Prognose der Onkogenität mit Illumina Connected Insights

Hochpräzise, automatisierte Varianteninterpretation anhand aktueller onkologischer Leitlinien und proprietärer KI-Algorithmen von Illumina für die klinische Forschung

Genaue Prognose der Onkogenität

Höhere Genauigkeit der Variantenklassifizierung als bei anderen Klassifikatoren und manuellen Workflows

Zuverlässige Varianteninterpretation

Gewährleistung einer hohen Konkordanz mit etabliertem klinischen Tiering und von Experten ermittelten Onkogenitätskriterien

Branchenführende *In-silico*-Prädiktoren

Bestimmung krankheitsverursachender Varianten mithilfe bahnbrechender proprietärer Algorithmen

Einleitung

Die Interpretation von mit NGS-Verfahren (Next-Generation Sequencing, Sequenzierung der nächsten Generation) wie CGP (Comprehensive Genomic Profiling, umfassendes genomisches Profiling) und somatischen Onkologieforschungsstudien ermittelten somatischen Varianten ist mitunter schwierig. Die von der Association of Molecular Pathology (AMP), der American Society of Clinical Oncology (ASCO) und dem College of American Pathologists (CAP) herausgegebenen Tiering-Leitlinien sowie die Onkogenitätsstandards der Clinical Genome Resource (ClinGen), des Cancer Genomics Consortium (CGC) und des Variant Interpretation for Cancer Consortium (VICC) liefern einen Rahmen zur Klassifizierung somatischer Varianten nach klinischer Relevanz und Onkogenität (Fähigkeit, zur Tumorgenese beizutragen). Aktuelle manuelle Interpretationsverfahren sind jedoch fehleranfällig, zeitaufwendig und liefern häufig inkonsistente Ergebnisse.[1] Aus diesem Grund müssen Forschungslabore automatisierte Lösungen einsetzen, die diese Standards effizienter und konsistenter anwenden können.

Illumina Connected Insights berechnet automatisch die Onkogenitätsprognose und nutzt im Rahmen seines Scoring-Frameworks PrimateAI-3D sowie SpliceAI. Diese bahnbrechenden proprietären Algorithmen ermöglichen in der Forschung die präzisere Variantenklassifizierung sowie eine höhere Konfidenz der Ergebnisse. PrimateAI-3D und SpliceAI erhöhen die Genauigkeit der Variantenklassifizierung weiter, indem krankheitsverursachende, pathogene Missense-Varianten mit im Vergleich zu allen anderen getesteten Klassifikatoren überragender Genauigkeit bestimmt werden.[2, 3]

Zur Demonstration der Genauigkeit der Interpretation somatischer onkologischer Varianten mit Connected Insights wurde die Fähigkeit zur Onkogenitätsprognose anhand von durch Experten vergebenen Klassifizierungen und etablierten Referenzsätzen bewertet.

Methoden

Die Konkordanz der automatisierten Onkogenitätsklassifizierung in Connected Insights wurde anhand eines von Experten kuratierten Referenzsatzes mit 94 Varianten bewertet, die gemäß Leitlinien von ClinGen/CGC/VICC validiert wurden. Hohe Konkordanz weist auf Übereinstimmung mit Expertenmeinungen hin. Die Genauigkeit der Klassifizierung innerhalb von Connected Insights wurde ebenso bewertet. Hierzu wurden die Präzision der PrimateAI-3D-Pathogenitätsprognose im Vergleich zu vorhandenen Algorithmen getestet. Die Genauigkeit der Pathogenitätsprognose von PrimateAI-3D wurde für 40 Missense-Varianten ermittelt, wobei ein Vergleich mit 19 anderen *In-silico*-Prädiktoren (SIFT, PolyPhen-2 usw.) erfolgte. Die Konkordanz wurde als Prozentsatz der exakten Übereinstimmung mit Referenzklassifizierungen berechnet. Die starke Übereinstimmung dieser Bewertungen belegt, dass Connected Insights Ergebnisse liefert, die durch manuelle Interpretation gewonnenen Ergebnissen weitestgehend entsprechen.

Ergebnisse

Automatisierte Varianteninterpretation mit Connected Insights liefert Ergebnisse, die Expertenklassifizierungen für Onkogenität entsprechen

Im Leitlinienvalidierungssatz mit 94 Tumorvarianten reproduzierte Connected Insights 96 % (90/94) der von Experten vergebenen Onkogenitätskennzeichnungen. Die Software ermittelte die Mehrheit der übereinstimmenden Variantenkennzeichnungen: onkogen, wahrscheinlich onkogen, Variante unbekannter Signifikanz, wahrscheinlich benigne oder benigne (Tabelle 1). Bemerkenswert ist, dass Connected Insights aktuelle Evidenz für bestimmte Varianten integrieren konnte, die seit der Veröffentlichung des Referenzsatzes weiterentwickelt wurde. In bestimmten Fällen fand Connected Insights neue Belegdaten in seinen Knowledgebase-Feeds, die die Neuklassifizierung von Varianten als onkogen ermöglichten, bevor eine Neuklassifizierung nach der Veröffentlichung durch externe Quellen erfolgt war (Tabelle 2). Dieser Ansatz verdeutlicht, wie Automatisierung bei der Onkologieforschung durch die schnelle Integration neuer Evidenz übereinstimmende Interpretationen liefern und diese potenziell verbessern kann. Insgesamt deutet die hohe Konkordanz darauf hin, dass Connected Insights bei der Anwendung der Onkogenitätskriterien von ClinGen/CGC/VICC eine Genauigkeit erreicht, die jener entspricht, die Experten erzielen.

Hochpräzise Prognose der Variantenonkogenität mit PrimateAI-3D

PrimateAI-3D erzielte eine Genauigkeit von 100 % bei der Prognose der Onkogenität bei 40 Missense-Varianten und übertraf damit 19 andere *In-silico*-Prognosetools, die bewertet und zum Vergleich herangezogen wurden (Tabelle 3).

Tabelle 1: Hochgradig übereinstimmende Varianteninterpretation mit Connected Insights

		Connected Insights		
		O + LO	VUS	LB + B
ClinGen	O + LO	43	3	0
	VUS	1	32	0
	LB + B	0	0	15

O: onkogen; LO: likely oncogenic (wahrscheinlich onkogen); VUS: Variante unbekannter Signifikanz; LB: likely benign (wahrscheinlich benigne); B: benigne. Die Konkordanz der Varianteninterpretation wird farblich dargestellt. Grün weist auf eine Übereinstimmung der Variantenklassifizierung zwischen ClinGen und Connected Insights hin. Weiß bedeutet, dass keine Varianten in ClinGen und Connected Insights widersprüchliche Klassifizierungen erhalten haben. Blau weist darauf hin, dass die Variantenklassifizierung in ClinGen und Connected Insights nicht übereinstimmt.

Tabelle 2: Neuklassifizierung von Varianten als onkogen mit Connected Insights

Variante	Beschreibung	Link
PIK3CA N1068Kfs*5	Führt ohne Wachstumsfaktoren zu einer erhöhten Zellproliferation	OncoKB
	Führt zu einer erhöhten Zellproliferation, Migration und Transformationsfähigkeit	CKB
RB1 S567L	Führt zu verminderter Bindung an E2F, Unmöglichkeit der Einleitung eines G1-Stillstands und Unmöglichkeit zur Vergrößerung der Differenzierung	OncoKB
TP53 G334R	Führt zu einer beeinträchtigten Suppressionsfähigkeit in einem Koloniereduktionsassay, einer beeinträchtigten Aktivierung einer Untergruppe von *TP53*-Zielgenen sowie einer verringerten thermischen Stabilität	OncoKB

In dieser Tabelle enthaltene Varianten wurden von Connected Insights als onkogen neu klassifiziert, bevor dies in Fachdatenbanken erfolgt ist. Varianten wurden gemäß den Leitlinien zu onkogenem Strong-2 (OS2) als onkogen eingestuft, wobei etablierte funktionelle *In-vitro*- oder *In-vivo*-Studien die onkogene Wirkung der Variante ebenfalls stützen.

Tabelle 3: Hochpräzise Prognose der Onkogenität mit PrimateAI-3D

		PrimateAI-3D	
		O + LO	LB + B
ClinGen	O + LO	33	0
	LB + B	0	7

O: onkogen; LO: likely oncogenic (wahrscheinlich onkogen); LB: likely benign (wahrscheinlich benigne); B: benigne. Die Konkordanz der Varianteninterpretation wird farblich dargestellt. Grün weist auf eine Übereinstimmung der Variantenklassifizierung zwischen ClinGen und Connected Insights hin. Weiß bedeutet, dass keine Varianten in ClinGen und Connected Insights widersprüchliche Klassifizierungen erhalten haben.

Ausschließlich PrimateAI-3D konnte beim Vergleich alle bekannten pathogenen Missense-Varianten nachweisen und zugleich alle gutartigen Varianten als solche bestimmen (Tabelle 3). Diese Ergebnisse zeigen, dass Illumina führend bei der Prognose der Variantenpathogenität ist. Hierfür sorgen in Connected Insights integrierte KI-Algorithmen, die sich durch höhere Konkordanz als andere häufig eingesetzte Methoden auszeichnen. Beachtenswert ist, dass die überlegene Leistung von PrimateAI-3D womöglich dem Einsatz von Primatenevolutionsdaten und 3D-Proteinkontext zu verdanken ist. Dieser Vorteil ermöglicht bei diesem Datensatz messbar bessere Prognosen als herkömmliche Algorithmen. Die Integration von PrimateAI-3D und SpliceAI in Connected Insights sorgt dafür, dass die Forschung automatisch von dieser herausragenden Genauigkeit profitiert, was die Konfidenz der Varianteninterpretation erhöht.

Zusammenfassung

Zusammen unterstreichen diese Ergebnisse die hohe analytische Genauigkeit von Illumina Connected Insights bei der automatisierten Varianteninterpretation. Das Tool reproduziert Klassifizierungen mit hoher Genauigkeit und verwendet herausragende KI-Prädiktoren sowie die neueste Evidenz zur Aktualisierung von Interpretationen mit den neuesten Daten, die bei manuellen Verfahren unberücksichtigt bleiben würden. Die Konsistenz bei der Anwendung strikter Onkologieleitlinien und die nachgewiesene Übereinstimmung mit externen Benchmarks unterstreichen die Zuverlässigkeit von Connected Insights für die klinische Forschung.

Weitere Informationen →

Kostenloser Test von Illumina Connected Insights

Quellen

1. Austin-Tse CA, Jobanputra V, Perry DL, et al. Best practices for the interpretation and reporting of clinical whole genome sequencing. *NPJ Genom Med*. 2022;7:27 doi.org/10.1038/s41525-022-00295-z
2. Gao H, Hamp T, Ede J, et al. The landscape of tolerated genetic variation in humans and primates. *Science*. 2023;380(6648):eabn8153. doi:10.1126/science.abn8197
3. Jaganathan K, Kyriazopoulou Panagiotopoulou S, McRae JF, et al. Predicting Splicing from Primary Sequence with Deep Learning. *Cell*. 2019;176(3):535-548.e24. doi:10.1016/j.cell.2018.12.015

illumina®

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

© 2026 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.
M-GL-04087 DEU v1.0