

ООО «НОВЫЕ ПРОГРАММНЫЕ СИСТЕМЫ»

**Программа для ЭВМ
«Программная система
NGSWizard 1.3»**

РУКОВОДСТВО ПО ЭКСПЛУАТАЦИИ

Версия: 1.3

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
1. ВЫПОЛНЕНИЕ ПРОГРАММЫ.....	4
1.1 Загрузка и запуск Программы.....	4
1.2 Создание (регистрация) пользователя	4
1.3 Авторизация пользователя (вход) в Программе	7
1.4 Основные страницы Программы	8
1.5 Управление пациентами	20
1.5.1 Создание пациента до загрузки данных пациента	20
1.5.2 Создание пациента во время загрузки данных пациента.....	22
1.5.3 Архивирование, удаление и восстановление данных пациента	24
1.5.4 Редактирование информации о пациенте	25
1.6 Загрузка данных для анализа	27
1.6.1 Данные для анализа	27
1.6.2 Загрузка данных добавленного пациента	28
1.6.3 Множественная загрузка образцов для нескольких пациентов	37
1.7 Страница пациента с загруженными данными	41
1.8 Страница образца	43
1.9 Просмотр результатов анализа образца пациента	50
1.9.1 Применение встроенного модуля визуализации и приоритизации однонуклеотидных вариантов (SNVs) и коротких инсерций/делеций (indels) – Variant Viewer.....	58
1.9.2 Применение web-приложения IGV	59
2. СООБЩЕНИЯ ОПЕРАТОРУ	61
3. ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ.....	63

ВВЕДЕНИЕ

Программа для ЭВМ «Программная система NGSWizard 1.3» (далее по тексту «Программа») предназначена для обработки и интерпретации данных, а также для мониторинга за молекулярно-генетическими показателями рецидивной глиобластомы и поддержки принятия решений медицинских работников по лечению.

Входными данными для Программы являются данные секвенирования твёрдой и жидкой биопсии опухоли, получаемые при секвенировании образцов на секвенаторах нового поколения (Next Generation Sequencing, NGS).

Программа служит облачной платформой для биоинформатиков и медицинских генетиков.

1. ВЫПОЛНЕНИЕ ПРОГРАММЫ

1.1 Загрузка и запуск Программы

Для запуска Программы необходимо:

1. На компьютере открыть браузер (гарантирована поддержка браузеров Google Chrome версии не ниже 50.0.2661, Mozilla Firefox версии не ниже 52, Safari версии не ниже 10.0, Microsoft Edge версии не ниже 41.16299.15, Microsoft Internet Explorer версии не ниже 11).

2. В браузере перейти по ссылке https://ru.genomenal.com*, отобразится страница авторизации (входа) в Программе (Рисунок 1).

***Примечание:** URL-адрес может отличаться, если Программа была установлена на оборудование, предоставленное компанией пользователя.

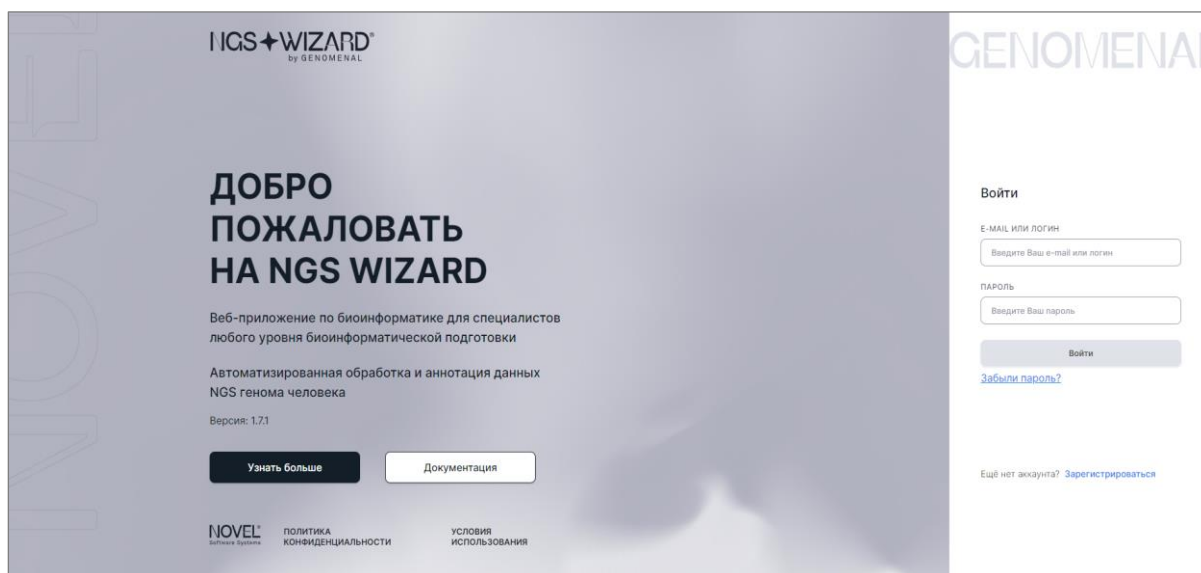


Рисунок 1 — Страница авторизации (входа)

1.2 Создание (регистрация) пользователя

Для создания (регистрации) нового пользователя необходимо:

1. Перейти по ссылке приглашения, которая была отправлена на адрес электронной почты клиента или передана клиенту администратором Системы. Если у Вас нет ссылки приглашения, обратитесь к администратору Систему по адресу электронной почты

info@genomenal.com. После перехода по ссылке откроется страница регистрации Пользователя (Рисунок 2).

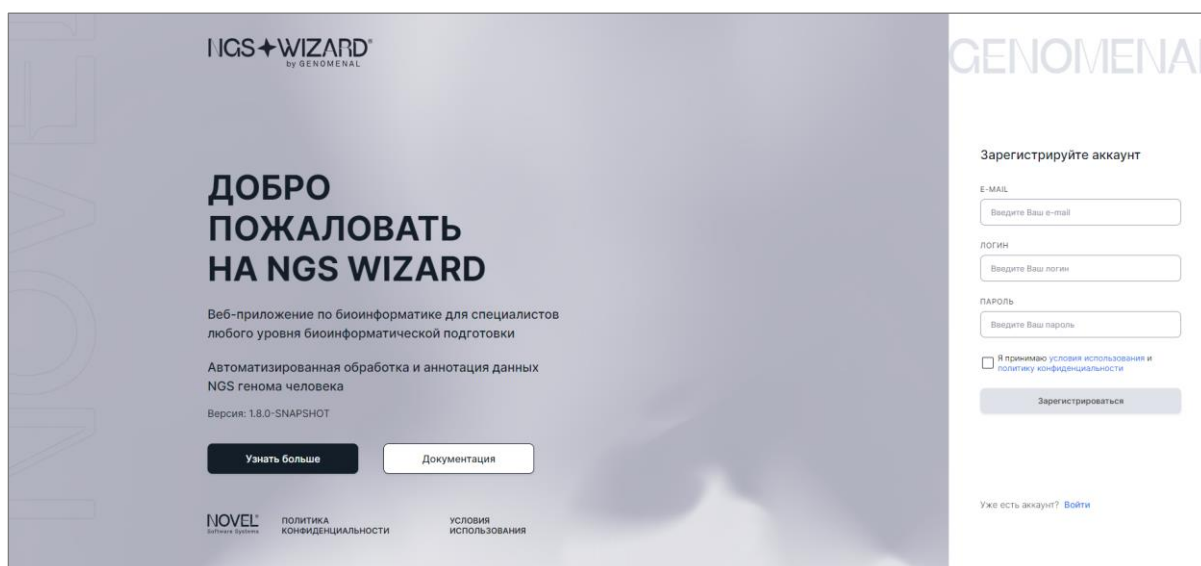


Рисунок 2 — Страница регистрации Пользователя

2. На странице в форме регистрации справа (Рисунок 3) ввести адрес электронной почты (E-MAIL), логин и пароль.

Рисунок 3 — Форма регистрации аккаунта Пользователя

3. Установить галочку согласия с условиями использования и политикой конфиденциальности Программы.

4. Нажать на кнопку подтверждения

Зарегистрироваться

Откроется страница подтверждения электронной почты (Рисунок 4).

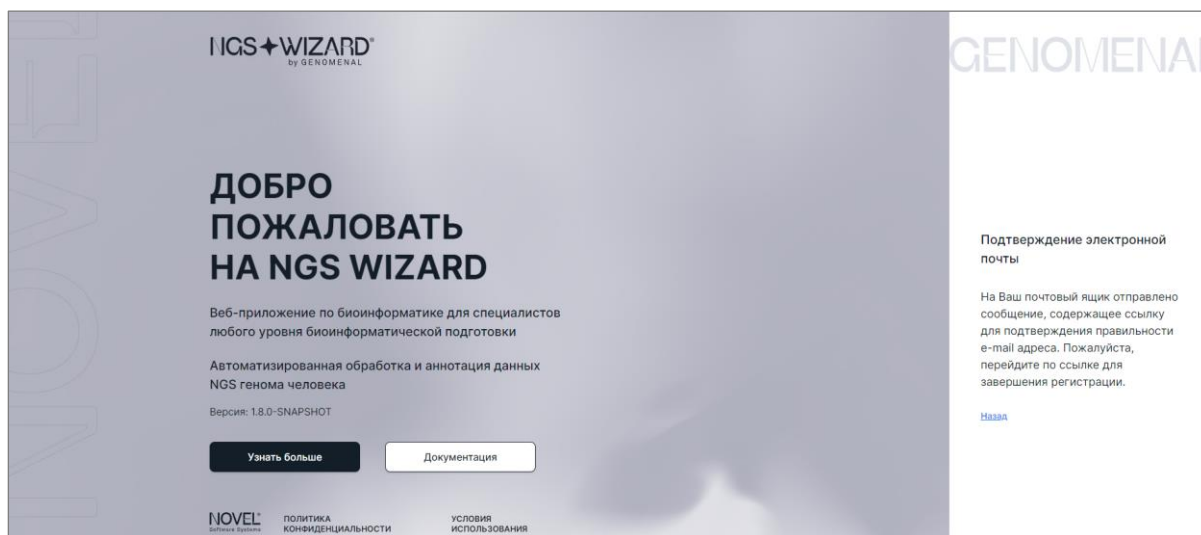


Рисунок 4 — Страница подтверждения электронной почты

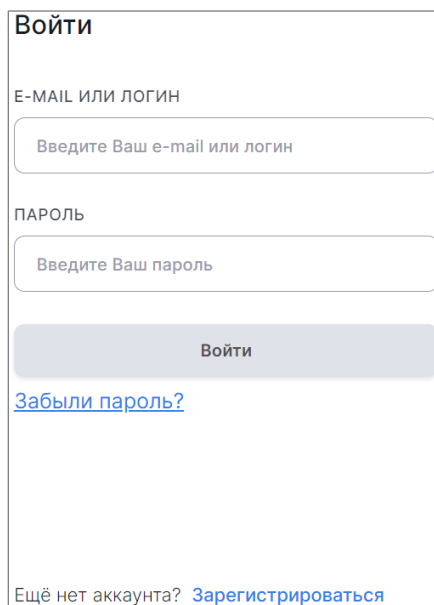
5. Перейти по ссылке подтверждения, отправленной на адрес электронной почты, указанной при регистрации. Откроется главная страница Программы (страница «Все пациенты»); Рисунок 5).



Рисунок 5 — Отображение главной страницы Программы (страница «Все пациенты») для нового пользователя

1.3 Авторизация пользователя (вход) в Программе

Для авторизации в Программе зарегистрированному пользователю необходимо на странице авторизации в форме входа справа (Рисунок 6) ввести свои учетные данные: логин или адрес электронной почты и пароль.



The image shows a login form titled "Войти" (Login). It contains two input fields: "E-MAIL ИЛИ ЛОГИН" (E-MAIL OR LOGIN) and "ПАРОЛЬ" (PASSWORD). Below the password field is a "Войти" (Login) button. There is a link "Забыли пароль?" (Forgot password?) below the button. At the bottom, there is a link "Ещё нет аккаунта? Зарегистрироваться" (Don't have an account? Register).

Рисунок 6 — Форма ввода учетных данных пользователя

После успешной авторизации в Программе отобразится главная страница Программы (страница «Все пациенты»). Для пользователя, у которого нет добавленных пациентов, страница будет иметь вид как на Рисунок 5. Вид страницы с добавленным пациентом представлен на Рисунок 7.

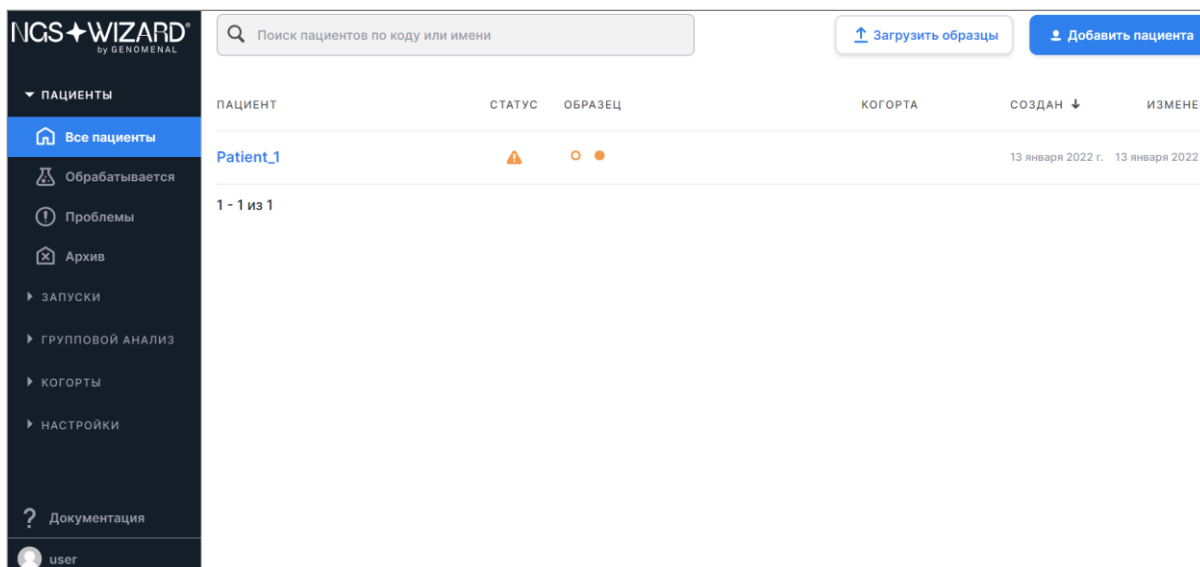


Рисунок 7 — Отображение главной страницы Программы (страница «Все пациенты») для пользователя с добавленным пациентом

1.4 Основные страницы Программы

На главной странице Программы (страница «Все пациенты») слева, на боковой панели навигации, располагаются следующие блоки страниц: «Пациенты», «Запуски», «Групповой анализ», «Когорты» и «Настройки». Пользователь может осуществлять переходы по всем вложенным страницам в блоках путем нажатия левой кнопки мыши на необходимое название страницы.

Блок страниц «**Пациенты**» включает в себя переходы на следующие страницы:

- «**Все пациенты**» – страница, на которой представлена информация о всех созданных пользователем пациентах (Рисунок 7);
- «**Обрабатывается**» – страница, на которой представлена информация о пациентах, для которых процесс анализа образцов находится в статусе «IN_PROGRESS» (Рисунок 8);

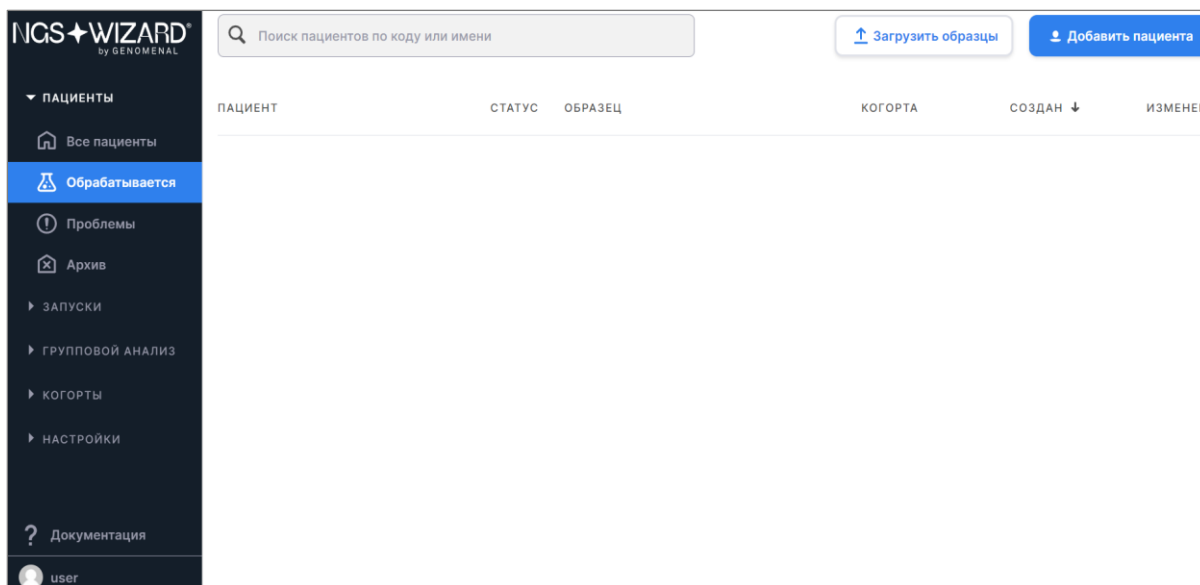


Рисунок 8 — Страница «Обрабатывается»

- **«Проблемы»** – страница, на которой представлена информация о пациентах, в процессе анализа образцов которых были обнаружены проблемы или особенности данных (Рисунок 9);

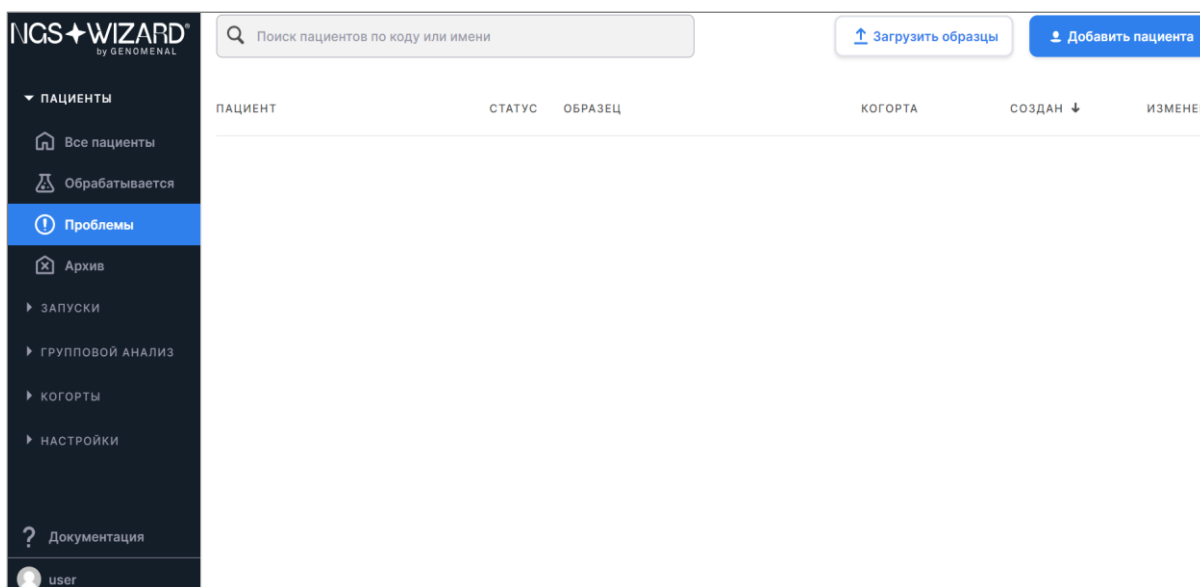


Рисунок 9 — Страница «Проблемы»

- **«Архив»** – страница, на которой представлена информация о пациентах, данные которых были архивированы, (Рисунок 10).

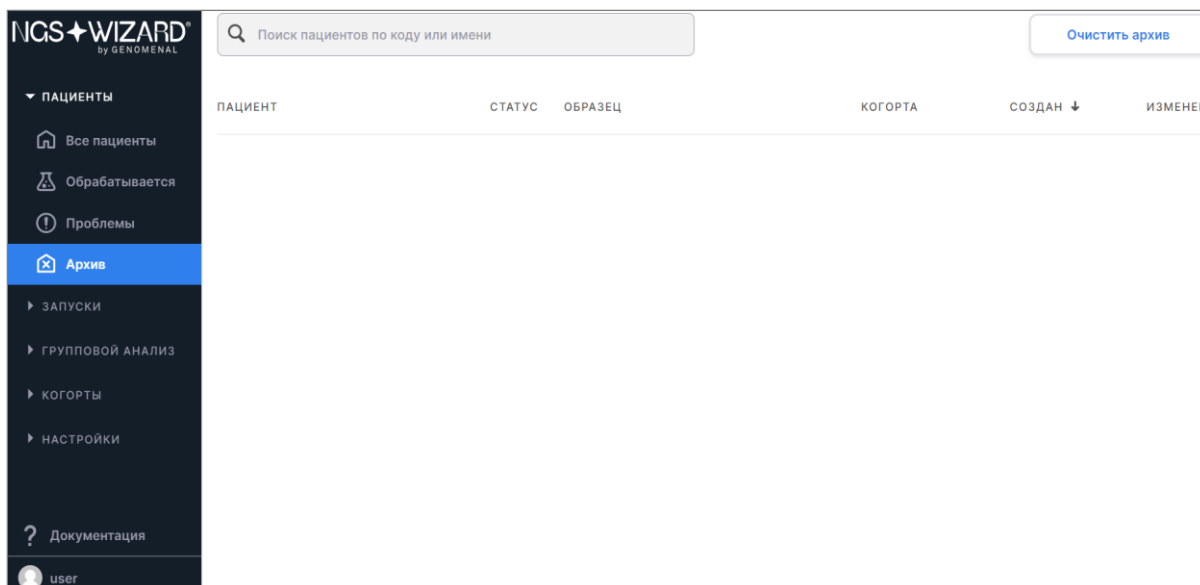










Рисунок 10 — Страница «Архив»

На страницах блока «Пациенты» информация представлена в виде таблицы со следующими колонками:









- «ПАЦИЕНТ» — колонка, содержащая информацию о пациентах, созданных пользователем;
- «СТАТУС» — колонка, содержащая информацию о статусах загруженных образцов каждого пациента:

- ✓ в работе (IN_PROGRESS; отображается в виде знака ) ,
- ✓ успешный (SUCCESS; отображается в виде знака ) ,
- ✓ проблемный (PROBLEMS; отображается в виде знака ) ,
- ✓ неудавшийся (FAILED; отображается в виде знака ) ;

- «ОБРАЗЕЦ» — колонка, содержащая информацию о загруженных образцах каждого пациента: образцы опухолевой ткани отображаются в виде заполненных кругов:

- ✓ синих  для образцов в работе,
- ✓ черных  для успешно обработанных образцов,
- ✓ оранжевых  для проблемных образцов,
- ✓ красных  для неудавшихся образцов;

образцы неопухолевой ткани отображаются в виде пустых кругов:

- ✓ синих  для образцов в работе,
 - ✓ черных  для успешно обработанных образцов,
 - ✓ оранжевых  для проблемных образцов,
 - ✓ красных  для неудавшихся образцов;
- «КОГОРТА» — колонка, содержащая название когорты, к которой относится пациент;
 - «СОЗДАН» — колонка, содержащая дату добавления пациента в формате «число месяц год».
 - «ИЗМЕНЕН» — колонка, содержащая дату последних изменений в данных пациента в формате «число месяц год». На страницах «Все пациенты», «Обрабатывается» и «Проблемы» при наведении курсора на значение данной колонки для пациента появляются активные элементы, позволяющие загрузить образцы пациенту () и архивировать данные пациента (). На странице «Архив» при наведении курсора на значение данной колонки для пациента появляются активные элементы, позволяющие восстановить данные пациента () и удалить данные пациента ().

Блок страниц «Запуски» включает в себя переходы на следующие страницы:

«Запуски» – страница, на которой представлена информация о всех добавленных пользователем запусках (Рисунок 11);

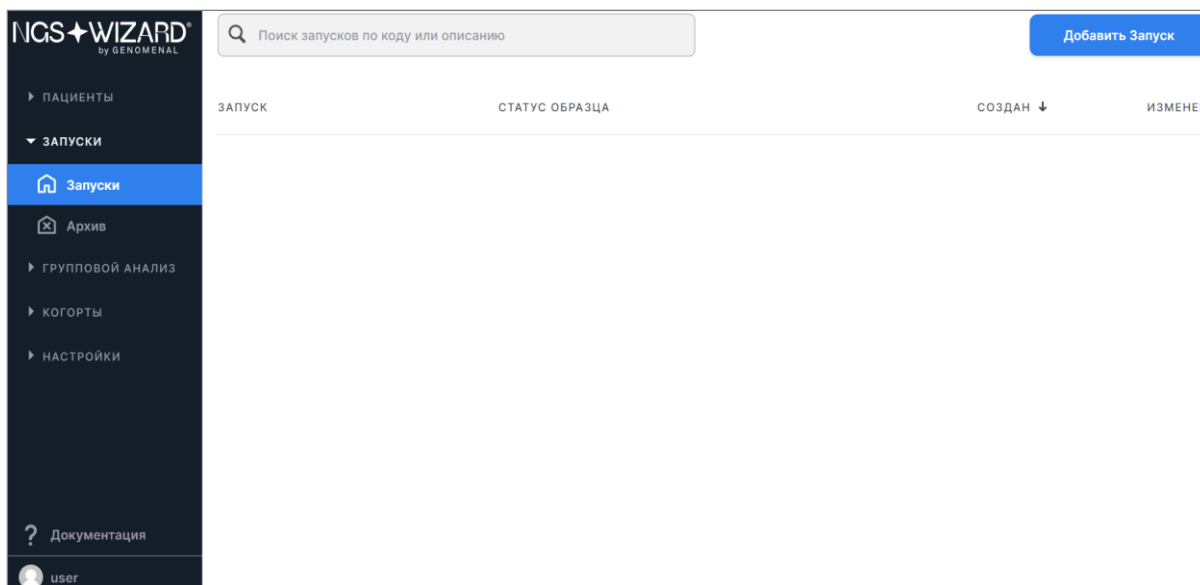



Рисунок 11 — Страница «Запуски»

«Архив» – страница, на которой представлена информация о запусках, данные которых были архивированы.


На страницах блока «Запуски» информация представлена в виде таблицы со следующими колонками:

- «ЗАПУСК» — колонка, содержащая информацию о запусках, созданных пользователем;

- «СТАТУС ОБРАЗЦА» — колонка, содержащая информацию о количестве загруженных образцов в определенном статусе для каждого запуска:

- ✓ в работе (IN_PROGRESS; отображается в виде знака ) ,

- ✓ успешный (SUCCESS; отображается в виде знака ) ,

- ✓ проблемный (PROBLEMS; отображается в виде знака ) ,

- ✓ неудавшийся (FAILED; отображается в виде знака ) ;

- «СОЗДАН» — колонка, содержащая дату добавления запуска в формате «число месяц год»;

- «ИЗМЕНЕН» - колонка, содержащая дату последних изменений в данных запуска в формате «число месяц год». На странице «Запуски» при

наведении курсора на значение данной колонки для запуска появляется активный элемент, позволяющий архивировать данные запуска (🗑️). На странице «Архив» при наведении курсора на значение данной колонки для запуска появляются активные элементы, позволяющие восстановить данные запуска (🔄) и удалить данные запуска (🗑️).

Блок страниц «Групповой анализ» включает в себя переходы на следующие страницы:

- «Все анализы» — страница, на которой представлены все созданные групповые анализы (Рисунок 12);

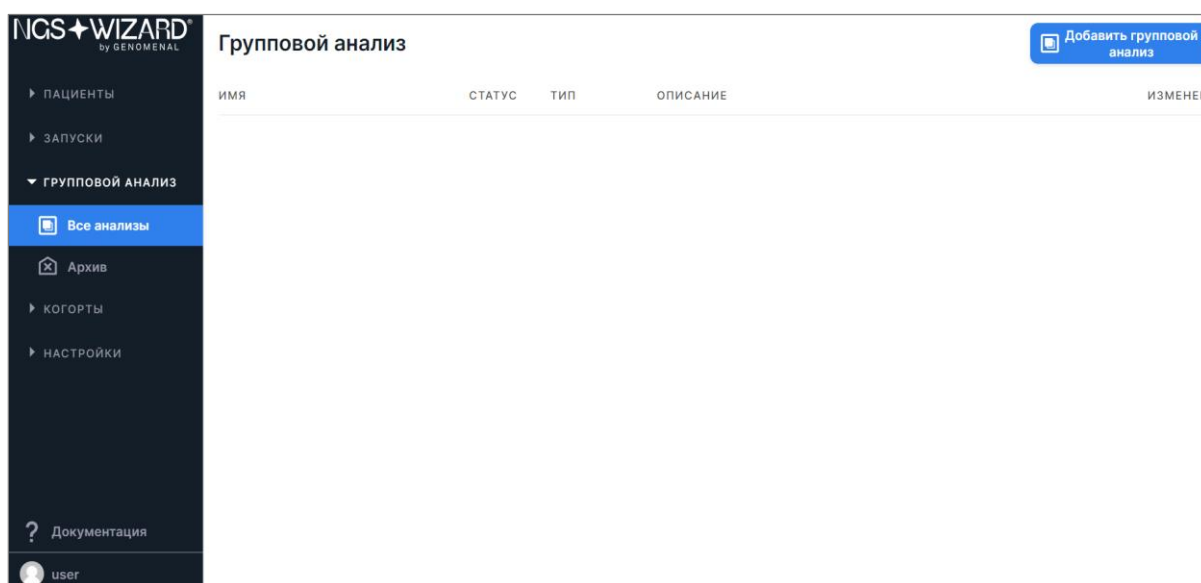


Рисунок 12 — Страница «Все анализы»

- «Архив» — страница, на которой представлена информация о групповых анализах, которые были архивированы.

На страницах блока «Групповой анализ» информация представлена в виде таблицы со следующими колонками:

- «ИМЯ» — колонка, содержащая название группового анализа;
- «СТАТУС» — колонка, содержащая информацию о статусе группового анализа:

✓ в работе (IN_PROGRESS; отображается в виде знака 🔄),

- ✓ успешный (SUCCESS; отображается в виде знака ✓),
- ✓ проблемный (PROBLEMS; отображается в виде знака ⚠),
- ✓ неудавшийся (FAILED; отображается в виде знака ⚠);
- «ТИП» — колонка, содержащая информацию о типе группового анализа;
- «ОПИСАНИЕ» — колонка, содержащая описание группового анализа;
- «ИЗМЕНЕН» — колонка, содержащая дату последних изменений группового анализа в формате «число месяц год». На странице «Все анализы» при наведении курсора на значение данной колонки для анализа появляется активный элемент, позволяющий архивировать данные запуска (🗑). На странице «Архив» при наведении курсора на значение данной колонки для запуска появляются активные элементы, позволяющие восстановить данные запуска (↺) и удалить данные запуска (🗑).


В блоке страниц «**Когорты**» располагаются переходы на страницы добавленных пользователем когорт. Если добавленных когорт нет, то блок «Когорты» содержит окно для группировки пациентов в когорты и кнопку для добавления когорты  (Рисунок 13).



Рисунок 13 — Блок страниц «Когорты» без добавленных когорт

Блок страниц «**Настройки**» включает в себя переходы на следующие страницы:

- «**Настройки**» — страница, на которой представлены предварительные установки настроек для анализа образцов (Рисунок 14);

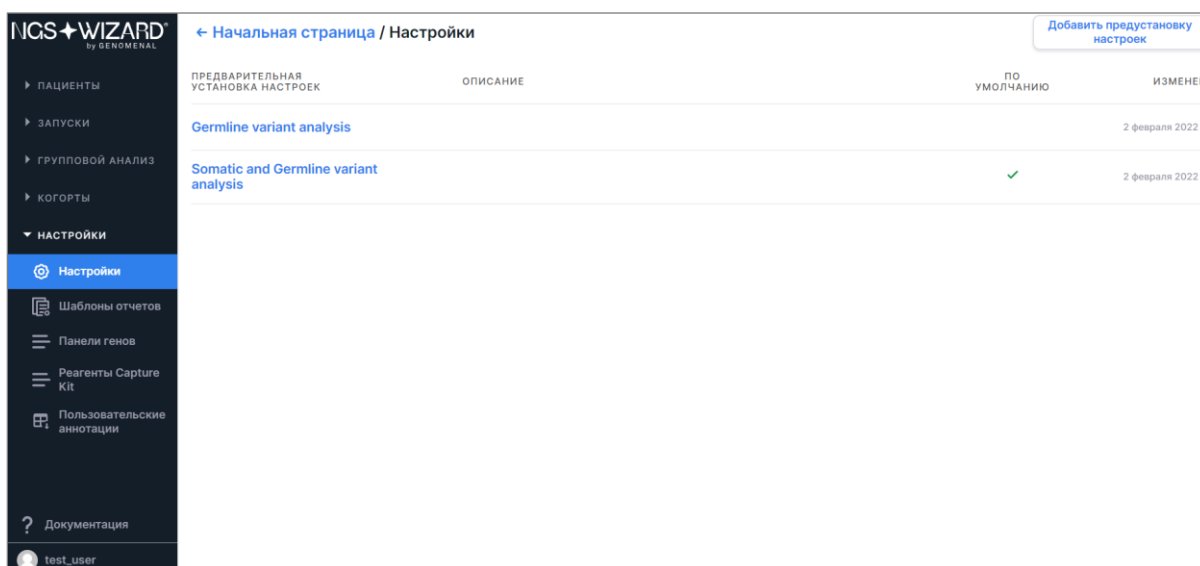





Рисунок 14 — Страница «Настройки»

Примечание: Количество и вид предустановок настроек зависит от первоначальных настроек, сделанных администратором Системы.

На странице «Настройки» информация представлена в виде таблицы со следующими колонками:

- «ПРЕДВАРИТЕЛЬНАЯ УСТАНОВКА НАСТРОЕК» - колонка, содержащая название предустановки настроек;
- «ОПИСАНИЕ» - колонка, содержащая описание предустановки настроек;
- «ПО УМОЛЧАНИЮ» - колонка, в которой галочкой  отмечена предустановка настроек, которая выбирается по умолчанию для анализа образцов при их загрузке;
- «ИЗМЕНЕН» - колонка, содержащая дату последних изменений предустановки настроек в формате «число месяц год». При наведении курсора на значение данной колонки для предустановки настроек, не выбранной по умолчанию, появляются активные элементы, позволяющие установить предустановку по умолчанию () и удалить предустановку ().

«Шаблоны отчетов» – страница, на которой представлены шаблоны отчетов, которые могут быть сформированы пользователем для дальнейшего представления результатов анализа образцов (Рисунок 15);

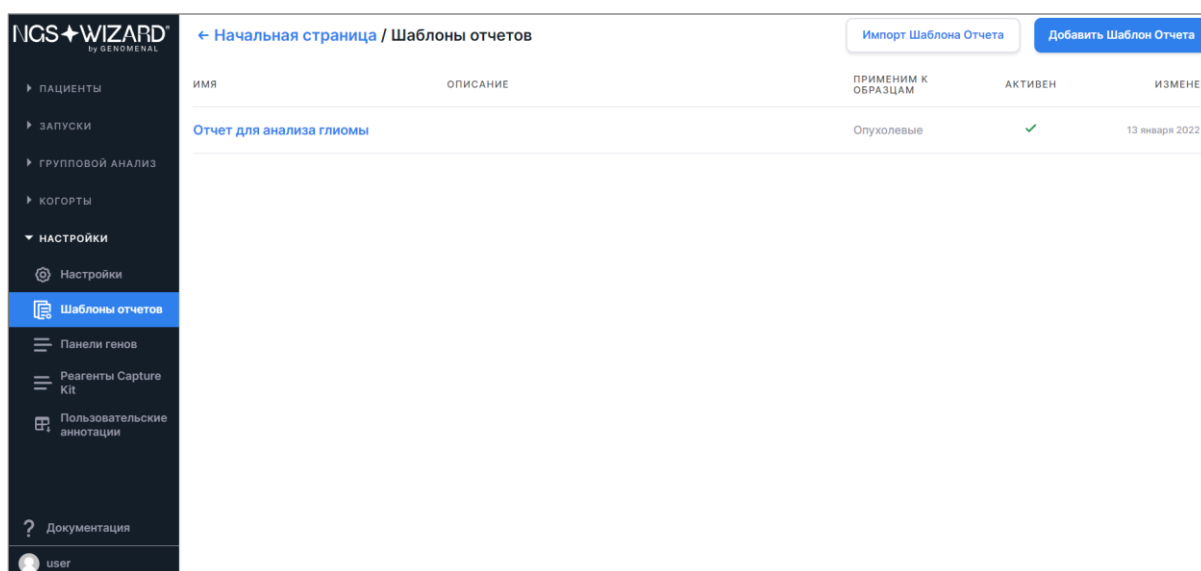




Рисунок 15 — Страница «Шаблоны отчетов»

На странице «Шаблоны отчетов» информация представлена в виде таблицы со следующими колонками:

- «ИМЯ» — колонка, содержащая название шаблона отчета;
- «ОПИСАНИЕ» — колонка, содержащая описание шаблона отчета;
- «ПРИМЕНИМ К ОБРАЗЦАМ» — колонка, содержащая информацию о типе образцов, к которым применим шаблон: Любые, Опухолевые, Неопухолевые;
- «АКТИВЕН» — колонка, в которой галочкой  отмечены активные отчеты;
- «ИЗМЕНЕН» — колонка, содержащая дату последних изменений шаблона отчета в формате «число месяц год». При наведении курсора на значение данной колонки для шаблона отчета появляется активный элемент, позволяющий удалить шаблон ().

«Панели генов» – страница, на которой представлены панели генов, по которым в дальнейшем можно проводить фильтрацию выявленных вариантов (Рисунок 16);

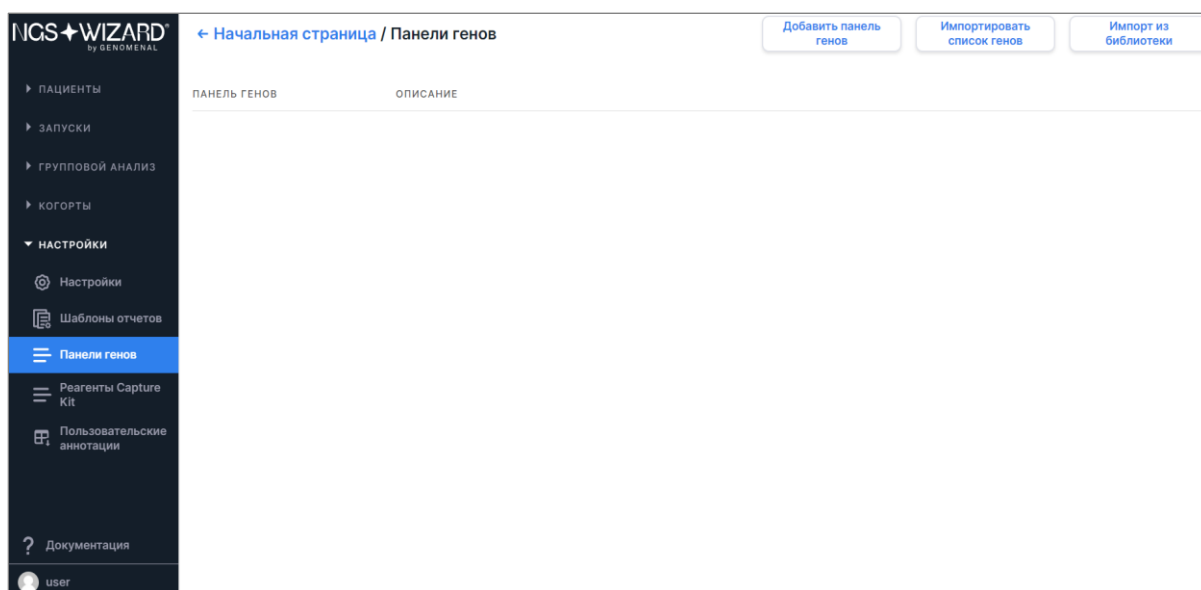


Рисунок 16 — Страница «Панели генов»

На странице «Панели генов» информация представлена в виде таблицы со следующими колонками:

- «ПАНЕЛЬ ГЕНОВ» — колонка, содержащая название панели генов;
- «ОПИСАНИЕ» — колонка, содержащая описание панели генов.

«Реагенты Capture Kit» – страница, на которой представлены встроенные и загруженные реагенты Capture Kit, которые можно указать при загрузке результатов таргетного секвенирования для более точного и быстрого анализа (Рисунок 17);

ИМЯ	ТИП	ДЛИНА
Agilent OneSeq Human All Exon	Встроенный	17 269 738
AmplicSeq for Illumina Cancer Hotspot Panel v2	Встроенный	21 909
AmplicSeq for Illumina Childhood Cancer Panel	Встроенный	349 319
AmplicSeq for Illumina Comprehensive Cancer Panel	Встроенный	1 749 215
AmplicSeq for Illumina Comprehensive Panel v3	Встроенный	396 233
AmplicSeq for Illumina Exome Panel	Встроенный	60 463 678
AmplicSeq for Illumina Focus Panel	Встроенный	28 616
AmplicSeq for Illumina Myeloid Panel	Встроенный	120 967
IDT xGen Exome Research Panel v1.0	Встроенный	39 152 976
Mitochondrial	Встроенный	16 569

Рисунок 17 — Страница «Реагенты Capture Kit»

На странице «Реагенты Capture Kit» информация представлена в виде таблицы со следующими колонками:

- «ИМЯ» - колонка, содержащая название реагента Capture Kit;
- «ТИП» - колонка, содержащая информацию о типе реагента: Встроенный или Пользовательский (загруженный пользователем);
- «ДЛИНА» - колонка, содержащая информацию о суммарной длине реагента по всем геномным интервалам.

«Пользовательские аннотации» – страница, на которой представлены загруженные пользователем аннотации, по которым будут аннотироваться найденные варианты (Рисунок 18);

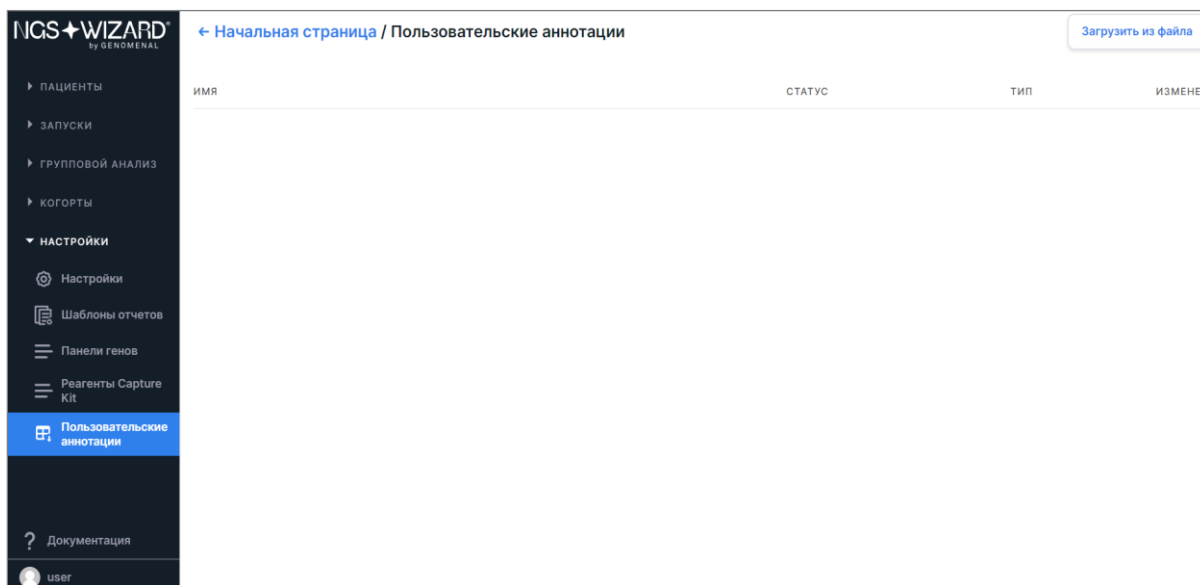


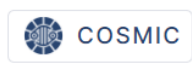
Рисунок 18 — Страница «Пользовательские аннотации»

На странице «Пользовательские аннотации» информация представлена в виде таблицы со следующими колонками:


- «ИМЯ» — колонка, содержащая название аннотации;
- «СТАТУС» — колонка, содержащая информацию о статусах загруженных аннотаций:

- ✓ Процесс подготовки не запущен,
- ✓ Обрабатывается (🔄),
- ✓ SUCCESS (отображается в виде знака ✓ (SUCCESS) или ⚠️ (PROBLEMS)),
- ✓ Ошибка (⚠️ ; FAILED);

- «ТИП» — колонка, содержащая информацию о том, будет ли использоваться загруженная аннотация в качестве базы COSMIC (



) или нет (пустое значение);

- «ИЗМЕНЕН» - колонка, содержащая дату последних изменений пользовательской аннотации в формате «число месяц год». При наведении курсора на значение данной колонки для пользовательской аннотации появляется активный элемент, позволяющий удалить файл аннотации ().

1.5 Управление пациентами

1.5.1 Создание пациента до загрузки данных пациента

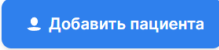

1. Нажать на кнопку добавления пациента  (Рисунок 19). Откроется форма заполнения данных о новом пациенте (Рисунок 20).



Рисунок 19 — Добавление нового пациента

2. Заполнить форму (Рисунок 20), которая включает в себя:

- обязательное для заполнения, отмеченное знаком  поле «КОД ПАЦИЕНТА» (принимает любые значения);
- необязательное для заполнения поле «ИМЯ» пациента;
- необязательное для заполнения поле «ФАМИЛИЯ» пациента.

Добавить пациента

Можно добавить дополнительную информацию в профиль пациента позже.

КОД ПАЦИЕНТА *

Введите код пациента (обязательно)

ИМЯ

Введите имя пациента


ФАМИЛИЯ

Введите фамилию пациента

Отменить Создать

Рисунок 20 — Форма заполнения данных о новом пациенте

3. Нажать на кнопку подтверждения создания нового пациента

 (Рисунок 21). При необходимости отменить решение о создании нового пациента с помощью кнопки отмены действия



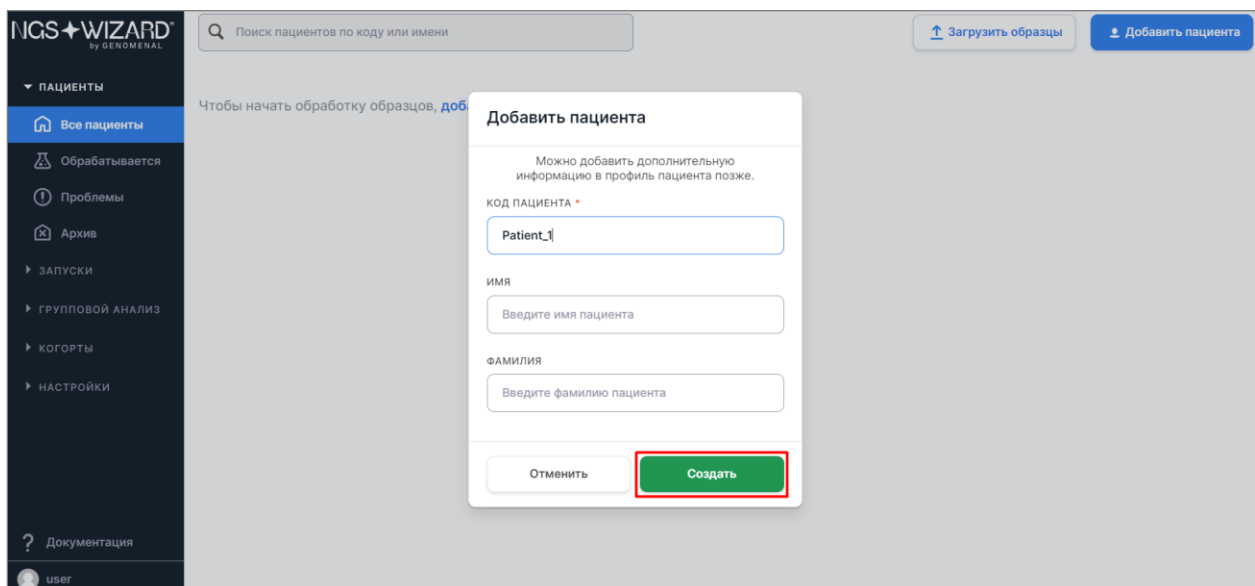


Рисунок 21 — Подтверждение создания нового пациента

После подтверждения действия о создании нового пациента отобразится страница загрузки данных этого пациента (Рисунок 22).

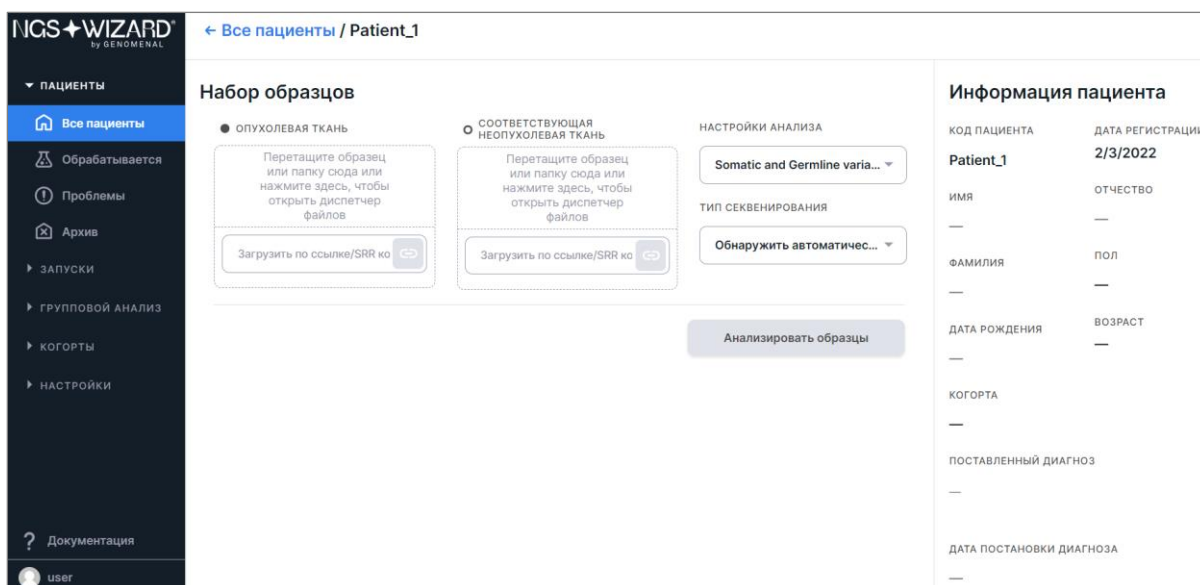


Рисунок 22 — Страница загрузки данных нового пациента с настройкой анализа «Somatic and Germline variant analysis»

Пример загрузки данных (образцов секвенирования) пациента подробно рассматривается в разделе 1.6.2.

1.5.2 Создание пациента во время загрузки данных пациента


Создать пациента можно во время загрузки данных на странице множественной загрузки данных. Для перехода на эту страницу необходимо нажать на кнопку  на странице «Все пациенты» (Рисунок 23).



Рисунок 23 — Переход на страницу множественной загрузки данных

На открывшейся странице необходимо нажать на поле выбора пациента (Рисунок 24) и в выпавшем списке нажать на строку

Новый пациент +

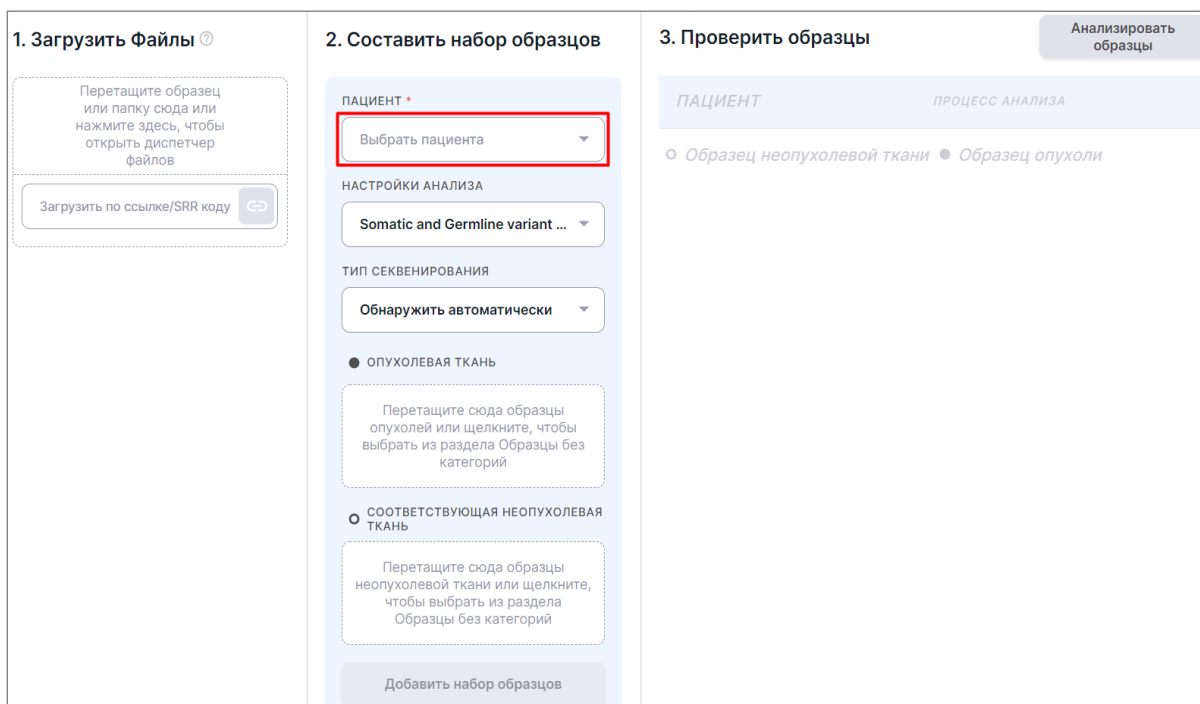


Рисунок 24 — Страница множественной загрузки данных с настройкой анализа «Somatic and Germline variant analysis»

В результате откроется форма заполнения данных о новом пациенте (Рисунок 20). Для создания пациента необходимо выполнить пункты 2 и 3 из раздела 1.5.1.

Пример загрузки данных (образцов секвенирования) на странице множественной загрузки данных подробно рассматривается в разделе 1.6.2.

1.5.3 Архивирование, удаление и восстановление данных пациента

У пользователя имеется возможность архивирования данных о неактуальных на данный момент времени пациентах.

Для этого необходимо:



1. Навести курсор на поле пациента, чьи данные требуется архивировать;
2. Нажать на активный элемент  (Рисунок 25);



Рисунок 25 — Архивирование неактуальных данных о пациенте

Выполнив переход на страницу «Архив» из блока «Пациенты», можно будет увидеть список всех заархивированных на данный момент пациентов пользователя (Рисунок 26).

При этом в «Архиве» имеется два возможных действия:

- *полное удаление* информации о данном пациенте из Программы нажатием на активный элемент  (Рисунок 26);

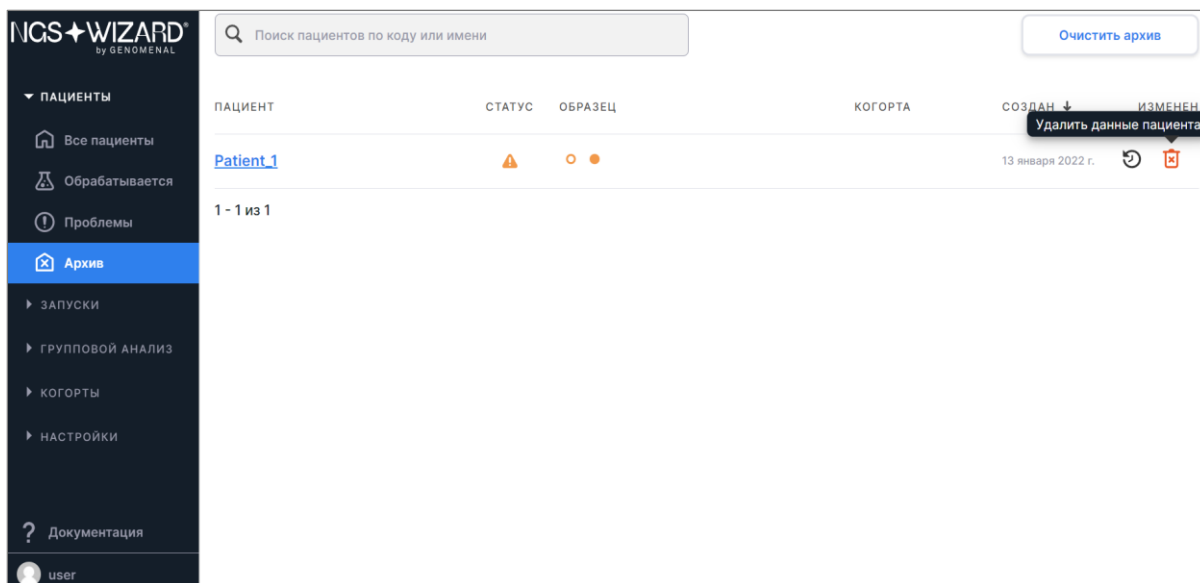



Рисунок 26 — Удаление пациента из Программы

- *восстановление* информации о пациенте в список актуальных пациентов (на страницу «Все пациенты») нажатием на активный элемент  (Рисунок 27).

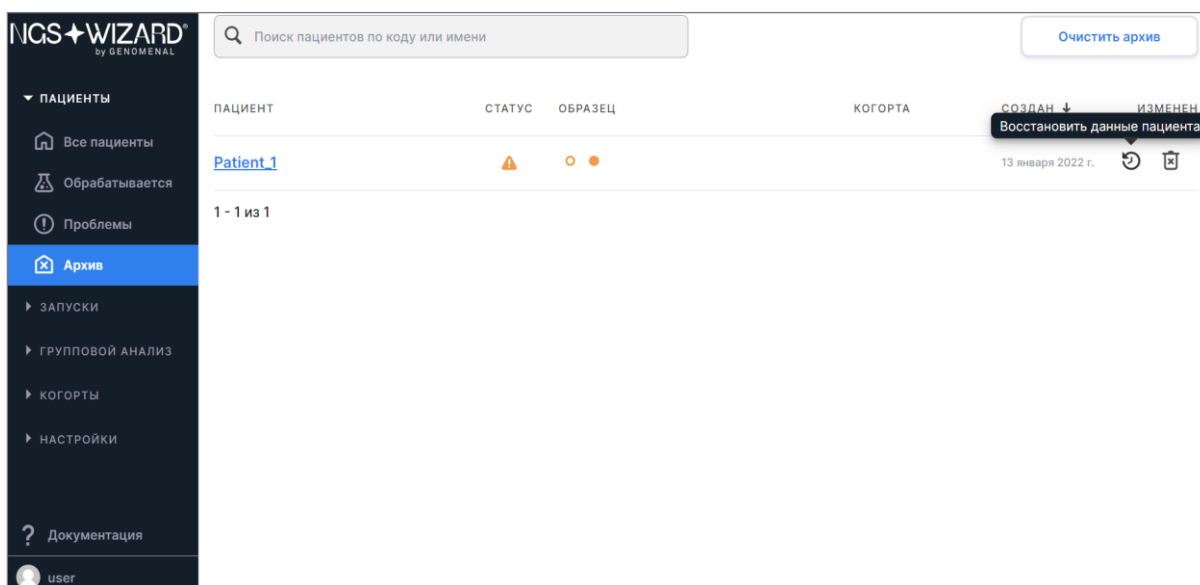


Рисунок 27 — Восстановление заархивированных данных о пациенте

1.5.4 Редактирование информации о пациенте

Для редактирования информации о пациенте пользователю необходимо:

1. Навести курсор на имя нужного пациента (Рисунок 28) и нажать на него. В результате откроется страница данного пациента (если у пациента нет загруженных данных, то страница будет выглядеть, как на Рисунок 22, иначе на странице отобразятся наборы загруженных данных, о чем подробно написано в разделе 1.7);

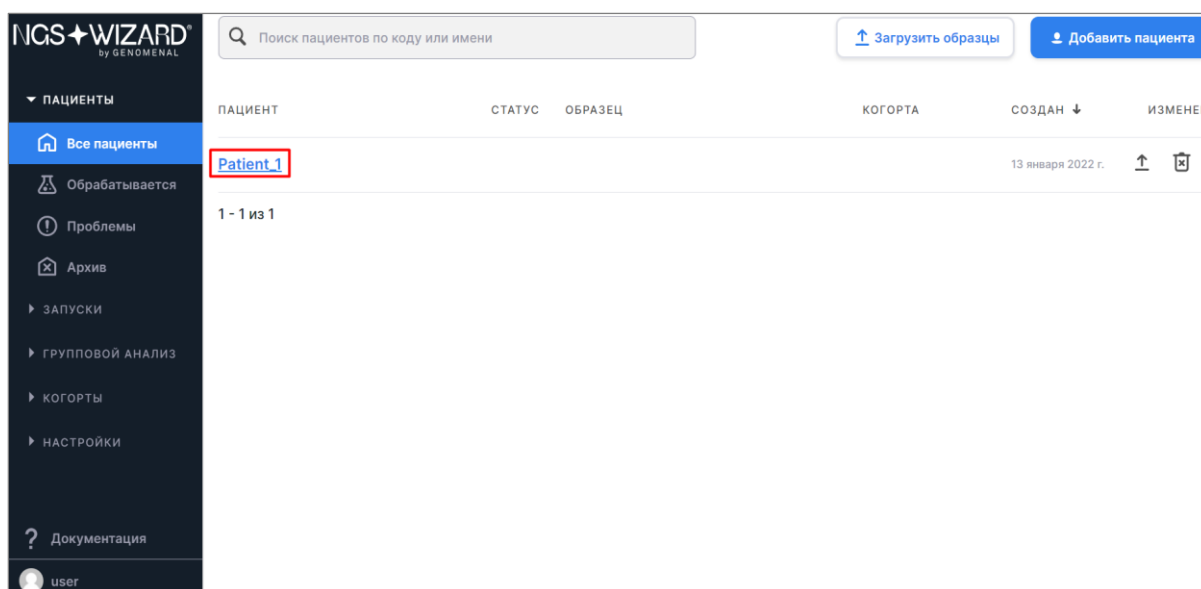


Рисунок 28 — Выбор пациента на странице «Все пациенты»

2. В блоке «Информация пациента» справа на странице заполнить необходимую информацию о пациенте (Рисунок 29).

Информация пациента


КОД ПАЦИЕНТА	ДАТА РЕГИСТРАЦИИ
Patient_1	2/3/2022
ИМЯ	ОТЧЕСТВО
Ирина	Сергеевна
ФАМИЛИЯ	ПОЛ
Лацкая	<input type="text" value="Search..."/>
ДАТА РОЖДЕНИЯ	—
8/4/1962	Мужчина
КОГОРТА	Женщина
—	
ПОСТАВЛЕННЫЙ ДИАГНОЗ	
—	
ДАТА ПОСТАНОВКИ ДИАГНОЗА	
—	
КОММЕНТАРИИ	
—	
ПРИЛОЖЕНИЯ 	

Рисунок 29 — Редактирование информации о пациенте

1.6 Загрузка данных для анализа

1.6.1 Данные для анализа

Программа поддерживает загрузку данных в следующих форматах:

- Файл(ы) с прочтениями в формате FASTQ, полученные в результате секвенирования. В данном случае образец — это либо один файл (в случае секвенирования одиночных прочтений), либо пара файлов (в случае секвенирования парных прочтений).
- Файл с аннотацией вариантов в формате VCF.

- Файл с последовательностями, выровненными на референсный геном, в формате BAM.

- Файл с данными генотипирования в формате TXT, TSV.


Программа поддерживает загрузку заархивированных файлов (GZIP, ZIP, BZIP2, 7-ZIP, XZ, WIM, RAR) данных в указанных выше форматах.

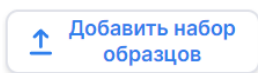
При обработке данных в программе используется понятие набор образцов. Набор образцов может состоять из раковых образцов с одним соответствующим им контрольным образцом либо из раковых образцов без контроля, либо из образцов здоровой ткани. У образцов, входящих в набор образцов, имеются общие настройки анализа и тип секвенирования.

1.6.2 Загрузка данных добавленного пациента

Загрузку данных (образцов секвенирования) добавленного (как описано в разделе 1.5.1) пациента можно осуществить в двух формах загрузки:

1. На странице загрузки данных пациента, у которого нет загруженных данных (Рисунок 22). Чтобы открыть страницу, необходимо нажать на идентификатор пациента, для которого планируется выполнить загрузку данных, на странице «Все пациенты» (Рисунок 28).

2. В форме составления набора образцов секвенирования для пациента (Рисунок 31). Для открытия формы необходимо навести курсор мыши на строку нужного пациента на странице «Все пациенты» и нажать на кнопку  (Рисунок 28). Если у пациента, для которого планируется выполнить загрузку данных, уже есть загруженные данные, в форму можно также попасть, нажав на идентификатор пациента на странице «Все пациенты», и на открывшейся странице пациента нажать на кнопку



(Рисунок 30).

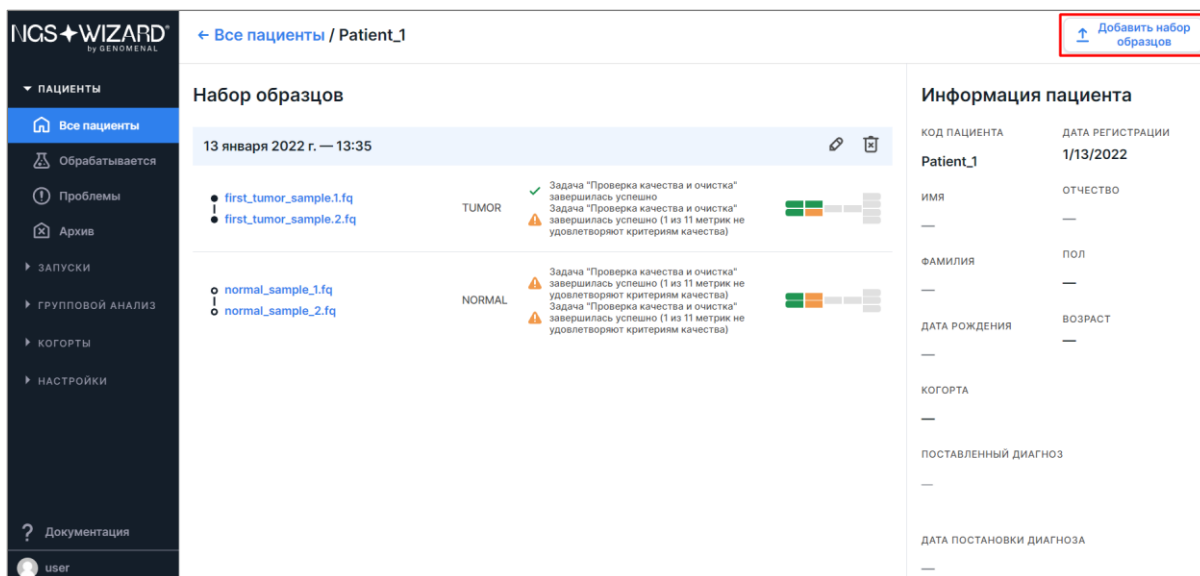


Рисунок 30 — Страница пациента с загруженными данными


Для загрузки данных пациента в любой из возможных форм загрузки необходимо выполнить следующие действия:

1. Выбрать необходимую настройку анализа:

- «Somatic and Germline variant analysis», если планируется загрузка образцов опухолевой ткани (с контрольным образцом неопухолевой ткани или без него). Страница загрузки данных пациента с этой настройкой имеет вид как на Рисунок 22. Форма составления набора образцов для пациента с этой настройкой имеет вид как на Рисунок 31;

Составить набор образцов для Patient_1

Перетащите образец или папку сюда или нажмите здесь, чтобы открыть диспетчер файлов

Загрузить по ссылке/SRR коду 

ПАЦИЕНТ *

Patient_1

НАСТРОЙКИ АНАЛИЗА

Somatic and Germline variant ...

ТИП СЕКВЕНИРОВАНИЯ

Обнаружить автоматически

ОПУХОЛЕВАЯ ТКАНЬ

Перетащите сюда образцы опухолей или щелкните, чтобы выбрать из раздела Образцы без категорий

СООТВЕТСТВУЮЩАЯ НЕОПУХОЛЕВАЯ ТКАНЬ

Перетащите сюда образцы неопухолевой ткани или щелкните, чтобы выбрать из раздела Образцы без категорий

Отменить **Анализировать образцы**

Рисунок 31 — Форма составления набора образцов секвенирования для пациента с настройкой анализа «Somatic and Germline variant analysis» (выделено окно загрузки образцов секвенирования)

- «Germline variant analysis», если планируется загрузка образцов здоровой ткани. Страница загрузки данных пациента с этой настройкой имеет вид как на Рисунок 32. Форма составления набора образцов для пациента с этой настройкой имеет вид как на Рисунок 33.

← Все пациенты / Patient_1

Набор образцов

Перетащите образец или папку сюда или нажмите здесь, чтобы открыть диспетчер файлов

Загрузить по ссылке/SRR коду

НАСТРОЙКИ АНАЛИЗА

Germline variant analysis

ТИП СЕКВЕНИРОВАНИЯ

Обнаружить автоматически

Информация пациента

КОД ПАЦИЕНТА: Patient_1
 DATA РЕГИСТРАЦИИ: 2/3/2022
 ИМЯ: —
 ОТЧЕСТВО: —
 ФАМИЛИЯ: —
 ПОЛ: —
 DATA РОЖДЕНИЯ: —
 ВОЗРАСТ: —
 КОГОРТА: —
 ПОСТАВЛЕННЫЙ ДИАГНОЗ: —
 DATA ПОСТАНОВКИ ДИАГНОЗА: —

Анализировать образцы

Рисунок 32 — Страница загрузки данных пациента с настройкой анализа «Germline variant analysis»

Составить набор образцов для Patient_1

Перетащите образец или папку сюда или нажмите здесь, чтобы открыть диспетчер файлов

Загрузить по ссылке/SRR коду

ПАЦИЕНТ *

Patient_1

НАСТРОЙКИ АНАЛИЗА

Germline variant analysis

ТИП СЕКВЕНИРОВАНИЯ


Обнаружить автоматически


Перетащите образец сюда или нажмите здесь, чтобы выбрать из раздела Образцы без категорий

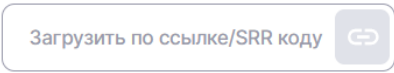

Отменить **Анализировать образцы**



Рисунок 33 — Форма составления набора образцов секвенирования для пациента с настройкой анализа «Germline variant analysis» (выделено окно загрузки образцов секвенирования)

2. Осуществить загрузку данных (образцов секвенирования) одним из возможных способов:

• нажатием на область  для открытия Диспетчера файлов, позволяющего загрузить файлы образцов секвенирования с диска;

• перемещением файлов образцов секвенирования или папки, содержащей файлы, с диска в область ;

• вставкой в поле  ссылки на файлы образцов секвенирования на серверах FTP, HTTP, Яндекс.Диск и последующим нажатием на кнопку ;

• вставкой в поле  SRR-кода образца секвенирования из базы NCBI SRA и последующим нажатием на кнопку .

Загрузить данные одним из предложенных выше способов следует в следующие окна (в зависимости от формы загрузки и настройки анализа):

• На странице загрузки данных пациента с настройкой анализа «Somatic and Germline variant analysis» (Рисунок 22) необходимо использовать окно загрузки «ОПУХОЛЕВАЯ ТКАНЬ» для загрузки образцов опухолевой ткани (можно загрузить сразу несколько образцов опухолевой ткани одного пациента) и окно загрузки «СООТВЕТСТВУЮЩАЯ НЕОПУХОЛЕВАЯ ТКАНЬ» для загрузки контрольного образца неопухолевой ткани (можно загрузить только один образец), если он есть.

- На странице загрузки данных пациента с настройкой анализа «Germline variant analysis» (Рисунок 32) необходимо использовать окно загрузки образцов здоровой ткани, показанное на Рисунок 34 (можно загрузить сразу несколько образцов одного пациента).

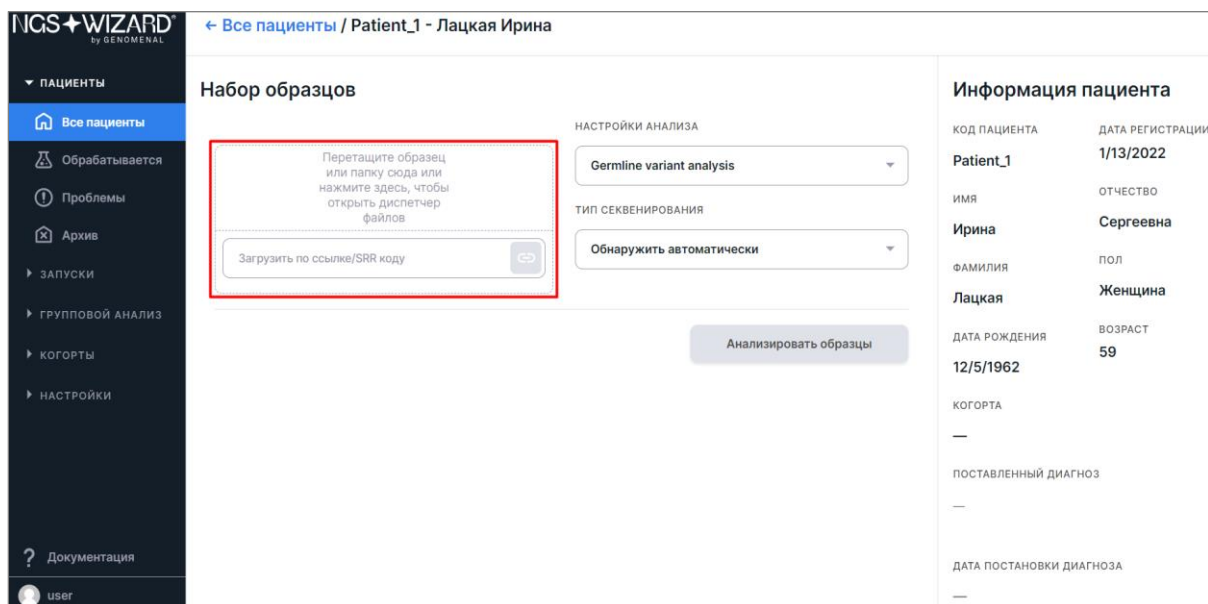
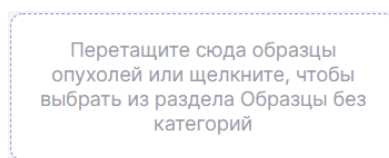


Рисунок 34 — Окно загрузки образцов здоровой ткани на странице загрузки данных пациента с настройкой анализа «Germline variant analysis»

- В форме составления набора образцов секвенирования для пациента с настройкой анализа «Somatic and Germline variant analysis» необходимо использовать окно загрузки слева (Рисунок 31). После этого необходимо перетащить загружаемые образцы опухолевой ткани в окно



«ОПУХОЛЕВАЯ ТКАНЬ» (можно перетащить несколько образцов опухолевой ткани одного пациента) и загружаемые контрольные образцы неопухолевого ткани (если есть) в окно «СООТВЕТСТВУЮЩАЯ НЕОПУХОЛЕВАЯ ТКАНЬ» (можно перетащить только один образец).

- В форме составления набора образцов секвенирования для пациента с настройкой анализа «Germline variant analysis» необходимо

использовать окно загрузки слева (Рисунок 33). После этого необходимо перетащить загружаемые образцы здоровой ткани в окно

Перетащите образец сюда или нажмите здесь, чтобы выбрать из раздела Образцы без категорий

, как показано на Рисунок 35 (можно перетащить несколько образцов одного пациента).

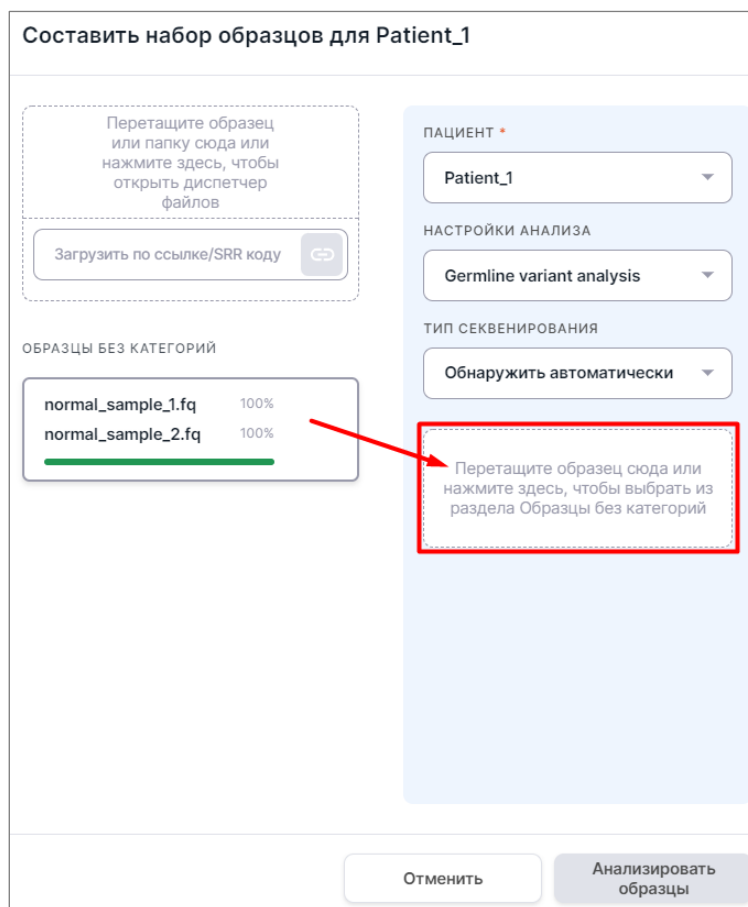



Рисунок 35 — Перетаскивание загружаемого образца в окно образцов здоровой ткани в форме составления набора образцов секвенирования для пациента с настройкой анализа «Germline variant analysis»

3. Выбрать тип секвенирования, соответствующий загружаемым данным (только для данных в форматах FASTQ или BAM):

- «Обнаружить автоматически» позволит Программе определить тип секвенирования загружаемых данных;
- WGS, если загружаемые данные являются результатом полногеномного секвенирования;

- Направленный отбор, если загружаемые данные являются результатом таргетного секвенирования (экзом или панель).

4. Проверить корректность загруженных данных (образцов секвенирования). Для отмены всех действий необходимо:

- нажать на кнопку  для выхода из формы составления набора образцов секвенирования для пациента;
- нажать на [← Все пациенты](#) для выхода со страницы загрузки данных пациента.

В форме составления набора образцов при ошибочном соотнесении образца к одной из представленных категорий (опухолевая ткань или соответствующая неопухолевая ткань) ее можно изменить следующим образом:

- нажать на элемент , как показано на Рисунок 36;

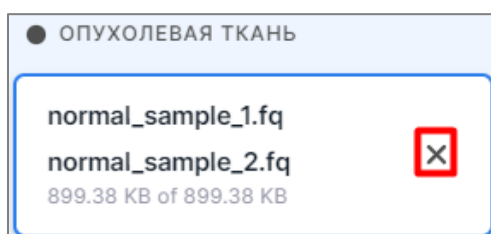



Рисунок 36 — Удаление образца секвенирования из категории «ОПУХОЛЕВАЯ ТКАНЬ»

- переместить образец секвенирования в нужную категорию.

Для отмены загрузки данных необходимо навести курсор на карточку образца и нажать на активный элемент  (Рисунок 37);

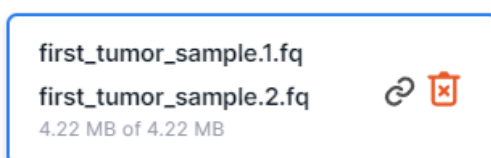
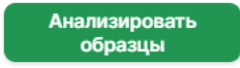
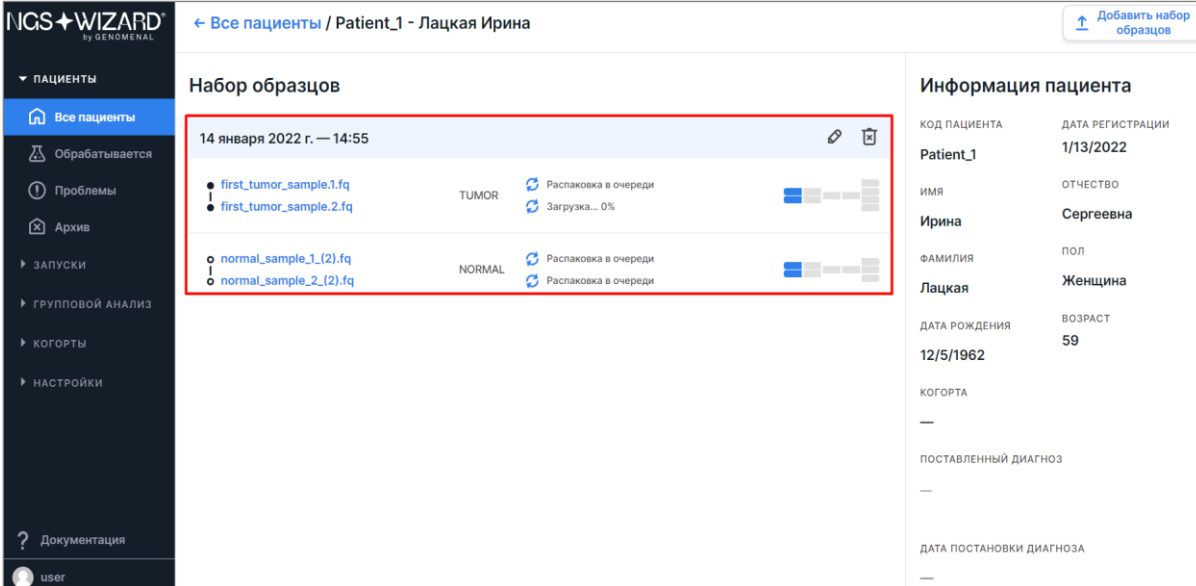


Рисунок 37 — Удаление загруженного образца секвенирования

5. Если набор образцов секвенирования составлен корректно, запустить анализ, нажав на кнопку .

После старта анализа образцов на странице пациента отобразится информация о созданном наборе образцов (Рисунок 38), о чем подробно написано в разделе 1.7.



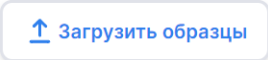
The screenshot shows the NGS+WIZARD interface for Patient 1 (Ирина Лацкая). The main section, titled 'Набор образцов', displays a sample set created on January 14, 2022, at 14:55. It lists four samples: two tumor samples (first_tumor_sample.1.fq and first_tumor_sample.2.fq) and two normal samples (normal_sample_1_(2).fq and normal_sample_2_(2).fq). The tumor samples are currently in a 'Распаковка в очереди' (unpacking in queue) state with 0% progress. The normal samples are also in a 'Распаковка в очереди' state. The right sidebar shows patient information: Patient ID Patient_1, registration date 1/13/2022, name Ирина Сергеевна, gender Женщина, and birth date 12/5/1962. The age is listed as 59. The interface includes a navigation menu on the left and a 'Добавить набор образцов' button in the top right.

Рисунок 38 — Страница пациента с загруженным набором данных (образцов секвенирования)

Обратите внимание, что при загрузке файлов с локального компьютера нельзя закрывать и перезагружать вкладку с Программой в браузере, закрывать браузер или выключать компьютер до окончания загрузки файлов, в противном случае загрузка будет прервана. Время загрузки файлов, в противном случае загрузка будет прервана. Время загрузки зависит от размера загружаемого файла и скорости интернет-соединения пользователя: загрузка может занимать от нескольких минут для небольших файлов до нескольких суток для образцов полногеномного секвенирования. О том, как понять, что загрузка файлов завершена, подробно написано в разделе 1.8.

1.6.3 Множественная загрузка образцов для нескольких пациентов

Данный сценарий загрузки образцов подходит для пользователей, которые не ведут врачебную практику, а занимаются проведением исследований в области медицины (то есть когда не важно, от какого пациента получены образцы секвенирования).

Для перехода на страницу множественной загрузки данных необходимо нажать на кнопку  на странице «Все пациенты» (Рисунок 23).

На открывшейся странице (Рисунок 24) необходимо выполнить следующие действия:

1. Выбрать необходимую настройку анализа:

- «Somatic and Germline variant analysis», если планируется загрузка образцов опухолевой ткани (с контрольным образцом неопухолевой ткани или без него). Страница множественной загрузки данных с этой настройкой имеет вид как на Рисунок 24.

- «Germline variant analysis», если планируется загрузка образцов здоровой ткани. Страница множественной загрузки данных с этой настройкой имеет вид как на Рисунок 39.

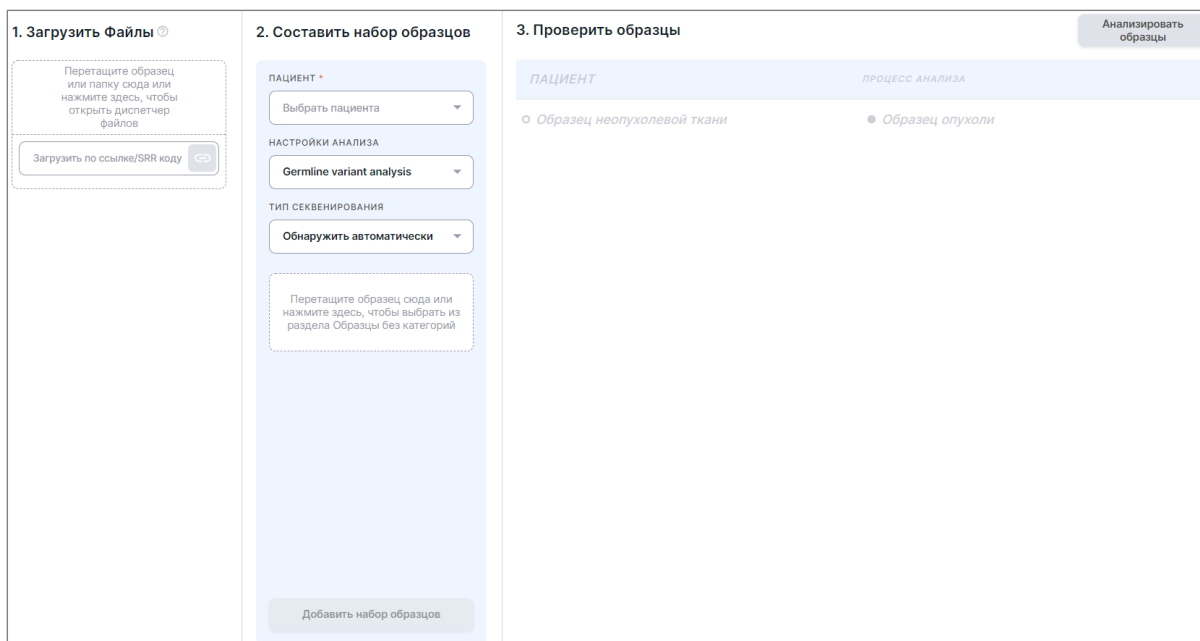


Рисунок 39 — Страница множественной загрузки данных с настройкой анализа «Germline variant analysis»

2. Осуществить загрузку данных (образцов секвенирования) в окно загрузки в секции «1. Загрузить Файлы» одним из способов, описанных в разделе 1.6.2.
3. Выполнить с загружаемыми данными следующие действия:
4. Связать с уже имеющимся в списке пользователя пациентом (Рисунок 40) либо с новым пациентом (как описано в разделе 1.5.2);

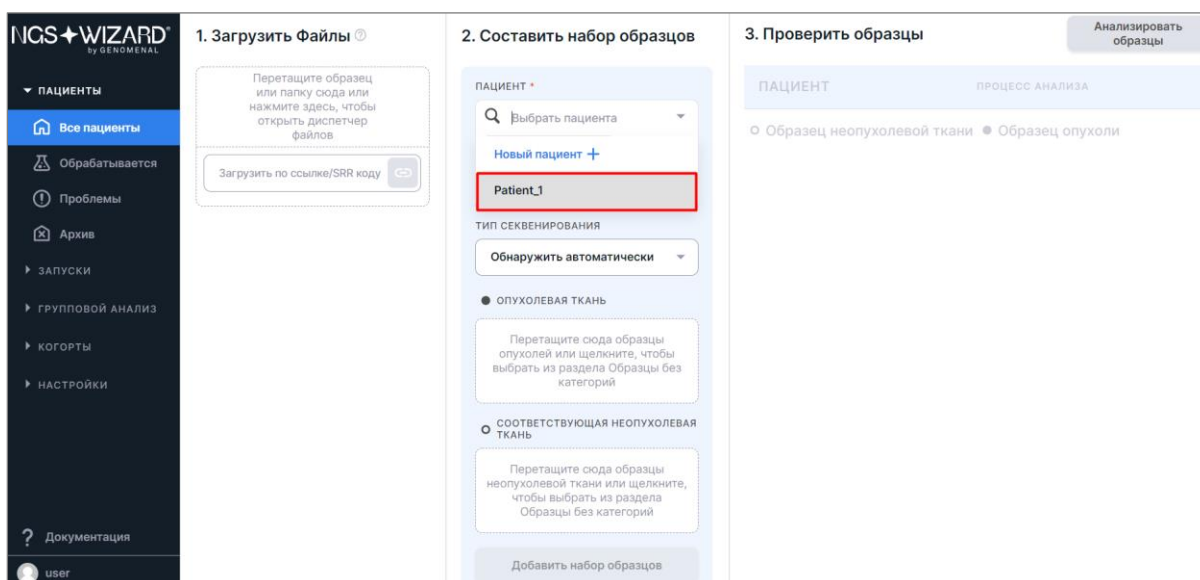


Рисунок 40 — Привязка загружаемых данных секвенирования к пациенту

- Если выбрана настройка анализа «Somatic and Germline variant analysis», необходимо перетащить загружаемые образцы опухолевой ткани

Перетащите сюда образцы опухолей или щелкните, чтобы выбрать из раздела Образцы без категорий

в окно «ОПУХОЛЕВАЯ ТКАНЬ» (можно перетащить несколько образцов опухолевой ткани одного пациента) и загружаемые контрольные образцы неопухолевой ткани (если есть) в окно «СООТВЕТСТВУЮЩАЯ НЕОПУХОЛЕВАЯ ТКАНЬ» (можно перетащить только один образец).

- Если выбрана настройка анализа «Germline variant analysis», необходимо перетащить загружаемые образцы здоровой ткани в окно

Перетащите образец сюда или нажмите здесь, чтобы выбрать из раздела Образцы без категорий

, как показано на Рисунок 41 (можно перетащить несколько образцов одного пациента).

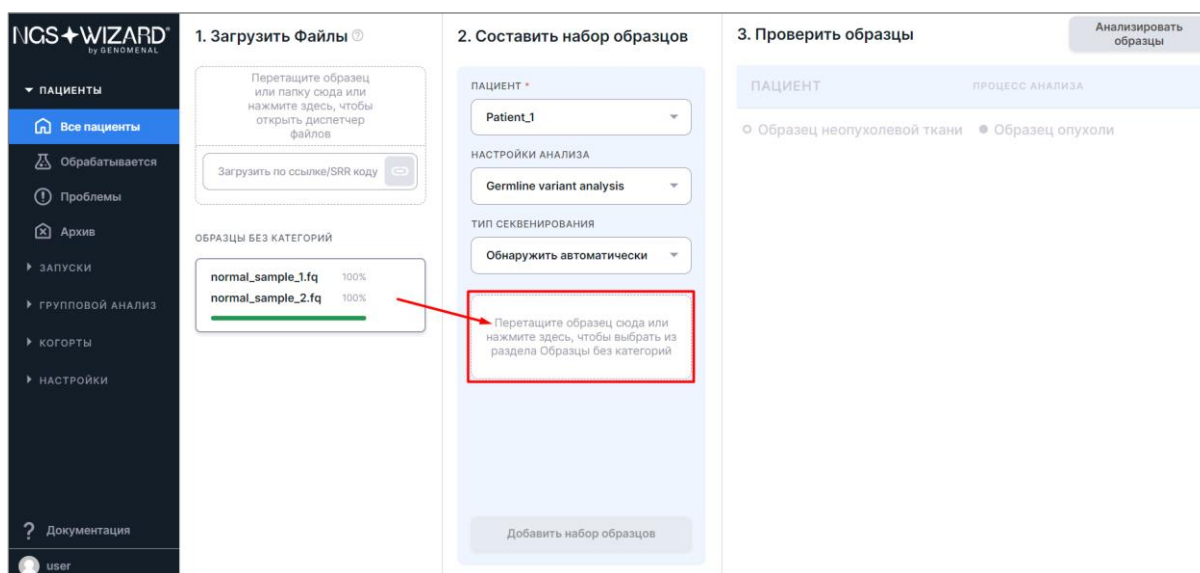


Рисунок 41 — Перетаскивание загружаемого образца в окно образцов здоровой ткани на странице множественной загрузки образцов с настройкой анализа «Germline variant analysis»

5. Нажать на кнопку  ;

6. Повторить пункты 3 и 4 для сопоставления всех загруженных образцов с пациентами. В процессе, если необходимо, можно загрузить новые образцы и поменять настройку анализа (если уже загруженные образцы не в формате VCF).

7. Проверить и подтвердить корректность загруженных данных, нажав на кнопку **Анализировать образцы** (Рисунок 42).

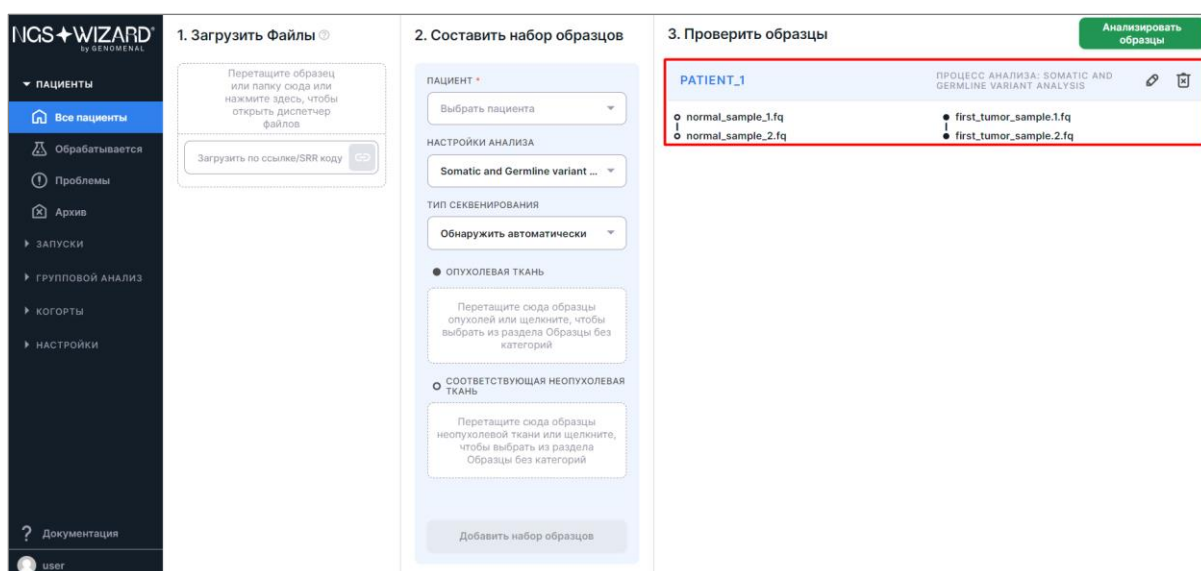


Рисунок 42 — Проверка и подтверждение корректности загруженных данных (образцов секвенирования)

После старта анализа образцов на главной странице «Все пациенты» отобразится информация о всех созданных в ходе загрузки образцов пациентах и о всех загруженных образцах пациентов (Рисунок 43).

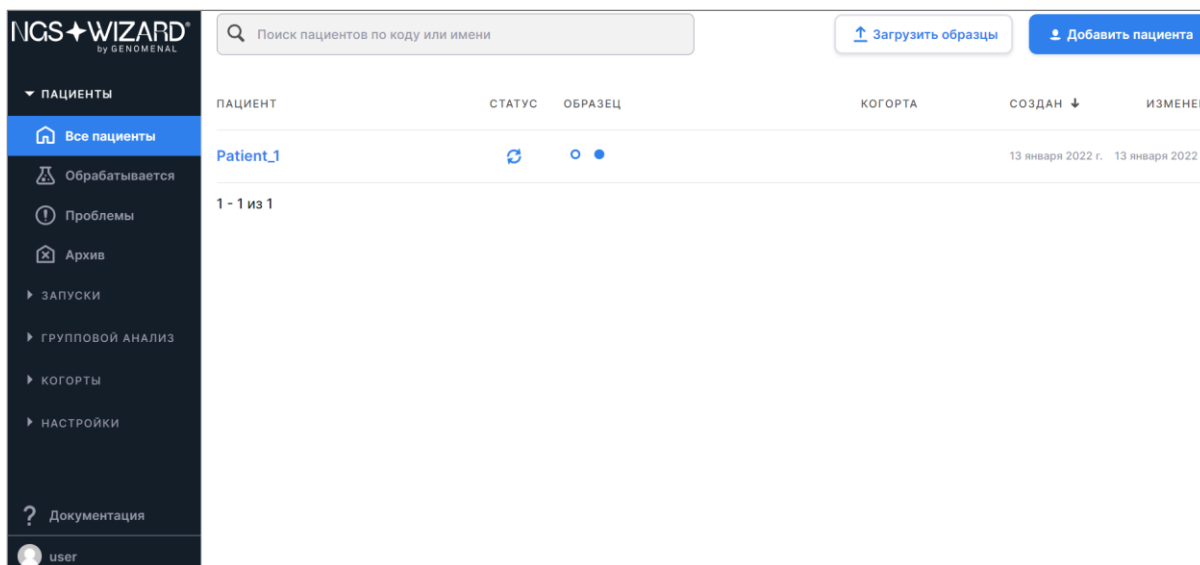


Рисунок 43 — Страница «Все пациенты» с загруженными данными (образцами секвенирования)

Обратите внимание, что при загрузке файлов с локального компьютера нельзя закрывать и перезагружать вкладку с Программой в браузере, закрывать браузер или выключать компьютер до окончания загрузки файлов, в противном случае загрузка будет прервана. Время загрузки зависит от размера загружаемого файла и скорости интернет-соединения пользователя: загрузка может занимать от нескольких минут для небольших файлов до нескольких суток для образцов полногеномного секвенирования. О том, как понять, что загрузка файлов завершена, подробно написано в разделе 1.8.

1.7 Страница пациента с загруженными данными

Чтобы посмотреть на загруженные образцы, наведите курсор на имя нужного пациента на странице «Все пациенты» (Рисунок 28) и нажмите на него. После загрузки данных одним из описанных выше способов (разделы 1.6.2, 1.6.3) на странице пациента будут представлены его загруженные данные (на Рисунок 38 выделен один набор образцов секвенирования). Для каждого набора образцов приведены:

- время создания набора (в голубой полосе сверху);

- активные элементы, позволяющие изменить (✎) и удалить (🗑️) набор образцов;
- состав набора: каждый образец на новой строке (строка с образцом выделена на Рисунок 44).

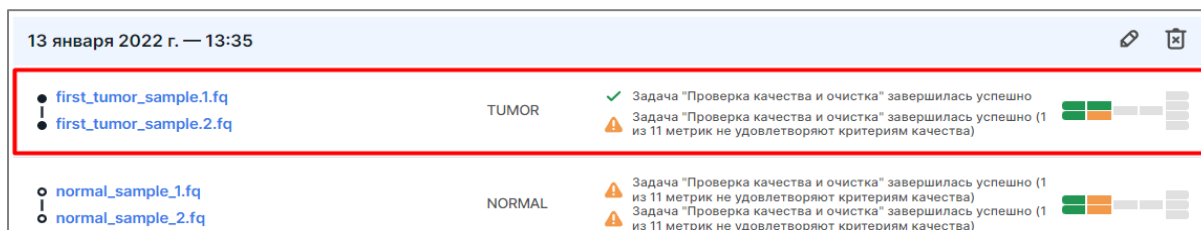


Рисунок 44 — Набор образцов пациента (выделен опухолевый образец из набора)

Для каждого образца из набора приведена следующая информация:


- название загруженного файла образца (с расширением);
- тип образца: образец опухолевой ткани (●; TUMOR) или образец

здоровой ткани (○; NORMAL); чертой между образцами (●) обозначена их спаренность (для образцов секвенирования парных прочтений);


- информация о процессе анализа образца: процентное значение прогресса выполнения одной из стадий анализа либо статус выполнения последней выполненной задачи анализа;

- шкала прогресса выполнения анализа образца (каждая полоса шкалы соответствует одной из стадий анализа, название стадии можно узнать, наведя курсор на полосу). В самом начале процесса обработки

данных шкала имеет серый цвет (серым обозначены стадии, процесс выполнения которых не начался). Затем по ходу анализа каждая стадия становится последовательно синей (■; стадия в процессе выполнения), а после завершения процесса зеленой (■; стадия завершилась успешно), оранжевой (■; стадия завершилась успешно,

однако не все метрики удовлетворяют критериям) или красной ( ; стадия завершилась с ошибкой).

Если в процессе анализа образца или после его выполнения возникла необходимость удалить образец, то требуется выполнить следующие действия:

1. Нажать на активный элемент , относящийся к данному набору образцов;

2. В появившемся диалоговом окне (Рисунок 45) оставьте флажок активным, если желаете удалить образцы навсегда, или снимите флажок, если хотите сохранить образцы в раздел Образцы без категорий (доступны в форме составления набора образцов секвенирования для пациента (Рисунок 31) и на странице множественной загрузки данных для разных пациентов (Рисунок 24));

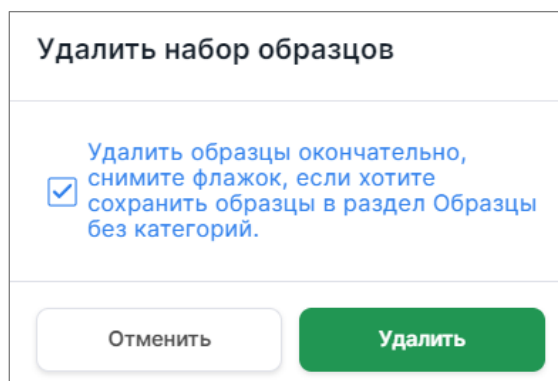


Рисунок 45 — Удаление образцов секвенирования

3. Нажать на кнопку  для подтверждения действия.

1.8 Страница образца

Чтобы открыть страницу образца, нужно нажать на строку образца на странице пациента (Рисунок 46). На странице образца (Рисунок 48) представлены следующие вкладки:

- «Главное»;

- Вкладки с построенными отчетами. Набор и количество вкладок зависит от наличия активных шаблонов отчетов (регулируется на странице «Шаблоны отчетов» в блоке страниц «Настройки»), их применимости к данному образцу и наличия необходимых для построения отчета результатов. Вкладки видны только после успешного завершения всех стадий анализа. В данном примере на Рисунок 46 это вкладка «Отчет для анализа глиомы»;

- «Биоинформатический отчет»;
- «Анализ покрытия»: вкладка видна только для образцов, загруженных в форматах FASTQ или BAM, и только после успешного завершения всех стадий анализа;
- «Детали процесса анализа»;
- «Параметры»: вкладка видна только для образцов, загруженных в форматах FASTQ или BAM.

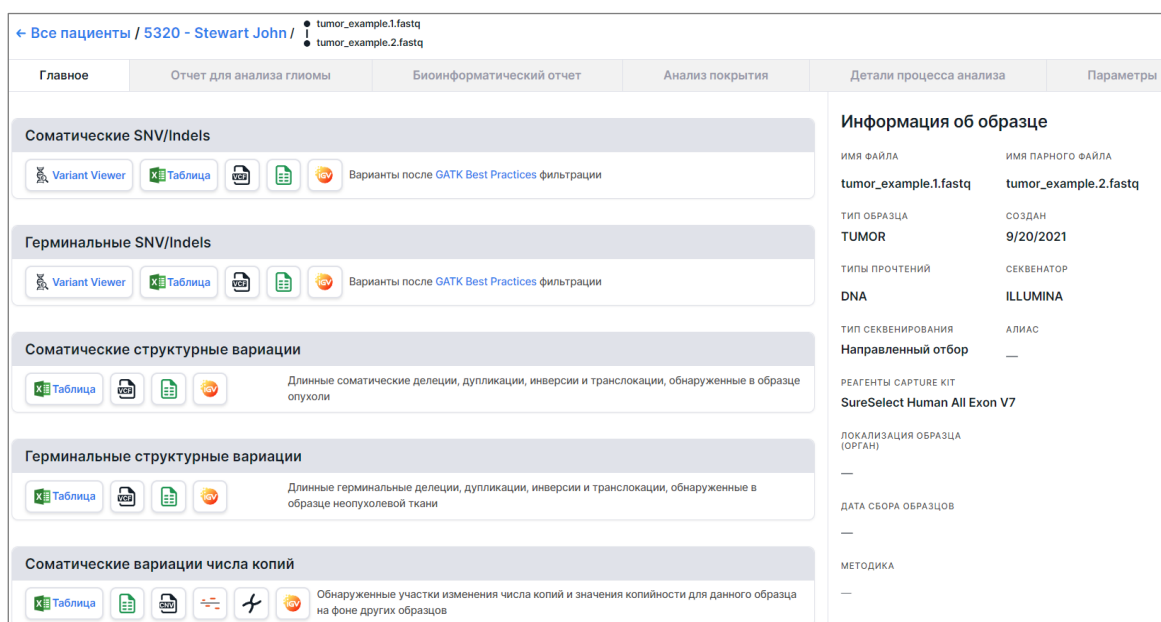




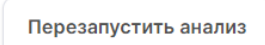


Рисунок 46 — Страница образца пациента

На вкладке «Главное» (Рисунок 46) содержатся основные результаты анализа образца, информация об образце и информация о процессе анализа.

Информация о процессе анализа (Рисунок 47) дает представление о ходе анализа и статусе стадий анализа. В частности, здесь отображена информация о том, завершена ли загрузка файла образца (является первым шагом стадии «Загрузка, идентификация и проверка первичного файла» для первичного файла и первым шагом стадии «Загрузка, идентификация и проверка парного файла» для парного файла в случае загрузки образцов секвенирования парных прочтений и является первым шагом стадии «Загрузка, идентификация и проверка» для одиночных файлов). Если стадия находится в процессе, то в её статусе есть знак  и сообщение с процентным значением прогресса её выполнения. Если стадия завершилась успешно, то она имеет статус  **Завершено** либо  **Завершено** (если не все метрики удовлетворяют критериям). Если стадия завершилась с ошибкой, то в её статусе содержится знак . После успешного завершения всех стадий анализа появляется кнопка , позволяющая перезапустить все стадии анализа, кроме загрузки файлов.
























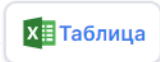


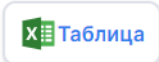



Процесс анализа		
Загрузка, идентификация и проверка первичного файла	 Завершено	
Загрузка, идентификация и проверка парного файла	 Завершено	
Проверка качества и очистка первичного файла	 Завершено	
Проверка качества и очистка парного файла	 Завершено	
Выравнивание	 Завершено	
Предварительная обработка для выявления вариантов	 Завершено	
Выявление соматических SNV/Indels	 Завершено	
Выявление структурных вариаций	 Завершено	
Выявление вариации числа копий	 Завершено	
Генерация отчетов	 Завершено	

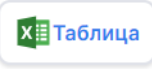





Рисунок 47 — Информация о процессе анализа на вкладке «Главное» образца




После успешного завершения всех стадий анализа в зависимости от хода анализа конкретного образца (зависит от выбранной при загрузке образца настройки анализа) на вкладке «Главное» могут быть представлены следующие разделы с результатами:

- «Соматические SNV/Indels» (для образцов опухолевой ткани) и «Герминальные SNV/Indels» содержат результаты анализа, соответственно, соматических и герминальных однонуклеотидных вариантов (SNVs) и коротких инсерций/делеций (indels). Включают возможность анализа результатов во встроенном модуле просмотра вариаций Программы () (см. раздел 1.9.1) и в модуле визуализации вариаций на геноме IGV () (см. раздел 1.9.2). Позволяют скачать обнаруженные и аннотированные варианты в форматах CSV () и VCF () и открыть их в таблицах Google ();

- «Соматические структурные вариации» (для образцов опухолевой ткани) и «Герминальные структурные вариации» содержат результаты анализа, соответственно, соматических и герминальных длинных структурных вариаций (делеций, дупликаций, инверсий, транслокаций). Позволяют скачать обнаруженные вариации в форматах CSV () и VCF () и открыть их в таблицах Google (). Включают возможность просмотра результатов в модуле визуализации вариаций на геноме IGV ();

- «Соматические вариации числа копий» (для образцов опухолевой ткани) и «Герминальные вариации числа копий» содержат результаты анализа, соответственно, соматических и герминальных вариаций числа копий (обнаруженные участки изменения числа копий и значения

копийности для данного образца на фоне других образцов). Позволяют скачать обнаруженные и аннотированные участки числа копий в форматах AnnotSV CSV ( Таблица) и в виде файла покрытия CNV в формате TSV () и открыть их в таблицах Google (). Позволяют открыть и скачать полногеномный график сегментов CNV в формате PNG () и график по типу кариограммы с обозначенными CNV уровня хромосом в формате PNG (). Включают возможность просмотра результатов в модуле визуализации вариаций на геноме IGV ();

- «Выравнивания» содержит результаты картирования прочтений образца на референсный геном, которые можно скачать в формате BAM () . Раздел позволяет скачать индексный файл для выравниваний в формате BAI () и посмотреть результаты в модуле визуализации выравниваний на геноме IGV ().

На вкладке «Детали процесса анализа» (Рисунок 48) приведена полная информация об анализе образца с указанием последовательности стадий обработки, параметров запуска сторонних программ и результатов их технической выдачи, а также файлы с промежуточными результатами и исходные файлы образца, загруженные в Программу (можно скачать, кликнув на название образца, выделенное синим). На странице можно разворачивать как группы стадий, так и сами стадии (Рисунок 49) нажатием на их строки.

← Все пациенты / 5320 - Stewart John / tumor_example.1.fastq tumor_example.2.fastq	
Главное	Отчет для анализа глиомы
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> tumor_example.1.fastq tumor_example.2.fastq </div>	
▶ Загрузка, идентификация и проверка первичного файла	✓ Завершено
▶ Загрузка, идентификация и проверка парного файла	✓ Завершено
▶ Проверка качества и очистка первичного файла	✓ Завершено
▶ Проверка качества и очистка парного файла	✓ Завершено
▶ Выравнивание	✓ Завершено
▶ Предварительная обработка для выявления вариантов	✓ Завершено
▶ Выявление соматических SNV/Indels	✓ Завершено
▶ Выявление структурных вариаций	✓ Завершено
▶ Выявление вариации числа копий	✓ Завершено
▶ Генерация отчетов	✓ Завершено

Рисунок 48 — Вкладка «Детали процесса анализа» образца

▼ Загрузка, идентификация и проверка первичного файла ✓ Завершено			
ЗАДАЧА	НАЧАЛО	КОНЕЦ	СТАТУС
▶ 1. Загрузка	20.09.2021 12:14:59	20.09.2021 13:17:35	✓ Завершено
▶ 2. Распаковка	20.09.2021 13:17:35	20.09.2021 13:19:16	✓ Завершено
▶ 3. Идентификация	20.09.2021 13:19:16	20.09.2021 13:20:00	✓ Завершено
▼ 4. Проверка	20.09.2021 13:20:04	20.09.2021 13:20:37	✓ Завершено

ПРОБЛЕМЫ ВЕРИФИКАЦИИ:

ВЫВОД КОНСОЛИ:

```
Application version: 1.5.2-SNAPSHOT-4fcb32bb
```

Рисунок 49 — Развернутая стадия «Проверка» из развернутой группы стадий «Загрузка, идентификация и проверка первичного файла»

Процесс анализа образца зависит от настроек анализа, которые были выбраны при его загрузке. Настройки анализа можно создавать и редактировать на странице «Настройки» в блоке страниц «Настройки». Стандартные настройки анализа «Somatic and Germline variant analysis» и «Germline variant analysis» включают следующие стадии процесса анализа *образцов секвенирования парных прочтений*:

- Загрузка, идентификация и проверка первичного и парного файлов;

- Проверка качества и очистка первичного и парного файлов;
- Выравнивание;
- Предварительная обработка для выявления вариантов;
- Выявление герминальных SNVs/Indels (для образцов здоровых, неопухолевых тканей);
 - Выявление соматических SNVs/Indels (для образцов опухолевых тканей, нет в настройке анализа «Germline variant analysis»);
 - Выявление структурных вариаций;
 - Выявление вариации числа копий;
 - Генерация отчетов.

Стандартные настройки анализа «Somatic and Germline variant analysis» и «Germline variant analysis» включают следующие стадии процесса анализа *файла с аннотацией вариантов в формате VCF*:

- Загрузка, идентификация и проверка;
- Аннотация герминальных SNV/Indels (для образцов здоровых, неопухолевых тканей) либо Аннотация соматических SNV/Indels (для образцов опухолевых тканей);
- Генерация отчетов.

На вкладке «**Параметры**» (вкладка видна только для образцов, загруженных в форматах FASTQ или BAM; Рисунок 50) приведена подробная информация о стадиях, включенных в анализ, и их параметрах. Переключением тумблеров можно включать или выключать соответствующие стадии. Параметры можно редактировать нажатием на их значение и вводом нового значения. При внесении любых изменений на странице выпадает диалоговое окно (Рисунок 51), в котором, нажав на

Применить

, можно применить внесенные изменения, а нажав на

Отменить

, отменить их. Обратите внимание, что настройки на вкладке


«Параметры» регулируют ход анализа всех образцов из набора образцов. При применении изменений в параметрах соответствующие стадии анализа перезапускаются для всех образцов из набора.

Рисунок 50 — Вкладка «Параметры» набора образцов

Рисунок 51 — Диалоговое окно для подтверждения изменений на вкладке «Параметры»

1.9 Просмотр результатов анализа образца пациента

Программа обеспечивает пользователю возможность наглядного и информативного просмотра результатов проведенного анализа загруженных данных (образцов секвенирования).

Для просмотра результатов анализа интересующего образца нужно дождаться, чтобы процесс анализа завершился (статус не был в состоянии «IN_PROGRESS»; ). Для просмотра результатов анализа образца

пользователю необходимо перейти на страницу этого образца, для этого нужно:

1. На главной странице Программы («Все пациенты») выбрать необходимого пациента путем нажатия на строку с его именем левой кнопкой мыши;

2. На странице пациента выбрать интересующий образец путем нажатия на строку с его именем левой кнопкой мыши.

Основные результаты анализа и кнопки для скачивания файлов с результатами расположены на вкладке «Главное» (см. Раздел 1.8).

Кроме того, в зависимости от наличия активных шаблонов отчетов (регулируется на странице «Шаблоны отчетов» в блоке страниц «Настройки»), их применимости к данному образцу и наличия необходимых для построения отчета результатов строятся отчеты, которые располагаются на вкладках с названиями, совпадающими с названиями соответствующих шаблонов отчетов.

Рассмотрим такие вкладки отчетов на примере вкладки «**Отчет для анализа глиомы**», которая строится для успешно обработанных образцов опухолевых тканей (если соответствующий шаблон отчета находится в активном состоянии). Вкладка содержит клинический отчет о характеристиках глиом (включая рецидивную глиобластому), основанный на обнаруженных в образцах пациента онкомаркерах и базе знаний, созданной на основе экспертных сведений и научных публикаций по данной тематике (Рисунок 52). Для скачивания отчета в формате PDF

необходимо нажать на кнопку экспорта



Внимание! Результаты отчета должны интерпретироваться с использованием всех имеющихся клинических и лабораторных данных и не должны использоваться изолированно для диагностики и назначения лечения.

← Все пациенты / NSK009 - Иванов Иван / 200518_HSGA.GTGO.200331_tumor-cito_4705.R1.fastq
200518_HSGA.GTGO.200331_tumor-cito_4705.R2.fastq Экспорт в PDF

Главное **Отчет для анализа глиомы** Биоинформатический отчет Анализ покрытия Детали процесса анализа Параметры

КОД ПАЦИЕНТА
NSK009

ФАМИЛИЯ **Иванов** ИМЯ **Иван**

ДАТА РОЖДЕНИЯ **8 октября 1989 г.** ПОЛ **Мужчина**

ПОСТАВЛЕННЫЙ ДИАГНОЗ
Астроцитомы IDH-мутантного типа

1 ОТЧЕТ ПО СОМАТИЧЕСКИМ МУТАЦИЯМ
Образец опухоли

ТИП СЕКВЕНИРОВАНИЯ **Направленный отбор** ДАТА СБОРА ОБРАЗЦОВ **26 марта 2019 г.**



РЕАГЕНТЫ CAPTURE KIT **SureSelect Human All Exon V7** ЛОКАЛИЗАЦИЯ ОБРАЗЦА (ОРГАН) **Правая лобная доля**

МЕТОДИКА
Геномная ДНК выделяется из парафиновых блоков с тканью, подвергавшихся микродиссекции с целью обогащения образцов опухолевыми клетками.

Рисунок 52 — Вкладка «Отчет для анализа глиомы» образца

1.2 Уровень II: варианты с потенциальной клинической значимостью
Однонуклеотидные варианты, вариации числа копий и структурные вариации, имеющие потенциальную клиническую значимость

Однонуклеотидные варианты/инделы

ЛОКУС	РАСПОЛОЖЕНИЕ	ЭФФЕКТ ВАРИАНТА	HGVSP	HGVSC	ГЛУБИНА (АЛЬТ/РЕФ)	ВНЕШНИЕ ССЫЛКИ
TP53	chr17:7676236	Frameshift	p.M44IfsX79	c.132del	32.89% 49/100	 



Структурные вариации и вариации числа копий

ЛОКУС	ТИП СТРУКТУРНОЙ ВАРИАЦИИ	РАСПОЛОЖЕНИЕ
≍ 19q	Loss	Chr19 q-arm
≍ 7q	Gain	Chr7 q-arm

Рисунок 53 — Подраздел отчета «1.2 Уровень II: варианты с потенциальной клинической значимостью»

При отображении в отчете однонуклеотидных вариантов/инделов (Рисунок 53) для каждой вариации информация отображается в виде таблицы со следующими колонками:

- **ЛОКУС** — название гена, в котором расположена вариация;
- **РАСПОЛОЖЕНИЕ** — позиция вариации в геноме (хромосома + начальная позиция);

- ЭФФЕКТ ВАРИАНТА — последствия вариации для генов;
- HGVSP — аминокислотная замена в номенклатуре HGVS (<https://varnomen.hgvs.org/>, префикс “p.” (protein) + референсная аминокислота + позиция аминокислоты в белке + новая аминокислота, получившаяся в результате замены);
 - HGVSC — нуклеотидная замена в номенклатуре HGVS (<https://varnomen.hgvs.org/>, геномная позиция замещенного нуклеотида + референсный нуклеотид > альтернативный аллель). Начинается с префикса “c.” (coding; для замены в кодирующей последовательности) или “n.” (non-coding; для замены в некодирующей последовательности);
 - ГЛУБИНА (АЛЬТ/РЕФ) — глубина секвенирования; общее количество прочтений последовательности, перекрывающих позицию варианта, для этого образца. АЛЬТ - количество раз, когда считывался альтернативный нуклеотид, РЕФ - количество раз, когда считывался референсный нуклеотид;
 - ВНЕШНИЕ ССЫЛКИ — активные элементы, позволяющие провести анализ вариации во встроенном модуле просмотра вариаций Программы () и в модуле визуализации вариаций на геноме IGV ().

При отображении в отчете структурных вариаций и вариаций числа копий (выявление возможно только для образцов, загруженных в форматах FASTQ или BAM; Рисунок 53) для каждой вариации информация отображается в виде таблицы со следующими колонками:

- ЛОКУС — локус, в котором находится вариация (хромосома, плечо хромосомы или ген);
- ТИП СТРУКТУРНОЙ ВАРИАЦИИ — амплификация (Gain), делеция (Loss) и др.;
- РАСПОЛОЖЕНИЕ — позиция вариации в геноме (хромосома, плечо хромосомы или хромосома + начальная позиция).

Начальная часть отчета содержит основные данные о пациенте: код, фамилию, имя, дату рождения, пол и поставленный диагноз - эта информация берется из карточки пациента и обновляется в отчете автоматически при внесении изменений в карточку пациента, также может быть отредактирована в самом отчете (Рисунок 52).

Первый раздел отчета (ОТЧЕТ ПО СОМАТИЧЕСКИМ МУТАЦИЯМ, Рисунок 52) содержит информацию, полученную на основе анализа образца опухолевой ткани. В начале раздела приведены данные об образце: тип секвенирования, дата сбора образца, реагенты capture kit, локализация образца (орган) и методика получения образца.

В подразделе отчета «1.1 Уровень I: варианты с высокой клинической значимостью» приведены наиболее клинически значимые онкомаркеры (однонуклеотидные варианты/инделлы, вариации числа копий, структурные вариации), связанные с глиомами, обнаруженные в образце исследуемого пациента (Рисунок 54).

1.1 Уровень I: варианты с высокой клинической значимостью						
Однонуклеотидные варианты, вариации числа копий и структурные вариации, имеющие высокую клиническую значимость, важные для диагностики и лечения						
Однонуклеотидные варианты/инделлы						
ЛОКУС	РАСПОЛОЖЕНИЕ	ЭФФЕКТ ВАРИАНТА	HGVSP	HGVSC	ГЛУБИНА (АЛЬТ/РЕФ)	ВНЕШНИЕ ССЫЛКИ
IDH1	chr2:208248388	Missense	p.R132H	c.395G>A	26.92% 14/38	rs121913500 ClinVar: 156444  
ATRX	chrX:77681538	Frameshift	p.G1240DfsX38	c.3717del	85.11% 40/7	 

Рисунок 54 — Подраздел отчета «1.1 Уровень I: варианты с высокой клинической значимостью»

В подразделе отчета «1.2 Уровень II: варианты с потенциальной клинической значимостью» приведены потенциально клинически значимые вариации (однонуклеотидные варианты/инделлы, вариации числа копий, структурные вариации), обнаруженные в образце исследуемого

пациента. Данные вариации, вероятно, связаны с глиомами, но эта связь менее изучена по сравнению с вариациями из подраздела 1.1.

В подразделе отчета «1.3 Предлагаемые препараты» (Рисунок 55) приведены потенциально эффективные и неэффективные противоопухолевые препараты (по данным из баз CIVIC (<https://civicdb.org/statistics/drugs>) и CGI (<https://www.cancergenomeinterpreter.org>)) и соответствующие маркеры, обнаруженные в образце исследуемого пациента.

1.5 Предлагаемые препараты

Потенциально эффективные и неэффективные противоопухолевые препараты и соответствующие биомаркеры

Потенциально эффективные противоопухолевые препараты

СЕТУХИМАВ

МАРКЕРЫ	ЗАБОЛЕВАНИЕ	УРОВЕНЬ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ	ЛИТЕРАТУРА
IDH1 p.R132H	glioma susceptibility 1	В - Клинические данные	PMID:22199315

In a clinical study of 63 recurrent glioma patients, de novo glioblastoma patients treated with cetuximab monotherapy (n=27) and harboring IDH1 codon 132 mutation were associated with improved overall survival (5.13 months vs. 0.90 months, 95% CI: 1.8, P=0.035), as compared to patients with wild-type IDH1.

ТЕМОЗОЛОМИД

МАРКЕРЫ	ЗАБОЛЕВАНИЕ	УРОВЕНЬ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ	ЛИТЕРАТУРА
IDH1 p.R132H	brain glioma	В - Клинические данные	PMID:20975057

In a study of 189 low-grade gliomas, IDH (IDH1 or IDH2) mutations were found in 132 patients (70%). IDH mutations were associated with improved rate of response to temozolomide compared to wildtype IDH (61% vs. 17%, P=0.01).

Рисунок 55 — Подраздел отчета «1.3 Предлагаемые препараты»

Для каждого препарата указаны:

- маркер образца пациента, для которого нашлось соответствие с препаратом;
- заболевание, против которого эффективен или неэффективен препарат;
- уровень доказательности по шкале А, В, С, D, Е (<https://docs.civicdb.org/en/latest/model/evidence/level.html>);
- ссылка на публикацию, которая подтверждает, что препарат рекомендован как таргетный при обнаружении у пациента данного маркера.

Подраздел «1.4 Подробнее о мутациях» содержит расширенное описание вариаций из подразделов 1.1 и 1.2.

Подраздел «1.5 Уровень III: мутации в генах, ассоциированных с раком» содержит вариации (однонуклеотидные варианты/инделлы, вариации числа копий, структурные вариации), имеющие сильное влияние на продукт гена и выявленные в генах, ассоциированных с различными типами раков, отличными от глиомы.

Подраздел «1.6 Клинические испытания» (Рисунок 56) содержит список проводящихся в данный момент клинических исследований, связанных с глиомами, с указанием названия исследования, ссылающегося на страницу с детальной информацией об исследовании (<https://www.clinicaltrials.gov>), связанные типы патологий, вмешательства, применяемые в исследовании, и место проведения исследования.

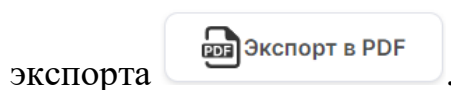
1.8 Клинические испытания			
Список активных клинических испытаний для глиомы с сайта https://clinicaltrials.gov			
НАЗВАНИЕ	ПАТОЛОГИИ	ВМЕШАТЕЛЬСТВА	МЕСТОПОЛОЖЕНИЕ
Nimotuzumab in Combined With Concurrent Radiochemotherapy in the Treatment of Newly Diagnosed Diffuse Intrinsic Pontine Glioma (DIPG) in Children	<ul style="list-style-type: none"> Diffuse Intrinsic Pontine Glioma 	<ul style="list-style-type: none"> Drug: Nimotuzumab+CRT(concurrent IMRT and TMZ) 	<ul style="list-style-type: none"> The Third People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou, Henan, China Xiangya Hospital of Centre-south University, Changsha, Hunan, China West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China и еще 5
International Cooperative Phase III Trial of the HIT-HGG Study Group (HIT-HGG-2013)	<ul style="list-style-type: none"> Glioblastoma WHO Grade IV Diffuse Midline Glioma Histone 3 K27M WHO Grade IV Anaplastic Astrocytoma WHO Grade III и еще 2 	<ul style="list-style-type: none"> Drug: Temozolomide + Valproic Acid 	<ul style="list-style-type: none"> Universitätsklinik RWTH Aachen, Aachen, Germany Klinikum Augsburg, Augsburg, Germany Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany и еще 46
Efficacy of Post-radiation Adjuvant Temozolomide Chemotherapy in Residue Low-grade Glioma	<ul style="list-style-type: none"> Astrocytoma Oligodendroglioma Oligodendroastrocytoma 	<ul style="list-style-type: none"> Radiation: Radiotherapy Drug: Temozolomide 	<ul style="list-style-type: none"> Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou, Guangdong, China
A Study on β -elemene as Maintain Treatment for Newly Diagnosed Malignant Gliomas	<ul style="list-style-type: none"> Anaplastic Oligoastrocytoma Anaplastic Astrocytoma Glioblastoma 	<ul style="list-style-type: none"> Drug: β-elemene 	<ul style="list-style-type: none"> Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou, Guangdong, China

Рисунок 56 — Подраздел отчета «1.6 Клинические испытания»

Второй раздел отчета (СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ) представляет из себя список всех научных публикаций, использованных при составлении отчета.

Третий раздел отчета (ТЕХНИЧЕСКИЕ ОГРАНИЧЕНИЯ) содержит информацию о пределе обнаружения вариаций, аналитической чувствительности и заявление об отказе от клинической ответственности.

Вкладка «Биоинформатический отчет» содержит информацию о технических и биоинформатических результатах обработки образцов и статистику этой обработки (Рисунок 57). Для образцов, загруженных в форматах FASTQ или BAM, отчет включает статистику файлов образца (количество и длину прочтений), отчет о качестве файлов, отчет по выравниванию прочтений на референсный геном и отчеты по выявленным однонуклеотидным вариантам/инделам. Для образцов, загруженных в форматах VCF, TXT или TSV, вкладка включает только отчет по выявленным однонуклеотидным вариантам/инделам. Для скачивания отчета в формате PDF необходимо нажать на кнопку



← Все пациенты / 5320 - Stewart John /		tumor_example.1.fastq	tumor_example.2.fastq	Экспорт в PDF				
Главное	Отчет для анализа глиомы	Биоинформатический отчет		Анализ покрытия	Детали процесса анализа	Параметры		
Статистика файла								
КОЛИЧЕСТВО ПРОЧТЕНИЙ	<input checked="" type="radio"/>	TUMOR_EXAMPLE.1.FASTQ	<input checked="" type="radio"/>	TUMOR_EXAMPLE.2.FASTQ	<input type="radio"/>	NORMAL_EXAMPLE.1.FASTQ	<input type="radio"/>	NORMAL_EXAMPLE.2.FASTQ
СТАРТ		29 254 777		29 254 777		42 174 693		42 174 693
КОНЕЦ		29 240 816		29 236 461		42 154 623		42 149 262
КОНЕЧНЫЙ ПРОЦЕНТ		99.95%		99.94%		99.95%		99.94%
ДЛИНА ПРОЧТЕНИЙ	<input checked="" type="radio"/>	TUMOR_EXAMPLE.1.FASTQ	<input checked="" type="radio"/>	TUMOR_EXAMPLE.2.FASTQ	<input type="radio"/>	NORMAL_EXAMPLE.1.FASTQ	<input type="radio"/>	NORMAL_EXAMPLE.2.FASTQ
МИНИМАЛЬНАЯ ДЛИНА		150		150		150		150
МАКСИМАЛЬНАЯ ДЛИНА		150		150		150		150
МЕДИАНА ДЛИНЫ		150		150		150		150

Рисунок 57 — Вкладка «Биоинформатический отчет» образца

Вкладка «Анализ покрытия» (видна только для образцов, загруженных в форматах FASTQ или BAM) содержит инструменты для отображения и анализа покрытия генома или экзона человека данными секвенирования образца, а также статистику такого покрытия (Рисунок 58).

Включает отчет о глубине покрытия образца с графиком распределения глубины по фракциям данных и таблицей с процентными значениями фракций данных, соответствующих определенной глубине покрытия, а также информацию о покрытии генов в образце.

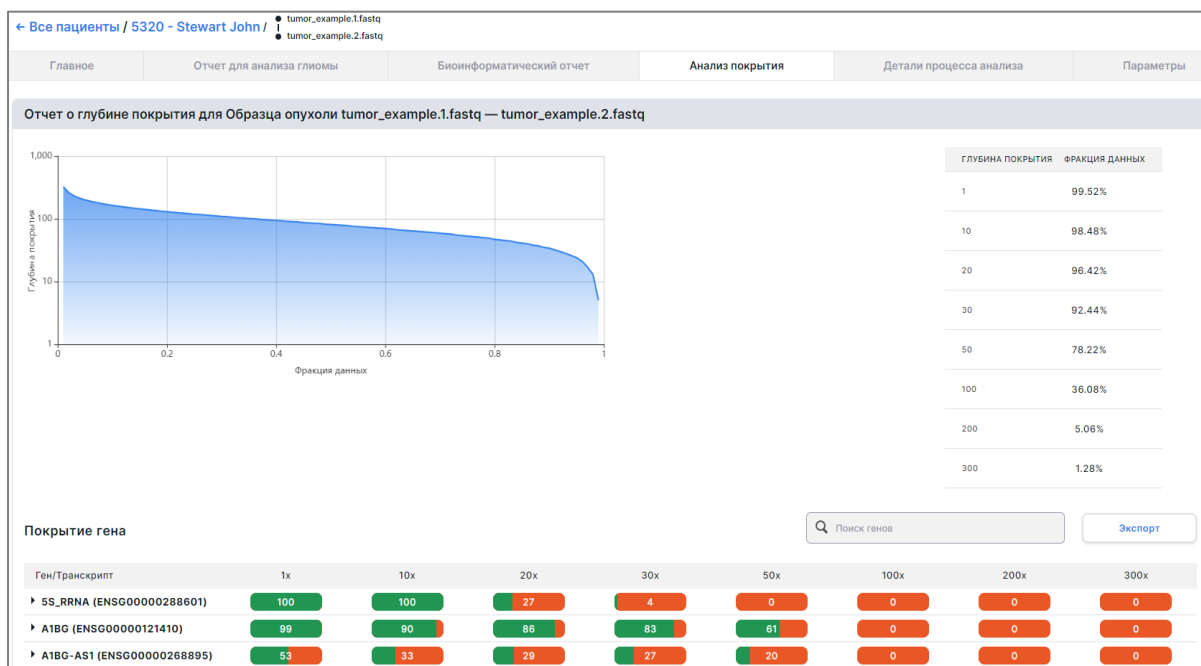
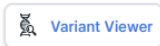


Рисунок 58 — Вкладка «Анализ покрытия» образца

1.9.1 Применение встроенного модуля визуализации и приоритизации однонуклеотидных вариантов (SNVs) и коротких инсерций/делеций (indels) – Variant Viewer

В Программе предусмотрен функционал визуального просмотра результатов проведенного анализа образцов с помощью применения встроенного модуля Variant Viewer. Для этого пользователю необходимо:

1. Выполнить действия 1-2 из раздела 1.9;

2. Нажать на кнопку  в интересующем разделе результатов (Соматические или Герминальные SNV/Indels). На открывшейся странице появится функционал Variant Viewer (Рисунок 59).

← Все пациенты / 5320 - Stewart John / tumor_example.1.fastq / Variant Viewer

тиП МУТАЦИИ: Somatic | ПАНЕЛЬ ГЕНОВ: Все | ГЕН: Все | НРО: Все | МИН. УРОВЕНЬ ГЛУБИНЫ: 1x, 10x, 20x, 30x, 50x, 100x, 200x, 300x | СОХРАНЕННЫЙ ФИЛЬТР: — | Расширенный поиск

ЛОКУС	ПОЗИЦИЯ	HGVSP	ЗАМЕНА	HGVSC	ЭКЗОН	ТУМОР ГЛУБИНА (АЛЬТ/РЕФ)	НОРМАЛ ГЛУБИНА (АЛЬТ/РЕФ)	ТУМОР ГЕНОТИП	НОРМАЛ ГЕНОТИП	ЭФФЕКТ ВАРИАНТА	ЗНАЧЕНИЕ ЭФФЕКТА	ВНЕШНИЕ ССЫЛКИ	GNOMAD AF	ACMG	CLINICAL SIGNIFICANCE	Экспорт
AL391845.1	chr1:2050713		AGA...>A			7 (2/5)	9 (0/9)	0/1	0/0	Upstream	MODIFIER	rs1162753063	3.972e-5	N/A	SV	
PRKCZ	chr1:2050713		AGA...>A	c.71+25_7...		7 (2/5)	9 (0/9)	0/1	0/0	Intron	MODIFIER	rs1162753063	3.972e-5	N/A	SV	
MORNI	chr1:2321422	p.A485=	G>A	c.1455C>T	14	39 (11/28)	68 (0/68)	0/1	0/0	Synonymous	LOW	rs368905548	7.030e-4	N/A	SV	
AL590822.3	chr1:2321422		G>A	n.4012G>A	3	39 (11/28)	68 (0/68)	0/1	0/0	Non coding transcript exon	MODIFIER	rs368905548	7.030e-4	N/A	SV	
AL589739.1	chr1:2321422		G>A			39 (11/28)	68 (0/68)	0/1	0/0	Downstream	MODIFIER	rs368905548	7.030e-4	N/A	SV	
CLCN6	chr1:11827302		A>G	c.840+81...		131 (52/79)	161 (0/161)	0/1	0/0	Intron	MODIFIER			N/A	SV	
RHCE	chr1:25384729		C>A	c.1073+9...		41 (12/29)	83 (0/83)	0/1	0/0	Intron	MODIFIER			N/A	SV	
THEMIS2	chr1:27882936	p.R538C	C>T	c.1612C>T	4	44 (20/24)	59 (0/59)	0/1	0/0	Missense	MODERATE	rs1062812	6.583e-6	N/A	SV	
TNN	chr1:175098471	p.P665=	G>A	c.1995G>A	9	107	135	0/1	0/0	Synonymous	LOW	rs146666035	1.314e-5	N/A	SV	

1 - 50 из 137


Common | ClinVar | GnomAD | ExAC | Other frequencies | Conservation | Protein function effect | Protein function effect (additional) | Other | Custom annotation sources

Ген | Транскрипты | IMPACT | HGVSp | HGVSc | Информация об образцах | Name | Genotype Read depth | Ref count | Alt count | AF

Рисунок 59 — Встроенный модуль Variant Viewer

1.9.2 Применение web-приложения IGV

В Программе предусмотрена возможность просмотра результатов проведенного анализа образцов с помощью применения web-приложения IGV. Для его применения пользователю необходимо:

1. Выполнить действия 1-2 из раздела 1.9;
2. Нажать на кнопку  в интересующем разделе результатов (Соматические или Герминальные SNV/Indels, Соматические или Герминальные структурные вариации, Соматические или Герминальные вариации числа копий, Выравнивания). Откроется новая вкладка в браузере с функционалом web-приложения IGV (Рисунок 60).

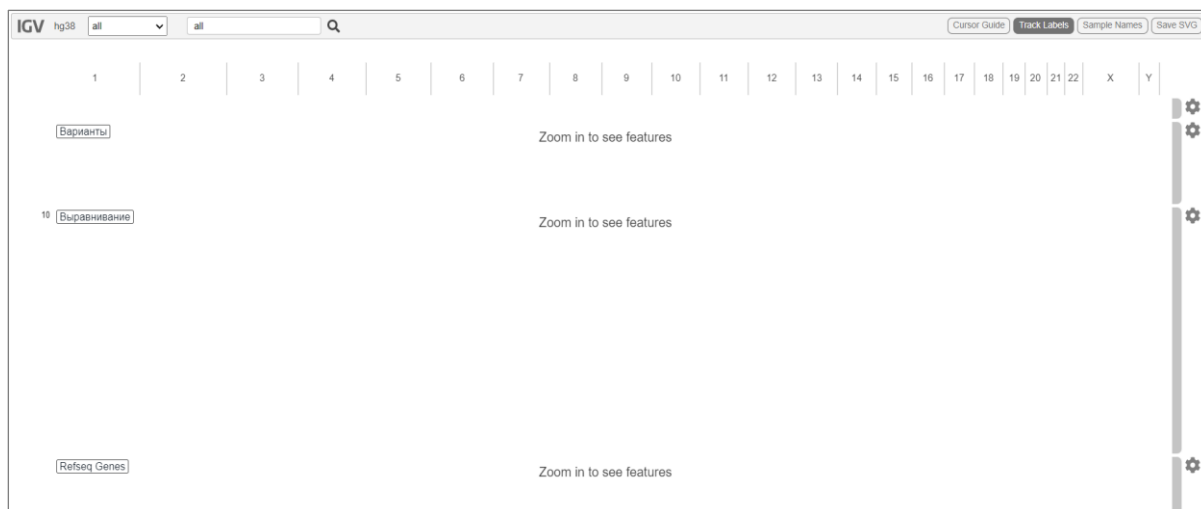


Рисунок 60 — Страница веб-приложения IGV

2. СООБЩЕНИЯ ОПЕРАТОРУ

В Таблица 1 представлены сообщения Программы пользователю, их описание и необходимые действия, которые могут возникнуть в ходе ее эксплуатации.

Таблица 1 — Сообщения оператору

Текст сообщения	Описание сообщения
«Your session has expired, please log in»	Время сессии истекло
«Invalid email/login or password»	Неудачная попытка входа в Программу, email/логин или пароль неверны.
«Invalid configuration. Please contact your system administrator»	Отображается в случаях, когда пользователь регистрируется по ссылке с подготовленной для него конфигурацией Программы. Данное сообщение означает, что администратор удалил данную конфигурацию
«Invitation code invalid or already used»	При попытке регистрации пользователь ввел неверный код приглашения, либо данный код приглашения уже был использован ранее при регистрации другого пользователя.
«You have no rights to perform this operation in view mode»	Пользователь, авторизованный под демо-аккаунтом пытается добавить или отредактировать объект
«Server is not available now. Most probably it's under maintenance. Please try again later»	Сервер недоступен, возможно, идет обновление версии
<p>Сообщения, связанные с неудачным завершением обработки образцов</p> <p><i>(Сообщения отображаются в деталях обработки образца, на вкладке Workflow details в подробностях неудачно завершившейся задачи)</i></p>	

Текст сообщения	Описание сообщения
«Too few reads after filtering»	В результате очистки данных не осталось значимого количества прочтений удовлетворительного качества
«FASTQ_INVALID_READ_HEADER_START»	Некорректный FASTQ-файл, строка заголовка прочтения должна начинаться с символа @, был обнаружен другой символ
«FASTQ_INVALID_QUALITY_HEADER_START»	Некорректный FASTQ-файл, строка заголовка качества прочтения должна начинаться с символа +, был обнаружен другой символ
«FASTQ_INVALID_QUALITY_HEADER_CONTENT»	Некорректный FASTQ-файл, недопустимые символы в строке качества
«FASTQ_INCONSISTENT_READ_QUALITY_LENGTH»	Некорректный FASTQ-файл, длина строки прочтения не равна длине соответствующей строки качества
«UNEXPECTED_FILE_END»	Некорректный FASTQ-файл, последняя запись прочтения неожиданно обрывается, скорее всего загрузка файла была прервана
«UNSUPPORTED_GENOME_REFERENCE»	VCF-файл с неподдерживаемой системой сборки генома, система поддерживает только VCF созданные относительно сборок HG38 и HG19

3. ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ

Сокращение	Расшифровка
CNV	(англ. copy number variation) число копий участков генома
NGS	(англ. next generation sequencing) секвенирование нового поколения
SNV/Indels	(англ. single nucleotide variation or short insertion/deletion) однонуклеотидный полиморфизм или короткая инсерция/делеция
SPA	(англ. single page application) одностраничное web-приложение
SV	(англ. structural variation) структурная вариация
TMB	(англ. tumor mutation burden) показатель уровня мутационной нагрузки
WGS	(англ. whole genome sequencing) полногеномное секвенирование
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
МБ	(англ. mega base pairs) мегабаза — миллион пар нуклеотидов
СУБД	система управления базами данных

ЛИСТ РЕГИСТРАЦИИ ИЗМЕНЕНИЙ

Из м	Номера листов (страниц)				Всего листов (страниц) в документе	№ документ а	Входящий № сопроводит. документа и дата	Подп .	Дата
	Измененны х	Замененны х	Новы х	Аннулированы х					