Previsão de oncogenicidade com o Illumina Connected Insights

Interpretação automatizada de variantes altamente precisa usando os mais recentes avanços em diretrizes oncológicas e algoritmos de IA patenteados pela Illumina para pesquisa clínica

Previsão precisa de oncogenicidade

Obtém maior precisão de classificação de variantes do que outros classificadores e fluxos de trabalho manuais

Interpretação confiável da variante

Mantém alta concordância com níveis clínicos estabelecidos e critérios de oncogenicidade atribuídos por especialistas

Os melhores preditores *in silico* da categoria

Identifica variantes causadoras de doenças usando algoritmos patenteados inovadores

Introdução

A interpretação de variantes somáticas de métodos de sequenciamento de última geração, como a determinação abrangente do perfil genômico (CGP, comprehensive genomic profiling) e estudos de pesquisa oncológica somática, pode ser desafiadora. As diretrizes de níveis emitidas pela Association of Molecular Pathology (AMP), pela American Society of Clinical Oncology (ASCO) e pelo College of American Pathologists (CAP), bem como os padrões de oncogenicidade estabelecidos pelo Clinical Genome Resource (ClinGen), pelo Cancer Genomics Consortium (CGC) e pelo Variant Interpretation for Cancer Consortium (VICC) fornecem uma estrutura para classificar variantes somáticas por capacidade de ação clínica e oncogenicidade (capacidade de contribuir para a formação de tumores), respectivamente. No entanto, os processos de interpretação manual atuais são propensos a erros, demorados e muitas vezes inconsistentes em seus resultados.[1] Esse desafio cria uma necessidade para que os laboratórios de pesquisa empreguem soluções automatizadas que possam aplicar esses padrões de forma mais eficiente e consistente.

O Illumina Connected Insights calcula automaticamente a previsão de oncogenicidade e aproveita o PrimateAI-3D e o SpliceAI como parte de sua estrutura de pontuação. Esses algoritmos patenteados inovadores permitem que os pesquisadores obtenham maior precisão e confiança na classificação de variantes em seus insights de pesquisa. O PrimateAI-3D e o SpliceAI permitem uma precisão de classificação de variantes ainda maior, identificando variantes missense patogênicas causadoras de doenças com precisão superior em comparação com todos os outros classificadores testados.[2,3]

Para demonstrar a precisão da interpretação da variante oncológica somática do Connected Insights, ela foi avaliada quanto à sua capacidade de previsão de oncogenicidade em relação a classificações atribuídas por especialistas e conjuntos de verdades estabelecidos.

Métodos

A concordância da classificação automatizada de oncogenicidade no Connected Insights foi avaliada em relação a um conjunto de verdades selecionado por especialistas de 94 variantes validadas de acordo com as diretrizes do ClinGen/CGC/VICC. A alta concordância indica alinhamento com o julgamento dos especialistas. A precisão da classificação no Connected Insights também foi avaliada testando a precisão da previsão de patogenicidade do PrimateAI-3D em relação aos algoritmos existentes. A precisão da previsão de patogenicidade do PrimateAI-3D foi medida para 40 variantes missense, em comparação com 19 outros preditores *in silico* (p. ex., SIFT, PolyPhen-2). A concordância foi calculada como a porcentagem de correspondências exatas com relação a classificações de referência. Uma forte concordância entre essas avaliações demonstra a capacidade do Connected Insights de emular uma interpretação manual com alta precisão.

Resultados

A interpretação automatizada de variantes com o Connected Insights está de acordo com as classificações de especialistas em oncogenicidade

No conjunto de validação de diretrizes de 94 variantes tumorais, o Connected Insights reproduziu 96% (90/94) das identificações de oncogenicidade atribuídas por especialistas. O software identificou a maioria das mesmas identificações de variantes: oncogênica, provavelmente oncogênica, variante de significância desconhecida, provavelmente benigna ou benigna (Tabela 1). Sobretudo, o Connected Insights foi capaz de incorporar evidências atualizadas para determinadas variantes que evoluíram desde a publicação do conjunto de verdades. Em alguns casos, o Connected Insights encontrou novos dados de suporte dos feeds da sua base de conhecimento que levaram à reclassificação de variantes como oncogênicas antes da reclassificação pós-publicação por fontes externas (Tabela 2). Essa abordagem destaca como a automação na pesquisa oncológica pode corresponder e potencialmente melhorar as interpretações ao integrar rapidamente novas evidências. No geral, a alta concordância indica que o Connected Insights pode alcançar precisão de nível especializado na aplicação de critérios de oncogenicidade do ClinGen/CGC/VICC.

Previsão altamente precisa da oncogenicidade da variantes com o PrimateAI-3D

O PrimateAI-3D obteve 100% de precisão na previsão de oncogenicidade em relação a 40 variantes missense, superando 19 outras ferramentas de previsão *in silico* que foram avaliadas e usadas como referência (Tabela 3). Na verdade, o PrimateAI-3D foi exclusivo na identificação de cada variante missense patogênica conhecida na comparação, ao mesmo tempo atribuindo corretamente cada variante benigna como tal (Tabela 3).

Tabela 1: Interpretação de variantes altamente concordante com o 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, oncogênico; LO, provavelmente oncogênico; VUS, variante de significância desconhecida; LB, provavelmente benigno; B, benigno. A concordância da interpretação de variantes é representada por cores, em que verde indica que as classificações de variantes estavam alinhadas entre o ClinGen e o Connected Insights, branco indica que nenhuma variante recebeu classificações conflitantes entre o ClinGen e o Connected Insights e azul indica que as classificações de variantes não estavam alinhadas entre o ClinGen e o Connected Insights.

Tabela 2: Reclassificação de variantes como oncogênicas com o Connected Insights

Variante	Descrição	Link
PIK3CA N1068Kfs*5	Resulta em aumento da proliferação celular na ausência de fatores de crescimento	OncoKB
	Resulta em maior proliferação celular, migração e capacidade de transformação	CKB
RB1 S567L	Resulta em diminuição da ligação ao E2F, falha em induzir a captura de G1 e falha em promover diferenciação	OncoKB
TP53 G334R	Resulta em comprometimento da capacidade de supressão em um ensaio de redução de colônias, comprometimento da ativação de um subconjunto de genes alvo *TP53* e redução da estabilidade térmica	OncoKB

As variantes incluídas nesta tabela foram reclassificadas pelo Connected Insights como oncogênicas antes das bases de conhecimento de especialistas. As variantes foram classificadas como oncogênicas de acordo com as diretrizes oncogênicas strong-2 (OS2), com estudos funcionais *in vitro* ou *in vivo* bem estabelecidos que corroboram um efeito oncogênico da variante.

Tabela 3: Previsão altamente precisa da oncogenicidade com o PrimateAI-3D

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

O, oncogênico; LO, provavelmente oncogênico; LB, provavelmente benigno; B, benigno. A concordância da interpretação de variantes é representada por cores, em que verde indica que as classificações de variantes estavam alinhadas entre o ClinGen e o Connected Insights e branco indica que nenhuma variante recebeu classificações conflitantes entre o ClinGen e o Connected Insights.

Esses resultados demonstram a Illumina como líder na previsão de patogenicidade de variantes, com algoritmos de IA incorporados ao Connected Insights que demonstram maior concordância do que outros métodos amplamente usados. É importante observar que o uso de dados evolutivos de primatas e contexto de proteína 3D pelo PrimateAI-3D pode fundamentar seu desempenho superior, uma vantagem que se traduziu em previsões mensuravelmente melhores do que os algoritmos tradicionais neste conjunto de dados. A integração do PrimateAI-3D e do SpliceAI ao Connected Insights garante que os pesquisadores se beneficiem dessa precisão de alto nível automaticamente, melhorando a confiança nas interpretações de variantes.

Resumo

Coletivamente, esses resultados demonstram que o Illumina Connected Insights oferece alta precisão analítica na interpretação automatizada de variantes. A ferramenta reproduz classificações com alta fidelidade, usando os melhores preditores de IA da categoria e as evidências mais recentes para atualizar interpretações com os dados mais recentes que os métodos manuais perderiam. A consistência na aplicação de diretrizes oncológicas rigorosas e o alinhamento demonstrado com referências externas enfatizam a confiabilidade do Connected Insights para uso em pesquisa clínica.

Saiba mais →

Solicite uma avaliação gratuita do Illumina Connected Insights

Referências

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(6.648):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) 809-4566, ligação gratuita (EUA) | tel. +1 (858) 202-4566
techsupport@illumina.com | www.illumina.com

© 2026 Illumina, Inc. Todos os direitos reservados. Todas as marcas comerciais pertencem à Illumina, Inc. ou aos respectivos proprietários. Para obter informações específicas sobre marcas comerciais, consulte www.illumina.com/company/legal.html.

M-GL-04087 PTB v1.0