Prédiction de l'oncogénicité avec Illumina Connected Insights

Interprétation hautement précise et automatisée des variants utilisant les dernières avancées des directives en oncologie et les algorithmes d'IA exclusifs d'Illumina pour la recherche clinique

Prédiction précise de l'oncogénicité

Plus grande précision de classification des variants obtenue par rapport aux autres classificateurs et aux flux de travail manuels

Interprétation fiable des variants

Concordance élevée maintenue avec la hiérarchisation clinique établie et les critères d'oncogénicité attribués par des experts

Meilleurs facteurs prédictifs *in silico*

Variants pathogènes identifiés à l'aide d'algorithmes révolutionnaires exclusifs

Introduction

L'interprétation des variants somatiques à partir de méthodes de séquençage de nouvelle génération (SNG), comme le profilage génomique complet (PGC) et les études de recherche en oncologie somatique, peut être difficile. Les directives de hiérarchisation émises par l'Association of Molecular Pathology (AMP), l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) et le College of American Pathologists (CAP), ainsi que les normes d'oncogénicité établies par la Clinical Genome Resource (ClinGen), le Cancer Genomics Consortium (CGC) et le Variant Interpretation for Cancer Consortium (VICC) fournissent un cadre pour classer les variants somatiques par actionnabilité clinique et oncogénicité (leur capacité à favoriser le développement d'une tumeur), respectivement. Cependant, les processus d'interprétation manuelle actuels sont sujets aux erreurs, chronophages et souvent incohérents dans leurs résultats[1]. Cette difficulté crée la nécessité pour les laboratoires de recherche d'utiliser des solutions automatisées qui peuvent appliquer ces normes plus efficacement et de manière cohérente.

Illumina Connected Insights calcule automatiquement la prédiction de l'oncogénicité et exploite PrimateAI-3D et SpliceAI dans son cadre de notation. Ces algorithmes révolutionnaires exclusifs permettent aux chercheurs d'obtenir une classification des variants plus précise et une meilleure confiance dans les résultats de leurs recherches. PrimateAI-3D et SpliceAI augmentent davantage la précision de la classification des variants en identifiant les variants faux-sens pathogènes et responsables de maladies avec une précision supérieure à celle de tous les autres classificateurs testés[2,3].

Pour démontrer la précision de l'interprétation des variants oncologiques somatiques par Connected Insights, sa capacité de prédiction de l'oncogénicité a été évaluée par rapport aux classifications attribuées par des experts et aux ensembles établis représentatifs de la réalité.

Méthodes

La concordance de la classification automatisée de l'oncogénicité dans Connected Insights a été évaluée par rapport à un ensemble représentatif de la réalité, sélectionné par des experts de 94 variants validés conformément aux directives ClinGen/CGC/VICC. Une concordance élevée indique l'alignement avec le jugement des experts. La précision de la classification dans Connected Insights a également été évaluée en testant l'exactitude de la prédiction de pathogénicité de PrimateAI-3D par rapport aux algorithmes existants.

L'exactitude de la prédiction de la pathogénicité de PrimateAI-3D a été mesurée pour 40 variants faux-sens, par rapport à 19 autres facteurs prédictifs *in silico* (p. ex. SIFT, PolyPhen-2). La concordance a été calculée comme le pourcentage de correspondances exactes avec les classifications de référence. Une concordance élevée entre ces évaluations démontre la capacité de Connected Insights à imiter l'interprétation manuelle avec une grande précision.

Résultats

L'interprétation automatisée des variants avec Connected Insights est concordante avec les classifications des experts pour l'oncogénicité

Dans l'ensemble de validation des directives de 94 variants tumoraux, Connected Insights a reproduit 96 % (90/94) des classifications d'oncogénicité attribuées par les experts. Le logiciel a identifié en majorité les mêmes classifications de variants : oncogène, probablement oncogène, variant d'importance inconnue, probablement bénin ou bénin (tableau 1). En particulier, Connected Insights a pu incorporer des données probantes actualisées pour certains variants qui avaient évolué depuis la publication de l'ensemble représentatif de la réalité. Dans certains cas, Connected Insights a trouvé de nouvelles données justificatives issues des flux de sa base de connaissances, ce qui a permis la reclassification des variants comme oncogènes avant même que des sources externes ne publient leur reclassification (tableau 2). Cette approche montre à quel point l'automatisation dans la recherche en oncologie peut égaler et potentiellement améliorer les interprétations en intégrant rapidement de nouvelles données probantes. Dans l'ensemble, la concordance élevée indique que Connected Insights peut obtenir une précision de niveau expert dans l'application des critères d'oncogénicité de ClinGen/CGC/VICC.

Prédiction très précise de l'oncogénicité des variants avec PrimateAI-3D

PrimateAI-3D a atteint une précision de 100 % pour la prédiction de l'oncogénicité de 40 variants faux-sens, surpassant 19 autres outils de prédiction *in silico* qui ont été évalués et utilisés comme points de référence (tableau 3). En réalité, PrimateAI-3D a été le seul à identifier la totalité des variants faux-sens pathogènes connus dans les données de référence, tout en classant correctement chaque variant bénin comme tel (tableau 3).

Tableau 1 : Interprétation des variants hautement concordante avec 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, oncogenic (oncogène); LO, likely oncogenic (probablement oncogène); VUS, variant of unknown significance (variant d'importance inconnue); LB, likely benign (probablement bénin); B, benign (bénin). La concordance de l'interprétation des variants est représentée par couleur, le vert indiquant que les classifications des variants étaient alignées entre ClinGen et Connected Insights, le blanc indiquant qu'aucun variant n'a reçu de classifications contradictoires entre ClinGen et Connected Insights, et le bleu indiquant que les classifications des variants n'étaient pas alignées entre ClinGen et Connected Insights.

Tableau 2 : Reclassification des variants comme oncogènes avec Connected Insights

Variant	Description	Lien
PIK3CA N1068Kfs*5	Entraîne une augmentation de la prolifération cellulaire en l'absence de facteurs de croissance	OncoKB
	Entraîne une augmentation de la prolifération, de la migration et de la capacité de transformation des cellules	CKB
RB1 S567L	Entraîne une diminution de la liaison à E2F, une incapacité à induire un arrêt en phase G1 et une incapacité à favoriser la différenciation	OncoKB
TP53 G334R	Entraîne une altération de la capacité de suppression dans un test de réduction des colonies, une altération de l'activation d'un sous-ensemble de gènes cibles de *TP53* et une diminution de la stabilité thermique	OncoKB

Les variants inclus dans ce tableau ont été reclassés par Connected Insights comme oncogènes avant de l'être par les bases de connaissances d'experts. Les variants ont été classés comme oncogènes selon les directives OS2 (oncogenic strong-2), sur la base d'études fonctionnelles *in vitro* ou *in vivo* bien établies confirmant l'effet oncogène du variant.

Tableau 3 : Prédiction très précise de l'oncogénicité avec PrimateAI-3D

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

O, oncogenic (oncogène); LO, likely oncogenic (probablement oncogène); LB, likely benign (probablement bénin); B, benign (bénin). La concordance de l'interprétation des variants est représentée par couleur, le vert indiquant que les classifications des variants étaient alignées entre ClinGen et Connected Insights et le blanc indiquant qu'aucun variant n'a reçu de classifications contradictoires entre ClinGen et Connected Insights.

Ces résultats démontrent qu'Illumina est un chef de file dans la prédiction de la pathogénicité des variants, avec des algorithmes d'IA intégrés dans Connected Insights qui démontrent une concordance plus élevée que d'autres méthodes largement utilisées. Il convient de noter que l'utilisation des données évolutives sur les primates et le contexte protéique en 3D par PrimateAI-3D pourraient expliquer ses performances supérieures, un avantage qui s'est traduit par des prédictions considérablement meilleures que celles des algorithmes traditionnels sur cet ensemble de données. L'intégration de PrimateAI-3D et SpliceAI dans Connected Insights garantit aux chercheurs de bénéficier automatiquement de cette précision de premier ordre, renforçant ainsi la confiance dans l'interprétation des variants.

Résumé

Collectivement, ces résultats démontrent qu'Illumina Connected Insights offre une précision analytique élevée dans l'interprétation automatisée des variants. L'outil reproduit très fidèlement les classifications, en utilisant les meilleurs facteurs prédictifs de l'IA du marché et les observations les plus récentes pour actualiser les interprétations avec les dernières données qui échapperaient aux méthodes manuelles. L'application constante de directives strictes en oncologie et l'alignement démontré avec les références externes soulignent la fiabilité de Connected Insights pour une utilisation en recherche clinique.

En savoir plus →

Demandez un essai gratuit d'Illumina Connected Insights

Références

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

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

© 2026 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-04087 FRA v1.0