© 2024 Illumina, Inc. Alle Rechte vorbehalten. Alle Marken sind Eigentum von Illumina, Inc. bzw. der jeweiligen Inhaber. Spezifische Informationen zu Marken finden Sie unter [www.illumina.com/company/legal.html](http://www.illumina.com/company/legal.html).  
M-GL-01893 DEU v1.0