

Secuenciación del genoma completo a escala de producción con Illumina Genomics Architecture v3

Marco de trabajo automatizado de «ADN a resultados» diseñado para programas de genómica poblacional

Secuenciación a escala

Proporciona una WGS eficiente para el procesamiento de investigación genómica poblacional de >10 000 muestras al año.

Flujo de trabajo integrado

Combina el software Clarity LIMS, la manipulación de líquidos automatizada y las herramientas de análisis de datos.

Resultados fiables en todo momento

Garantiza una calidad de datos uniforme en todos los centros con seguimiento mediante códigos de barras y menor riesgo de error manual.

Introducción

La medicina de precisión aprovecha los avances en genómica para transformar nuestra comprensión de la enfermedad y mejorar la salud humana. Se están llevando a cabo esfuerzos de investigación a gran escala para secuenciar cientos de miles de genomas.^{1,2} Estas iniciativas de genómica poblacional (PopGen, population genomics) buscan explorar la diversidad genética e informar a la salud pública. Dado que procesan grandes volúmenes de muestras en plazos ajustados, los estudios de PopGen requieren flujos de trabajo de secuenciación de nueva generación (NGS, next-generation sequencing) optimizados para lograr productividad, eficiencia y precisión.³⁻⁵ Illumina Genomics Architecture proporciona un flujo de trabajo completo para la secuenciación del genoma completo (WGS, whole-genome sequencing), diseñado para satisfacer las demandas de los programas de PopGen que procesan más de 10 000 muestras al año. Esta solución integrada incluye la gestión de muestras, la preparación automatizada de librerías, la secuenciación, el análisis de datos y la interpretación de resultados (figura 1).

Illumina Genomics Architecture v2 se creó para NovaSeq™6000 System y permitió que en el proyecto SG100K, parte del programa Singapore National Precision Medicine (NPM), se secuenciaran más de 100 000 genomas humanos en un plazo de tres años.¹⁻⁵ Illumina Genomics Architecture v3 conserva las fortalezas clave de la arquitectura de la versión 2 y aumenta la capacidad de muestras con el mayor rendimiento de NovaSeq X Plus System. Esta nota técnica describe el marco de Illumina Genomics Architecture v3 y explica la coherencia del rendimiento en diferentes centros.

Marco de trabajo de Illumina Genomics Architecture

Illumina Genomics Architecture v3 incluye componentes de hardware y software que automatizan tanto los flujos de trabajo de laboratorio de análisis como de investigación, lo que permite:

- Aplicación acelerada de flujos de trabajo de NGS
- Adopción rápida mediante interfaces intuitivas guiadas por el usuario
- Gestión del flujo de trabajo y seguimiento de muestras mejorados
- Mayor productividad con menos intervención del usuario
- Integración simplificada de los componentes del flujo de trabajo

El hardware incluye una plataforma automatizada de manipulación de líquidos, Hamilton Microlab STAR y NovaSeq X Plus System. El software incluye Clarity LIMS™ (sistema de gestión de la información del laboratorio), BaseSpace™ Sequence Hub, el análisis secundario de DRAGEN™ e Illumina Connected Analytics (figura 2). El flujo de trabajo utiliza Illumina DNA PCR-Free Prep, un ensayo de tagmentación autonormalizado basado en bolas, para una preparación eficiente de librerías de WGS. Una vez que un laboratorio ha adquirido todo el hardware, el software y los componentes de reactivos adecuados, Illumina Genomics Architecture reduce el tiempo necesario para alcanzar los flujos de trabajo de WGS a escala de producción de aproximadamente un año a solo unos meses.³



Figura 1: Flujo de trabajo de Illumina Genomics Architecture v3

Tras la adquisición de muestras y la extracción de ADN, Illumina Genomics Architecture v3 permite el seguimiento de las muestras, scripts para la preparación automatizada de librerías, secuenciación y un análisis de datos intuitivo. El eficiente marco de WGS reduce el tiempo de procesamiento del flujo de trabajo al tiempo que mantiene un alto nivel de rendimiento.

a. Se requiere un kit de extracción de ADN independiente.
b. Requiere la disposición de la plataforma Illumina Genomics Architecture.

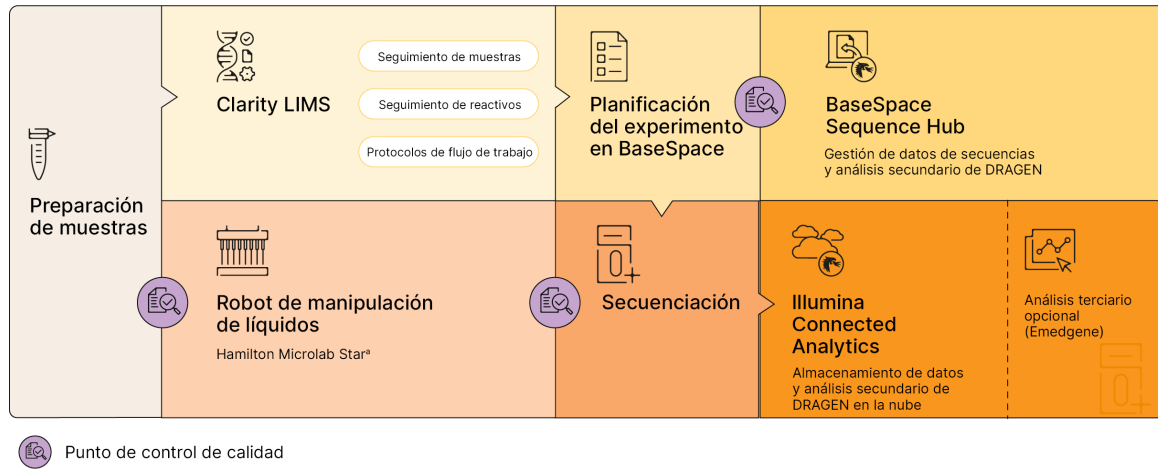


Figura 2: Marco de trabajo de Illumina Genomics Architecture v3

Illumina Genomics Architecture cuenta con scripts para robots específicos para la preparación de librerías y la integración de software para automatizar y optimizar la secuenciación y el análisis de datos. El marco de trabajo consta de hardware, que incluye una plataforma de manipulación de líquidos y NovaSeq X Plus System, y software, que incluye Clarity LIMS, BaseSpace Sequence Hub, análisis secundario de DRAGEN e Illumina Connected Analytics. Estos componentes se coordinan para proporcionar un flujo de trabajo de ADN a datos para la WGS a escala de producción. Se incluyen puntos de control de calidad en pasos clave para ayudar a prevenir errores, permitir la supervisión y facilitar la recuperación.

a. Requiere la disposición de la plataforma Illumina Genomics Architecture.

Gestión del flujo de trabajo y seguimiento de muestras

El software Clarity LIMS guía el flujo de trabajo y coordina el equipo de manipulación de líquidos, el sistema de secuenciación y las herramientas de análisis de datos. Los flujos de trabajo preconfigurados en el software Clarity LIMS, combinados con la integración del instrumento, reducen los tiempos de procesamiento, los pasos manuales y mejoran la productividad de muestras, al tiempo que reducen el riesgo de errores. La verificación de código de barras único permite un registro de auditoría completo.

Preparación automatizada de librerías

Illumina Genomics Architecture v3 utiliza cuatro scripts de automatización de robots específicos para Illumina DNA PCR-Free Prep (Illumina, n.º de catálogo 20041794), ejecutados en la plataforma de manipulación de líquidos Hamilton Microlab STAR con la disposición de la plataforma Illumina Genomics Architecture. Estos scripts permiten una preparación de librerías totalmente automatizada e integral con una intervención manual mínima y admiten flujos de trabajo fiables y de alta productividad para la WGS a escala de producción. La automatización del laboratorio

de investigación reduce los errores humanos y la fatiga, mejora la reproducibilidad entre pocillos y mejora la precisión de la transferencia de reactivos. La verificación de los códigos de barras de reactivos y consumibles a lo largo del flujo de trabajo permite una trazabilidad completa y evita errores de posición al cargar artículos en la plataforma del robot.

El flujo de trabajo automatizado incluye los siguientes pasos clave:

- **Preparación del aporte de ADN con un patrón de 350 ng por pocillo, procesado en lotes de 24 o 96 muestras:** este procesamiento por lotes respalda un rendimiento constante entre pocillos y aprovecha la química de autonormalización para optimizar la normalización del aporte.
- **Construcción de librerías con un método Illumina DNA PCR-Free Prep de aproximadamente 155 minutos optimizado para la automatización y la ejecución fiable de pasos críticos, incluida la purificación con Illumina Purification Beads:** estos ajustes ayudan a cumplir las especificaciones de tamaño de fragmento.⁶ El volumen de elución final de 30 µl por librería admite la agrupación para hasta dos experimentos de secuenciación, lo que permite volver a agrupar si es necesario o el uso de un segundo grupo como reserva.

- **Agrupación de librerías con factores de corrección de índices aplicados por Clarity LIMS para equilibrar la representación entre librerías:** los volúmenes de agrupación se ajustan automáticamente en función del tamaño del lote, el tipo de celda de flujo y las concentraciones de carga objetivo para garantizar un rendimiento de secuenciación óptimo.
- **Desnaturalización y transferencia de librerías en la plataforma a tiras de tubos para cartuchos de reactivos a la concentración de carga deseada:** este paso totalmente integrado minimiza los errores de manipulación y garantiza una carga precisa, lo que da como resultado librerías agrupadas listas para la secuenciación en NovaSeq X Plus System.

El flujo de trabajo verificado garantiza unrendimiento sistemático de la WGS

Illumina Genomics Architecture v3 para las celdas de flujo 10B y 25B en NovaSeq X Plus System cumple los estándares probados de Illumina Genomics Architecture v2 (tabla 1, tabla 2, figura 3).^{1,4,5} El análisis de la varianza (ANOVA) muestra que el flujo de trabajo de Illumina Genomics Architecture v3 ofrece resultados uniformes en diferentes centros, robots y operadores cuando se utilizan los mismos scripts de automatización y protocolos de flujo de trabajo estándar de Illumina Genomics Architecture (figura 4).

Secuenciación

Las librerías preparadas se secuencian en NovaSeq X Plus System (Illumina, n.º de catálogo 20084804) con una configuración de experimento de 2 × 151 pb. Cada celda de flujo doble puede secuenciar hasta 128 genomas humanos con una cobertura de 30×, con 24 muestras por celda de flujo 10B (Illumina, n.º de catálogo 20085594) o 64 muestras por celda de flujo 25B (Illumina, n.º de catálogo 20104706). Como parte del flujo de trabajo automatizado con Illumina Genomics Architecture, el software Clarity LIMS dirige la plataforma de manipulación de líquidos para llevar a cabo la agrupación masiva, la desnaturalización y la carga de librerías en una tira de tubos. A continuación, el usuario transfiere la tira de tubos a NovaSeq X Plus System. Clarity LIMS envía automáticamente información de planificación del experimento a BaseSpace, simplificando así la configuración del experimento y el análisis de datos posterior en Illumina Connected Analytics.

Análisis de datos

Illumina Connected Analytics es una plataforma completa en la nube para el almacenamiento, la gestión y el análisis de datos, creada con un enfoque de seguridad para proporcionar privacidad para los datos y cumplimiento normativo. Interactúa directamente con el análisis secundario de DRAGEN para ofrecer análisis primarios rápidos y automatizados (conversión de BCL a FASTQ) y secundarios (asignación, alineación y llamada de variantes). Con Illumina Connected Analytics, los usuarios tienen acceso a potentes herramientas y modelos de aprendizaje automático compatible con la priorización e interpretación de variantes. Una vez que los datos están disponibles, las capacidades de inicio automático inician el análisis automáticamente, lo que optimiza el proceso.

Tabla 1: Criterios de medición y aprobación de experimentos de Illumina Genomics Architecture v3

Criterio de medición	Celda de flujo 25B ^a	Celda de flujo 10B ^b
Rendimiento medio por experimento	9,68 Tb	3,81 Tb
Paso del filtro	74,6 %	76,7 %
Rendimiento medio por muestra	130 Gb	140 Gb
Bases medias de Q30 ^c	110 Gb	120 Gb
N.º medio de lecturas por muestra	864 M	900 M
Mediana del índice de CV (intervalo)	14,4 % (13,4-16,8 %)	11,70 % (10,5-12,9 %)
Cobertura autosómica media	39×	41×
Mediana de longitud de fragmentos	479 pb	479 pb
Media de bases >Q30 ^d (media)	90,8 %	89,5 %
Lecturas duplicadas	8,30 %	6,85 %
Cobertura media del genoma (15×) ^e	93,23 %	93,48 %

a. En el caso de las celdas de flujo 25B, se analizaron 256 muestras con 64 muestras por celda de flujo.
b. En el caso de las celdas de flujo 10B, se analizaron 168 muestras con 24 muestras por celda de flujo.
c. Excluye lecturas duplicadas y bases recortadas.
d. Excluye los datos de lectura del índice.
e. Indica el porcentaje del genoma cubierto a una profundidad de secuenciación de 15× o superior

Tabla 2: Precisión y recuperación de llamada de variantes de Illumina Genomics Architecture v3

Muestra ^a	Variantes de nucleótido único (SNV)			Inserciones/delecciones (indel)		
	Precisión	Retirada	F1	Precisión	Retirada	F1
NA12878	99,928 %	99,956 %	99,945 %	99,623 %	99,426 %	99,525 %
NA24385	99,929 %	99,953 %	99,944 %	99,624 %	99,426 %	99,526 %

a. Los datos proceden de 17 réplicas de cada línea celular de referencia obtenidas del Coriell Institute for Medical Research.

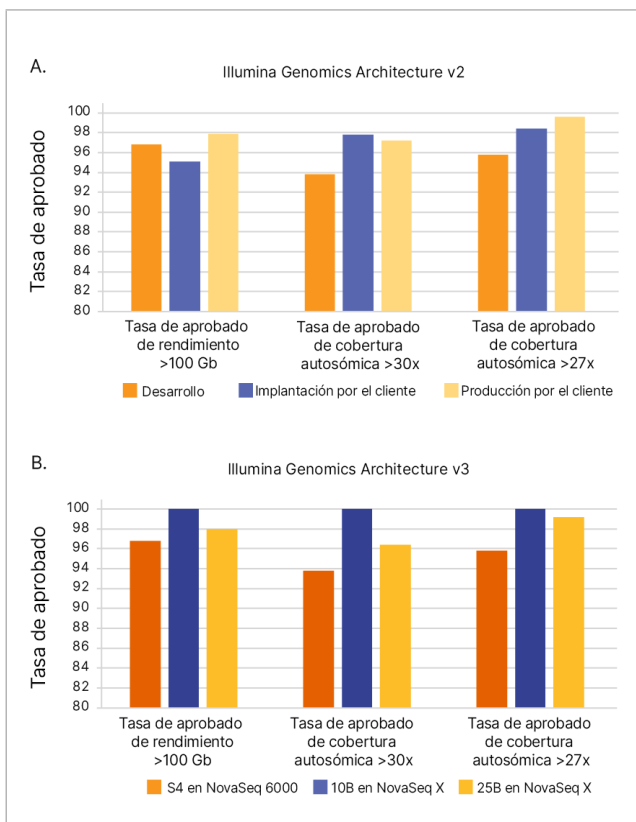


Figura 3: Ejemplos de criterios de medición del rendimiento sobre el incremento a la WGS a escala de producción

Tasa de aprobado del rendimiento de secuenciación y tasas de aprobado de la cobertura autosómica a 30x y 27x para (A) Illumina Genomics Architecture v2, desde el desarrollo hasta la implementación del cliente y hasta el rendimiento a escala de producción; y (B) Illumina Genomics Architecture v3 para las celdas de flujo NovaSeq 6000 S4, NovaSeq X 10B y NovaSeq X 25B.

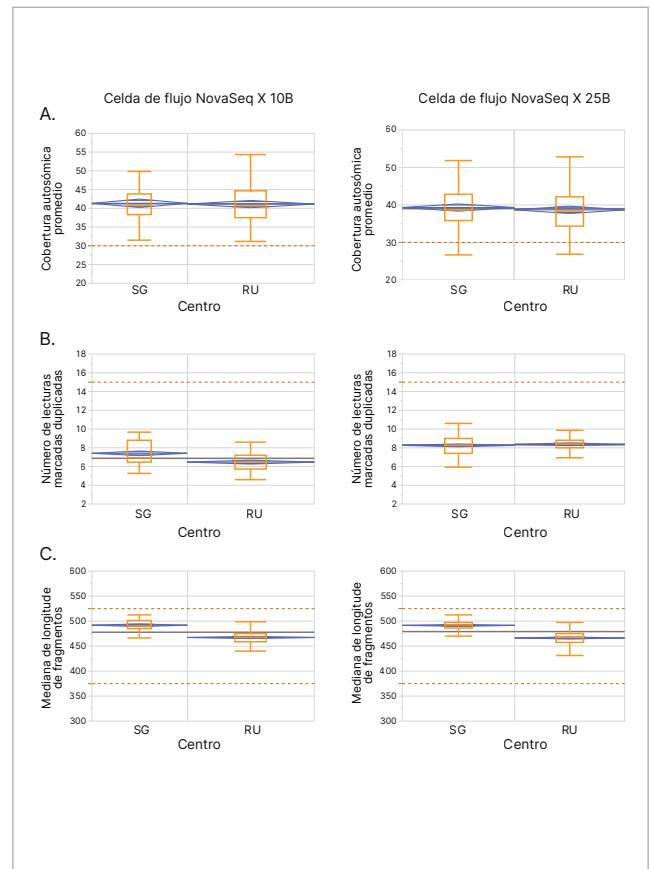



Figura 4: Rendimiento y coherencia de los datos con operadores independientes en diferentes centros

Illumina Genomics Architecture v3 ha respaldado las operaciones de WGS en centros de desarrollo de Singapur (SG) y el Reino Unido (UK). El ANOVA de los datos de secuenciación en los dos centros mostró un rendimiento muy uniforme, indicado por (A) la cobertura autosómica promedio, (B) el número de lecturas marcadas por duplicado y (C) la mediana de la longitud del fragmento. La WGS se realizó con 24 muestras comerciales obtenidas del Coriell Institute for Medical Research. Para el análisis estadístico y para generar gráficos se utilizó el software JMP.

Resumen

Illumina Genomics Architecture v3 proporciona un marco integrado de principio a fin para una WGS optimizada a escala de producción con NovaSeq X Plus System. El flujo de trabajo optimizado y flexible, y el software integrado ofrecen una solución de secuenciación uniforme y preparada para el centro. La implementación de Illumina Genomics Architecture v3 requiere menos esfuerzo manual y el tiempo de respuesta es menor, lo que reduce el riesgo de errores y permite una WGS más eficiente a escala.

 Póngase en contacto con su [equipo de asistencia de Illumina](#) para comenzar a implementar Illumina Genomics Architecture.

Más información →

[Illumina Genomics Architecture](#)

[Aceleración de los flujos de trabajo de NGS con Illumina Genomics Architecture](#)

[Conjuntos de datos disponibles en BaseSpace Sequence Hub](#)

[Cliente destacado](#)

[Software Clarity LIMS](#)

[Illumina DNA PCR-Free Prep](#)

[NovaSeq X Series](#)

[Illumina Connected Analytics](#)

Datos para realizar pedidos

Producto	N.º de catálogo	Proveedor
Hamilton MicroLab STAR (diseño de la plataforma Illumina Genomics Architecture y accesorios ^a)	173027	Hamilton
Illumina DNA PCR-Free Prep (24/96 samples)	20041794/20041795	Illumina
Illumina DNA/RNA UD Indexes	20091654, 20091656, 20091658, 20091660	Illumina
NovaSeq X Plus System	20084804	Illumina
NovaSeq X 10B/25B 300 cycles	20104706/20085594	Illumina
Clarity LIMS cloud Professional/Enterprise annual subscription	20042028/20042029	Illumina
Illumina Connected Analytics Professional/Enterprise annual subscription	20044976/20038994	Illumina

a. Para obtener más información, póngase en contacto con el servicio de asistencia técnica de Illumina.

Bibliografía

1. Bellis C, Kolle G, Yong J, et al. [National Scale Genomic Engine for Precision Medicine: Singapore PRECISE-SG100K Experience](#). *bioRxiv*. Fecha de publicación: 15 de marzo de 2025. [biorxiv.org/content/10.1101/2025.03.13.642552v1](https://doi.org/10.1101/2025.03.13.642552v1)
2. Precision Health Research, Singapore (PRECISE). [npm.sg/](#). Fecha de consulta: 16 de julio de 2025.
3. Illumina. The Illumina Genomics Architecture workflow enables sequencing of 100,000 genomes in Singapore. [illumina.com/content/dam/illumina-marketing/documents/icommunity/genomics-architecture-workflow-novogeneait-m-gl-01045.pdf](#). Año de publicación: 2023. Fecha de consulta: 16 de julio de 2025.
4. Illumina. Illumina Genomics Architecture enables PopGen studies with Illumina DNA PCR-Free Prep. [illumina.com/content/dam/illumina/gcs/assembled-assets/marketing-literature/illumina-genomics-architecture-app-note-m-gl-01991/illumina-genomics-architecture-app-note-m-gl-01991.pdf](#). Año de publicación: 2023. Fecha de consulta: 18 de julio de 2025.
5. Illumina. Accelerating NGS workflows with Illumina Genomics Architecture. [illumina.com/content/dam/illumina/gcs/assembled-assets/marketing-literature/illumina-genomics-architecture-tech-note-m-gl-00508/illumina-genomics-architecture-tech-note-m-gl-00508.pdf](#). Año de publicación: 2021. Fecha de consulta: 18 de julio de 2025.
6. Illumina. Optimal variant calling with Illumina DNA PCR-Free Prep on the NovaSeq X Series. [illumina.com/content/dam/illumina/gcs/assembled-assets/marketing-literature/ilmn-dna-pcr-free-prep-novaseq-x-tech-note-m-gl-02388/ilmn-dna-pcr-free-prep-novaseq-x-tech-note-m-gl-02388.pdf](#). Año de publicación: 2024. Fecha de consulta: 16 de julio de 2025.



1 800 809 4566 (llamada gratuita, EE. UU.) | tel.: +1 858 202 4566
techsupport@illumina.com | www.illumina.com

© 2025 Illumina, Inc. Todos los derechos reservados. Todas las marcas comerciales pertenecen a Illumina, Inc. o a sus respectivos propietarios. Si desea consultar información específica sobre las marcas comerciales, consulte www.illumina.com/company/legal.html.
M-GL-03657 ESP v1.0