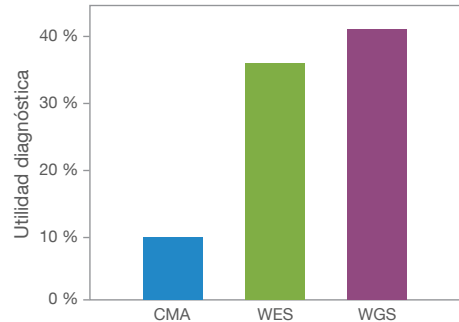


# TruSight™ Software Suite

Aportamos eficiencia y una gran fiabilidad a la gestión de casos, al análisis de variantes y a la interpretación en enfermedades raras.

### Puntos destacados

- Evaluación genómica integral**  
 Analice, visualice e interprete variantes de tamaño reducido, variantes estructurales, variantes mitocondriales, expansiones repetidas, experimentos de homocigosis y variantes de *SMN1/SMN2*.
- Flujo de trabajo integrado listo para usar**  
 Manténgase al día de la evolución de la tecnología con una infraestructura lista para usar y una integración simplificada de las diversas herramientas analíticas para optimizar las ventajas de la secuenciación de última generación.



## Introducción

La secuenciación del genoma completo (WGS, whole-genome sequencing) y la secuenciación del exoma completo (WES, whole-exome sequencing) con la tecnología de secuenciación de nueva generación (NGS, next generation sequencing) son métodos eficaces para investigar las variantes vinculadas a una enfermedad genética. En un metanálisis de las publicaciones aparecidas entre enero de 2011 y agosto de 2017, se incluyeron 37 estudios que abarcaban a 20 068 niños para revisar la utilidad diagnóstica de tres métodos de pruebas: las micromatrices cromosómicas (CMA, chromosomal microarray), la WES y la WGS. Los resultados demostraron una probabilidad de diagnóstico 8,3 veces superior con los métodos de NGS, en comparación con las CMA (figura 1).<sup>1</sup>

La WGS y la WES aportan una perspectiva de gran resolución y sin sesgo de todo el genoma para detectar las variantes causantes ligadas a las enfermedades raras. Sin embargo, las enormes cantidades de datos generadas por estos métodos representan un cuello de botella considerable y requieren herramientas de análisis de datos integrales capaces de traducir de forma eficiente los datos de secuenciación sin depurar en resultados útiles e interpretables. Para afrontar este reto, Illumina ofrece TruSight Software Suite. Este software como servicio (SaaS, software as a service) se integra con BaseSpace™ Sequence Hub y los sistemas de secuenciación de Illumina para acceder a la supervisión del experimento, los parámetros del experimento y la carga automatizada de datos de secuenciación. También permite acceder en la nube a la plataforma de tecnología bioinformática DRAGEN™, lo cual posibilita flujos de trabajo de análisis secundarios y terciarios exhaustivos y optimizados para la NGS (figura 2).

**Figura 1: la WGS y la WES presentan una utilidad diagnóstica superior que las CMA:** los análisis cuantitativos de 37 estudios con 20 068 niños en total para determinar la utilidad diagnóstica de las pruebas genómicas de primera línea mostraron una utilidad del 36 % para la WES y del 41 % para la WGS, en comparación con el 10 % de las CMA. IC del 95 %: 4,7-14,9;  $p < 0,0001$ .

## Análisis de variantes en TruSight Software Suite

El análisis secundario incluye:

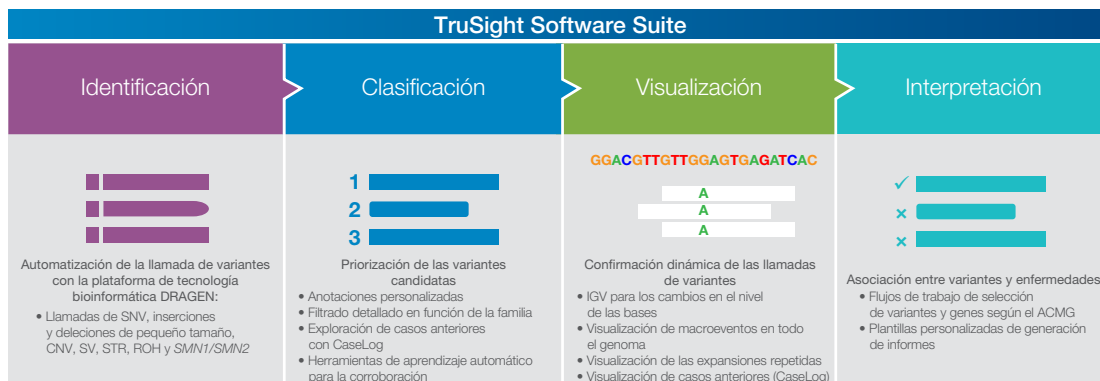
- Alineación y llamada de variantes mediante la plataforma DRAGEN

El análisis terciario incluye:

- Anotación de variantes
- Filtrado y clasificación de variantes
- Visualización de variantes
- Selección de variantes
- Interpretación de variantes y generación de informes personalizados

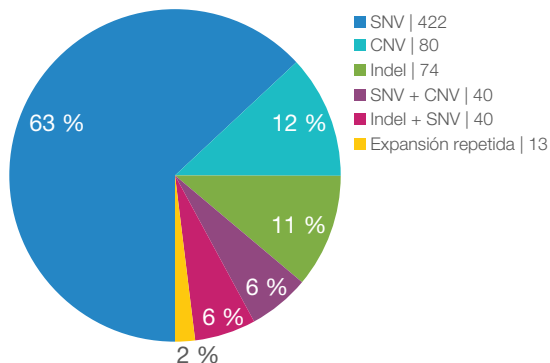
## Con la tecnología de la plataforma DRAGEN

TruSight Software Suite funciona con la plataforma bioinformática DRAGEN (Dynamic Read Analysis for GENomics), lo cual aporta un análisis secundario de los datos genómicos. Las características esenciales de la plataforma DRAGEN abordan los principales desafíos del análisis genómico, tales como los prolongados tiempos de computación y los enormes volúmenes de datos.



**Figura 2: análisis de variantes en TruSight Software Suite.** El análisis de variantes en TruSight Software Suite empieza por una alineación y una llamada de variantes automáticas mediante la plataforma DRAGEN, que requiere aproximadamente tres horas para un trío 30x, seguida de la clasificación, visualización e interpretación de las variantes.

La plataforma DRAGEN ofrece una rapidez, flexibilidad y rentabilidad que permite que los laboratorios de cualquier tamaño y disciplina aprovechen mejor sus datos genómicos sin sacrificar la precisión. Las llamadas de variantes integrales incluyen las variantes de nucleótido único (SNV, single nucleotide variants), las inserciones/delecciones (indel), las variantes en el número de copias (CNV, copy number variants), las variantes estructurales (SV, structural variants), las variantes de repeticiones cortas en tándem (STR, short tandem repeats), las expansiones repetidas, los experimentos de homocigosidad (ROH, runs of homozygosity) y las llamadas de *SMN1/SMN2*, entre otros (figura 3). Si bien TruSight Software Suite es compatible tanto con los resultados de WGS como de WES, la plataforma DRAGEN solo es compatible con la llamada de expansiones repetidas y la llamada de *SMN1/SMN2* con muestras de genoma completo. Véase la Guía del usuario de TruSight Software Suite para conocer más detalles.



**Figura 3: tipos de variantes identificadas con TruSight Software Suite.** El análisis de datos de WGS permitió detectar diferentes tipos de variantes. Los porcentajes indican la proporción de casos de un total de 669 casos.

### Integración con otras plataformas y sistemas

A muchos laboratorios les cuesta mantenerse al día de las nuevas tecnologías de genómica, los nuevos instrumentos y las nuevas metodologías. TruSight Software Suite simplifica el proceso, gracias a su perfecta integración con los sistemas NovaSeq™ 6000, NextSeq™ 2000, entre otros, a través de BaseSpace Sequence Hub para automatizar los análisis mediante WGS y WES. Es más, TruSight Software Suite es el último componente del flujo de trabajo para enfermedades raras de una solución de WGS integrada desde el ADN hasta la generación del informe, incluidas

la preparación de muestras de ADN sin PCR de Illumina, la tagmentación y el sistema NovaSeq 6000. La compatibilidad con interfaces de programación de aplicaciones (API, Application Programming Interface) permite la integración con otros sistemas de gestión de información de laboratorio (LIMS, laboratory information management system) institucionales. El software ofrece una completa arquitectura de almacenamiento de datos que permite gestionar las necesidades de almacenamiento a corto y largo plazo de archivos FASTQ, VCF, BAM, etc., de manera rentable y segura.

### Gestión de casos simplificada y personalizable

TruSight Software Suite cuenta con un portal de gestión de casos, que permite a los usuarios crear casos nuevos, importar archivos de datos y asociar archivos de datos de secuenciación a cada caso. También ofrece la opción de importar esta información cómodamente mediante una API. Para mejorar el filtrado de variantes y la priorización, los usuarios pueden introducir información sobre las relaciones familiares de cada caso (hasta cinco personas), incluida la estructura familiar, el sexo del probando, los rasgos fenotípicos del probando (opcional) y el estado de afectación de los miembros de la familia.

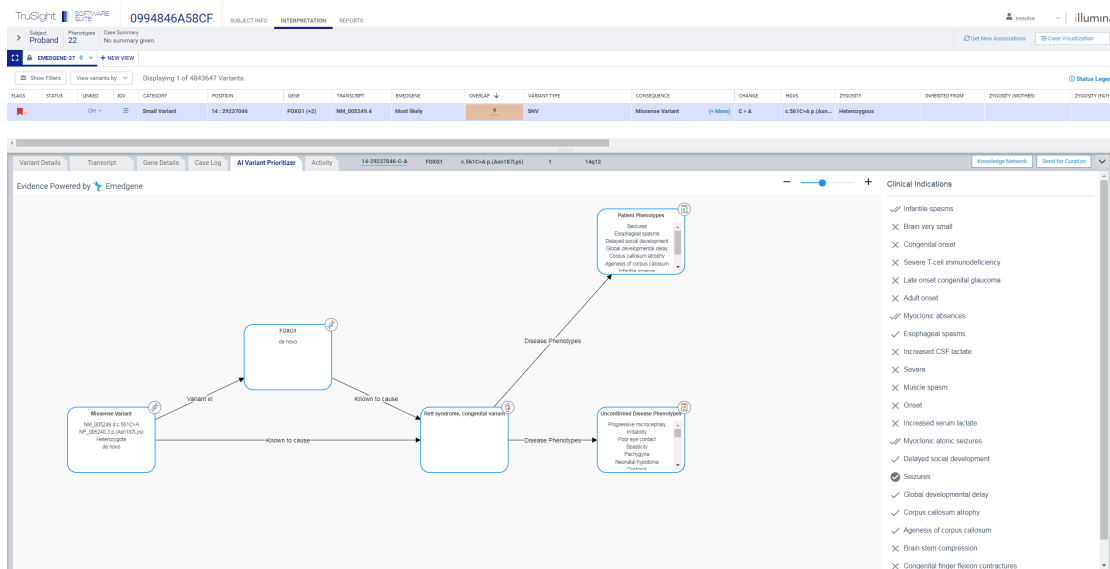
Los casos se pueden asignar a cargos o funciones específicos de un laboratorio para mejorar la eficiencia. En el panel de control de TruSight Software Suite se muestran actualizaciones en tiempo real del estado de los casos, gracias a lo cual se dispone de una vista unificada que permite supervisar todos los casos de un laboratorio. Esto permite a los directores y al resto del personal supervisar el progreso durante el flujo de trabajo de análisis.

### Interpretación intuitiva y potente

TruSight Software Suite utiliza la agrupación de datos críticos, la visualización de las variantes y la selección de las variantes, así como herramientas de aprendizaje automático para favorecer una interpretación eficiente y bien fundamentada.

### Clasificación de las variantes

Mediante la ficha Interpretation (Interpretación) de TruSight Software Suite, las variantes se pueden filtrar siguiendo un plan personalizado o un plan de filtrado prediseñado. El filtrado en función de la familia de TruSight Software Suite permite comparar el probando con otros miembros de su familia. Entre las opciones adicionales se incluyen el filtrado de frecuencias de población procedentes de fuentes como la base de datos Genome Aggregation Database (gnomAD), las consecuencias de las variantes, los modos de herencia y la patogenicidad de ClinVar, entre otras.



**Figura 4: filtrado y priorización de variantes.** El filtrado de variantes familiares permite identificar variantes heredadas y de novo. La cuadrícula de las variantes, que cada usuario puede personalizar a su gusto, muestra información sobre la categoría de cada variante, el gen afectado, el gen afectado, el solapamiento (el número de fenotipos solapados de la variante), la consecuencia de la variante, la frecuencia de población de la variante (si se conoce) y otra información.

## Análisis de variantes con aprendizaje automático

TruSight Software Suite incorpora un motor de inteligencia artificial (IA) para genómica, alimentado por **Emedgene**, para clasificar variantes y destacar los candidatos más probables. Este motor genera un gráfico de conocimiento en el que se muestran datos que respaldan la priorización de las variantes, como relaciones entre enfermedad y gen, generados mediante la aplicación del procesamiento del lenguaje natural (PNL) a diversas fuentes de datos (figura 4).

Illumina ha colaborado con entidades como la Universidad de Stanford, la Universidad de California en San Francisco, la Universidad de Florida, la Universidad de Chicago y el Broad Institute para desarrollar las herramientas de análisis **SpliceAI** y **PrimateAI**. Estas profundas y punteras redes neuronales utilizan el aprendizaje automático para detectar mutaciones que causan enfermedades. **SpliceAI** y **PrimateAI** ofrecen una clasificación de gran precisión y sin sesgo de las zonas de empalme del ARNm y de las variantes de sentido equivocado, respectivamente.<sup>1-3</sup> Utilizando estas herramientas automatizadas de priorización, los usuarios pueden añadir profundidad a su análisis y filtrar millones de variantes para centrarse en las candidatas de mayor interés para la visualización y la interpretación.

## Visualizaciones de variantes

TruSight Software Suite ofrece herramientas de visualización integradas, como **Integrative Genomics Viewer (IGV)**, que permite inspeccionar en mayor detalle los datos genómicos, incluidas las alineaciones de lectura, las variantes, la frecuencia de los alelos B y las pistas de cobertura de todos los individuos de un caso. Además de las visualizaciones en el nivel de las variantes, IGV ofrece vistas de un cromosoma entero o de genoma completo para buscar anomalías de gran tamaño.

## Interpretación y selección de variantes

TruSight Software Suite ofrece diversas funciones que ayudan a determinar cuáles son las variantes priorizadas pertinentes para el caso en cuestión, lo que permite consultar las asociaciones de los genes y las variantes con la enfermedad que presenten rasgos fenotípicos que se solapen que sean semejantes a los del probando. TruSight Software Suite agrupa e integra datos de las bases de datos externas preferentes, tales como el catálogo

Online Mendelian Inheritance in Man (**OMIM**) y **ClinVar**, entre otras, en la ficha Variant Details (Detalles de las variantes). Los datos agrupados se pueden visualizar para obtener información valiosa sobre una variante, lo que evita tener que realizar las mismas búsquedas en Internet en distintas bases de datos. Asimismo, TruSight Software Suite integra la terminología estándar de clasificación de variantes desarrollada por el American College of Medical Genetics (**ACMG**), lo que ayuda a registrar los detalles y las asociaciones de las variantes. De este modo, se posibilita el acceso y el almacenamiento de la información genética (p. ej., la tolerancia a la variación en la pérdida de efectividad, entre otros datos) y las características de las relaciones gen-enfermedad (a través de las bases de datos externas preferentes). También se muestra la información al nivel de la transcripción de cada variante. Además, se pueden seleccionar las transcripciones canónicas y no canónicas para su interpretación. Se pueden utilizar funciones tales como el campo Note (Nota) para añadir notas específicas del caso relativas a una variante en particular. El campo Comments (Comentarios) sirve para registrar información no necesariamente relacionada con el caso sobre la variante o el gen, que podría resultar valiosa si se observa en casos futuros.

## CaseLog: una base de datos específica del cliente

CaseLog sirve para visualizar y agrupar la información sobre los genes, las variantes y los fenotipos de cada caso en conjuntos de datos privados y públicos (figura 5). Esta base de datos interactiva almacena casos y conjuntos de datos públicos sobre enfermedades raras ya observados en un laboratorio para fundamentar la selección, la interpretación y la generación de informes de los genes o variantes de interés en función de los nuevos descubrimientos que haga la comunidad científica.

## Resultados y generación de informes personalizados

La interpretación se completa cuando se han identificado y seleccionado las variantes con asociaciones conocidas con enfermedades. Los clientes pueden utilizar las plantillas de TruSight Software Suite para personalizar informes de las asociaciones de genes y variantes pertinentes para los casos (figura 6). El informe se puede enviar para una revisión y una aprobación adicionales desde el propio software. Los informes se pueden descargar en formato PDF o JSON para facilitar el intercambio de datos.

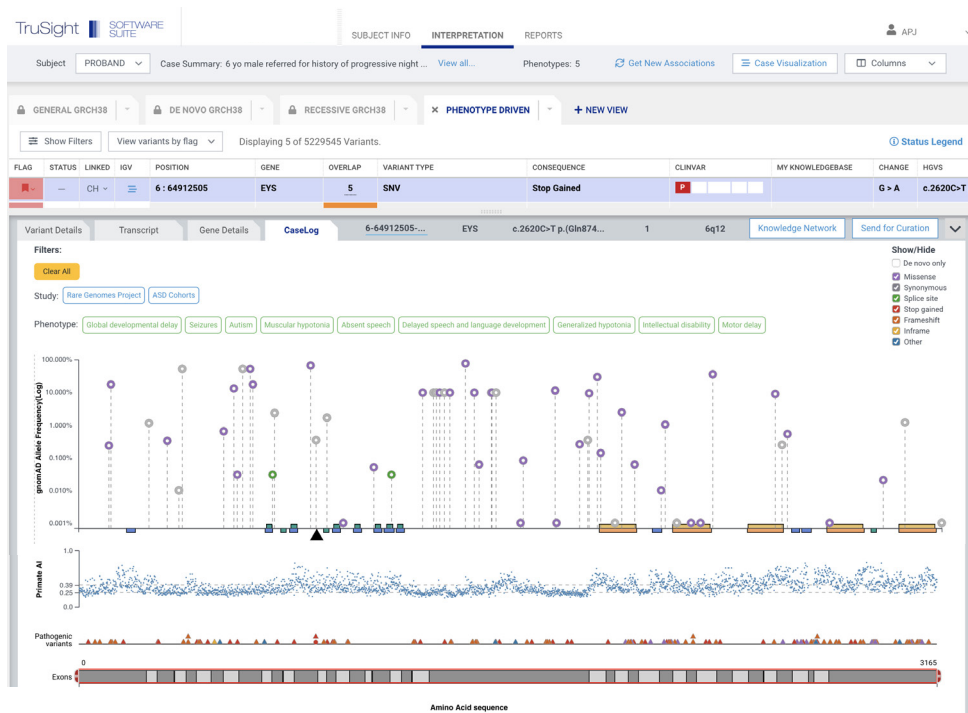


Figura 5: CaseLog. La función CaseLog de TruSight Software Suite permite visualizar los datos agregados de las variantes y los genes de interés.

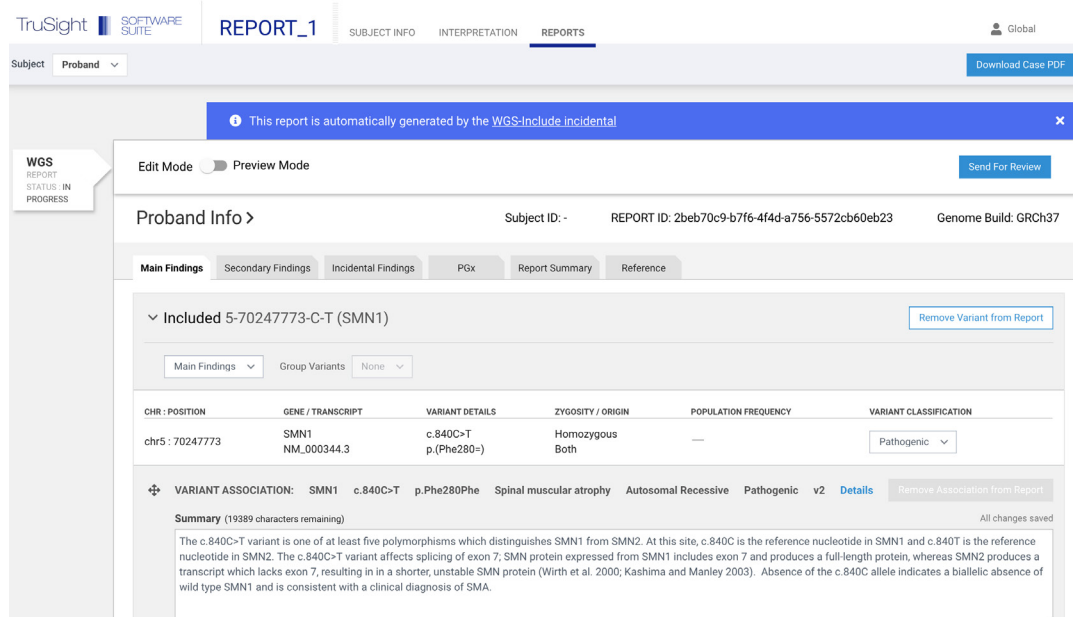


Figura 6: generación de informes personalizables. TruSight Software Suite ofrece una plantilla para personalizar los informes de las asociaciones de genes y variantes pertinentes para el caso.

## Entorno seguro y que cumple las normas

TruSight Software Suite está certificado conforme a la ISO 27001 y la ISO 13485, y cumple la Ley de portabilidad y responsabilidad del seguro médico (Health Insurance Portability and Accountability Act, HIPAA) (conforme a una auditoría externa) de EE. UU., así como los principios del Reglamento general de protección de datos (RGPD) de la UE. Además, TruSight Software Suite ofrece opciones de integración con la política de inicio de sesión único de cada laboratorio y otros parámetros de seguridad.

## Resumen

TruSight Software Suite ofrece una solución de análisis e interpretación intuitiva e integral de las enfermedades raras. Se integra en los sistemas de secuenciación de Illumina e incluye la plataforma bioinformática DRAGEN para proporcionar una llamada de variantes ultrarrápida y, además, ofrece herramientas que permiten visualizar, clasificar e interpretar las variantes asociadas a una enfermedad genética. Los resultados se pueden exportar mediante plantillas personalizables para generar informes específicos en función de cada cliente.

## Información adicional

Obtenga más información sobre TruSight Software Suite en [www.illumina.com/trusight-software-suite](http://www.illumina.com/trusight-software-suite)

## Bibliografía

1. Clark MM, Stark Z, Farnaes L, et al. [Meta-analysis of the diagnostic and clinical utility of genome and exome sequencing and chromosomal microarray in children with suspected diseases.](#) *NPJ Genom Med.* 2018;3:16.

2. Jaganathan K, Kyriazopoulou Panagiotopoulou S, McRae JF, et al. [Predicting splicing from primary sequence with deep learning.](#) *Cell.* 2019;176(3):535-548.
3. Sundaram L, Gao H, Padigepati SR, et al. [Predicting the clinical impact of human mutation with deep neural networks.](#) *Nat Genet.* 2018;50(8):1161-1170.

## Datos para realizar pedidos

Illumina ofrece una prueba gratuita de 30 días, que permite a los clientes trabajar con los casos de ejemplo disponibles en TruSight Software Suite, o cargar y evaluar sus propios casos dentro del software.

Producto	N.º de muestras	N.º de referencia
TruSight Software Suite	48 WGS/96 WES	20041943
TruSight Software Suite	96 WGS/192 WES	20041944
TruSight Software Suite	288 WGS/576 WES	20041945
TruSight Software Suite	480 WGS/960 WES	20041946
TruSight Software Suite	960 WGS/1920 WES	20041947
TruSight Software Suite	2400 WGS/4800 WES	20041948
TruSight Software Suite	4800 WGS/9600 WES	20041949
TruSight Software Suite	9600 WGS/19 200 WES	20042010
Prueba gratuita de TruSight Software Suite de 30 días con 15 muestras		20042019
Curso para aprender a usar TruSight Software Suite en las instalaciones del cliente (1 día)		20042020
Curso para aprender a usar TruSight Software Suite en el centro de soluciones de Illumina (1 día)		20042021

Illumina • 1 800 809 4566 (llamada gratuita, EE. UU.) • Tel.: +1 858 202 4566 • [techsupport@illumina.com](mailto:techsupport@illumina.com) • [www.illumina.com](http://www.illumina.com)

© 2020 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, visite [www.illumina.com/company/legal.html](http://www.illumina.com/company/legal.html). 970-2020-007-B ESP QB11207

