



Ústav
experimentální
medicíny AV ČR, v.v.i.

KUPNÍ SMLOUVA

Ústav experimentální medicíny AV ČR, v. v. i.

Se sídlem: Vídeňská 1083, Praha 4, 142 20
Zastoupený: Ing. Miroslavou Anděrovou, CSc., ředitelkou
Bankovní spojení: Komerční banka, a.s.
Číslo účtu: 19-2795070297/0100
IČ: 68378041
DIČ: CZ68378041
Kontaktní osoba: [REDACTED]

(dále jen „kupující“)
na straně jedné

a

GeneTiCA s.r.o.

Se sídlem: Služeb 3056/4, Praha 10 - Strašnice, 108 00
Zastoupený: RNDr. Petrem Kvapilem, jednatelem
Bankovní spojení: ČSOB a.s.
Číslo účtu: 152633149/0300
IČ: 25609378
DIČ: CZ25609378
Zapsaný v OR: Městským soudem v Praze, oddíl C, vložka 54529
Kontaktní osoba: [REDACTED]
Prodávající je plátcem DPH.

(dále jen „prodávající“)
na straně druhé

(Kupující a prodávající společně dále jen „smluvní strany“)

uzavírají v souladu s ustanovením § 2079 a násl. zákona č. 89/2012 Sb., občanský zákoník,
v platném znění (dále jen „Obč. zák.“) tuto kupní smlouvu (dále jen „smlouva“)

Preambule

Tato smlouva je uzavírána v návaznosti na zadávací řízení k veřejné zakázce malého rozsahu zadávané v nadlimitním režimu v otevřeném řízení s názvem: „**Dodávka metylačních čipů**“ spolufinancované z prostředků Operačního programu Výzkum, vývoj a vzdělávání, výzva Excelentní výzkum při realizaci projektu „Healthy Aging in Industrial Environment (HAIE)“, reg. č. CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_019/0000798. Smlouva je uzavírána plně v souladu se zadávacími podmínkami a nabídkou prodávajícího předloženou v rámci výše uvedeného zadávacího řízení.



EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání

MSMT
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



Článek I.

Předmět smlouvy

- 1) Předmětem této smlouvy je povinnost prodávajícího odevzdat kupujícímu věc, která je předmětem koupě, a to: **celkem 14 kusů metylačních čipů** (dále také jako „zboží“) blíže specifikovaných v příloze č. 1 této smlouvy – Technická specifikace zboží a dle podmínek stanovených dále v této smlouvě a umožnit kupujícímu nabýt vlastnické právo ke zboží na straně jedné a povinnost kupujícího zboží převzít a zaplatit prodávajícímu kupní cenu sjednanou v této smlouvě na straně druhé.
- 2) Předmětem plnění dle této smlouvy je dále doprava zboží do místa plnění dle čl. II. této smlouvy.

Článek II.

Místo a doba plnění

- 1) Místem plnění a odevzdání zboží je sídlo kupujícího.
- 2) Prodávající se zavazuje dovézt a odevzdat zboží v místě plnění na vlastní náklad **do 6 kalendářních týdnů** ode dne nabytí účinnosti této smlouvy, tzn. ode dne jejího uveřejnění v registru smluv.
- 3) Závazné datum předání předmětu koupě v místě plnění je prodávající povinen oznámit kupujícímu nejméně jeden pracovní den předem na e-mail kontaktní osoby uvedený v hlavičce této smlouvy.

Článek III.

Kupní cena a platební podmínky

- 1) Kupní cena za předmět koupě, tj. **za celkem 14 kusů metylačních čipů** je dána dohodou smluvních stran, která je dána nabídkou prodávajícího, je sjednána jako cena pevná, konečná a maximální a činí:

799 378,00 Kč bez DPH (slovy: sedm set devadesát devět tisíc tři sta sedmdesát osm korun českých)

167 869,38 Kč činí DPH v sazbě 21 % (slovy: jedno sto šedesát sedm tisíc osm set šedesát devět korun českých třicet osm haléřů)

967 247,38 Kč s DPH (slovy: devět set šedesát sedm tisíc dvě stě čtyřicet sedm korun českých třicet osm haléřů)
- 2) Ke kupní ceně sjednané v odst. 1) tohoto článku bude připočtena sazba DPH dle aktuálně platných právních předpisů.
- 3) Kupní cena dle předchozí věty je cena pevná, konečná a maximální a zahrnuje veškeré náklady prodávajícího na splnění závazku dle této smlouvy, včetně nákladů na dopravu zboží. Kupující neposkytuje jakékoli zálohy.





- 4) Kupní cena bude kupujícím uhrazena v českých korunách na základě daňového dokladu (faktury) vystaveného prodávajícím, v němž bude uvedeno číslo účtu uvedené v záhlaví této smlouvy. V případě změny bankovního účtu uvedeného v záhlaví této smlouvy je prodávající povinen toto bezodkladně oznámit kupujícímu (e-mailem nebo jiným písemným způsobem), v opačném případě nese prodávající veškeré náklady spojené s opětovným zasláním peněžních prostředků ve prospěch jiného než v záhlaví této smlouvy uvedeného bankovního účtu, riziko možné škody a kupující se v takovém případě nedostává do prodlení se zaplacením kupní ceny.
- 5) Faktura bude obsahovat veškeré náležitosti dle právních předpisů, zejména náležitosti daňového dokladu dle zákona č. 235/2004 Sb., o dani z přidané hodnoty, v platném znění:
 - a) Označení daňového dokladu a jeho pořadové číslo
 - b) Identifikační údaje kupujícího
 - c) Identifikační údaje prodávajícího
 - d) Označení banky a čísla účtu, na který má být provedena úhrada kupní ceny
 - e) Popis poskytnutého plnění
 - f) Datum vystavení a datum odeslání faktury
 - g) Datum uskutečnění zdanitelného plnění
 - h) Datum splatnosti
 - i) Rozložení kupní ceny tak, aby byla uvedena částka v Kč bez DPH, sazba (v %) a výše DPH v Kč a částka v Kč s DPH
 - j) Podpis, popřípadě jméno osoby, která fakturu odeslala elektronickou cestou
 - k) Název projektu a registrační číslo projektu: „Healthy Aging in Industrial Environment (HAIE), číslo projektu CZ.02.01/0.0/0.0/16_019/0000798“
 - l) Text. „Tento projekt je spolufinancován z prostředků Evropského fondu a státního rozpočtu ČR, Operačního programu Výzkum, vývoj a vzdělávání“
- 6) Splatnost faktury činí 30 dnů od jejího prokazatelného doručení kupujícímu. Faktura musí mít veškeré náležitosti dle platných právních předpisů. V případě, že faktura neobsahuje veškeré požadované náležitosti nebo obsahuje nesprávné údaje, je kupující oprávněn fakturu vrátit prodávajícímu a ten je povinen vystavit fakturu novou nebo ji opravit. Po tuto dobu lhůta splatnosti neběží a začíná plynout až okamžikem doručení nové nebo opravené faktury.
- 7) Za den úhrady částky dle faktury bude považován den odepsání fakturované částky z účtu kupujícího.



Článek IV.

Vlastnické právo, přechod nebezpečí škody

- 1) Smluvní strany se dohodly na tom, že k převodu vlastnického práva ke zboží z prodávajícího na kupujícího dochází okamžikem jeho odevzdání kupujícímu (tj. kontaktní osobě dle úvodního ustanovení této smlouvy nebo jiné prokazatelně pověřené osobě).
- 2) Odevzdáním zboží se rozumí současné splnění následujících podmínek:
 - a) umožnění kupujícímu nakládat se zbožím v místě plnění podle této smlouvy;
 - b) jeho faktické předání kupujícímu;
 - c) předání všech souvisejících dokladů a dokumentů.
- 3) Smluvní strany se dále dohodly na tom, že nebezpečí škody na zboží přechází na kupujícího současně s nabytím vlastnického práva ke zboží dle předchozího odstavce.

Článek V.

Odevzdání a převzetí zboží

- 1) Zboží dodané prodávajícím musí splňovat požadavky na jakost, neporušenost balení a řádné označení dle platných právních předpisů. Prodávající je povinen dodat zboží kupujícímu řádně a vhodně zabalené tak, aby během přepravy nedošlo k jeho poškození (především při přepravě na suchém ledu), balení zboží však současně nesmí, jakkoliv omezit právo kupujícího si zboží před potvrzením převzetí na dodacím listě prohlédnout, či ověřit jeho kvalitu a množství. Je-li zboží dodáváno v transportních obalech, kupující je povinen při převzetí ověřit pouze zjevné vady dodávky, kterými se pro účely této smlouvy rozumí vady počtu transportních obalů a vnější poškození transportních obalů. Zjištěné vady kupující stručně popíše v dodacím listě.
- 2) Kupující není povinen převzít dodávku zboží, která vykazuje vady, a to jak vady týkající se množství, tak vady týkající se poškození obalů. V takovém případě se na dodacím listě vyznačí důvod odmítnutí dodávky a uvede se čitelně jméno a podpis oprávněné osoby kupujícího, která zboží odmítla. Pokud oprávněná osoba zjistí při převzetí zásilky zjevné vady dodávky, tzn. rozdíl v počtu či druhovém označení obalových jednotek nebo jejich zevní poškození, popíše na Potvrzení o převzetí zásilky stručně tyto zjevné vady, uvede čitelně své jméno, podepíše se a připojí razítko kupujícího včetně data převzetí, resp. vrácení zásilky.
- 3) Prodávající je povinen předat kupujícímu společně s dodávkou zboží veškerou dokumentaci nutnou k převzetí a řádnému užívání zboží, kterou vyžadují příslušné obecně závazné předpisy. Za doklad nutný k převzetí a užívání zboží se považuje především dodací list a návod k použití v českém nebo anglickém jazyce.





- 4) Prodávající splní řádně svou povinnost z této smlouvy až okamžikem odevzdání veškerého zboží (tj. v množství, jakosti a provedení) dle této smlouvy.

Článek VI.

Jakost zboží a záruka

- 1) Prodávající prohlašuje, že zboží bude dodáno nové, nepoužívané, bez faktických a právních vad, bude odpovídat podmínkám stanoveným v této smlouvě a platným právními předpisy. Prodávající současně prohlašuje, že kvalitativní a technické vlastnosti zboží odpovídají požadavkům stanoveným obecně závaznými právními předpisy, zejména platnému zákonu o zdravotnických prostředcích, zákonu č. 22/1997 Sb., o technických požadavcích na výrobky, ve znění pozdějších předpisů, a příslušným prováděcím předpisům, harmonizovanými českými technickými normami a ostatními ČSN.
- 2) Prodávající poskytuje na zboží záruku za jakost v délce 3 měsíců. Záruční doba počíná běžet okamžikem odevzdání zboží kupujícím. Zárukou za jakost se prodávající zavazuje, že zboží bude po dobu odpovídající záruční lhůtě způsobilé ke svému obvyklému účelu, jeho kvalita bude odpovídat této smlouvě a zachová si vlastnosti touto smlouvou vymezené, popř. obvyklé.
- 3) Prodávající je povinen po záruční dobu bezplatně odstranit vadu dodáním nového zboží nebo dodáním chybějícího zboží nebo vadu zboží bezplatně odstranit její opravou dle povahy vady, která se na zboží objeví, a to nejpozději do 30 kalendářních dnů od okamžiku jejího nahlášení kupujícím. V případě, že bude prodávající v prodlení s výměnou zboží za nové nebo dodáním chybějícího zboží nebo s odstraněním vady její opravou je kupující oprávněn vadu odstranit sám na náklady prodávajícího nebo odstoupit od smlouvy v odpovídajícím rozsahu.
- 4) Výše uvedená ustanovení této smlouvy se přiměřeně použijí i na vady dokladů, nutných pro užívání zboží.
- 5) Záruka se nevztahuje na vady prokazatelně způsobené zaviněným jednáním kupujícího, jím pověřených osob, anebo následkem vnější nepředvídatelné události.

Článek VII.

Změny smlouvy

- 1) Tato smlouva může být změněna pouze písemným oboustranně odsouhlaseným dodatkem ke smlouvě. Dodatky ke smlouvě musí být číslovány vzestupně počínaje číslem 1 a podepsány oprávněnými osobami obou smluvních stran.
- 2) Jakékoliv jiné dokumenty zejména zápisy, přejímky apod. se za změnu smlouvy nepovažují.



Článek VIII. Sankce a zánik smlouvy

- 1) Bude-li prodávající v prodlení s odevzdáním zboží, zavazuje se prodávající zaplatit kupujícímu smluvní pokutu ve výši 0,1 % z kupní ceny bez DPH za každý započatý den prodlení. Smluvní pokutou není dotčen nárok kupujícího na náhradu případné škody.
- 2) Pokud prodávající neodstraní vadu či nedodělek uvedený ve sjednaném termínu nebo do pěti kalendářních dnů od převzetí dodávky, není-li termín odstranění vady či nedodělků uveden, zavazuje se prodávající zaplatit kupujícímu smluvní pokutu ve výši 0,05 % z kupní ceny bez DPH za každou vadu či nedodělek, u nichž je v prodlení, za každý den prodlení.
- 3) Bude-li kupující v prodlení se zaplacením kupní ceny, zavazuje se kupující zaplatit prodávajícímu úrok z prodlení ve výši 0,02 % z dlužné částky za každý započatý den prodlení.
- 4) Bude-li prodávající v prodlení s odstraňováním závady na zboží podle článku VI. odst. 3) této smlouvy, zavazuje se prodávající zaplatit kupujícímu smluvní pokutu ve výši 0,1 % z kupní ceny bez DPH za každý započatý den prodlení.
- 5) Smluvní strana, která poruší povinnost vyplývající z této smlouvy je povinna zaplatit druhé smluvní straně sjednanou smluvní pokutu ve výši dle tohoto článku za každé jednotlivé porušení její povinnosti, a to do 15 dnů od dne doručení písemné výzvy oprávněné strany, která bude zaslána na adresu povinné strany uvedené v hlavičce této smlouvy. Pro účely této smlouvy smluvní strany uvádí, že výzva k zaplacení smluvní pokuty se považuje za doručenou pátým kalendářním dnem od jejího odeslání oprávněnou stranou.
- 6) Zaplacením smluvní pokuty se povinná strana nezbavuje povinnosti splnit svůj závazek utvrzený smluvní pokutou. Smluvní pokutou není nikdy dotčen nárok na náhradu škody v plné výši.
- 7) Smluvní strana dotčená porušením povinností dle této smlouvy druhou smluvní stranou je oprávněna od této smlouvy odstoupit pro podstatné porušení této smlouvy. Za podstatné porušení této smlouvy bude považováno zejména:
 - a) nezaplacení kupní ceny kupujícím po dobu delší než 30 dnů od okamžiku uplynutí lhůty splatnosti uvedené v příslušné faktuře;
 - b) nedodání předmětu koupě dle této smlouvy prodávajícím řádně a včas a v souladu s touto smlouvou, a to ani, pokud prodávající nedodal předmět koupě dle této smlouvy v kupujícím poskytnuté dodatečné lhůtě. Kupující písemně upozorní prodávajícího na svou možnost odstoupit od smlouvy, nedodá-li prodávající předmět koupě dle této smlouvy v kupujícím poskytnuté dodatečné lhůtě. Bude-li z jednání prodávajícího zřejmé, že nesplní svou povinnost dodat předmět koupě dle této smlouvy ani v kupujícím poskytnuté dodatečné lhůtě, je kupující oprávněn od této smlouvy odstoupit bez písemného upozornění prodávajícího;





- c) opakované porušení povinností prodávajícího dle této smlouvy, a nebo
 - d) je-li to stanoveno touto smlouvou.
- 8) Odstoupení musí být učiněno písemně. Účinky odstoupení nastávají následující den po doručení odstoupení.

Článek IX. Ostatní ujednání

- 1) Kupující umožní prodávajícímu přístup do prostoru svého objektu za účelem splnění závazku dle této smlouvy.
- 2) Kupující je oprávněn kontrolovat stav plnění závazku prodávajícím a dohlížet na jeho průběh.
- 3) Prodávající je dle ustanovení § 2 písm. e) zákona č. 320/2001 Sb., o finanční kontrole ve veřejné správě, v platném znění, osobou povinnou spolupůsobit při výkonu finanční kontroly.

Článek X. Závěrečná ustanovení

- 1) V případě, že dojde ke změně údajů na straně prodávajícího, je tento povinen takovou změnu oznámit kupujícímu, a to bez zbytečného odkladu od okamžiku, kdy taková změna nastala.
- 2) Právní vztahy touto smlouvou neupravené, jakož i právní poměry z ní vzniklé se řídí příslušnými ustanoveními Obč. zák. a dalšími platnými právními předpisy České republiky.
- 3) Tato smlouva nabývá platnosti dnem jejího podpisu oběma smluvními stranami a účinnosti okamžikem jejího zveřejnění v registru smluv kupujícím v souladu s ustanovením § 6 zákona č. 340/2015 Sb., zákon o registru smluv, v platném znění.
- 4) Prodávající bere na vědomí, že kupující je jako zadavatel veřejné zakázky povinen v souladu s § 219 zákona č. 134/2016 Sb., o zadávání veřejných zakázek, v platném znění, uveřejnit na profilu zadavatele tuto smlouvu včetně všech jejích změn a dodatků, výši skutečně uhrazené ceny za plnění veřejné zakázky, pokud výše její uhrazené ceny přesáhne 500 000 Kč bez DPH. Toto ustanovení se nepoužije v případě, že tato smlouva bude uveřejněna postupem stanoveným zákonem o registru smluv dle předchozího odstavce.
- 5) Tato smlouva je vyhotovena ve třech stejnopisech s platností originálu, z nichž kupující obdrží dva stejnopisy a prodávající obdrží jeden stejnopis.
- 6) Smluvní strany prohlašují, že případné spory vzniklé v souvislosti s touto smlouvou budou řešit především smírnou cestou a vzájemnou dohodou. Pro případ sporu vzniklého mezi smluvními stranami se v souladu s ustanovením § 89a zákona č. 99/1963 Sb., občanský





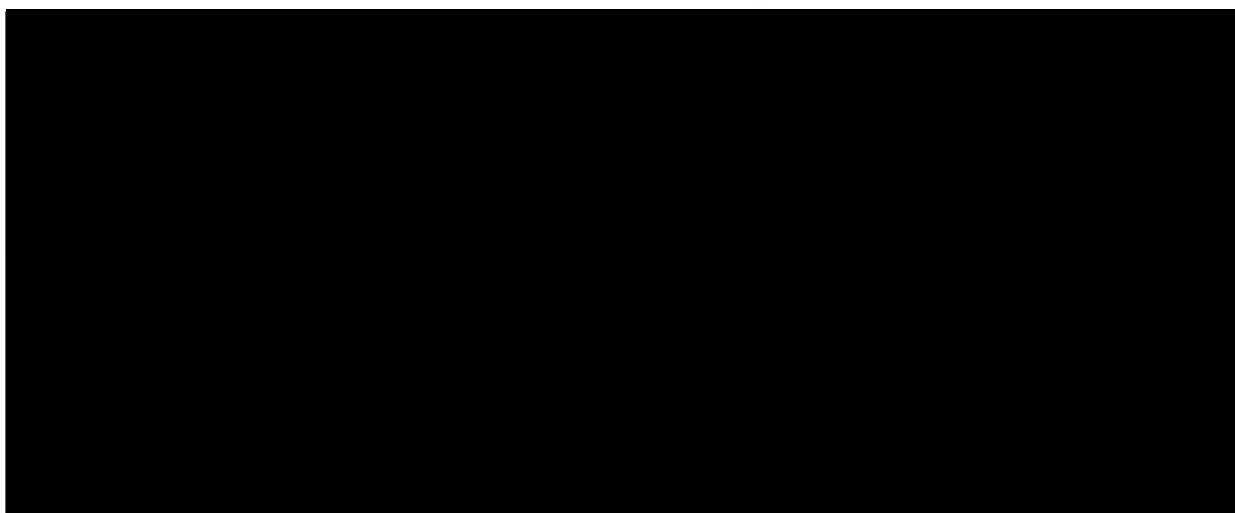
Ústav
experimentální
medicíny AV ČR, v.v.i.

soudní řád, v platném znění, sjednává jako místně příslušný obecný soud podle místa sídla kupujícího. Rozhodným právem je právo České republiky.

- 7) Prodávající přebírá ve smyslu ustanovení § 1765 a násl. Obč. zák. nebezpečí změny okolností.
- 8) Nedílnou součástí této smlouvy je její příloha:
— Příloha č. 1 - Technická specifikace zboží

Za kupujícího

Za prodávajícího



EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání

MŠMT
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



Příloha č. 1 Technická specifikace zboží

Předmětem uzavřené kupní smlouvy mezi smluvními stranami je dodávka celkem 14 kusů metylačních čipů dle níže uvedené technické specifikace.

Technická specifikace:

Každý metylační čip musí být schopen vyhodnotit minimálně 850 000 specifických metylačních míst v lidském genomu.

Současně každý metylační čip musí umožnit současnou analýzu 8 vzorků lidské DNA. Dodané čipy musí umožnit analýzu 112 vzorků DNA, jedná se tedy o dodávku celkem 14 kusů čipů. Každý metylační čip musí obsahovat unikátní čárové kódy, které umožní jejich identifikaci a následné hodnocení přístrojem iScan System (Illumina), kterým zadavatel disponuje a který slouží k biologickému i základnímu statistickému vyhodnocení metylačních čipů a zajišťuje generování velkého objemu dat v krátkém čase (1 čip se scanuje 20 minut, současně je možné umístit a nechat scanovat bez dozoru 4 čipy). Přístroj je vybaven softwarem (IlluminaGenomeStudio®Software) pro podporu analýzy získaných dat.

Každý dodaný metylační čip musí být plně kompatibilní s přístrojem iScan System (Illumina).

Prodávající prohlašuje, že zboží splňuje výše uvedenou technickou specifikaci, přičemž konkrétní specifikaci zboží uvádí níže:



Nabídka: GCZ-NB-22-01763

DODAVATEL:

GeneTiCA s.r.o.
Služeb 3056/4
108 00 Praha 10

Sídlo: Služeb 3056/4, 108 00 Praha 10

IČ: 25609378, DIČ: CZ25609378
RS: Městský soud Praha, oddíl C vložka 54529
tel: +420 272 701 055, fax: +420 272 653 241
e-mail: genetica@genetica.cz
Internet: www.genetica.cz

Manažer: [REDACTED]

Telefon: [REDACTED]

e-mail: [REDACTED]

Počet stran: 1

ODBĚRATEL:

Adresa:
Ústav experimentální medicíny AV ČR, v.v.i.

[REDACTED]
Viděnská 1083
142 20 Praha 4,

[REDACTED]

Datum: 22/07/2022

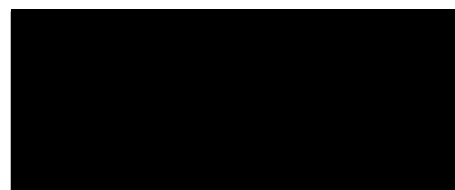
Předmět nabídky:**Specifikace:**

Číslo	Popis
WG-317-1001	Infinium® Methylation EPIC 16Sample
WG-317-1002	Infinium® Methylation EPIC 32Sample

Množství	Cena za jedn.	Cena bez DPH	DPH
1x	123 841.00	123 841.00	21%
3x	225 179.00	675 537.00	21%

Celkem bez DPH:	799 378.00 CZK
DPH:	167 869.38 CZK
Celkem s DPH:	967 247.38 CZK

Nabídka je platná pro VZ „Dodávka metylačních čipů“ uveřejněnou 18/07/2022.



Infinium™ MethylationEPIC BeadChip

Affordable methylome analysis meets cutting edge content.

Highlights

- **Comprehensive coverage of coding regions and enhancers**

Over 850,000 methylation sites per sample at single-nucleotide resolution

- **High assay reproducibility**

> 98% reproducibility for technical replicates

- **Simple workflow**

PCR-free protocol with the powerful Infinium HD Assay

- **Compatible with FFPE samples**

Protocol available for methylation studies on formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) samples



Introduction

DNA methylation plays an important and dynamic role in regulating gene expression. It allows cells to acquire and maintain a specialized state, suppresses the expression of viral and nonhost DNA elements, and facilitates response to environmental stimuli. Aberrant DNA methylation (hyper- or hypomethylation) and its impact on gene expression have been implicated in many disease processes, including cancer, neurological disorders, aging, and development.^{1,2}

To enable cost-effective DNA methylation analysis for various applications, Illumina offers a robust methylation profiling platform consisting of proven chemistries and the iScan and NextSeq 550 Systems. The past five years of methylome research, including projects like ENCODE and FANTOM5, have identified enhancer regions as critical sites for differential methylation. The Infinium MethylationEPIC BeadChip (Figure 1) builds on the Infinium HumanMethylation450 BeadChip with > 90% of the original CpGs plus an additional 350,000 CpGs in enhancer regions. By providing quantitative methylation measurement at the single-CpG-site level for normal and formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) samples, this assay offers powerful resolution for understanding epigenetic changes.

Comprehensive genome-wide coverage

The Infinium MethylationEPIC BeadChip provides exceptional coverage of CpG islands, RefSeq genes, ENCODE open chromatin, ENCODE transcription factor binding sites, and FANTOM5 enhancers (Figure 2). Infinium HD technology enables content selection independent of bias-associated limitations often associated with methylated DNA capture methods.

Importantly, the Infinium MethylationEPIC BeadChip contains > 90% of the original Infinium Methylation450 BeadChip content, chosen to provide a broad, comprehensive view of the methylome.

Figure 1: The Infinium MethylationEPIC BeadChip—The Infinium MethylationEPIC BeadChip features > 850,000 CpGs in enhancer regions, gene bodies, promoters, and CpG islands.

The Infinium MethylationEPIC BeadChip targets regions identified by the ENCODE project as potential enhancers. ENCODE tracks for open chromatin, FAIRE assays, and transcription factor binding sites were overlaid to identify the most dynamic regions of the genome for content (Figure 3). Finally, the array targets enhancers identified by the FANTOM5 project across tissue types. The result is a pan-enhancer and coding region view of the methylome that can be used for epigenome-wide association studies on various human tissues and includes the following content categories requested by methylation experts:

- CpG sites outside of CpG islands
- Non-CpG methylated sites identified in human stem cells (CHH sites)
- Differentially methylated sites identified in tumor versus normal (multiple forms of cancer) and across several tissue types
- FANTOM5 enhancers
- ENCODE open chromatin and enhancers
- DNase hypersensitivity sites
- miRNA promoter regions
- > 90% of content on the Illumina HumanMethylation450 BeadChip

Streamlined workflow

The Infinium MethylationEPIC BeadChip follows a user-friendly, streamlined workflow that does not require PCR. Its low sample input requirement (as low as 250 ng), enables analysis of valuable samples derived from limited DNA sources. Infinium MethylationEPIC BeadChip kits contain all required reagents for performing methylation analyses (except for the bisulfite conversion kit, which is available separately).

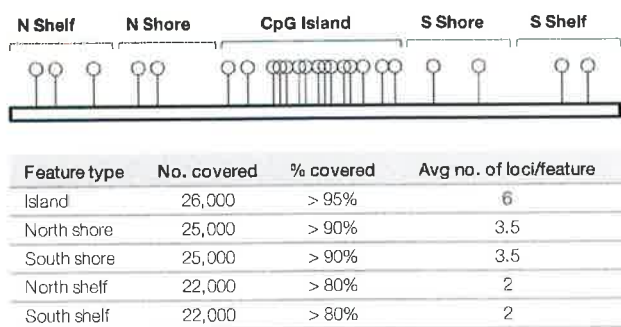


Figure 2: The Infinium MethylationEPIC BeadChip provides dense coverage throughout gene regions—The Infinium MethylationEPIC BeadChip offers broad coverage across gene regions, CpG islands/CpG island regions, shelves, and shores for a comprehensive view of the methylation state.

High-quality data

The Infinium MethylationEPIC BeadChip applies both Infinium I and II assay chemistry technologies (Figure 4) to enhance the depth of coverage for methylation analysis. The addition of the Infinium II design allows use of degenerate oligonucleotide probes for a single bead type. This enables each of up to three underlying CpG sites to be either methylated or unmethylated with no impact on the result for the queried site. Illumina scientists rigorously test every product to ensure strong and reproducible performance.

Reproducibility

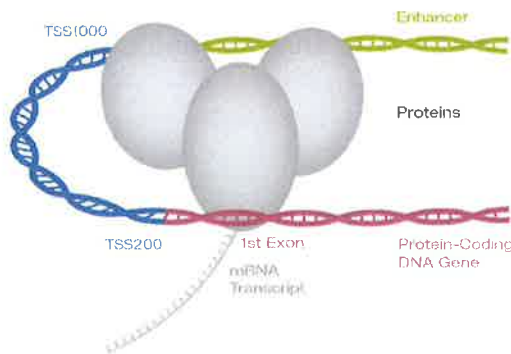
Reproducibility has been determined based on the correlation of results generated from technical replicates. The Infinium MethylationEPIC BeadChip shows strong correlation between replicates ($r^2 > 0.98$), and with the HumanMethylation450 BeadChip (Figure 6A and 6B). The Infinium HumanMethylation450 BeadChip also shows a high R2 correlation with whole genome bisulfite sequencing data (Figure 6C).

Analytical sensitivity

By comparing the results of replicate experiments (duplicates of eight biological samples), Illumina scientists have shown that the Infinium MethylationEPIC BeadChip reliably detects a delta-beta value of 0.2 with a lower than 1% false positive rate.

Internal quality controls

Infinium HD assays produce high-quality data with sample-dependent and independent controls. The Infinium MethylationEPIC BeadChip includes negative controls to account for decreased sequence complexity after bisulfite conversion. The GenomeStudio™ Methylation Module Software has an Integrated Controls Dashboard for easy monitoring of controls. For large-scale studies, the BeadArray Controls Reporter outputs a simple-to-scan excel file for rapid analysis of multiple controls.



Feature type	No. of features mapped	% features covered	Avg no. of loci/feature
RefSeq			
NM_TSS200 ^a	> 33,000	> 95%	3
NM_TSS1500	> 38,000	> 97%	5
NM_5'UTR	> 31,000	> 83%	7
NM_1stExon	> 33,000	> 84%	2
NM_3'UTR	> 27,000	> 69%	1
NM_ExonBoundaries	> 36,000	> 96%	0.5
NR_TSS200	> 7000	> 65%	1
NR_TSS1500	> 9000	> 84%	3
NR_ExonBoundaries	> 8000	> 77%	0.2
GenCode Basic v12			
TSS200	> 114,000	> 84%	2
TSS1500	> 130,000	> 87%	5
5'UTR	> 83,000	> 82%	7
First Exon	> 75,000	> 57%	2
3'UTR	> 63,000	> 72%	3
Exon Boundaries	> 10,000	> 30%	0.5
Enhancers			
ENCODE Open Chromatin ^b Evidence ≥ 4	> 153,000	> 66%	2
ENCODE TFBS in Open Chromatin ^c Evidence ≥ 3	> 166,000	> 72%	1
ENCODE TFBS in Open Chromatin Evidence ≥ 4	> 142,000	> 78%	3
FANTOM5 Enhancers ^d	> 23,000	> 83%	1

- Distance in base pairs from transcriptional start site (TSS).
- ENCODE Open Chromatin: Genomic regions ≥ 4 pieces of evidence supporting open chromatin status from ENCODE tracks within DNaseI, FAIRE, ChIP, Synthesis, from ENCODE, OpenChrom, Duke, UNC, UTA.
- ENCODE TFBS in Open Chromatin: Regions of ENCODE Open Chromatin defined above also identified as transcription factor binding sites (TFBS) in the track TFBS_PeakSeq-based_Peaks. Data are provided with ≥ 3 and ≥ 4 pieces of evidence, as indicated.
- Genomic regions identified as enhancers by the FANTOM5 project.

Figure 3: The Infinium MethylationEPIC BeadChip provides dense coverage throughout enhancer regions—The Infinium MethylationEPIC BeadChip offers dense coverage across multiple content categories requested by methylation experts including enhancer regions.

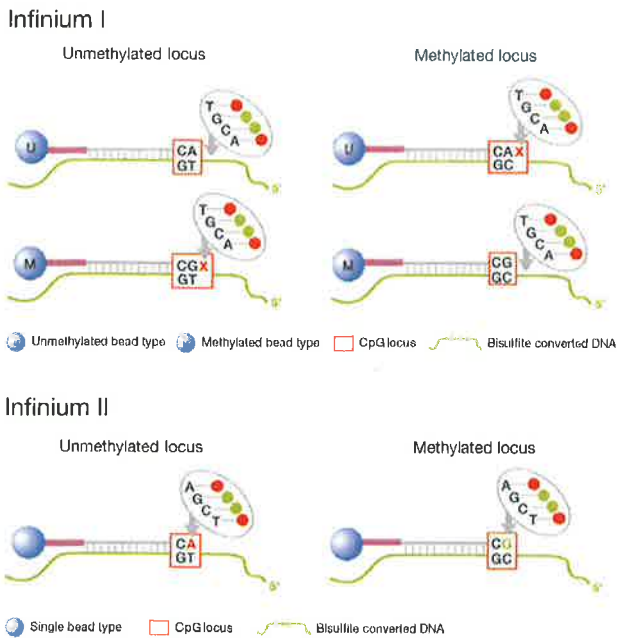


Figure 4: Broad coverage using Infinium I and II assay designs—The Infinium MethylationEPIC BeadChip employs both Infinium I and Infinium II assays. Infinium I assay design employs two bead types per CpG locus, one each for the methylated and unmethylated states. The Infinium II design uses one bead type, with the methylated state determined at the single base extension step after hybridization.

Integrated analysis software

Infinium MethylationEPIC BeadChip data analysis is supported by the GenomeStudio Methylation Module, enabling researchers to perform differential methylation analysis for small scale studies. GenomeStudio software version 2011.1 features advanced visualization tools that enable researchers to view vast amounts of data in a single graph, such as heat maps, scatter plots, and line plots (Figure 5).

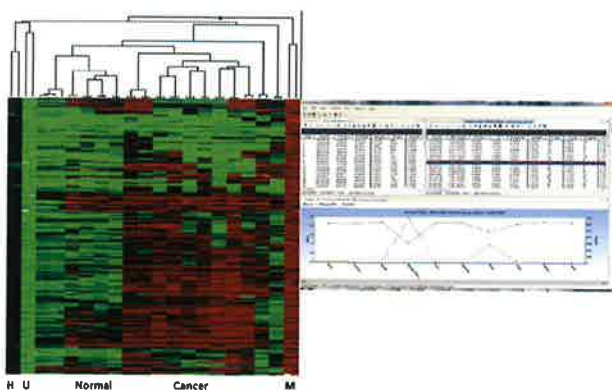


Figure 5: Integrated Data Analysis with Illumina GenomeStudio Software—GenomeStudio software supports DNA methylation analysis on any platform. Data are displayed in intuitive graphics (heat map, left). Gene expression data can be easily integrated with methylation projects (plotted on right).

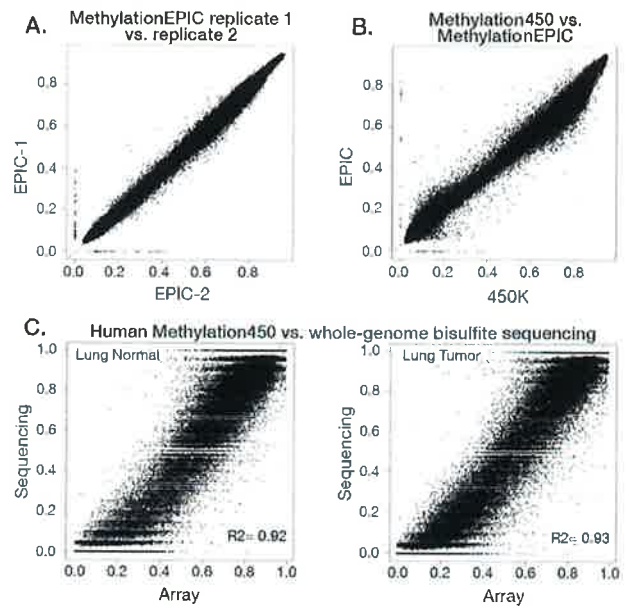


Figure 6: Infinium methylation technology shows high reproducibility and correlation to sequencing data—(A) Technical replicates of beta values for noncancer samples on the Infinium MethylationEPIC BeadChip show a > 98% R2 value. (B) Comparison of beta values for noncancer samples on overlapping content between the Infinium HumanMethylation450 BeadArray vs the Infinium MethylationEPIC BeadChip show a > 98% R2 value. (C) Infinium HumanMethylation450K data show high methylation call correlation when compared to whole-genome bisulfite sequencing data across normal and tumor lung tissues.

High compatibility with other software

These tools and the GenomeStudio Genome Browser display valuable information such as chromosomal coordinates, percent GC, location in a CpG Island, and methylation b values. For large-scale studies, there are many freely available analysis packages that work in the software framework R for normalization and differential analysis of methylation data.^{3,4}

High cross-application compatibility

Data generated by the Infinium HD methylation assay are easily compatible with data from other Illumina applications, including gene expression profiling. This enables researchers to perform cross application analysis such as the integration of gene expression data with Infinium MethylationEPIC BeadChip methylation data.

Methylation studies with FFPE samples

Methylation studies on FFPE samples are enabled with a modified version of the Infinium MethylationEPIC BeadChip protocol.⁵ This protocol harnesses the Infinium FFPE DNA Restoration Solution⁶ to produce robust, reproducible results (Table 1). The Illumina FFPE QC and the Infinium HD FFPE DNA Restore Kits are included. The FFPE DNA Restore Solution and MethylationEPIC BeadChip kits are the same for normal and FFPE samples. Investigators running

FFPE samples should only follow the workflow described in the Infinium HD FFPE Methylation Assay protocol (manual or automated),⁶⁻⁸ as it includes important changes to the standard protocols for each kit.

Table 1: Comparative Infinium methylation data quality metrics standard vs. FFPE

Infinium MethylationEPIC BeadChip	Standard protocol	FFPE protocol
Reproducibility (technical replicates)	$r^2 \geq 98\%$	$r^2 \geq 98\%$
Number of sites detected ^a	$\geq 96\%$	$\geq 90\%$

a. Based on noncancer samples, recommended sample input amounts of high-quality DNA as confirmed by PicoGreen and following all other Illumina recommendations as per User Guides.

Synergy with TruSeq™ Methyl Capture EPIC

The panel included in the TruSeq Methyl Capture EPIC Library Prep Kit, an enrichment-based bisulfite sequencing method, mirrors and expands upon the content of the Infinium MethylationEPIC BeadChip. Researchers can move easily between array and sequencing technologies, taking advantage of the low price point on the Infinium MethylationEPIC BeadChip for large-scale screens and diving deep on specific samples or subsets with the TruSeq Methyl Capture EPIC Library Prep Kit. These combined technologies represent the best of both worlds of methylation analysis.

Summary

The Infinium MethylationEPIC BeadChip offers a unique combination of comprehensive, expert-selected coverage, high sample throughput capacity, and affordable price that makes it an ideal solution for large sample-size, genome-wide DNA methylation studies.

Ordering Information

Product	Description	Catalog No.
Infinium MethylationEPIC BeadChip Kit (16 Samples)	Each package contains 2 BeadChips and reagents for analyzing DNA methylation in 16 human DNA samples.	WG-317-1001
Infinium MethylationEPIC BeadChip Kit (32 Samples)	Each package contains 4 BeadChips and reagents for analyzing DNA methylation in 32 human DNA samples.	WG-317-1002
Infinium MethylationEPIC BeadChip Kit (96 Samples)	Each package contains 12 BeadChips and reagents for analyzing DNA methylation in 96 human DNA samples.	WG-317-1003

Each Infinium MethylationEPIC BeadChip can process eight samples in parallel and assay > 850,000 methylation sites per sample.

Illumina, Inc. • 1.800.809.4566 toll-free (US) • +1.858.202.4566 tel • techsupport@illumina.com • www.illumina.com

© 2019 Illumina, Inc. All rights reserved. All trademarks are the property of Illumina, Inc. or their respective owners. For specific trademark information, see www.illumina.com/company/legal.html, Pub.No. 1070-2015-008-C QB 6450

Learn More

To learn more about the product, visit www.illumina.com/products/by-type/microarray-kits/infinium-methylation-epic.html

References

1. Portela A, Esteller M. Epigenetic modifications and human disease. *Nat Biotech.* 2010;28:1057-1068.
2. Rakyan VK, Down TA, Balding DJ, Beck S. Epigenome-wide association studies for common human diseases. *Nat Rev Genetics.* 2011;12(8):529-541.
3. Morris TJ, Butcher LM, Feber A, et al. ChAMP: 450K chip analysis methylation pipeline. *Bioinformatics.* 2014;30(3):428-430.
4. Assenov Y, Muller F, Lutsik P, et al. Comprehensive analysis of DNA methylation with RnBeads. *Nat Methods.* 2015;11(11):1138-1140.
5. Illumina (2015) Infinium HD FFPE Methylation Assay Manual Protocol. Accessed September 28, 2018.
6. Illumina. (2011) Infinium HD FFPE DNA Restoration Protocol. Accessed September 28, 2018.
7. Illumina (2015) Infinium HD FFPE Methylation Assay, Automated Protocol EUC. Accessed September 28, 2018.
8. Illumina (2018) Illumina FFPC QC Assay Protocol. Accessed September 28, 2018.

