

Puce Infinium^{MC} MethylationEPIC v2.0 BeadChip

Criblage de méthylation
pangénomique avec du
contenu à la fine pointe

- Plus de 935 000 CpG incluant un nouveau contenu spécifié par des experts
- Données de méthylation de l'ADN extrêmement fiables et précises
- Analyse à haut débit à moindre coût par échantillon
- Compatible avec l'ADN extrait d'échantillons de tissus FFPE

illumina^{MD}

Introduction

La méthylation de l'ADN joue un rôle important dans la régulation de l'expression génique. Les changements d'état de la méthylation de l'ADN cellulaire sont depuis longtemps impliqués dans le vieillissement, le développement et les pathologies^{1,2}. Depuis plus d'une décennie, Illumina fournit aux chercheurs des outils à puces à ADN puissants dotés de la technologie BeadArray^{MC} pour mesurer de manière quantitative la méthylation de l'ADN sur l'ensemble du génome. À ce jour, les puces Infinium HumanMethylation450 et MethylationEPIC v1.0 BeadChip sont utilisées par les chercheurs pour exploiter les données recueillies lors d'études d'associations panépigénomiques (EWAS, Epigenome-Wide Association Studies). Ces puces Infinium BeadChip ont contribué à la découverte et à l'application de biomarqueurs basés sur la méthylation dans les domaines de la recherche en cancérologie^{3,4}, des maladies génétiques⁵, du vieillissement⁶ et de l'épidémiologie moléculaire⁷. La puce Infinium MethylationEPIC v2.0 BeadChip mise à jour (figure 1, tableau 1), développée à partir de la même base fiable de la chimie Infinium, offre un contenu optimisé et sélectionné par des experts pour développer les connaissances en biologie dans une nouvelle ère de recherche épigénétique.

Contenu pangénomique à la fine pointe

La puce Infinium MethylationEPIC v2.0 BeadChip est conçue à partir de la chaîne principale pangénomique de la puce Infinium MethylationEPIC v1.0 BeadChip, ce qui garantit une excellente compatibilité descendante (figure 2), tout en apportant un nouveau contenu éclairé par la rétroaction d'experts et des évaluations épigénétiques de cancers humains et d'échantillons cellulaires (tableau 2, tableau 3). Les sondes non fonctionnelles systématiquement filtrées dans les études de méthylation de l'ADN en raison de polymorphismes mononucléotidiques (SNP, Single Nucleotide Polymorphism), de l'hybridation croisée et de la tendance à créer des alignements multiples⁸, ont été supprimées dans la nouvelle version de puce BeadChip pour laisser place à du contenu plus utile, identifié par la communauté épigénétique.

Plus de 186 000 nouvelles sondes ont été conçues pour cibler les amplificateurs connus, les super-amplificateurs, les domaines de liaison des répresseurs transcriptionnels CTCF et les régions ouvertes de la chromatine associées à des tumeurs primaires identifiées à l'aide des techniques de séquençage ATAC-Seq (Assay for Transposable-Accessible Chromatin using sequencing) et ChIP-Seq (Chromatin Immunoprecipitation Sequencing). Ce nouveau contenu a été recommandé par des chercheurs de pointe dans le domaine de l'épigénétique et de récentes publications scientifiques⁹⁻¹⁴.



Figure 1 : Puce Infinium MethylationEPIC v2.0 BeadChip : la puce Infinium MethylationEPIC v2.0 BeadChip comporte > 935 000 CpG dans les régions amplificatrices, les corps de gène, les promoteurs et les îlots CpG.

Tableau 1 : Renseignements sur le produit

| Fonctionnalité | Description |
|---|-----------------------------|
| Espèce | Être humain |
| Nombre total de marqueurs ^a | > 935 000 |
| Nombre d'échantillons par puce BeadChip | 8 |
| Exigence d'entrée d'ADN | 250 ng |
| Types d'échantillons spécialisés | Tissus FFPE |
| Chimie de test | Infinium HD |
| Système prenant en charge la puce | Systèmes NextSeq 550, iScan |

a. Sites de méthylation interrogés.

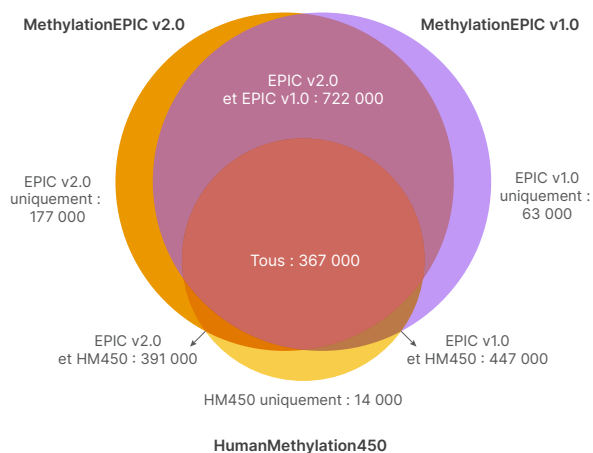


Figure 2 : Excellente compatibilité descendante avec les puces BeadChip antérieures : la puce Infinium MethylationEPIC v2.0 BeadChip a été conçue à partir des chaînes principales pangénomiques CpG des puces Infinium MethylationEPIC v1.0 et HumanMethylation450 BeadChip.

Les îlots CpG et les exons qui n'étaient pas suffisamment couverts sur la puce Infinium MethylationEPIC v1.0 BeadChip sont désormais minutieusement couverts à l'aide de sondes supplémentaires, ce qui constitue une autre amélioration. En outre, plus de 450 mutations conductrices contribuant au développement du cancer sont interrogées dans la nouvelle version, ce qui fait de la puce Infinium MethylationEPIC v2.0 BeadChip un outil multiomique pour les études sur le cancer¹⁵. Les chercheurs de tous les domaines d'étude peuvent toutefois tirer profit du nouveau contenu de pointe pour leurs découvertures futures dans le domaine de l'épigénétique.

Tableau 2 : Couverture dense des îlots CpG

| Fonctionnalité | Nombre couvert | % couvert | Nbre moy. de locus/ fonctionnalité |
|----------------|----------------|-----------|------------------------------------|
| Îlot | 25 381 | 91 % | 5,4 |
| Plage nord | 25 115 | 90 % | 3,5 |
| Plage sud | 24 870 | 89 % | 3,6 |
| Plaque nord | 21 719 | 78 % | 2,1 |
| Plaque sud | 21 677 | 78 % | 2,1 |

Contenu hérité des puces Infinium MethylationEPIC v1.0 et v2.0 BeadChip :

- Îlots CpG
- Sites méthylés (CHH) non-CpG identifiés dans les cellules souches humaines
- Chromatine ouverte et amplificateurs ENCODE
- Amplificateurs FANTOM5
- Sites hypersensibles à l'ADN-ase
- Régions de promoteurs d'ARNmi
- > 85 % de contenu de la puce HumanMethylation450 BeadChip

Nouveau contenu des puces Infinium MethylationEPIC v2.0 BeadChip :

- Sites différemment méthylés identifiés dans la tumeur par rapport aux échantillons normaux pour plusieurs cancers
- Amplificateurs et super-amplificateurs identifiés via la technique ChIP-Seq dans le cancer et les échantillons de lignée cellulaire
- Régions de la chromatine accessibles différemment identifiées dans les cancers humains primaires via la technique ATAC-Seq
- Couverture étendue des îlots CpG
- Meilleure couverture des exons pour une détection de la variation du nombre de copies (VNC) plus précise
- Mutations conductrices courantes contribuant au développement du cancer

Tableau 3 : Couverture des régions génomiques sur la puce Infinium MethylationEPIC v2.0 BeadChip

| Type de fonctionnalité | Nbre de fonctionnalités cartographiées | % de fonctionnalités couvertes | Nbre moy. de locus/ fonctionnalité |
|--|--|--------------------------------|------------------------------------|
| RefSeq | | | |
| NM_TSS200 ^a | 51 688 | 82 % | 2,8 |
| NM_TSS1500 | 59 981 | 96 % | 5,6 |
| NM_5' UTR | 42 051 | 67 % | 1,7 |
| NM_1stExon | 44 471 | 71 % | 1,8 |
| NM_3' UTR | 39 407 | 63 % | 1,3 |
| NM_Exonic | 207 398 | 28 % | 0,5 |
| NR_TSS200 | 12 706 | 68 % | 2,0 |
| NR_TSS1500 | 15 961 | 86 % | 3,9 |
| NR_1stExon | 9 810 | 53 % | 1,4 |
| NR_Exonic | 30 211 | 25 % | 0,5 |
| GenCode Basic v41 | | | |
| TSS200 | 160 572 | 79 % | 1,7 |
| TSS1500 | 197 603 | 80 % | 3,9 |
| 5' UTR | 61 823 | 59 % | 1,4 |
| Premier exon | 118 516 | 47 % | 1,1 |
| 3' UTR | 41 659 | 53 % | 1,2 |
| Exonique | 417 055 | 26 % | 0,5 |
| Amplificateurs | | | |
| Sites hypersensibles à l'ADN-ase ^b | 432 393 | 16 % | 0,2 |
| Amplificateurs FANTOM5 ^c | 23 852 | 84 % | 1,0 |
| CisReg Site Evid 40-50 ^d | 19 159 | 70 % | 1,3 |
| CisReg Site Evid 50-60 | 21 609 | 67 % | 1,2 |
| CisReg Site Evid 60-70 | 30 152 | 61 % | 1,1 |
| CisReg Site Evid 70-80 | 66 446 | 47 % | 0,8 |
| CisReg Site Evid > 80 | 153 712 | 19 % | 0,3 |
| Mutations conductrices contribuant au développement du cancer | | | |
| Mutations conductrices contribuant au développement du cancer ^e | 473 | 81 % | 0,8 |

a. Distance en paires de bases du site de départ de la transcription (TSS).
b. D'après ENCODE v5 : 2745580 DNase hypersensitivity sites genome-wide.
c. Régions génomiques identifiées comme amplificatrices par le projet FANTOM5.
d. D'après ENCODE v5 : 87 studies with full data annotation.
e. D'après : Bailey MH, Tokheim C, Porta-Pardo E, et al. Comprehensive Characterization of Cancer Driver Genes and Mutations. Cell. 2018;173(2):371-385.e18.

Flux de travail rationalisé

Infinium MethylationEPIC v2.0 BeadChip Kit suit un flux de travail simple et convivial ne nécessitant aucun indexage ni de regroupement d'échantillons. La puce BeadChip à huit échantillons est traitée au moyen du test Infinium HD Methylation Assay et numérisée sur le système iScan^{MC} ou NextSeq^{MC} 550.

Infinium Methylation Assay a été optimisé par l'ajout de méthodes de conversion au bisulfite plus rapides, réduisant ainsi la durée totale du test (extraction d'ADN vers les fichiers d'intensité) de quatre à trois jours. La conversion au bisulfite, réalisée avant Infinium Methylation Assay, peut désormais être effectuée en trois heures avec les trousse de conversion rapide au bisulfite tierces recommandées. Ces trousse prennent également en charge l'automatisation, limitant ainsi la variabilité tout en améliorant le débit de traitement des échantillons.

Chaque Infinium MethylationEPIC v2.0 BeadChip Kit (pas les trousse de conversion au bisulfite disponibles séparément) comporte tous les réactifs exigés pour la réalisation du criblage de méthylation.



Pour en savoir plus, consultez la note technique [Conversion automatisée au bisulfite pour les puces Infinium Methylation BeadChip](#).

Données de méthylation extrêmement fiables et précises

La chimie des puces à ADN Infinium emploie de nombreux réplicats de billes pour chaque site CpG interrogé, chacun étant associé à des milliers de sondes. Par conséquent, le test Infinium Methylation Assay fournit des mesures de méthylation extrêmement précises. Cela est mis en évidence par des expériences internes menées sur des lignées cellulaires de tumeurs qui montrent une reproductibilité plus de 99 % entre les réplicats techniques (figure 3A). En outre, on obtient une grande sensibilité analytique avec Infinium Methylation Assay qui permet de détecter les différences dans les valeurs bêta de 0,2 avec un taux de faux positifs inférieur à 1 %. Des expériences montrent également une forte corrélation entre les tests qui se chevauchent sur les puces Infinium MethylationEPIC v2.0 BeadChip et Infinium MethylationEPIC v1.0 BeadChip (figure 3B) et les données de séquençage de méthylation (figure 3C).

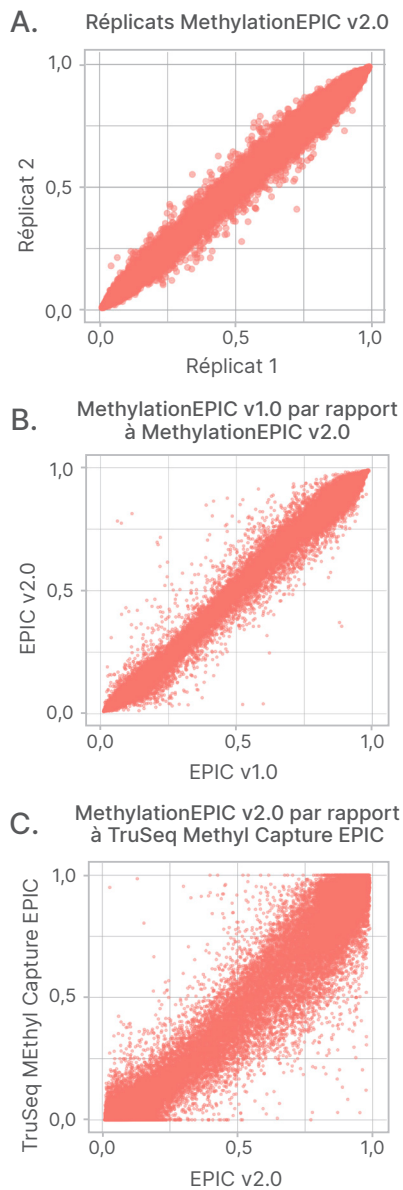


Figure 3 : Les puces Infinium MethylationEPIC v2.0 BeadChip montrent une grande reproductibilité, une excellente compatibilité descendante et une forte corrélation avec les données de séquençage : (A) Comparaison des valeurs bêta issues de répliquats techniques pour des échantillons de lignée cellulaire HeLa sur la puce MethylationEPIC v2.0 BeadChip montrant une valeur $R^2 > 99\%$. (B) Comparaison des valeurs bêta pour des échantillons de lignée cellulaire HeLa sur du contenu se chevauchant entre les puces MethylationEPIC v1.0 BeadChip et MethylationEPIC v2.0 BeadChip montrant une valeur $R^2 > 99\%$. (C) Données de la puce MethylationEPIC v2.0 BeadChip montrant une forte corrélation des appels de méthylation ($R^2 > 96\%$) par rapport aux données de séquençage au bisulfite ciblées à une profondeur de séquençage de 100. Les graphiques de concordance ont été développés à l'aide des valeurs bêta générées à partir de la trousse d'analyse des données SeSAmE.

Des études ont montré que le niveau de précision et d'exactitude obtenu avec les puces Infinium BeadChip ne peut être atteint qu'avec une profondeur de séquençage élevée de 100 ou plus¹⁶.

Contrôle qualité intégré et simple

Les tests Infinium Methylation Assay comportent des contrôles dépendants et indépendants des échantillons pour un contrôle de la qualité (CQ) simple et intuitif. Ces contrôles précisent la qualité des données en tant que fonction des étapes du flux de travail Infinium, ainsi que les contrôles spécifiques aux échantillons tels que l'efficacité de la conversion au bisulfite et les contrôles négatifs. Les contrôles peuvent être présentés sous forme de tableaux grâce au BeadArray Controls Reporter, ou visuellement sur plusieurs échantillons à l'aide du GenomeStudio^{MC} Methylation Module Software. En outre, la base utilisateur offre des méthodes supplémentaires pour évaluer la qualité des données au moyen de solutions logicielles tierces telles que SeSAmE¹⁷ et minfi¹⁸.

Analyse secondaire des données facile

L'utilisation généralisée des puces Infinium Methylation BeadChip depuis plus d'une décennie a permis de développer des suites logicielles R conviviales pour l'analyse de données par la communauté d'utilisateurs. Ces suites logicielles, comme SeSAmE et minfi, fournissent les méthodes bioinformatiques les plus à jour pour la normalisation, le filtrage des sondes et la détection de méthylation différentielle. Des vidéos didactiques et des guides d'utilisation complets expliquent l'utilisation de ces suites logicielles d'analyse de données. En outre, compte tenu de l'approche ciblée de la technologie BeadArray, les données de sortie peuvent facilement être traitées avec une puissance de calcul minimale et stockées à un coût réduit, voire nul.

Compatibilité avec les échantillons FFPE

Les échantillons de tissus fixés au formol et imprégnés à la paraffine (FFPE) démontrent une solide performance avec la version modifiée d'Infinium Methylation HD Assay (tableau 4). Les [Infinium FFPE QC et DNA Restoration Kit](#) sont préférables pour les échantillons précieux et l'intégrité optimale des échantillons.

Tableau 4 : Données probantes avec les échantillons FFPE

| Puces Infinium MethylationEPIC BeadChip | Standard | FFPE |
|---|------------------|------------------|
| Reproductibilité (réplicats techniques) | $r^2 \geq 98 \%$ | $r^2 \geq 98 \%$ |
| Nbre de sites détectés ^a | $\geq 96 \%$ | $\geq 90 \%$ |

a. Fondé sur les échantillons non cancéreux, quantités d'échantillons d'ADN de haute qualité recommandées confirmées par PicoGreen et suivant toutes les autres recommandations d'Illumina conformément aux guides de l'utilisateur.

Résumé

La puce Infinium MethylationEPIC v2.0 BeadChip constitue un outil d'analyse de la méthylation pangénomique accessible offrant un contenu de pointe et une capacité de débit élevée, ce qui en fait une solution idéale pour les études épigénétiques de toutes tailles.

En savoir plus

Puce Infinium MethylationEPIC v2.0 BeadChip, illumina.com/products/by-type/microarray-kits/infinium-methylation-epic.html

Assistance technique pour les puces Infinium MethylationEPIC v2.0 [BeadChipsupport.illumina.com/array/array_kits/infinium-methylation-epic-beadchip-kit.html](https://support.illumina.com/array/array_kits/infinium-methylation-epic-beadchip-kit.html)

Analyse des puces à ADN de méthylation, illumina.com/techniques/microarrays/methylation-arrays.html

Conseils pour l'analyse des données des puces à ADN de méthylation, illumina.com/techniques/microarrays/methylation-arrays/methylation-array-data-analysis-tips.html

Conversion au bisulfite automatisée et rapide, illumina.com/content/dam/illumina/gcs/assembled-assets/marketing-literature/automated-bisulfite-infinium-methylation-tech-note-m-gl-00144/automated-bisulfite-Infinium-methylation-tech-note-m-gl-00144.pdf

Épigénétique du cancer, illumina.com/areas-of-interest/cancer/research/cancer-epigenetics.html

Renseignements relatifs à la commande

| Produit | N° de référence |
|--|-----------------|
| Infinium MethylationEPIC v2.0 BeadChip Kit (8 échantillons) | 20087706 |
| Infinium MethylationEPIC v2.0 BeadChip Kit (16 échantillons) | 20087707 |
| Infinium MethylationEPIC v2.0 BeadChip Kit (32 échantillons) | 20087708 |
| Infinium MethylationEPIC v2.0 BeadChip Kit (96 échantillons) | 20087709 |

Chaque puce Infinium MethylationEPIC v2.0 BeadChip peut traiter huit échantillons simultanément et tester plus de 935 000 sites de méthylation par échantillon.

Références

1. Bibikova M, Lin Z, Zhou L, et al. [High-throughput DNA methylation profiling using universal bead arrays.](#) *Genome Res.* 2006;16(3):383-393.
2. Fan JB, Oliphant A, Shen R, et al. [Highly parallel SNP genotyping.](#) *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology.* 2003;68:69-78.
3. Capper D, Jones DTW, Sill M, et al. [DNA methylation-based classification of central nervous system tumours.](#) *Nature.* 2018;555(7697):469-474. doi: 10.1038/nature26000.
4. Sengos AP, Aldape K. [DNA Methylation Profiling: An Emerging Paradigm for Cancer Diagnosis.](#) *Annu Rev Pathol.* 2022;17:295-321. doi: 10.1146/annurev-pathol-042220-022304.
5. Sadikovic B, Levy MA, Kerkhof J, et al. [Clinical epigenomics: genome-wide DNA methylation analysis for the diagnosis of Mendelian disorders.](#) *Genet Med.* 2021;23(6):1065-1074. doi: 10.1038/s41436-020-01096-4.
6. Horvath S, Raj K. [DNA methylation-based biomarkers and the epigenetic clock theory of ageing.](#) *Nat Rev Genet.* 2018;19(6):371-384. doi: 10.1038/s41576-018-0004-3.
7. Nwanaji-Enwerem JC, Colicino E. [DNA Methylation-Based Biomarkers of Environmental Exposures for Human Population Studies.](#) *Curr Environ Health Rep.* 2020;7(2):121-128. doi: 10.1007/s40572-020-00269-2.
8. Zhou W, Laird PW, Shen H. [Comprehensive characterization, annotation and innovative use of Infinium DNA methylation BeadChip probes.](#) *Nucleic Acids Res.* 2017; 45(4):e22. doi: 10.1093/nar/gkw967.
9. Corces MR, Granja JM, Shams S, et al. [The chromatin accessibility landscape of primary human cancers.](#) *Science.* 2018;362(6413):eaav1898. doi:10.1126/science.aav1898.
10. Chen H, Li C, Peng X, et al. [A Pan-Cancer Analysis of Enhancer Expression in Nearly 9000 Patient Samples.](#) *Cell.* 2018;173(2):386-399. doi: 10.1016/j.cell.2018.03.027.
11. Lovén J, Hoke HA, Lin CY, et al. [Selective inhibition of tumor oncogenes by disruption of super-enhancers.](#) *Cell.* 2013;153(2):320-334. doi:10.1016/j.cell.2013.03.036.
12. Hnisz D, Abraham BJ, Lee TI, et al. [Super-enhancers in the control of cell identity and disease.](#) *Cell.* 2013;155(4):934-47. doi: 10.1016/j.cell.2013.09.053.
13. Jiang Y, Qian F, Bai X, et al. [SEdb: a comprehensive human super-enhancer database.](#) *Nucleic Acids Res.* 2019;47(D1):D235-D243. doi: 10.1093/nar/gky1025.
14. Chapuy B, McKeown MR, Lin CY, et al. [Discovery and characterization of super-enhancer-associated dependencies in diffuse large B cell lymphoma.](#) *Cancer Cell.* 2013;24(6):777-790. doi:10.1016/j.ccr.2013.11.003.
15. Bailey MH, Tokheim C, Porta-pardo E, et al. [Comprehensive Characterization of Cancer Driver Genes and Mutations.](#) *Cell.* 2018;173(2):371-385. doi: 10.1016/j.cell.2018.02.060.
16. 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. doi: 10.1038/s41598-019-46875-5.
17. Zhou W, Triche Jr TJ, Laird PW, Shen H. [SeSAmE: reducing artifactual detection of DNA methylation by Infinium BeadChips in genomic deletions.](#) *Nucleic Acids Res.* 2018;46(20): e123. doi: 10.1093/nar/gky691.
18. Aryee MJ, Jaffe AE, Corrado-Bravo H, et al. [Minfi: a flexible and comprehensive Bioconductor package for the analysis of Infinium DNA methylation microarrays.](#) *Bioinformatics.* 2014;30(10): 1363-1369. doi: 10.1093/bioinformatics/btu049.



Numéro sans frais aux États-Unis : + (1) 800 809 4566 |
 Téléphone : + (1) 858 202 4566
 techsupport@illumina.com | www.illumina.com

© 2022 Illumina, Inc. Tous droits réservés. Toutes les marques de commerce sont la propriété d'Illumina, Inc. ou de leurs détenteurs respectifs. Pour obtenir des renseignements sur les marques de commerce, consultez la page www.illumina.com/company/legal.html.
 M-GL-01156 FRA v1.0