

somaticGermline Patient example - Report

MIRACUM-Pipe

26. April 2023

Analyse-Ergebnisse auf einen Blick

Tabelle 1: Schlüsselergebnisse der Analyse

Eigenschaften	Wert
Capture Kit	Agilent SureSelect V5UTR
Abgedeckte Region (total)	74.86Mb
Abgedeckte Region (exonisch)	31.21Mb
Mutationslast (exonisch, VAF > 5%)	3.06/Mb (5/1.64)
Mittlere TMB der Entität (Other)	-
Anzahl somatischer Mutationen inkl. LoH (VAF > 5%)	4
BRCAness (%) inkl. KI (VAF > 5%)	<1%
Mikrosatelliten Status (Score)	MSS (0.1%)
HRD-Score (HRD-LoH TAI LST)	1 (0 1 0)
bioinformatischer Tumorzellgehalt (%)	48
Ploidie	2.5
Anzahl CN- Regionen	32 Regionen
Anzahl seltener Keimbahnmutationen (VAF > 25%)	8

Tabelle 2: Mutationen mit ACMG Klassifizierungen: Wahrscheinlich Pathogen (4), Pathogen (5), Conflicting Interpretations of Pathogenicity (4*). Revel: **D**(eleterious), **N**(eutral). Hotspots sind **fett** dargestellt.

Kategorie	InterVar ClinVar	REVEL	Gen	AA-Austausch	VAF [%]	Cancergene	VarSome
Pathogen	4 5	D (0.9)	KRAS	G12V	26.81	OG.	Link
Wahrsch. Pathogen	4 .	D (0.6)	PDE3A	N936H	33.33	.	Link

Tabelle 3: Auffälligkeiten in Qualitätsmerkmalen der Proben

Probe	Auffälligkeiten
Tumor	Mittlere Coverage: 7.38, Coverage > 8: 6%, Coverage > 40: 5%
Keimbahn	Mittlere Coverage: 5.35, Coverage > 8: 6%, Coverage > 40: 4%

Inhaltsverzeichnis

1	Mutationsanalyse	4
1.1	Detaillierte Übersicht	4
1.2	Cancer Genes	5
2	Copy Number Variations	7
2.1	Übersicht	7
2.2	Cancer Genes	8
3	Wichtige Signalwege	9
3.1	Somatische Mutationen in wichtigen Signalwegen	9
3.2	CNVs in wichtigen Signalwegen	10
4	Weitere Analysen	11
4.1	Mutationssignaturen	11
4.2	TopArt Gene für G1	11
4.3	Veränderungen in der Keimbahn	12
5	Funktionelle Analysen	12
5.1	SNVs - Hallmarks	13
5.2	CNVs	14
6	Qualitätskontrollen und Sequenzierungsstatistiken	15
6.1	Coverage	16
A	Tabellen aller detektierten Mutationen	17
A.1	Somatische Mutationen	17
A.2	Loss of Heterozygosity	17
A.3	Keimbahnmutationen	17
B	ACMG Klassen	19
C	Abkürzungsverzeichnis	20
D	Informationen zu verwendeter Software und Paketen	22
D.1	Genom	22
D.2	Programmversionen	22
D.3	Annovar Datenbanken	22

1 Mutationsanalyse

1.1 Detaillierte Übersicht

In der Analyse werden nur seltene Mutationen mit einer Variant Allele Frequency (VAF) über 5 % betrachtet. Gezeigt werden Mutationen vom Typ Single Nucleotide Variations (SNVs), Dinucleotide Variations (DNVs), Insertions and Deletions (InDels) und Loss of Heterozygosity (LoHs). Letztere sind Mutationen, die in der Keimbahn heterozygot vorliegen, im Tumor allerdings homozygot.

Im Weiteren werden die Ergebnisse der Mutationsanalyse in Tabellen dargestellt. Zunächst eine Übersicht über die Anzahl der Mutationen, aufgeteilt in verschiedene Mutationstypen (Tab 4). Es wird gelistet, wie viele dieser Mutationen als ein sogenanntes Cancergene nach OncoKB, aufgeteilt in Tumorsuppressor Gene (TSG) und Oncogene (OG), identifiziert wurden. Desweiteren wird die Anzahl der sogenannten Cancer Hotspot Mutation (HS) nach cancerhotspots.org angegeben.

Die Lage der Mutationen im Genom wird, aufgeteilt nach Mutationstyp (somatische SNV, somatische InDel, LoH SNV, LoH InDel), im Circos Plot dargestellt (Abb. 1).

Tabelle 4: Zusammenfassung der identifizierten Mutationen mit VAF > 5 %

Mutationstyp	Anzahl	Zygotität	Tumorsuppressoren	Onkogene	Hotspots
somatic SNV	0	homozygot	0	0	0
somatic SNV	4	heterozygot	0	1	1
LoH SNV	0	-	0	0	0
somatic InDel	0	homozygot	0	0	0
somatic InDel	0	heterozygot	0	0	0
LoH InDel	0	-	0	0	0

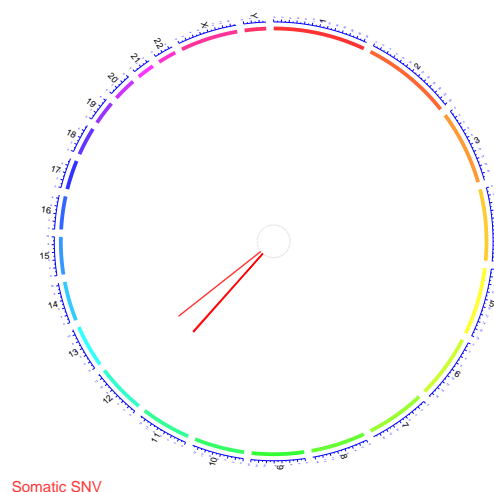


Abbildung 1: Circos Plot mit allen somatischen Mutationen über VAF 5.

1.2 Cancer Genes

Somatische Mutationen

In der folgenden Tabelle werden Gensymbol und der entsprechende Aminosäurenaustausch gelistet. Die Funktion der Mutationen wird durch Abkürzungen beschrieben, welche im Anhang aufgeführt sind. Die VAF wird gelistet, zusammen mit den zu Grunde liegenden Readcounts. Zunächst die Anzahl an Variantenreads, danach die Gesamtcovrage an dieser Stelle. Außerdem werden nur seltene Mutationen gelistet. Seltene bedeutet dabei, dass die Minor Allele Frequency / Population Frequency (MAF) unter 0.001 (0.1 %) liegen muss, basierend auf der Datenbank gnomAD exome. Desweiteren wurden Strukturanalysen via REVEL zu den entsprechend mutierten Proteinen durchgeführt.

Die Varianten werden nach den ACMG Kriterien basierend auf den Datenbanken Clinical Interpretation of genetic variants by ACMG/AMP 2015 guideline (InterVar) und Clinically Relevant Sequence Variations (ClinVar) klassifiziert, siehe Anhang B. Insertion and Deletions (InDels) und DNVs werden dabei allerdings nicht berücksichtigt. Wird bei ClinVar die Klasse *Conflicting Interpretations of Pathogenicity* berichtet, werden die Varianten in die Klasse **4*** eingeteilt.

Der Wertebereich von REVEL liegt im Intervall [0,1], wobei die Höhe des Wertes die Pathogenität der Mutation angibt, d. h. 1 entspricht der höchsten Pathogenität. Alle Varianten mit einem REVEL Wert > 0.5 tragen zusätzlich den Buchstaben Deleterious (D) andernfalls ein Neutral (N). **Generell gilt eine Mutation mit einem REVEL Wert > 0.5 als deletär.**

Die Analyse beinhaltet zusätzliche Annotationen bekannter Mutationen wie Cosmic, Clinvar und dbSNP. Die Ergebnisse werden nur reduziert und übersichtlich dargestellt. Es werden für die Mutationen hier nur die entsprechenden Cosmic Nummern angegeben. Am Ende wird die Zuordnung des Gens als Cancergene nach der Klassifikation von OncoKB dargestellt. **Mutationen in einem HS** sind fett markiert. Die folgende Tabelle 5 enthält alle SNVs, DNVs und InDels in Cancergenen für diese Probe.

Bei den **Gensymbolen** ist ein Link zu **Genome Nexus** hinterlegt. Dort wird ein Lollipop-Plot zur Lage der Mutation im Gen angezeigt sowie weitere Informationen. Beim **Aminosäurenaustausch** ist ein Link zum Eintrag der Mutation in der **The Variant Interpretation for Cancer Consortium Meta Knowledgebase (VICC MetaKB)** verknüpft. Bei der **Funktion** ist ein Link zu **VarSome - The Human Genomic Variant Search Engine (VarSome)** hinterlegt. Dort sind auch InDels und DNVs nach ACMG klassifiziert.

Im Anhang befinden sich Tabellen zu allen detektierten somatischen, LoH und Keimbahnmutationen (Kap A.1, A.2, A.3). Es werden allerdings nur seltene, exonische Mutationen mit einer VAF über 5 % gelistet.

Tabelle 5: Alle identifizierten somatischen Mutationen in Cancergenes geordnet nach VAF.

Gen	AA-Austausch	Funktion / VarSome	VAF [%] (Coverage)	MAF	InterVar ClinVar	REVEL	Cosmic	Cancergene
KRAS	G12V	nsSNV	26.81 (37 138)	NA	4 5	D (0.9)	55497419	OG

LoH

Tabelle 6: Es wurden keine LoH in Cancergenes identifiziert.

Gen	AA.Austausch	Funktion	VAF.Coverage..Tumor	VAF.Coverage..Keimbahn	MAF	Condel	Cosmic	OG	TSG
.

2 Copy Number Variations

2.1 Übersicht

Im folgenden sind die 32 signifikanten Regionen mit Copy Number Variations (CNVs) als Ideogramm dargestellt (Abb 2). Dabei wird über allen Chromosomen in den Zeilen die totale Anzahl an Kopien farbig markiert aufgetragen. Dabei wird auf das Markieren von Regionen mit normaler Ploidität verzichtet. In blau dargestellt sind Verluste, je dunkler das Blau, desto weniger Kopien gibt es von dieser Region (1 oder 0). Regionen mit gesteigerten Kopien sind rot markiert, je dunkler das Rot, desto mehr Kopien gibt es in der Region (3 aufsteigend).

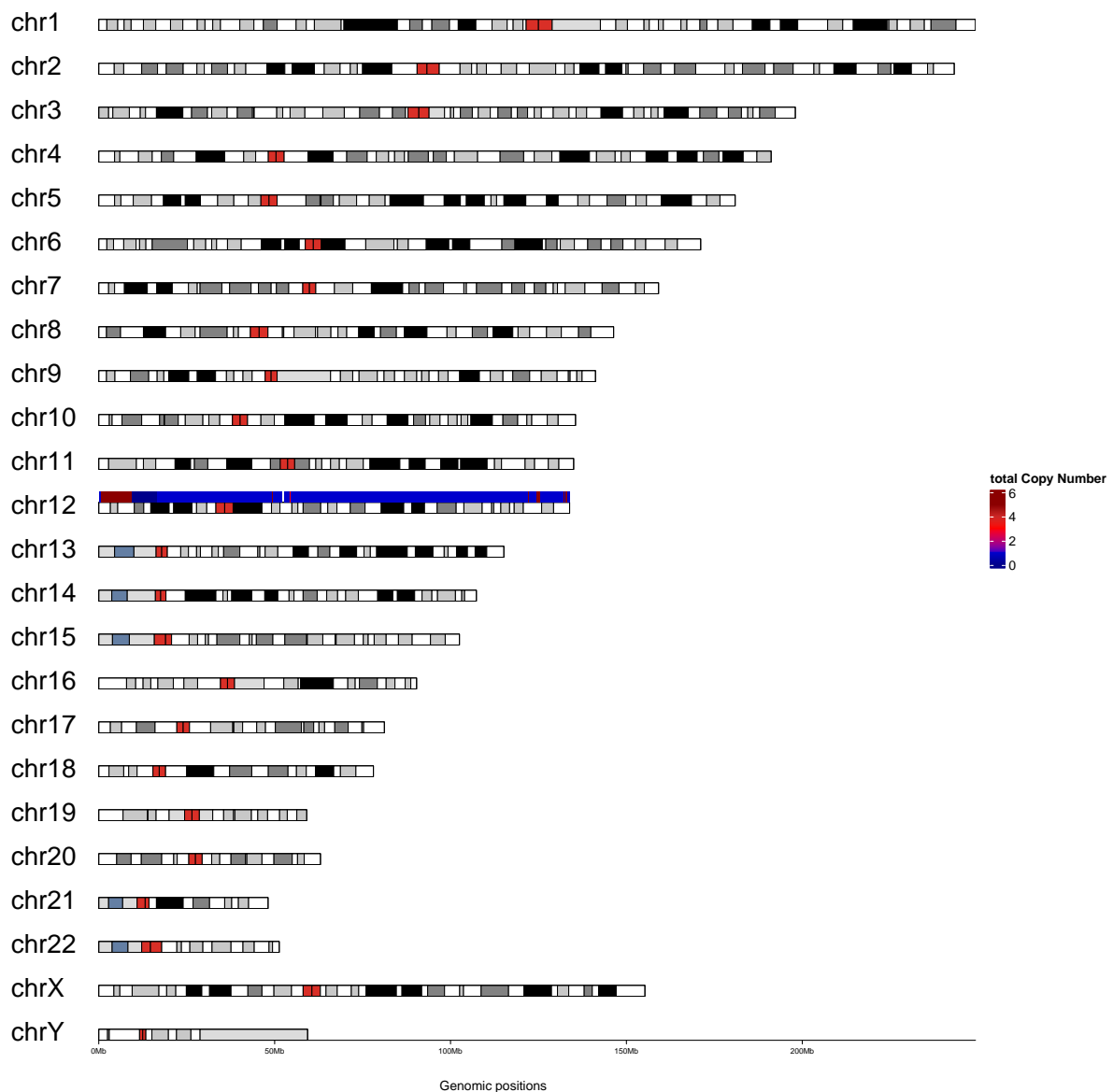


Abbildung 2: CNVs - Ideogramm

2.2 Cancer Genes

Wie bei den somatischen Mutationen werden auch bei den CNVs betroffene Cancersgenes (Onkogene und Tumorsuppressoren) genauer betrachtet und in folgenden Tabellen dargestellt. Dabei werden für Onkogene in Tabelle 7 Losses und Gains von Kopien dargestellt. Das Gleiche ist analog für Tumorsuppressoren in Tabelle 8 zu sehen.

Tabelle 7: Identifizierte CNVs in Onkogenen

OG	CN	CN-Typ	Status	OG	CN	CN-Typ	Status	OG	CN	CN-Typ
RAB35	9	complete	Gain	LRP6	0	complete	Loss	HDAC7	1, 13, 1	focal
CCND2	5	complete	Gain							

Tabelle 8: Identifizierte CNVs in Tumorsuppressoren

TSG	CN	CN-Typ	Status	TSG	CN	CN-Typ	Status	TSG	CN	CN-Typ
DTX1	5	focal	Gain	ETV6	0	complete	Loss	POLE	13, 1	focal
				CDKN1B	0	complete	Loss			

3 Wichtige Signalwege

Es werden fünf wichtige Signalwege betrachtet: RAF-MEK-ERK Signalweg (RAF-MEK-ERK), PI3K-AKT-mTOR Signalweg (PI3K-AKT-mTOR), DNA Damage Response Signalweg (DNA DamResp), Zellzyklus (Cell Cycle) und Tyrosinkinasen (TyrKin). Es wird untersucht, welche Gene in diesen Signalwegen eine Mutation tragen. Diese Mutationen sind analog zu Kapitel 1.2 in Tabelle 9 dargestellt. Wenn in einem Signalweg keine Mutation identifiziert wurde, taucht er in der Tabelle nicht auf.

Außerdem werden auch die CNVs auf ihre Zugehörigkeit zu den fünf wichtigen Signalwegen untersucht und in Tabelle 10 dargestellt. Dabei werden Gene mit der gleichen totalen Kopienanzahl in einer Zeile zusammengefasst.

3.1 Somatische Mutationen in wichtigen Signalwegen

Tabelle 9: Identifizierte somatische Mutationen in wichtigen Signalwegen

Signalweg	Gen	AA-Austausch	Funktion	VAF [%] (Coverage)	MAF	InterVar ClinVar	REVEL	Cosmic
RAF-MEK-ERK	KRAS	G12V	nsSNV	26.81 (37 138)	NA	4 5	D (0.9)	55497419

3.2 CNVs in wichtigen Signalwegen

Tabelle 10: Identifizierte CNVs in wichtigen Signalwegen

Signalweg	Status	Kopien	Gene
DNA DamResp	Loss	1	DDIT3, CRY1, UNG, RPLP0
.	Gain	5	GAPDH
PI3K-AKT-mTOR	Loss	0	CDKN1B
.	Loss	1	PRKAG1, EIF4B, IGF1, PTPN11, PRKAB1, RPLP0
.	Gain	13	ULK1
.	Gain	5	GAPDH
RAF-MEK-ERK	Loss	0	CDKN1B
.	Loss	1	KRAS, CDK2, CDK4, RPLP0
.	Gain	5	CCND2, GAPDH
Tyr Kin	Loss	1	ERBB3, RPLP0
.	Gain	5	GAPDH
Cell Cycle	Loss	0	CDKN1B
.	Loss	1	CCNT1, CDK2, CDK4, MDM2, RPLP0, KNTC1
.	Gain	5	CCND2, GAPDH

4 Weitere Analysen

4.1 Mutationssignaturen

Untersucht werden die Mutationssignaturen basierend auf den COSMIC Mutation Signatures (V1) für alle somatischen Mutationen in der Probe. In der folgenden Tabelle 11 werden nur Signaturen gelistet, die einen Anteil größer als 1% haben. In der Tabelle sind außer dem Anteil auch noch die Konfidenzintervalle (KI) angegeben. Die Signatur AC3 wird als *BRCAness* bezeichnet.

Der TopArt-Score besteht aus vier verschiedenen Anteilen. Die ersten beiden Kategorien P1 und P2 sind phänotypische Kriterien. Für den TopArt-Score P1 ist wichtig, ob die *BRCAness*-Signatur vorhanden ist. Ist sie nicht vorhanden, bekommt der Patient in dieser Kategorie null Punkte. Ist die Signatur vorhanden, das KI enthält aber die Null, erhält der Patient einen Punkt. Enthält das KI die Null nicht, so gibt es zwei Punkte. Das zweite phänotypische Kriterium P2 können wir nicht auswerten.

Tabelle 11: Ergebnisse Mutationssignatur Analyse

Signatur	Beschreibung	Anteil in %	Konfidenzintervall in %
AC1	spontaneous	25.59	(12.01;60.16)
AC13	deamination		
AC14	APOBEC	8.73	(2.23;23.91)
AC14	unknown	9.62	(-21.09;45.31)
AC20	associated w. small	7.19	(-20.77;50.91)
AC28	indels at repeats		
AC28	unknown	23.68	(17.56;52.47)
AC29	tobacco chewing	25.20	(9.31;71.98)

4.2 TopArt Gene für G1

Die beiden anderen Kategorien G1 und G2 für den TopArt-Score sind genotypische Kriterien. Für die erste Kategorie werden die Gene mit somatischen Mutationen auf ihre Zugehörigkeit zu einer Liste aus 181 Genen geprüft. Wenn solche somatischen Mutationen detektiert werden, so sind sie in folgender Tabelle dargestellt (Tab 12). Gibt es in einem Gen eine homozygote Mutation, erhält der Patient in dieser Kategorie zwei Punkte. Gibt es eine heterozygote, so erhält er einen Punkt. Die zweite genotypische Kategorie G2 betrachtet Keimbahn-Mutationen. Diese können wir im Moment nicht auswerten.

Hat der Patient insgesamt mehr als 3 Punkte und stammt mindestens einer dieser Punkte aus den genotypischen Kriterien, so ist der TopArt-Score positiv.

Tabelle 12: Keine somatischen Mutationen in TOPART-G1-Genen.

Signalweg	Gen	AA.Austausch	Funktion	VAF.Coverage.	MAF	Condel	Cosmic
.

4.3 Veränderungen in der Keimbahn

Es werden alle Keimbahnmutationen in Cancergenes gelistet (Tab 13). Die Spalten sind analog zu Tabelle 5 in Kapitel 1.2.

Tabelle 13: Keine Mutationen in Cancergenes in der Keimbahn identifiziert.

Gen	AA.Austausch	Funktion	VAF.Coverage.	MAF	Condel	Cosmic	OG	TSG
.

Keimbahnmutationen in wichtigen Signalwegen

Analog zu Kapitel 3, Tabelle 9, werden Keimbahnmutationen in den fünf genannten Signalwegen betrachtet (Tab 14).

Tabelle 14: Keine Keimbahnmutationen in wichtigen Signalwegen identifiziert.

Signalweg	Gen	AA.Austausch	Funktion	VAF	MAF	Condel	Cosmic
.

5 Funktionelle Analysen

Für die SNVs und die CNVs werden funktionelle Analysen durchgeführt. Dabei wird untersucht, welche Signalwege aus den Hallmarks durch die Mutationen betroffen sind. Die Ergebnisse werden für die SNVs in Tabelle 15 und für die CNVs in Tabellen 16 für die Steigerungen und 17 für die Verluste dargestellt.

5.1 SNVs - Hallmarks

Tabelle 15: Keine signifikant betroffene Signalwege identifiziert.

Term	Count	Size	p.value	adj.P.Val
.

5.2 CNVs

GAIN

Tabelle 16: Ergebnisse Hallmarks Analyse - GAIN, Top 20

Term	Count	Size	p-value	adj.P.Val
HALLMARK_WNT_BETA_CATENIN_SIGNALING	4	42	1.32e-03	6.62e-02
HALLMARK_COAGULATION	6	138	5.13e-03	1.28e-01
HALLMARK_IL6_JAK_STAT3_SIGNALING	4	87	1.77e-02	2.29e-01
HALLMARK_ESTROGEN_RESPONSE_LATE	6	200	2.49e-02	2.29e-01
HALLMARK_MTORC1_SIGNALING	6	200	2.49e-02	2.29e-01
HALLMARK_MYC_TARGETS_V2	3	58	2.74e-02	2.29e-01

LOSS

Tabelle 17: Ergebnisse Hallmarks Analyse - LOSS, Top 20

Term	Count	Size	p-value	adj.P.Val
HALLMARK_PI3K_AKT_MTOR_SIGNALING	14	105	3.8e-03	1.9e-01

6 Qualitätskontrollen und Sequenzierungsstatistiken

Für die Analysen werden nur Reads mit einer durchschnittlichen Basenqualität von mehr als 28 nach der Base Quality Score Recalibration (BQSR) berücksichtigt. In Abbildung 3 sind die Basenqualitäten für jede Position in den Reads dargestellt. Für jede Probe einmal direkt aus dem Sequenzierer (Abb 3, obere Reihe) und einmal nach der BQSR (Abb 3, untere Reihe).

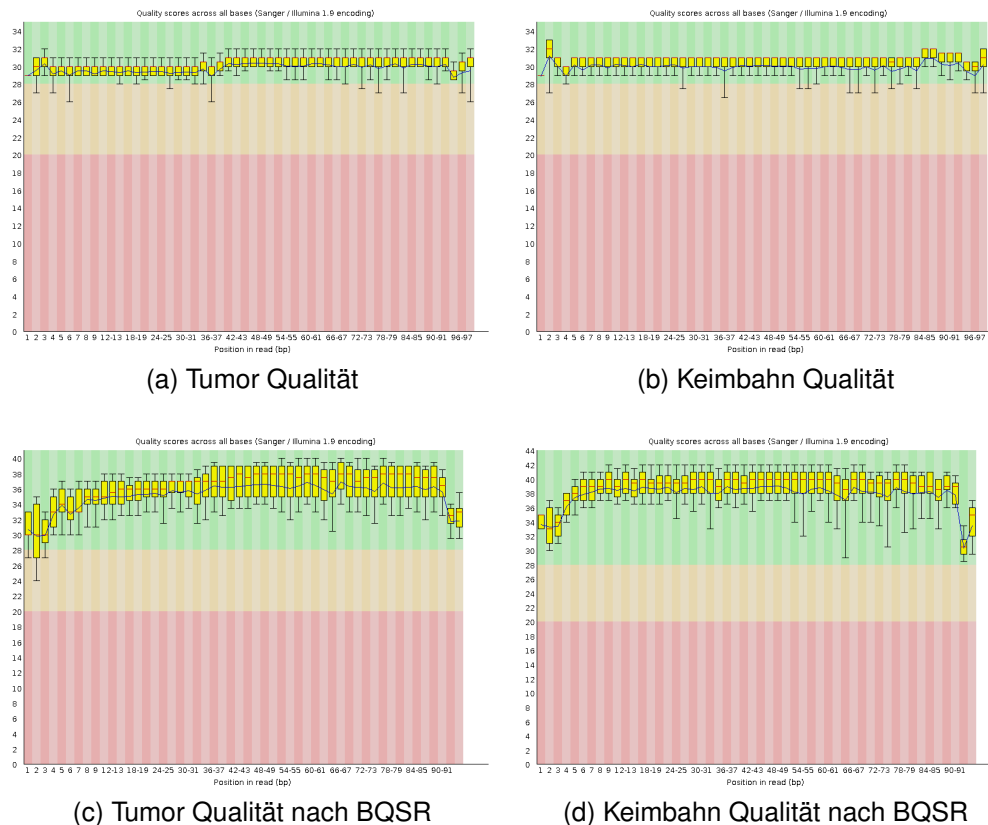


Abbildung 3: Darstellung der Sequenzierung als Output aus dem Sequenzierer, (a) und (b), und nach der BQSR, (c) und (d)

Tabelle 18: Qualitätskriterien

Kriterium	Tumor	Keimbahn	Mindestwert
Librarygröße	8 Mio Reads	6 Mio Reads	100 Mio Reads
Mean Coverage	7.38 X	5.35 X	80 X
Basen > 8 Reads	6%	6%	90 %
Basen > 40 Reads	5%	4%	60 %
Exonische Basen > 8 Reads	5%	5%	90%
Exonische Basen > 40 Reads	5%	5%	60%
Insertgröße (Standardabweichung)	153.6bp (47.5)	181.5bp (63.0)	100bp
QC-Anteil	52%	48%	40-60%
Mean Qualität pro Base	35.46	37.93	28

6.1 Coverage

Die Mean-Coverage und die Gesamtcoverage der beiden Proben sind ein weiteres Qualitätsmerkmal. Sind die Werte zu niedrig, sind viele Stellen im Genom unzureichend abgedeckt. Abbildung 4 zeigt die kummulative Verteilung, durch die der Anteil an targeted Basen, die von einer bestimmten Anzahl an Reads abgedeckt sind, beschrieben wird.

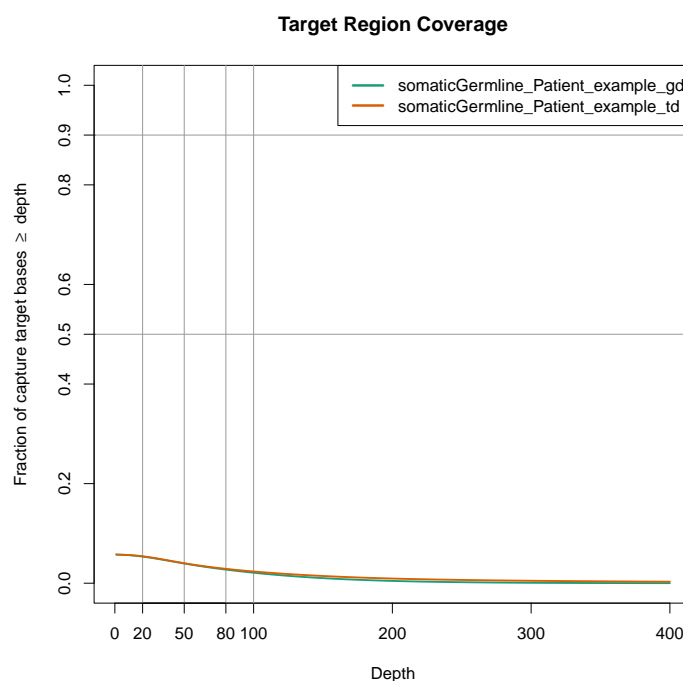


Abbildung 4: Coverage

A Tabellen aller detektierten Mutationen

A.1 Somatische Mutationen

Tabelle 19: Alle identifizierten somatischen Mutationen geordnet nach VAF.

Gen	AA-Austausch	Funktion / VarSome	VAF [%] (Coverage)	MAF	InterVar ClinVar	REVEL	Cosmic	Cancergene
KRAS	G12V	nsSNV	26.81 (37 138)	NA	4 5	D (0.9)	55497419	OG
PDE3A	N936H	nsSNV	33.33 (8 24)	NA	4 .	D (0.6)	.	.
CCDC62	E507K	nsSNV	32.61 (15 46)	NA	3 .	N (0.1)	53435582	.
C2CD5	A806T	nsSNV	18.18 (8 44)	NA	3 .	N (0.3)	61723353	.

A.2 Loss of Heterozygosity

Tabelle 20: Es wurden keine LoH identifiziert.

Gen	AA-Austausch	Funktion	VAF: Coverage..Tumor	VAF: Coverage..Keimbahn	MAF	Condel	Cosmic	OG	TSG
.

A.3 Keimbahnmutationen

Tabelle 21: Identifizierte Keimbahnmutationen.

Gen	AA-Austausch	Funktion / VarSome	VAF [%] (Coverage)	MAF	InterVar ClinVar	REVEL	Cosmic	Cancergene
CAPRIN2	E386K	nsSNV	52.86 (37 70)	1e-04	3 .	N (0)	51830169	.
BTBD11	P779L	nsSNV	52.38 (33 63)	1e-04	3 .	N (0)	.	.

Tabelle 21: Identifizierte Keimbahnmutationen. (*continued*)

Gen	AA-Austausch	Funktion / VarSome	VAF [%] (Coverage)	MAF	InterVar ClinVar	REVEL	Cosmic	Cancergene
LRP1	G3015S	nsSNV	50.37 (68 135)	9e-04	3 .	N (0.2)	.	.
MMP17	G511A	nsSNV	39.06 (50 128)	NA	3 .	N (0.3)	.	.
CELA1	Y5S	nsSNV	100 (19 19)	1e-03	1 .	N (0.2)	53329344	.
CELA1	Y5H	nsSNV	100 (19 19)	1e-03	1 .	N (0.2)	53329184	.
CELA1	L4Afs*21	fsIns	100 (20 20)	NA	. 1	.	53329204	.
CELA1	V3fs	fsDel	100 (19 19)	3e-04	. 1	.	53328915	.

B ACMG Klassen

- **Kategorie 5:** Pathogen (pathogenic)
- **Kategorie 4:** Wahrscheinlich Pathogen (likely pathogenic)
- **Kategorie 4*:** Widersprüchliche Interpretationen der Pathogenität (Conflicting Interpretations of Pathogenicity)
- **Kategorie 3:** Unbekannte Signifikanz (uncertain significance)
- **Kategorie 2:** Wahrscheinlich Gutartig (likely benign)
- **Kategorie 1:** Gutartig (benign)

C Abkürzungsverzeichnis

VAF	Variant Allele Frequency
MAF	Minor Allele Frequency / Population Frequency
SNV	Single Nucleotide Variation
DNV	Dinucleotide Variation
InDel	Insertion and Deletion
CNV	Copy Number Variation
LoH	Loss of Heterozygosity
HS	Cancer Hotspot Mutation
TSG	Tumorsuppressor Gene
OG	Oncogene
D	Deleterious
N	Neutral
VarSome	VarSome - The Human Genomic Variant Search Engine
VICC MetaKB	The Variant Interpretation for Cancer Consortium Meta Knowledgebase
InterVar	Clinical Interpretation of genetic variants by ACMG/AMP 2015 guideline
ClinVar	Clinically Relevant Sequence Variations
nsSNV	nonsynonymous SNV / missense mutation
SG	stopgain / nonsense mutation
SL	startloss
nfsDel	non-frameshift deletion / in-frame deletion
nfsSub	non-frameshift substitution / missense mutation
fsDel	frameshift deletion
nfsIns	non-frameshift insertion / in-frame insertion
nfIns	frameshift insertion
splice	splice region variant

RAF-MEK-ERK	RAF-MEK-ERK Signalweg
PI3K-AKT-mTOR	PI3K-AKT-mTOR Signalweg
DNA DamResp	DNA Damage Response Signalweg
Cell Cycle	Zellzyklus
TyrKin	Tyrosinkinasen
BQSR	Base Quality Score Recalibration

D Informationen zu verwendeter Software und Paketen

D.1 Genom

- UCSC hg19

D.2 Programmversionen

- FastQC: 0.11.10.devel
- Trimmomatic: 0.39
- BWA: 0.7.17-r1198-dirty
- bam-readcount: 0.8.0-unstable-7-625eea2
- samtools 1.10
- GATK: 3.8-1-0-gf15c1c3ef
- picard-tools: 2.20.6
- VarScan: 2.4.4
- annovar: 2020Jun08
- bedtools: 2.28.0
- Control-FREEC: 11.6
- Java: openjdk-8-hotspot

D.3 Annovar Datenbanken

- refGene GRCh37
- dbnsfp41a
- avsnp150 (dbSNP)
- clinvar_20210223
- intervar_20180118
- cosmic91
- gnomad_genome Version 2.1.1