

POLITECNICO DI TORINO

Xeno Management System: User Manual



Contents

1	Introduction	1
2	Contesto dell'applicazione	5
2.1	Introduzione	5
2.2	Approcci al cancro	6
2.3	Xenopazienti	8
3	Casi d'uso	13
3.1	Caricamento xenopazienti nel sistema	14
3.2	Aggiornamento status degli xenopazienti	16
3.3	Misurazioni	18
3.4	Gestione trattamenti	21
3.5	Impianti	24
3.6	Espianti	27
4	Conclusioni	33
4.1	Sviluppi futuri	34
5	Tabelle del database	37
5.1	Xenopazienti	37
5.2	Impianti - Espianti	40
5.3	Operatori	42
5.4	Gestione misurazioni	44
5.4.1	Gestione dei trattamenti	46
5.5	Supporto	48

List of Figures

2.1	Flusso di operazioni negli xenopazienti	10
3.1	Caso d'uso generico	14
3.2	UCD del caricamento xenopazienti	14
3.3	Diagramma delle sequenze del caricamento xenopazienti	16
3.4	UCD dell'aggiornamento dello status degli xenopazienti	16
3.5	Diagramma delle sequenze dell'aggiornamento dello status degli xenopazienti	18
3.6	UCD delle operazioni di misurazioni	18
3.7	Schermata per la collezione di misure quantitative	20
3.8	Diagramma delle sequenze della gestione delle operazioni delle misurazioni	21
3.9	UCD della gestione dei trattamenti	21
3.10	Esempio di utilizzo del diagramma di Gantt in XMS	23
3.11	Diagramma delle sequenze delle operazioni effettuate per creare un trattamento	23
3.12	UCD relativo agli impianti	24
3.13	Utilizzo della tabella contenente i dati delle aliquote	25
3.14	Diagramma delle sequenze delle operazioni effettuate per creare un trattamento	26
3.15	UCD relativo agli espianti	27
3.16	Struttura della pagina per collezionare i vari tessuti	29
3.17	Diagramma delle sequenze relativo agli espianti	30
3.18	Diagramma di flusso delle comunicazione con la BioBanca . . .	31

List of Tables

5.1	Tabella Mice	38
5.2	Tabella MouseStrain	38
5.3	Tabella Source	38
5.4	Tabella Status	39
5.5	Tabella ChangeStatus	39
5.6	Tabella StatusInfo	39
5.7	Tabella Status_info_has_status	39
5.8	Tabella Aliquots	40
5.9	Tabella TissueType	40
5.10	Tabella Series	41
5.11	Tabella Type_of_serie	41
5.12	Tabella ImplantDetails	41
5.13	Tabella Site	41
5.14	Tabella ExplantsDetails	42
5.15	Tabella Programmed_explant	42
5.16	Tabella ScopeDetails	42
5.17	Tabella auth_user	43
5.18	Tabella XenoUsers	43
5.19	Tabella cancer_research_group	44
5.20	Tabella Institution	44
5.21	Tabella MeasurementSeries	44
5.22	Tabella QuantitativeMeasure	45
5.23	Tabella Qualitative_values	45
5.24	Tabella QuantitativeMeasure	45
5.25	Tabella TypeOfMeasure	46
5.26	Tabella Treatments	46
5.27	Tabella Detail_treatments	47
5.28	Tabella Mice_has_treatments	47
5.29	Tabella Drugs	48
5.30	Tabella Via_mode	48
5.31	Tabella Urls	48

1

Introduction

The cancer is a disease whose cure is still a subject of several research projects. The cancer has developed several therapies such as chemotherapy and radiotherapy. A new branch of studies aims to develop targeted drugs capable of affect only damaged cells without harming healthy ones still inside the body. This approach involves the production of large amounts of data, making essential the presence of an efficient information management.

Many efforts have been devoted to the development of data management systems related to cancer research. One of the main ICT technologies used in research laboratories is the Laboratory Information Management Systems (LIMS). Many commercial LIMS are available, but are usually very expensive and require a large amount of human and economic resources to fit the specific requirements of each laboratory. However, also exist a number of LIMS proposed by the research community, released as open-source projects. Certain manage data related to some specific research procedures. Other LIMS focus on the management of data associated with the mice used in research, monitoring the various colonies of animals. However, all these systems are mainly focused on the management of some types of highly specific data relating to a particular series of experiments.

To overcome the main problems of the approaches mentioned above and to satisfy the requirements deriving from the activities of research laboratories, the research team DBDMG the Polytechnic of Turin, in collaboration with the staff of IRCC of Candiolo, proposes the Laboratory Assistant Suite (LAS), a platform which assists researchers in the various laboratory activities. Its modular architecture makes it possible to manage different types of raw data (for example, organic molecules), and tracking of experimental data. In addition, the platform supports the integration of different resources when performing a series of tests in order to extract information about the analyzed tumors. The user interfaces are designed to help manage the data

CHAPTER 1. INTRODUCTION

in harsh environments, where researchers need to minimize their interactions with the system (for example, under sterile conditions).

At IRCC of Candiolo, researchers perform studies and research on so-called xenopatients. These are immunosuppressed mice in which are inserted fragments of cancer tissue from human subjects, to be able to study the reactions to certain drugs. In this way, the aim is to obtain a specialized drug treatment for each type of tumor under study. Within the LAS Xeno Management Module (XMM) is the operational level. is a module that can send information requests to the modules above. Its task is to manage data and experiments on xenopatients.

XMM aims to track and monitor all activities related to xenopatients and their life cycle, starting from the moment they are delivered from suppliers at the institute. It should then be able to handle these operations, implementing features and interfaces in ways that meet the specific demands by IRCC of Candiolo. An example is the requirement of compatibility with devices for reading barcodes and RFID microchip. In addition, it must be usable by mobile users, such as tablets.

The developed system, named Xeno Management Module (XMM), allows you to track and monitor all activities related to research and study xenopatients and their life cycle. The user interfaces are designed to help manage the data in harsh environments, where researchers need to minimize their interactions with the system. XMM offers a work environment capable of simulating the laboratory, where researchers work every day. This allows for reducing the errors during data entry, especially in dedicated interfaces to the operations of implants and explants.

The life cycle begins with the loading of new xenopazienti in the system. The interface developed for this feature allows a quick integration of new mice, especially if you are using the RFID reader. The cycle continues with implants, surgical procedures through which you insert a piece of tumor tissue in the body of the mouse. At this stage, you select a xenopatient and an aliquot.

An implanted mouse may be subject to measurement, with the aim of controlling the tumor growth. The managed measurements are divided in two types: qualitative and quantitative. The first is a subjective measurement, determined by the operator's discretion and obtained by palpation of xenopatient. The second is obtained electronically through a special electronic caliber, which can return the dimensions of the tumor being studied. The system minimizes the interactions between the user and the system, interfacing directly with the tools of reading. A mouse, after the measurement,

can be associated with a planned treatment or for explant. The treatments allow you to test determined drugs on xenopatients, to try to determine their effectiveness. Each treatment consists of several steps, each of which corresponds to a given dose of medication. If the operator wishes to associate a set of xenopazienti to a treatment that does not exist yet, it can be defined through an interface, where a Gantt chart allows you to schedule the various steps.

The last phase of this cycle of life is represented by the explants, with the surgical procedure which removes the tumor from xenopatient, implying a sacrifice. From the removed material are created multiple fragments of tissue, which will be available for new implants on other mice. The interface implemented for simulating the real environment explants laboratory, offering a software work simple for the operator. The system provides the user the ability to interact with the screen quickly.

2

Application context

2.1 Introduction

In pathology, a tumor is an abnormal mass of tissue that grows in excess and in an uncoordinated mode with respect to normal tissues, and persists in this state after the termination of the stimuli that have led the process, making it hereditary damage, against new cells.

For a cell becomes cancerous, it must accumulate a series of damages to its system of control of reproduction. In fact, cancer is a genetic disease of somatic cells. Every cancerous cells show alterations, often very large, of their chromosome structure: the number of chromosomes in the nucleus can be altered and their chromosomes are damaged, missing or multiple. Cancer can affect all tissues, especially those subject to various stress and subject to continuous exchange, as, for example, skin, respiratory tract and intestine.

The colorectal cancer (*CCR*) is widespread, with high mortality in Western countries. Is the second leading cause of death among cancer patients, both in man and woman. The incidence shows considerable variation according to different geographical areas. In the U.S. it settles on 45-50 cases per 100,000 population per year, in the UK is around 25-30 cases, while in Japan does not exceed 10-12 cases per 100,000 inhabitants per year. Italy is among the countries with intermediate incidence rate, with about 35 cases per 100,000 population per year and presents significant differences from region to region. The CCR is rare under the age of 50, and its incidence increases rapidly with age, doubling every decade between 40 and 70 years. The average age at diagnosis is about 69 years old for men and 72 years old for women.

The IRCC is an institute of Candiolo responsible for research and treatment of cancer. At the institute, are conducted several experimental proto-

CHAPTER 2. APPLICATION CONTEXT

cols, with the use of laboratory experimental mice in order to identify and develop new treatments for cancer. Research studies currently are focusing on colorectal cancer (CCR).

2.2 Approaches to cancer - Target Therapy

The main problem in cancer therapy is that, in general, being a cancer composed of cell essentially very similar (if not for some genetic damage) to the rest of the body, drugs active against cancer cells are usually also very toxic to normal cells. For this reason, a fundamental objective in oncology research is by the action *targeted drugs*, resulting in a therapeutic window. Any drug developed for act against cancer cells must be tested carefully to make sure also that will not damage healthy cells in the body.

The high rate of replication of cancerous cells makes them more vulnerable to radiation than normal tissue. This weakness is exploited to heal many types of solid tumor with radiation (*radiotherapy*, bombardment with gamma rays) in an effort to kill as many cancer cells as possible. On other hand, the *chemiotherapy* exploits the sensitivity of individual tumors to specific substances. Since the sensitivity of the tumor depends also on the patient's immune system is usually designed a custom blend of several drugs for each patient. Almost always, this cocktail contains one or more inhibitors of mitosis, such as taxol and its derivatives to prevent cellular proliferation. Some of these inhibitors are primarily responsible for alopecia (hair loss) that afflicts patients undergoing chemotherapy.

The cancer develops and progresses as a result of a genetic lesion, that is an alteration of the DNA in an adult cell. So turn off the genetic lesion that produced the means compromising tumor its growth. The targeted therapies, developed over the past 20 years, are indeed able to block the function of genetically altered molecules in the tumor without affecting normal tissues and therefore without causing a general body damage.

These therapies are useful only in subjects with a tumor that contains, in the DNA, the anomaly which makes the tumor susceptible to the drug targeted. This approach also has diagnostic and therapeutic challenges, necessarily, the traditional classification of neoplastic diseases.

In the context of cancer therapy targets are no longer defined by place of occurrence and morphological characteristics, but also on the basis of the molecular lesion that characterizes them and , at the same time, makes them

vulnerable to a particular treatment. New therapies are therefore not only targeted, but also personalized. The molecular diagnosis refers to the need to precisely characterize each patient for various genetic mutations that presents the tumor and, therefore, makes it sensitive to a drug and resistant to others.

2.3 Xenopatients

At the Institute of Candiolo it was decided to create a platform for preclinical investigations which best approximates the context of real tumors. The project involves the recovery of surgical pieces (samples) from surgery, with the informed consent of patients. The sample is stored under conditions that ensure the vitality and then is implanted in a receiving animal, usually under the skin of an experimental mouse. The animal becomes a "small patient" that is subjected to experimental therapies. For this, we define the mouse that brings with it the human cancer **xenopatient**. The choice fell on mice because they have a DNA structure very similar to that of humans. In addition, allow for a wide range of organisms on which to make tests at a reduced cost. Finally, these mice are delivered already immunosuppressed, with the immune system very weak, so they are more susceptible to other infections, because their weakest.

The experimental animals are farmed directly in the institution (to make economically sustainable the research), through the maintenance of a breeding colony (**breeding**) that generates the animals on which experiments are actually carried out (**experimental**).

The study enables the execution of **large-scale genetic analysis** of the tumor, in order to identify lesions that potentially are susceptible to attack with the experimental drugs. In the presence of a lesion, the xenopatient is treated with the drug target and response to treatment is monitored. In case of positive result the next step is to transfer the information to the clinic and begin to treat real patients (but only those with the genetic defect that responds to therapy) with the drug that has shown efficacy in xenopatients. In other words, the preclinical xenopatients allow the personalization of targeted therapies.

Among the available drugs for the treatment of colorectal cancer, cancer of the head and neck and, according to recent studies, also lung cancer, is administered the **Cetuximab**, a monoclonal drug, produced in a mammalian cell line by recombinant DNA techniques. Even the IRCC of Candiolo used this drug, testing it on patients and on xenopatients.

CHAPTER 2. APPLICATION CONTEXT

Efficacy evidence of the Cetuximab as a treatment of colorectal cancer are numerous. With the administration of this drug, alone or in combination with traditional chemotherapy drugs, in patients refractory to classical treatments (chemotherapy alone), is achieved an increase in response rate, disease control, disease-free survival.

Even when used in first line (early in the disease), has been shown to increase the positive effects of the chemotherapy also to allowing more patients to achieve a reduction in tumor size. Unfortunately, not all the population that the drug is administered benefits from the positive effects of Cetuximab. For this reason a number of years of scientific research is investigating the possible existence of factors that can predict response to therapy. Although some markers have been identified predictors, to date there is no marker that can identify with sufficient sensitivity and specificity patients who respond adequately to treatment with Cetuximab. The identification of these markers would be extremely useful to apply the medication in a selected population is under the first line and second-line allowing you to reduce costs, avoid non-responding patients to unnecessary treatment burdened by adverse effects and improve the selection of personalized therapies

The key point in order to conduct the study is to obtain a good engraftment of the tumor samples in mice. As can be imagined, if the tumor will not grow in the tissues of xenopatients, can not do experiments. The goals of these operations are basically two. The first consists in the expansion of tumor material, with the purpose of collection material. The second, however, meets the objective of having to perform experimental treatments. In the figure 2.1 is shows the general pattern of the flow of operations on xenopatients, placed in the context of the institution.

La procedura adottata prevede varie fasi, come riportato in figura 2.1. La prima si svolge in sala operatoria ad opera dello strumentista che, a fine intervento, raccoglie il campione operatorio fresco e lo pone in un sacchetto sterile il quale viene inserito, sempre in condizioni di sterilità, all'interno di un altro sacchetto contenente ghiaccio, a sua volta depositato in un contenitore.

Successivamente, in condizioni prossime alla massima sterilità (uso di guanti, telini, bisturi e pinze sterili), si preleva una parte del campione tumorale, per poi suddividere la porzione in più frammenti di forma cubica (lunghezza del lato circa 3 mm). Ogni frammento viene riposto all'interno di provette contenenti terreno di coltura addizionato di bicarbonato, come agente tamponante, e di una miscela antibiotica (penicillina, streptomina, levofloxacina, fungizone) per limitare la contaminazione batterica. In seguito, si portano i campioni al tavolo operatorio veterinario per l'esecuzione

2.3. XENOPATIENTS

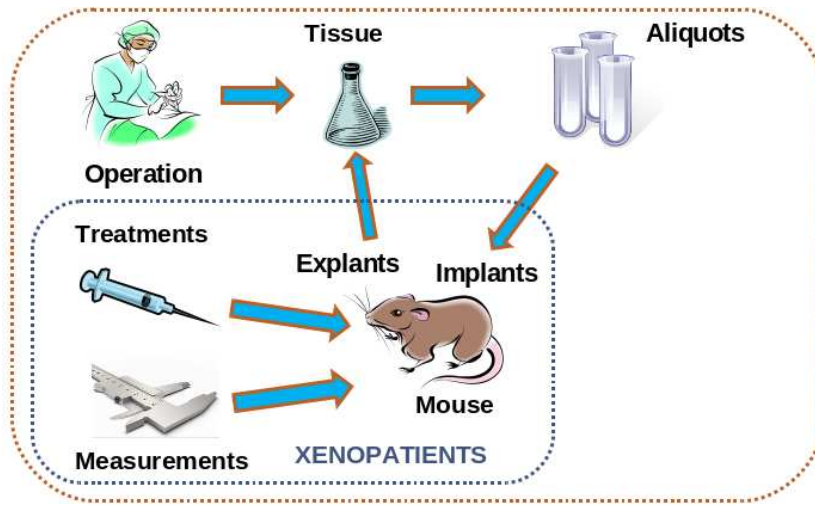


Figure 2.1: Operational flow on the xenopatiens

dell'*impianto* nell'animale. Gli scopi degli impianti possono essere i test di alcuni farmaci o la produzione di tessuto tumorale, utilizzando il topo come incubatore.

L'*archiviazione* è estremamente importante perchè rappresenta il mezzo attraverso cui si arrivano a definire i criteri molecolari predittivi di risposta al farmaco targeted. Inoltre, consente di monitorare la stabilità genetica del tumore, che potrebbe andare incontro a modifiche o alterazioni nel passaggio dalla specie umana al topo. Per costruire l'archivio, si mettono da parte frammenti del tumore originario (nel caso del primo impianto) o derivante da una precedente serie di topi, per poi conservarli. Tale operazione è eseguita in occasione di ciascun passaggio del tumore, ovvero dalla massa originaria fino al trapianto nei topi che vengono trattati. L'*archiviazione* avviene in più forme; alcune sono: il congelamento in azoto liquido, la conservazione in RNAlater e la costituzione di blocchi di formalina.

Per giungere a valutare l'efficacia del *trattamento* col farmaco targeted, è necessario ricavare da un singolo tumore una coorte sufficientemente ampia di xenopazienti da dividere in due gruppi, quello dei trattati e quello dei non trattati (*gruppo di controllo*).

Un trattamento consiste nella somministrazione di uno o più farmaci agli xenopazienti, con un preciso scheduling temporale e durata variabile. Si distinguono inoltre i *trattamenti acuti*, i quali impongono un espianto a priori dei topi sui quali vengono effettuati, allo scopo di identificare e studiare il

CHAPTER 2. APPLICATION CONTEXT

comportamento di biomarcatori in risposta al farmaco.

Nella pratica, i tumori impiantati, in due o più gruppi di topi, vengono lasciati crescere fin quando le dimensioni della lesione non raggiungono un diametro di circa 15-20 mm; il tempo richiesto è in genere 1-3 mesi, anche se sussistono notevoli variazioni di crescita da un animale all'altro, da un minimo di una settimana fino a un massimo di quasi 7 mesi. Si effettuano dei controlli sulla crescita della massa tumorale attraverso la palpazione della lesione in sede d'impianto o attraverso la misurazione con un calibro. Con queste misurazioni si può valutare l'efficacia o meno di un trattamento. Infatti, se si nota un rallentamento o uno stop nella crescita del tumore, si desume che il trattamento stia raggiungendo lo scopo (in caso contrario, si arriva alla conclusione opposta).

Successivamente, si attua il sacrificio del topo, attraverso una dose letale di anestetico seguita da dislocazione cervicale. Sempre lavorando sotto cappa, si apre la tasca contenente il tumore e lo si *espianta*. Successivamente, si suddivide la lesione in più cubetti di 3 mm di lato, dei quali alcuni sono congelati in azoto liquido, altri archiviati in RNAlater per l'analisi genetica e trascrizionale e altri vengono impiantati in altri topi. Si realizza questa procedura per ognuno degli xenopazienti impiantati per i quali è necessario un espianto. Come in precedenza, si monitorano i tumori impiantati periodicamente, lasciando crescere fino alla massa desiderata. Questa operazione può essere svolta N volte, raggiungendo così lo scopo di avere una vasta popolazione di xenopazienti su cui effettuare prove di trattamenti ?.

Attraverso l'operazione di espianto del tumore dallo xenopaziente, si possono creare molteplici nuove aliquote (ovvero, frammenti di tessuto tumorale, pronto per altri studi), per essere, ad esempio, impiantate in altri topi. Così facendo, si crea un'evoluzione del tumore originale, passandolo di topo in topo, e mantenendolo in vita. Partendo da questo presupposto, si può introdurre il concetto di genealogia degli xenopazienti. Appartengono alla stessa genealogia i topi che hanno ricevuto in impianto lo stesso tessuto, derivante da un unico xenopaziente capostipite. Sfruttando la genealogia del tumore, si può vedere la sua evoluzione nelle varie generazioni, con le risposte ai vari trattamenti e i diversi attecchimenti.

Xeno Management Module nasce, in questo contesto, con l'obiettivo di gestire i dati relativi agli xenopazienti e, in particolare, tutte le informazioni relative al ciclo di vita di un topo, quali le misurazioni e i trattamenti farmacologici. Nonostante gli studi attuali siano concentrati sul CCR, l'applicazione sviluppata è in grado di gestire qualsiasi informazione relativa agli xenopazienti indipendentemente dalla tipologia di tumore studiata. Tra i molteplici

2.3. XENOPATIENTS

tipi di tumore, questi studi, attualmente si concentrano sul cancro del colon-retto (CCR).

3

Casi d'uso

Questo Capitolo raccoglie tutti principali casi d'uso sviluppati per Xeno Management Module. Con la dicitura 'caso d'uso', ci si riferisce ad una tecnica usata nei processi di ingegneria del software, per effettuare in maniera esaustiva e non ambigua, la raccolta dei requisiti per produrre un software di qualità e in linea con le specifiche richieste.

L'analisi dei casi d'uso verrà affrontata categorizzando gli argomenti della Web Application in macro funzionalità. La suddivisione qui utilizzata corrisponde alle suddivisioni utilizzate per la creazione del menu di Xeno Management Module, ovvero:

- **caricamento xenopazienti** nel sistema;
- **aggiornamento dello status** di uno xenopaziente;
- **misurazioni**, divise in *misurazioni qualitative* e *misurazioni quantitative*;
- gestione **impianti**;
- gestione **espianti**.

Nell'illustrare i vari casi d'uso, si procederà illustrando i requisiti delle varie aree, descrivendo l'interfaccia sviluppata e il flusso di dati che la caratterizza. Nella fase di sviluppo di queste interfacce, si è cercato di rimanere il più fedele possibile alle direttive iniziali, apportando il minor numero possibile di modifiche, in modo tale da soddisfare al meglio i bisogno dell'IRCC di Candiolo.

In Figura 3.1 è riportato lo schema generale dei casi d'uso. All'interno di questo Capitolo, si analizzerà con maggior dettaglio ogni componente di questa figura.

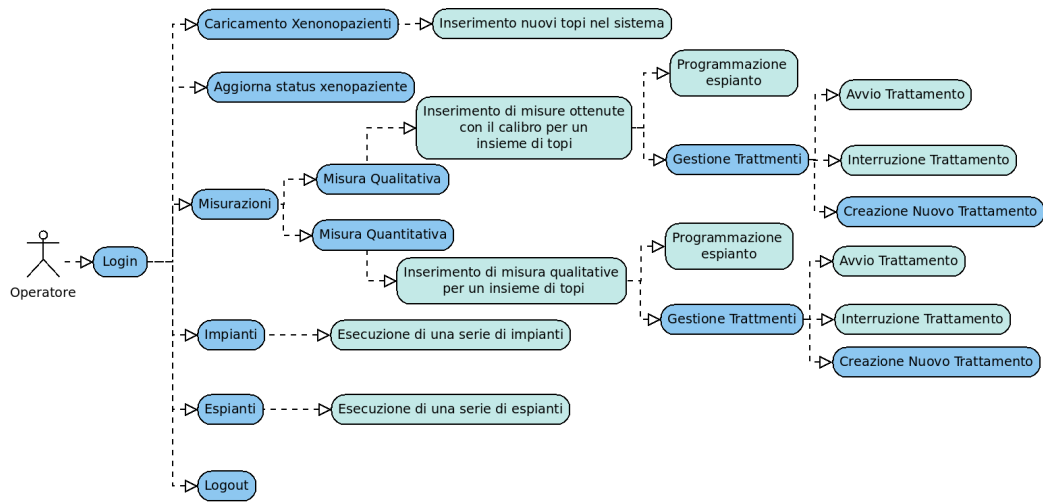


Figure 3.1: Caso d'uso generico

3.1 Caricamento xenopazienti nel sistema

Questa interfaccia ha il compito di fornire all'operatore un metodo veloce ed intuitivo per immettere nel sistema i dati relativi a nuovi xenopazienti. In Figura 3.2 è riportato il diagramma dei casi d'uso relativo a questa interfaccia.

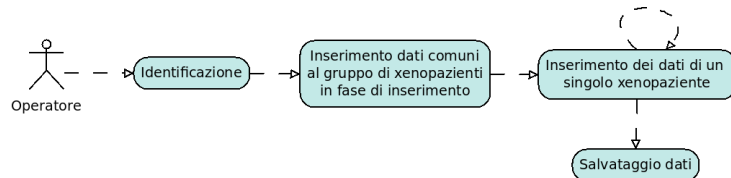


Figure 3.2: UCD del caricamento xenopazienti

Gli xenopazienti sono inseriti nel database in gruppi più o meno numerosi. Per snellire la procedura, all'operatore si presenta una schermata per immettere i dati comuni a tutti gli xenopazienti del gruppo. Questi dati comuni sono molteplici. Uno di questi è la data di disponibilità, il cui valore di default è la data odierna, che indica la data dalla quale si possono utilizzare i topi ricevuti. Un altro parametro da inserire, molto importante, è lo status di partenza dei nuovi xenopazienti, selezionabile tramite un'apposita tendina. I dati proposti presenti in questa tendina sono presi dalla tabella Status del database. Inoltre, si inserisce anche l'età presunta, in settimane, del carico

3.1. CARICAMENTO XENOPAZIENTI NEL SISTEMA

di topi. Questa età viene utilizzata per calcolare la data di nascita dei vari xenopazienti inseriti. Si inserisce anche il fornitore del carico di topi e il gruppo di ricerca al quale vengono assegnati.

Successivamente, si accede ad un'altra schermata, dove è possibile inserire i dati di ogni singolo topo. I dati necessari per ogni xenopaziente sono il suo barcode e il sesso di appartenenza. Si è quindi sviluppato un campo di testo per il barcode e due radio button, uno per i topi maschi e uno per i topi femmina. Il barcode può essere immesso da tastiera oppure attraverso l'utilizzo di un apposito lettore di microchip, leggendo il barcode in esso contenuto. È presente anche un tasto per confermare l'inserimento di un singolo xenopaziente, dopo averne inserito i dati. Effettuata l'immissione delle informazioni relative ad un topo, queste vengono inserite in una lista, che mostra tutti gli xenopazienti inseriti fino a quel momento. Per velocizzare l'inserimento ed evitare di dover cliccare il bottone di conferma ad ogni topo, si è associato l'inserimento nella lista alla ricezione del carattere *return* (invio). Questo particolare è molto importante per massimizzare i vantaggi derivanti dall'utilizzo del lettore di microchip. Infatti, si può associare il carattere *return* alla fine di ogni lettura di barcode, automatizzando così l'inserimento di uno xenopaziente con una singola operazione. In questo modo si conferisce maggior libertà all'operatore, il quale può effettuare le operazioni di immissione dati con maggiore velocità.

Se si cercano di sottomettere dei dati errati (ad esempio una stringa in un campo riservato a numeri interi) o formatati in modo scorretto (ad esempio, una data scritta non correttamente), i campi che li contengono vengono evidenziati da un messaggio che descrive il tipo di errore riscontrato, aiutando l'utente ad inserire i dati in maniera corretta.

Per rimediare ad eventuali errori nell'immissione dati (ad esempio, si inserisce il sesso sbagliato), si può utilizzare la funzione di cancellazione all'interna della lista degli xenopazienti già inseriti. Questa lista ha infatti sia una funzione di riepilogo dinamico, sia la possibilità di cancellare, uno ad uno, gli inserimenti già effettuati, prima dell'effettivo salvataggio nel database.

Una volta terminato, si inviano i dati al server, il quale li elabora e fornisce un report dei dati salvati, a meno che non si sia verificato un errore del sistema. In Figura 3.3 è riportato il diagramma delle sequenze di questa interfaccia, che riepiloga i vari passi descritti in precedenza.

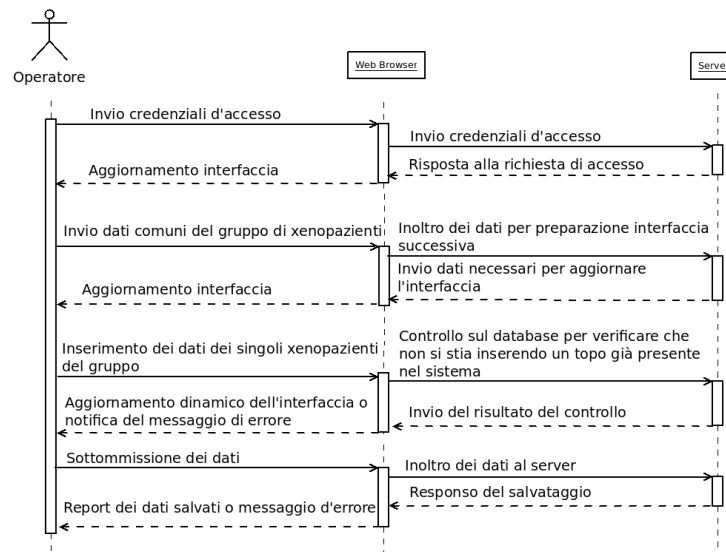


Figure 3.3: Diagramma delle sequenze del caricamento xenopazienti

3.2 Aggiornamento status degli xenopazienti

Questa funzionalità permette di cambiare lo status attuale ad uno o più xenopazienti, in modo tale da registrare il verificarsi di determinate situazioni, come ad esempio il trasferimento del topo o la morte non programmata. In Figura 3.2 è riportato il diagramma dei casi d'uso relativo a questa interfaccia.

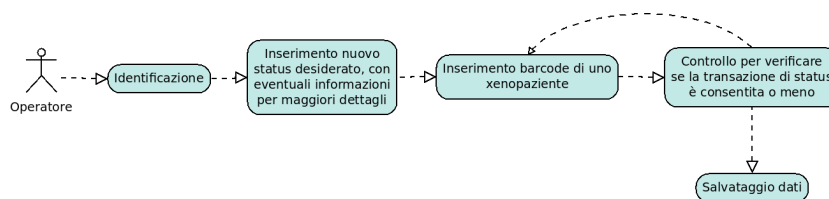


Figure 3.4: UCD dell'aggiornamento dello status degli xenopazienti

All'utente è inizialmente richiesto di immettere lo status da assegnare ad un gruppo di topi, inserito successivamente. Questa schermata gestisce i cambi di status non-ordinari, prelevando gli status proposti all'operatore dalla tabella `Change_status`. A seconda del nuovo status selezionato, verranno richieste o meno delle informazioni aggiuntive:

3.2. AGGIORNAMENTO STATUS DEGLI XENOPAZIENTI

1. nel caso in cui il nuovo status sia *dead accidentally*, si inseriscono la data di morte e delle eventuali note per i dettagli;
2. nel caso in cui il nuovo status sia *transferred*, si richiede il gruppo destinatario del topo.

Successivamente, si presenta all'utente una semplice casella di testo, dove inserire il barcode di uno xenopaziente. L'inserimento può avvenire tramite tastiera o con l'apposito lettore di microchip, automatizzando l'immissione dei dati. Infatti, si associa il carattere return come suffisso ad ogni lettura di barcode. Quest'ultimo carattere consente di avviare, automaticamente e velocemente, la procedura per l'inserimento dei dati ricevuti. In questo modo, l'operatore può effettuare un aggiornamento di status di un grande gruppo di xenopazienti, in maniera veloce e automatica.

Per rimediare a eventuali errori di inserimento dati, si può utilizzare la lista degli aggiornamenti già impostati, come visto nella Sezione precedente.

L'amministratore del sistema, utilizzando l'interfaccia di amministrazione, può definire tutte le transizioni $< \textit{vecchiostatus} \rightarrow \textit{nuovostatus} >$ non-ordinarie ammissibili per il sistema in uso, inserendole nella tabella *Change_status*.

Nel momento in cui si finisce l'aggiornamento, si confermano i dati inseriti, visualizzando successivamente il report delle modifiche apportate al database o un messaggio di errore, a seconda dell'esito della transazione. In Figura 3.5 si può osservare il diagramma delle sequenze di questa interfaccia.

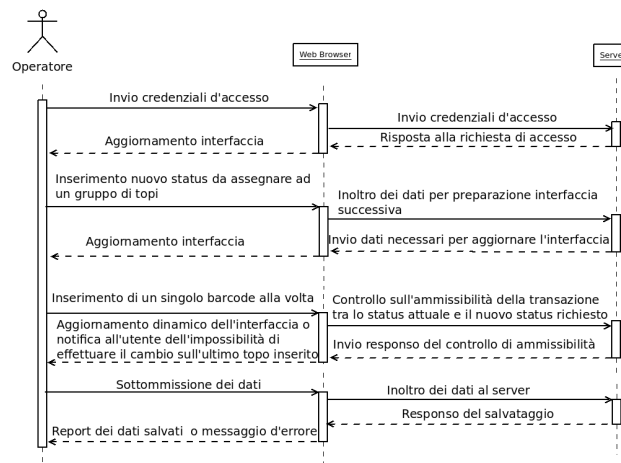


Figure 3.5: Diagramma delle sequenze dell'aggiornamento dello status degli xenopazienti

3.3 Misurazioni

In questa Sezione si descrivono le interfacce per la gestione delle misure qualitative e quantitative. Queste due schermate sono molto simili tra di loro, quindi si è scelto di descriverle insieme, dettagliando successivamente le singole particolarità. In Figura 3.6 è riportato il relativo diagramma dei casi d'uso.

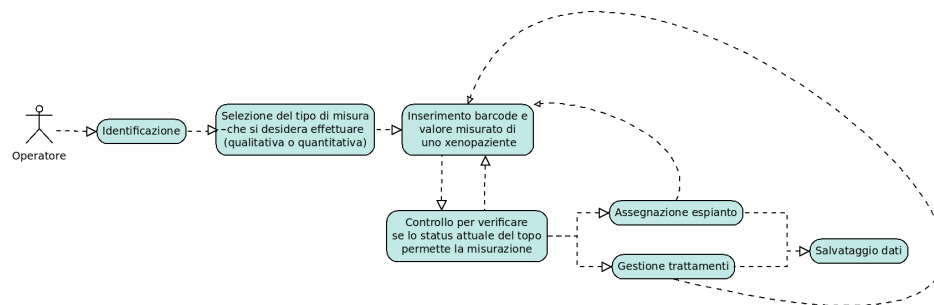


Figure 3.6: UCD delle operazioni di misurazioni

La somiglianza tra le due interfacce nasce sia perchè hanno poche differenze dal punto di vista della loro gestione, sia perchè si è cercato di mantenere il quanto più uguali possibili questi due template, per poter dare un ambiente più familiare all'utente che effettua sia misurazioni di un tipo, sia

misurazioni dell'altro.

Nel momento in cui si accede alla schermata delle misurazioni, si specifica il tipo di misure che si vogliono collezionare. Attualmente, le misure consentite sono qualitative e quantitative. L'operatore, dopo aver scelto la tipologia delle misure che si intendono inserire nel database, raggiunge una schermata con una tabella, dove inserire i singoli dati delle varie misurazioni, tramite un apposito form di input. A causa dei vincoli operazionali, in questa tabella si possono inserire solo xenopazienti che hanno lo status *implanted*.

Queste interfacce gestiscono il concetto delle meta-cage, visto nella Sezione ???. Da questa tabella, si possono cancellare i topi inseriti, solo tra quelli dell'ultima meta-cage creata.

I campi di testo dove inserire i barcode degli xenopazienti da misurare, sono costruiti in modo tale che, dopo aver ricevuto il barcode dall'apposito lettore, venga automaticamente inserita una riga nell'apposita tabella. Quindi, il barcode è l'ultimo dato della misura da inserire, dopo aver immesso il valore relativo. Nel caso di misure quantitative, il valore della misura è ricevuto da un apposito calibro elettronico, il quale fornisce i due valori caratterizzanti questo tipo di misura. I campi di testo per questi due valori sono strutturati in modo tale da spostare il focus alla casella di testo successiva dopo aver ricevuto l'input dal calibro. Nella schermata delle misure quantitative, il valore da associare alla misurazione è prelevato da un elenco, contenente i dati presenti nella tabella *Qualitative_values*. Dopo aver inserito una misura di uno xenopaziente, si interroga il database attraverso delle API per verificare se il topo misurato ha un trattamento ad esso associato e se questo è acuto, oltre ai dati riguardanti la fine del trattamento stesso. Infine, si recuperano le informazioni su un eventuale espianto programmato sullo xenopaziente in questione.

L'obiettivo di queste due interfacce è, oltre a quello di collezionare i dati sulle varie misurazioni, fornire la possibilità di programmare gli espienti sugli xenopazienti. L'espianto è programmato a discrezione dell'operatore, dopo che ha valutato la misura effettuata. Inoltre, si svolge anche il compito della gestione dei trattamenti; infatti, da qui si possono gestire i trattamenti sui topi, dopo averli selezionati e cliccando sui tasti per iniziare o fermare un trattamento. L'interfaccia dei trattamenti è illustrata nella sezione seguente.

Per le misure quantitative, è presente un campo di testo che visualizza la media di tutte le misure inserite nella meta-cage corrente. Inoltre, è anche possibile visualizzare la media delle sole righe selezionate, per poter verificare i valori medi di precisi gruppi di xenopazienti. Chiaramente, questo concetto di media non è applicabile alle misure qualitative, in quanto si raccolgono

CHAPTER 3. CASI D'USO

valori categorici. Per gestire la media, è presente anche un valore di soglia, il quale rappresenta un limite massimo. Nel momento in cui il valore di una media supera questa soglia, le caselle di testo contenenti le due medie si colorano di rosso, in modo tale da fornire un valore più visibile all'operatore. Per elasticizzare maggiormente il sistema, il valore di soglia è modificabile dinamicamente dall'operatore. In Figura 3.7 si può osservare quanto appena descritto.

Date: 7th October 2011 Operator: caxenoadmin Threshold for average: 400 Set Threshold

X Measurement (mm): Y Measurement (mm):

Barcode of mouse: Notes: Add Row Next Group Delete Row

Check	Id Genealogy	Volume	Explant	Scope	Treatment	Start Date	Expected End Date
<input type="checkbox"/>	CRC0002TMXC01001000000000	207.345	ready for explant	exam			
<input checked="" type="checkbox"/>	CRC0002TMXD01001000000000	636.696	ready for explant	exam	prova trattamento 1	2011-10-07 12:19:32	
<input type="checkbox"/>	CRC0002TMXE01001000000000	205.25	not programmed for explant				
<input checked="" type="checkbox"/>	CRC0002TMXF01001000000000	1767.145	not programmed for explant				
<input checked="" type="checkbox"/>	CRC0004BMXB02001000000000	131.946	ready for explant	Outsourced experiment	prova	2011-10-05 11:47:30	2011-10-05 15:47:30

Group 2 of 2

Average volume of the cage: 589.676

Average volume of the selected mice: 845.262

Save Measure Serie Scope detail: exam Explant Start Treatment Stop Treatment

Figure 3.7: Schermata per la collezione di misure quantitative

In Figura 3.8 si può osservare il diagramma delle sequenze per la collezione dei dati delle misurazioni.

3.4. GESTIONE TRATTAMENTI

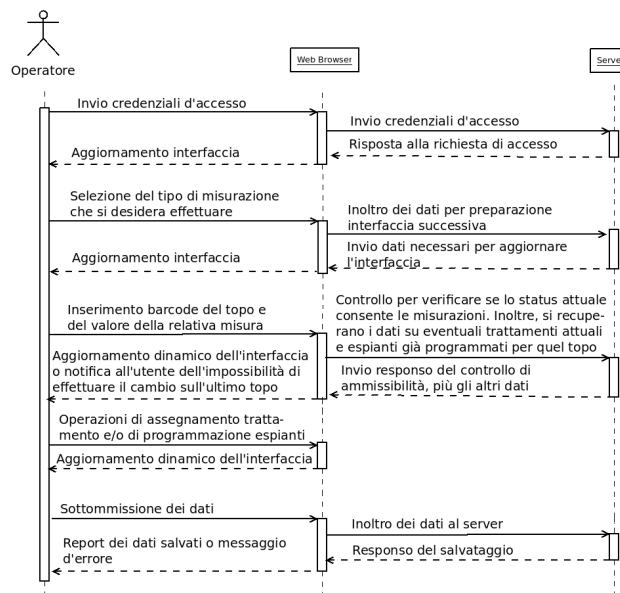


Figure 3.8: Diagramma delle sequenze della gestione delle operazioni delle misurazioni

3.4 Gestione trattamenti

Questa interfaccia è accessibile solo dopo aver effettuato delle misure su uno o più xenopazienti. Infatti, dopo averli misurati, se ne seleziona almeno uno dalla tabella, per poi entrare nella finestra per gestire i trattamenti. Sfruttando questo legame con le misurazioni, il diagramma dei casi d'uso dei trattamenti (Figura 3.9) può essere visto come l'espansione del nodo 'Gestione trattamenti' dell'UCD in Figura 3.6.

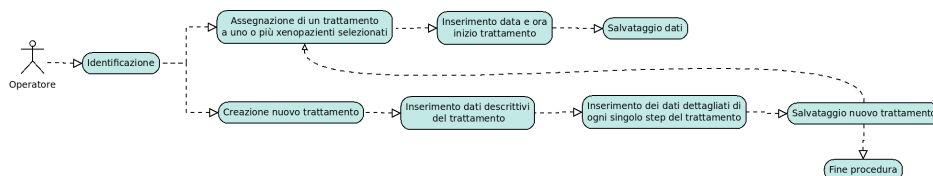


Figure 3.9: UCD della gestione dei trattamenti

Nel momento in cui si effettua una misura su uno xenopaziente impiantato, si presenta la possibilità di gestirne i trattamenti. Partendo da ciò che offre l'interfaccia, le possibilità sono:

- **avvio trattamento:** si decide di avviare un trattamento su un topo che non ha già un trattamento in corso. Per sottoporre un topo ad un trattamento, l'utente può selezionare un trattamento tra quelli esistenti oppure crearne uno ad hoc, rendendolo così disponibile per eventuali usi futuri. È possibile quindi applicare più volte lo stesso trattamento a diversi topi, in modo tale da poter confrontare i risultati sperimentali ottenuti su soggetti diversi;
- **interruzione trattamento:** se si reputa inutile il proseguimento di un trattamento, lo si può interrompere prima della sua scadenza programmata. Questa operazione è svolta senza accedere direttamente all'interfaccia creata per la gestione delle misurazioni;
- **stop&start trattamento:** questa possibilità è la combinazione delle due precedenti, utilizzata nel caso in cui si voglia applicare un trattamento diverso da quello attuale.

Per avviare un nuovo trattamento, si accede all'apposita interfaccia. Per scegliere il trattamento da cominciare, si accede ad un elenco di trattamenti disponibili. Inoltre si ha la possibilità di scegliere quando farlo cominciare. Se in questa lista non è presente ciò che si desidera, si avvia la procedura per crearne uno nuovo, per poi assegnarlo agli xenopazienti precedentemente selezionati.

Nel momento in cui si crea un nuovo trattamento, se ne inseriscono i dati descrittivi, quali il nome, una breve descrizione, la durata e la tipologia di trattamento a cui appartiene. Il nome assegnato al nuovo trattamento deve essere univoco. Per assicurare questo vincolo, si è implementato un'apposita API per verificare i dati già presenti nel database. Le tipologie dei trattamenti sono, attualmente, due: i trattamenti base e i trattamenti acuti. Questi ultimi hanno la particolarità che, una volta interrotti o terminati, implicano un espianto forzato degli xenopazienti sui quali è stato applicato.

Specificare la durata e la sua unità di misura, serve per creare, successivamente, il diagramma di Gantt (strumento di supporto alla gestione dei progetti?) per programmare nel dettaglio i vari passaggi del trattamento che si sta creando. L'utente può dinamicamente aggiungere varie righe, dove ognuna di questa rappresenta un determinato passaggio del trattamento, caratterizzato dal farmaco e dal modo in cui viene somministrato, dalla dose e dal numero di volte che deve essere utilizzato nell'unità di tempo precedentemente selezionata (ad esempio, 2 volte ogni ora o 1 al giorno), dove ogni colonna costituisce uno slot temporale, come illustrato in Figura 3.10.

3.4. GESTIONE TRATTAMENTI

Dopo aver inserito le righe desiderate, ci si ritrova con una tabella dove ogni cella corrisponde a una determinata somministrazione in un certo slot temporale. Selezionando le celle, si può così creare un trattamento composto da molteplici step molto dettagliati. Se si sbaglia ad inserire una riga, è sufficiente lasciarla vuota per fare in modo che non venga salvata nel database. Una volta salvato il trattamento, e dopo aver ricevuto un messaggio di conferma, si torna alla schermata precedente, dove si può ora selezionare il nuovo trattamento ed assegnarlo agli xenopazienti. In Figura 3.11 si può osservare il diagramma delle sequenze di questa interfaccia.

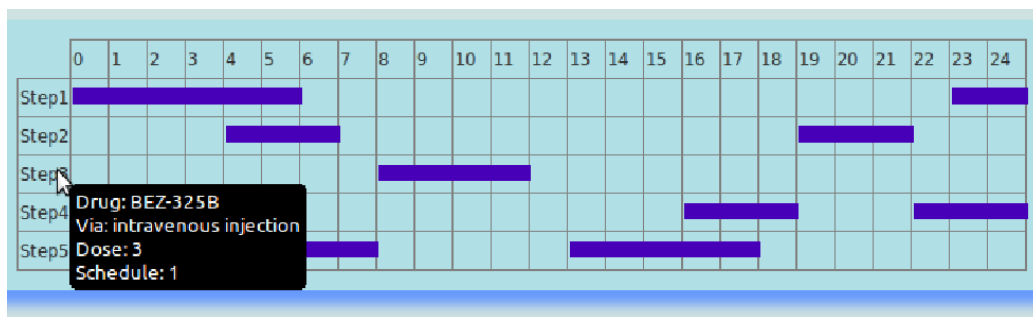


Figure 3.10: Esempio di utilizzo del diagramma di Gantt in XMS

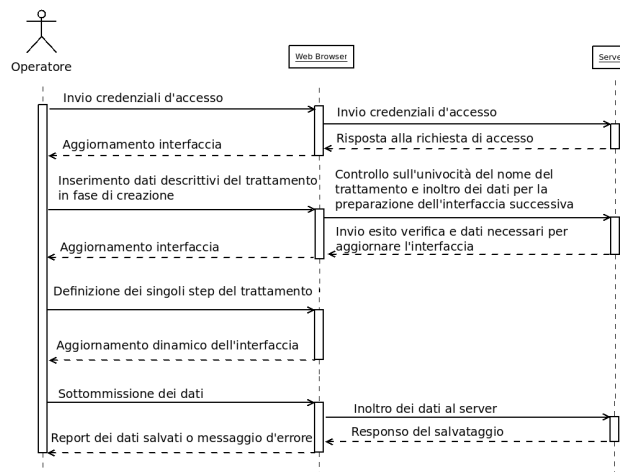


Figure 3.11: Diagramma delle sequenze delle operazioni effettuate per creare un trattamento

3.5 Impianti

Considerando l'ordine temporale delle operazioni svolte su uno xenopaziente nel suo ciclo di vita, la gestione degli impianti è la prima dove si è cercato di simulare l'ambiente di laboratorio. In Figura 3.12 è riportato il diagramma dei casi d'uso relativo a questa interfaccia.

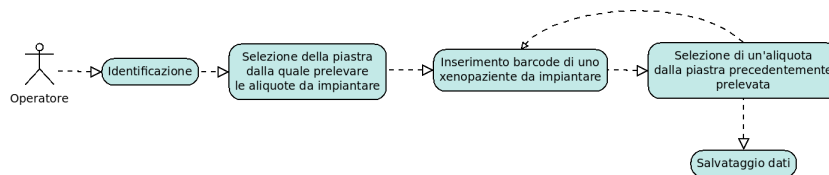


Figure 3.12: UCD relativo agli impianti

Nel database, le informazioni relative ad un determinato insieme di impianti sono tra loro collegate tramite una serie, conetto utilizzato per raggruppare gli impianti svolti nella stessa sessione operativa (stessa piastra sorgente, data e operatore). Anche l'utente è cosciente di questo concetto, grazie alla struttura con la quale è stata costruita l'interfaccia degli impianti. Infatti, prima di inserire i dettagli di ogni singola operazione, vengono richiesti i dati comuni a tutta la serie di operazioni: la data dell'impianto e un eventuale commento. Inoltre, molto importante, si inserisce il barcode della piastra dalla quale si intendono prelevare le aliquote da impiantare. Questo barcode viene inoltrato alla BioBanaca, la quale, tramite apposite API, invia al Xeno Management Module le informazioni riguardanti la piastra richiesta e le aliquote eventualmente contenute in essa. Grazie a questo scambio di informazioni, si è in grado di costruire una tabella che simula la piastra e la disposizione delle provette all'interno di essa, dalla quale l'utente può selezionare l'aliquota da impiantare nel topo. Dopo aver inserito i dati preliminari, si accede alla schermata nella quale definire i singoli impianti. In questa interfaccia possono essere utilizzati solo xenopazienti aventi lo status *experimental*. Se si cerca di utilizzare un topo che non appartiene a questo status, si notifica un messaggio all'operatore.

Per la simulazione della piastra, è stata creata una tabella rappresentante una piastra, dove ogni cella simula una provetta, contenente una determinata aliquota. Si è inserito un numero per ogni cella, rappresentante la quantità di frammenti della stessa aliquota presente in quella provetta. Inoltre, è stato implementato un sistema cromatico, con un colore associato ad ogni cella, per poter visionare velocemente la situazione della piastra. In Figura 3.13 se

ne può vedere un esempio, mentre di seguito si elencano e descrivono i colori utilizzati:

1. giallo chiaro: è presente almeno un'aliquota nella provetta rappresentata da questa cella;
2. nero: non è presente alcuna aliquota;
3. giallo scuro: sono finite le aliquote inizialmente presenti in quella cella;
4. azzurro: l'aliquota è attualmente selezionata.

Appena è selezionata un'aliquota, nella pagina viene visualizzato il suo identificativo di genealogia e il nuovo identificativo di genealogia da essa creato, che sarà assegnato allo xenopaziente impiantato con quel tessuto.

4	5	4	4	4	0
0	0	0	0	0	0
0	4	4	4	4	0
2	0	0	0	4	0

Figure 3.13: Utilizzo della tabella contenente i dati delle aliquote

Oltre a selezionare l'aliquota, si deve anche selezionare il topo, il sito dell'impianto e settare eventualmente il BadQualityFlag (il quale indica un impianto mal riuscito). Una volta selezionati sia l'aliquota, sia lo xenopaziente (non necessariamente in questo ordine), si può procedere ad inserire l'impianto appena impostato nella tabella riepilogativa, dalla quale, in caso di errore, si possono cancellare le righe relative alle operazioni errate. Quando l'inserimento dati è terminato, si può completare la serie di impianti cliccando su 'Save'. Se la piastra impiegata ha ancora aliquote al suo interno, si chiede all'utente se si desidera svuotarne il contenuto. Dopodichè, in caso di esito positivo della transazione, si visualizza il report dei dati appena immessi nel database.

CHAPTER 3. CASI D'USO

Inoltre, si invia la lista delle aliquote utilizzate alla BioBank e l'informazione relativa all'eventuale svuotamento della piastra. In Figura 3.14 si può osservare il diagramma delle sequenze di questa interfaccia.

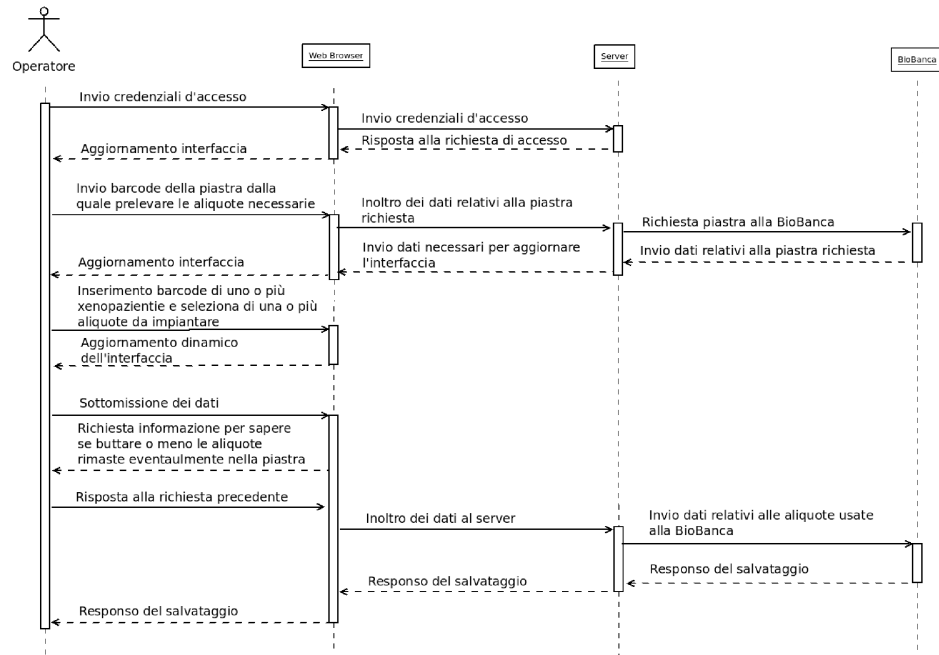


Figure 3.14: Diagramma delle sequenze delle operazioni effettuate per creare un trattamento

3.6 Espianti

Nel momento in cui si desidera effettuare una serie di espienti, per collezionare del materiale, si deve utilizzare una prima schermata preliminare, per selezionare i dati da elaborare nella pagina successiva. In questa prima interfaccia, si accede all'elenco degli *xenopazienti* sui quali è stato programmato un espianto. Oltre a selezionare uno o più topi di questa lista, si devono anche selezionare i tipi di tessuto che si intendono generare durante l'espianto, in modo tale da poter gestire più efficacemente la schermata successiva. Un'ultimo parametro da introdurre è la data in cui viene effettuata questa operazione (la data di default è quella odierna). Questi dati preliminari consentono di inserire nel database le informazioni relative alla serie di espienti che si va a effettuare. In Figura 3.15 è riportato il diagramma dei casi d'uso relativo a questa interfaccia.

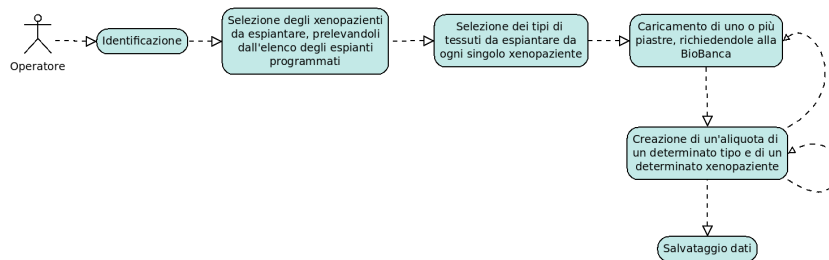


Figure 3.15: UCD relativo agli espienti

Dopo aver visionato e selezionati gli xenopazienti che si intendono espantare, si accede ad un'interfaccia per gestire la collezione di nuovo materiale biologico. Questa schermata è stata costruita con l'intento di simulare l'ambiente di laboratorio. Questo rende agevole l'impatto con questa interfaccia agli addetti ai lavori, i quali conoscono bene le procedure di studio e ricerca.

Durante l'espianto, l'operatore può destinare le aliquote prelevate dal topo, in diversi tipi di provette, a loro volta contenute in diverse categorie di piastre (una piastra è un supporto in grado di contenere diverse provette al suo interno). Per simulare questa possibilità di scelta, si è creata una tabella per ogni tipologia di piastra, dove ogni cella rappresenta una provetta in cui depositare il tessuto ottenuto dall'espianto appena eseguito. Le diverse piastre rispondono alla necessità di avere diversi tipi di conservazione dei tessuti. Questa interfaccia, presentata nella Figura 3.16, offre sei tabelle, ognuna rappresentante una diversa procedura per conservare il materiale:

CHAPTER 3. CASI D'USO

- **vital:** le aliquote vengono tenute un giorno in congelatore a -80°C e poi conservate in azoto liquido a -196°C ;
- **snap frozen:** si effettua un rapido congelamento attraverso l'impiego di azoto liquido, per poi conservare le aliquote a -80°C ;
- **RNAlater:** il tessuto è immerso in una soluzione acquosa per stabilizzare e proteggere i tessuti freschi, senza avere l'obbligo della conservazione in un congelatore (anche se così si aumenta il tempo per il quale l'aliquota può essere conservata). La soluzione acquosa è un fissativo blando e serve soprattutto per conservare gli acidi nucleici. Vengono tenuti in frigo per 24h e poi congelati a -80°C ;
- **formalin fixed:** i frammenti di tessuto vengono fissati per 24h in una soluzione contenente formalina e poi inclusi in un blocco di paraffina al fine di conservarli a temperatura ambiente (è il classico metodo di archiviazione utilizzato negli ospedali);
- **OCT frozen:** l'aliquota viene inglobata in una particolare resina chiamata OCT, che solidifica a basse temperature. Successivamente, si conserva in freezer, a -80°C ;
- **ChinaBlack:** il tessuto viene insufflato con una soluzione di nero di china in modo da far risaltare eventuali metastasi come punti chiari su un fondo nero. Il materiale viene poi conservato a temperatura ambiente in una soluzione fissativa a base di metanolo e formaldeide.

Barcode of mouse:

GenealogyID:

Tissue to be obtained:

☐ TUM ☐ MLN ☒ MBR

Barcode:

VITAL

	1	2	3	4	5	6
A	4	5	4	4	4	0
B	0	3	4	0	0	0
C	0	4	4	4	4	0
D	2	0	0	0	4	0

FFPE

	1	2	3	4	5	6	7	8
1	Barcode: 123							
2	Barcode: 000							
3	Barcode:							
4	Barcode:							

RNA LATER

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	0	0	0	0	5	4	0	0	0	0	0	0
B	0	0	0	0	4	4	0	0	0	0	0	0
C	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
D	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
E	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
G	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
H	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Barcode:

SNAP FROZEN

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	2	1	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
B	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
C	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
D	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
E	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
G	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
H	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Barcode:

OCT

	1	2	3	4
1	Barcode: 789			
2	Barcode:			
3	Barcode:			
4	Barcode:			

CHINA BLACK

	1	2	3	4
1	Barcode: 456			
2	Barcode:			
3	Barcode:			
4	Barcode:			

Figure 3.16: Struttura della pagina per collezionare i vari tessuti

L'operatore, per inserire le aliquote in queste tabelle, procede inserendo il barcode dello xenopaziente da espiantare. Successivamente, carica i dati delle piastre sulle quali vuole lavorare, inviandone così il barcode alla BioBanca. Dopodichè, inserisce i singoli tessuti nelle varie provette, a seconda del tipo di conservazione. In caso di errore, si può rimediare attraverso un'apposita lista, nella quale sono inserite le ultime operazioni effettuate.

Una volta espiantati tutti i topi precedentemente selezionati, si procede con il salvataggio, articolato in più fasi. Si inviano i dati di tutte le aliquote create nella serie alla BioBanca, la quale tenta di salvarle nel proprio database. All'applicazione Xeno Management Module arriva il responso sull'esito della transazione. In caso positivo, XMS avvia a sua volta il salvataggio dei dati. L'esito di questa operazione è notificata alla BioBanca, che, in caso negativo, effettua il rollback sulle informazioni precedentemente salvate. Infine, a seconda degli esiti delle precedenti operazioni, si visualizza il report dei dati creati o un messaggio d'errore. Questo flusso logico di dati è descritto in Figura 3.18, mentre in Figura 3.17 si può osservare il diagramma delle sequenze di questa interfaccia.

CHAPTER 3. CASI D'USO

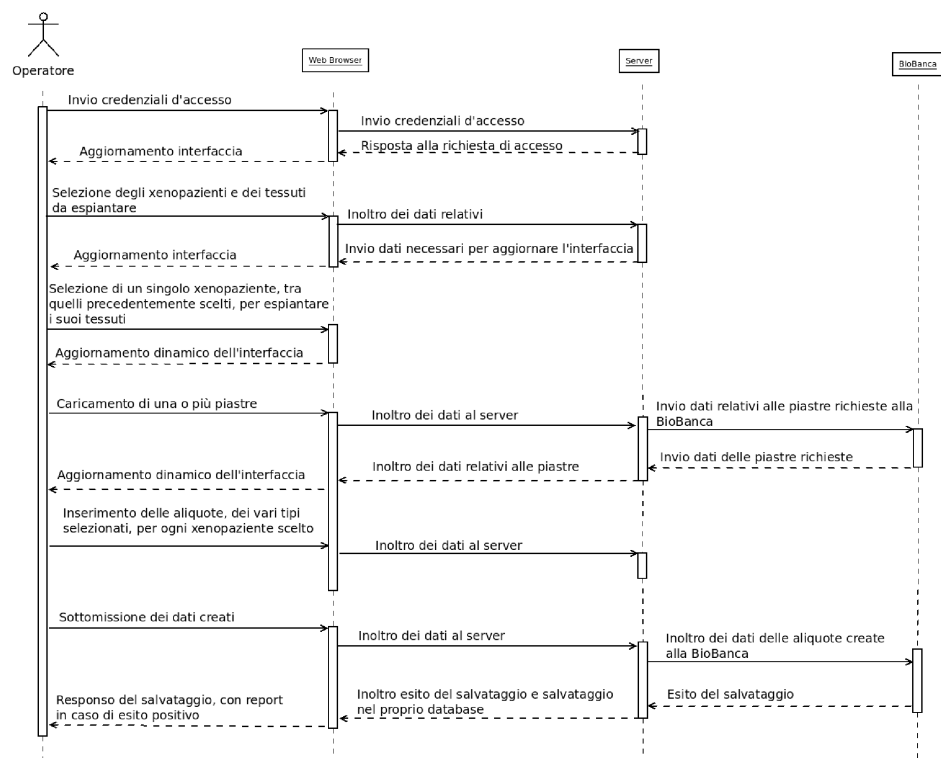


Figure 3.17: Diagramma delle sequenze relativo agli espianti

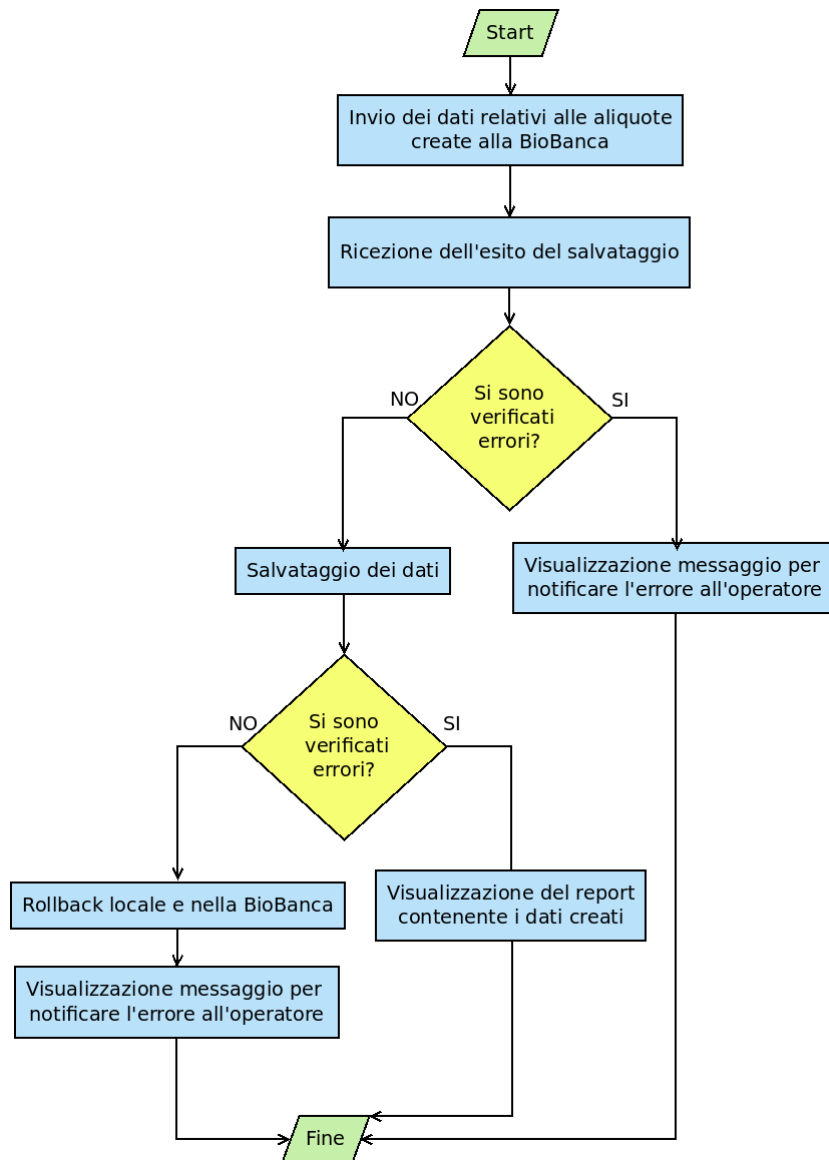


Figure 3.18: Diagramma di flusso delle comunicazione con la BioBanca

4

Conclusioni

Xeno Management Module ha come scopo principale quello di risolvere e gestire correttamente i problemi derivanti dalla sperimentazione sugli xenopazienti. È quindi necessario poter gestire tutte le operazioni inerenti al ciclo di vita dei topi, tra le quali sono presenti la gestione degli impianti/espanti, le misurazioni e il caricamento di nuovi individui nel sistema. Le operazioni appena descritte devono essere gestite rispettando i numerosi vincoli relazionali presenti tra i vari dati da amministrare e creare. Tutto ciò è stato risolto creando un apposito database relazionale, modellandolo in modo tale da riuscire a soddisfare al meglio le specifiche richieste dell'istituto.

L'applicazione XMS è stata implementata attraverso una Web Application, la quale soddisfa al meglio i precisi requisiti dell'IRCC di Candiolo. Si è scelta questa soluzione per poter fornire un servizio facilmente accessibile, dove gli unici requisiti sono una connessione alla rete ed un Web browser. L'applicazione è stata sviluppata secondo il paradigma Model View Controller, mediante l'utilizzo di Django, un framework scritto in Python per la creazione di Web Application. La scelta del design pattern MVC consente di conferire al sistema una struttura modulare, permettendo così di poter intervenire in maniera puntuale e minimale in caso di modifiche dell'applicazione. Il sistema è stato progettato in modo tale da ottenere una distribuzione della business logic tra client e server, demandando alcune operazioni direttamente al browser dell'operatore.

XMS offre una serie di funzionalità legate allo studio e alla ricerca sugli xenopazienti. Per gestire la colonia di topi, è possibile inserire nuovi individui nel sistema e, eventualmente, aggiornarne lo status attuale. È anche possibile amministrare le operazioni di impianto, mediante le quali si immettono delle aliquote di tessuto all'interno degli xenopazienti. Inoltre, è necessario fornire all'utente la possibilità di misurare la crescita della massa tumorale, in risposta a determinati trattamenti assegnati ai vari topi. Infine, si è imple-

CHAPTER 4. CONCLUSIONI

mentata la gestione degli espianti, operazioni mediante le quali si asportano dagli xenopazienti le masse tumorali precedentemente impiantate. Queste funzionalità sono utilizzabili dall'utente tramite apposite interfacce. Ognuna di queste è stata costruita in modo da permettere una veloce interazione con l'operatore. Inoltre, per consentire una maggiore integrazione con i sistemi in uso presso l'IRCC, si è gestita la compatibilità con i lettori di chip RFID e di codici a barre.

Per svolgere con maggiore efficienza i suoi compiti, Xeno Management Module deve poter cooperare con gli altri moduli del LAS. In particolare, XMS accede ai dati relativi alle aliquote presenti nel sistema, creando così un flusso di comunicazione con la BioBanca. Inoltre, XMS, deve essere in grado di fornire determinate informazioni, quando richieste, alle altre applicazioni, rendendo possibili elaborazioni più dettagliate ed approfondite. Per supportare tali funzionalità, è stata implementata una serie di Application Programming Interface (API), utili, ad esempio, per la gestione della business logic all'interno di XMS. Infatti, alcune API sono state utilizzate per effettuare controlli nel database durante l'immissione di dati da parte dell'operatore, prelevando i dati degli xenopazienti coinvolti nelle varie operazioni, ed evitando così l'inserimento di dati duplicati. Inoltre, le API risultano fondamentali per le interazioni con gli altri moduli del LAS, fornendo i dati da essi richiesti.

Come visto nel Capitolo 3, XMS offre un ambiente di lavoro in grado di simulare il laboratorio, dove ogni giorno operano i ricercatori. Questa simulazione è stata ottenuta soprattutto nelle interfacce relative alle operazioni di impianti ed espianti, creando schermate agevoli per gli operatori, i quali ritrovano una corrispondenza tra l'applicazione e il mondo reale.

4.1 Sviluppi futuri

Durante la progettazione e lo sviluppo di questa Web Application, si sono individuate varie possibilità di ampliamento. Ogni singola miglioria contribuirà a perfezionare le prestazioni e i servizi offerti dal sistema.

I trattamenti sugli xenopazienti rappresentano una funzione gestita da Xeno Management Module. Per offrire una maggior assistenza agli operatori, una possibilità consiste nell'implementare un sistema di **e-mail alerting**, in modo tale da poter amministrare con maggior efficienza l'interruzione programmata dei vari trattamenti. Con questa funzione ulteriore, gli utenti (e i loro supervisor) riceverebbero una notifica nella loro casella di posta elet-

tronica nel momento in cui sia imminente la fine di un trattamento precedentemente avviato.

Una nuova interfaccia che potrebbe essere implementata avrebbe il compito di effettuare il **check delle misure**. Si tratta di una serie di funzionalità atte a verificare la bontà delle operazioni svolte dai vari utenti. Sarà accessibile solo all'amministratore del sistema, il quale potrà visionare tutte le azioni non ancora validate portate a termine dagli operatori. Successivamente, potrà scegliere se confermare, annullare o modificare le scelte prese dagli altri utenti. In questo modo, si porrà sulle operazioni svolte un controllo che esula dalle pure verifiche informatiche, ma che va anche ad analizzare la validità scientifica dei dati.

Infine, un ultimo lavoro molto importante, sarà il recupero dei dati storici dell'IRCC di Candiolo, in modo tale da poter inserire nel database anche le informazioni relative agli xenopazienti degli anni passati. Questo permetterà a Xeno Management Module di avere al suo interno un consistente storico di dati, potenziando così fin da subito la sua utilità.

5

Tabelle del database

Gli attributi contrassegnati con '*' sono da considerarsi nullabili; quelli scritti in grassetto rappresentano la chiave primaria e quelli in italico sono le chiavi esterne. Sono stati considerati nullabili vari attributi della tabella Mice in quanto tali dati potrebbero non essere presenti nello storico dei topi. Le tabelle contenenti la parola '_has_' al loro interno sono utilizzate per modellare le relazioni molti a molti tra le tabelle ad esse collegate.

5.1 Xenopazienti

Tabella Mice

Nome campo	Tipo	Descrizione
id	BIGINT	Identificativo del topo
<i>idMouseStrain</i> *	BIGINT	Identificativo della razza del topo
<i>idStatus</i>	INT	Identificativo dello status attuale del topo
barcode*	VARCHAR(15)	Codice del chip assegnato al topo
availableDate*	DATE	Data a partire dalla quale il topo è pronto per la sperimentazione
deathDate*	DATE	Data di morte del topo
<i>id_genalogy</i> *	VARCHAR(15)	Genealogia dell'impianto nel topo
<i>id_cancer_research_group</i>	INT	Gruppo di ricerca a cui è assegnato il topo.

CHAPTER 5. TABELLE DEL DATABASE

<i>id_source</i>	INT	Chi ha fornito il topo al centro di ricerca.
gender	ENUM('m','f')	Sesso del topo.
birth_date	DATE	Data presunta di nascita del topo.
notes*	VARCHAR(150)	Eventuali commenti (ad esempio, in caso di morte non naturale)

Table 5.1: Tabella Mice

Tabella MouseStrain

Nome campo	Tipo	Descrizione
id	INT	Identificativo della razza del topo
mouse_type_name	VARCHAR(50)	Nome della razza
description*	VARCHAR(150)	Campo per eventuali descrizioni aggiuntive
linkToDoc*	VARCHAR(150)	URL riferente alla documentazione ufficiale della razza

Table 5.2: Tabella MouseStrain

Tabella Source

Nome campo	Tipo	Descrizione
id	INT	Identificativo del fornitore di xenopazienti
name	VARCHAR(45)	Nome del fornitore
description*	VARCHAR(45)	Campo per eventuali descrizioni aggiuntive

Table 5.3: Tabella Source

Tabella Status

Nome campo	Tipo	Descrizione
id	INT	Identificativo dello stato attuale del topo

5.1. XENOPAZIENTI

name	VARCHAR(50)	Nome dello stato attuale del topo
description*	VARCHAR(150)	Campo per eventuali descrizioni aggiuntive
default	BOOLEAN	Stato di default per i topi inseriti dalla schermata Mice Loading

Table 5.4: Tabella Status

Tabella ChangeStatus

Nome campo	Tipo	Descrizione
id	INT	Chiave della tabella
<i>from_status</i>	INT	Status di partenza
<i>to_status</i>	INT	Status di arrivo

Table 5.5: Tabella ChangeStatus

Tabella StatusInfo

Nome campo	Tipo	Descrizione
id	INT	Identificativo delle informazioni aggiuntive sullo status
description	VARCHAR(45)	Descrizione dell'informazione aggiuntiva

Table 5.6: Tabella StatusInfo

Tabella Status_info_has_status

Nome campo	Tipo	Descrizione
id	INT	Identificativo
id_status	INT	Identificativo dello status a cui ci si riferisce
id_info	INT	Identificativo dell'informazione aggiuntiva associata allo status.

Table 5.7: Tabella Status_info_has_status

5.2 Impianti - Espianti

Tabella Aliquots

Nome campo	Tipo	Descrizione
id	BIGINT	Identificativo dell'aliquota
<i>TypeOfTissue</i>	INT	Identificativo della tabella contenente i diversi tipi di tessuto dell'aliquota
idExplant*	BIGINT	Id dell'eventuale espianto da cui viene prodotta
id_genealogy	VARCHAR(15)	Identificativo della genealogia a cui appartiene l'aliquota

Table 5.8: Tabella Aliquots

Tabella TissueType

Nome campo	Tipo	Descrizione
id	INT	Identificativo del tipo di tessuto
<i>abbreviation</i>	VARCHAR(3)	Abbreviazione univoca, in 3 lettere, del tipo di tessuto
<i>name</i>	VARCHAR(45)	Nome completo del tipo di tessuto
notes*	VARCHAR(150)	Eventuali note

Table 5.9: Tabella TissueType

Tabella Series

Nome campo	Tipo	Descrizione
id	BIGINT	Identificativo della serie
<i>idOperator</i>	BIGINT	Identificativo dell'operatore
<i>idScope</i>	INT	Identificativo della tabella contenente i vari scopi possibili
<i>idTypeOfSerie</i>	INT	Identificativo della tabella contenente le varie operazioni possibili
date	DATE	Data della serie

5.2. IMPIANTI - ESPIANTI

notes*	VARCHAR(150)	Eventuali commenti
--------	--------------	--------------------

Table 5.10: Tabella Series

Tabella Type_of_serie

Nome campo	Tipo	Descrizione
id	INT	Identificativo del tipo della serie
<i>description</i>	VARCHAR(45)	Breve descrizione della serie

Table 5.11: Tabella Type_of_serie

Tabella ImplantDetails

Nome campo	Tipo	Descrizione
id	BIGINT	Identificativo dell'impianto
<i>idMouse</i>	BIGINT	Identificativo del topo
<i>idSeries</i>	BIGINT	Identificativo della serie di impianti
<i>idAliquot</i>	BIGINT	Identificativo dell'aliquota usata
BadQualityFlag	BOOLEAN	Flag per indicare la riuscita o meno dell'impianto (ad esempio, se si rovina l'aliquota mentre la si impianta)
site	INT	Riferimento alla tabella Site, per individuare l'impianto nel topo

Table 5.12: Tabella ImplantDetails

Tabella Site

Nome campo	Tipo	Descrizione
id	BIGINT	Identificativo del sito dell'impianto
name	VARCHAR(2)	Abbreviazione del nome del sito su due lettere
longName	VARCHAR(50)	Nome del sito

Table 5.13: Tabella Site

CHAPTER 5. TABELLE DEL DATABASE

Tabella ExplantDetails

Nome campo	Tipo	Descrizione
id	BIGINT	Identificativo dell'espianto
<i>idSeries</i>	BIGINT	Identificativo della serie di espianti
<i>idMouse</i>	BIGINT	Identificativo del topo

Table 5.14: Tabella ExplantsDetails

Tabella Programmed_explant

Nome campo	Tipo	Descrizione
id	INT	Identificativo dell'espianto programmato
<i>idScope</i>	INT	Identificativo dello scopo dell'espianto
<i>idMouse</i>	BIGINT	Identificativo dello xenopaziente su cui è stato programmato l'espianto
done	BOOLEAN	Flag per indicare il completamento dell'espianto programmato

Table 5.15: Tabella Programmed_explant

Tabella ScopeDetails

Nome campo	Tipo	Descrizione
idScope	INT	Identificativo dello scopo
description	VARCHAR(250)	Descrizione dello scopo

Table 5.16: Tabella ScopeDetails

5.3 Operatori

Tabella auth_user

Nome campo	Tipo	Descrizione
id	BIGINT	Identificativo dell'operatore
username	VARCHAR(30)	Username dell'operatore
first_name	VARCHAR(20)	Nome dell'operatore
last_name	VARCHAR(45)	Cognome dell'operatore
email	VARCHAR(30)	Contatto dell'operatore
password	VARCHAR(128)	Password dell'operatore (salvata dopo essere stata sottoposta ad una funzione di hash)
is_staff	BOOLEAN	Flag per indicare se l'utente può accedere all'interfaccia di admin
is_active	BOOLEAN	Flag per indicare se l'account è in uso o meno; l'uso di questo flag può sostituire la cancellazione fisica dell'account nel caso in cui lo si voglia eliminare dal sistema
is_superuser	BOOLEAN	Flag per indicare se l'utente è l'amministratore del sistema
last_login	DATETIME	Data dell'ultimo login di questo operatore
date_joined	DATETIME	Data in cui è stato creato l'account

Table 5.17: Tabella auth_user

Tabella XenoUsers

Nome campo	Tipo	Descrizione
<i>user_ptr_id</i>	INT	Identificativo dell'utente (operatore) a cui si riferiscono le informazioni aggiuntive.
<i>id_supervisor*</i>	INT	Identificativo dell'eventuale supervisore
<i>id_institution</i>	INT	Identificativo dell'istituto di appartenenza.
<i>id_cancer_research_group</i>	INT	Identificativo del gruppo di ricerca di appartenenza.

Table 5.18: Tabella XenoUsers

CHAPTER 5. TABELLE DEL DATABASE

Tabella cancer_research_group

Nome campo	Tipo	Descrizione
idCancerResearchGroup	INT	Identificativo del gruppo di ricerca
name	VARCHAR(255)	Nome del gruppo di ricerca

Table 5.19: Tabella cancer_research_group

Tabella institution

Nome campo	Tipo	Descrizione
idInstitution	INT	Identificativo dell'istituzione/ente
name	VARCHAR(255)	Nome dell'istituzione/ente

Table 5.20: Tabella Institution

5.4 Gestione misurazioni

Tabella MeasurementSeries

Nome campo	Tipo	Descrizione
id	BIGINT	Identificativo della serie di misure
<i>idOperator</i>	BIGINT	Identificativo dell'operatore che ha effettuato la misura
date	DATE	Data della misura
<i>id_type*</i>	INT	Indica con quale tipologia di misurazione sono state effettuate le misure della serie

Table 5.21: Tabella MeasurementSeries

Tabella QualitativeMeasure

Nome campo	Tipo	Descrizione
id	INT	Identificativo della misura qualitativa
<i>id_value</i>	INT	Valore della misurazione

5.4. GESTIONE MISURAZIONI

<i>id_series</i>	INT	Serie di appartenenza della misura
<i>id_mouse</i>	INT	Topo su cui è stata effettuata la misura
notes*	VARCHAR(255)	Eventuali note sulla misurazione

Table 5.22: Tabella QuantitativeMeasure

Tabella Qualitative_values

Nome campo	Tipo	Descrizione
id	INT	Identificativo del valore qualitativo
value	VARCHAR(45)	Uno dei valori ammissibili per la misura qualitativa (es. 'Large', 'None',...)
description*	VARCHAR(45)	Eventuale descrizione.

Table 5.23: Tabella Qualitative_values

Tabella QuantitativeMeasure

Nome campo	Tipo	Descrizione
id	INT	Identificativo del valore quantitativo
x_measurement	DOUBLE	Valore X ottenuto dalla misurazione
y_measurement	DOUBLE	Valore Y ottenuto dalla misurazione
volume	DOUBLE	Volume ottenuto dopo un calcolo su X e Y.
<i>id_series</i>	INT	Serie di appartenenza della misura
<i>id_mouse</i>	INT	Topo su cui è stata effettuata la misura
notes*	VARCHAR(255)	Eventuali note sulla misurazione

Table 5.24: Tabella QuantitativeMeasure

CHAPTER 5. TABELLE DEL DATABASE

Tabella TypeOfMeasure

Nome campo	Tipo	Descrizione
id	BIGINT	Identificativo del tipo di misura
name	VARCHAR(99)	Nome della tipologia di misura (attualmente, assume valori 'qualitative' o 'quantitative'.

Table 5.25: Tabella TypeOfMeasure

5.4.1 Gestione dei trattamenti

Tabella Treatments

Nome campo	Tipo	Descrizione
id	INT	Identificativo del trattamento
name	INT	Nome del trattamento
description	INT	Breve descrizione del trattamento
duration	INT	Durata prevista (in giorni o ore) del trattamento
type_of_time	ENUM(hours, days)	Questo campo serve a definire se la durata è specificata in ore o giorni
forces_explant	BOOLEAN	Questo campo assume valore True o False a seconda del fatto che il trattamento sia acuto o meno.

Table 5.26: Tabella Treatments

Tabella Detail_treatments

Nome campo	Tipo	Descrizione
id	INT	Identificativo (inserito per compatibilità con Django)
<i>id_via</i>	INT	Identifica la via di somministrazione
<i>treatments_id</i>	INT	Identifica il trattamento di cui si stanno specificando i vari step

5.4. GESTIONE MISURAZIONI

<i>drugs_id</i>	INT	Indica il farmaco usato in questo step
start_step	DATETIME	Data/ora di inizio di questo step
end_step	DATETIME	Data/ora di fine di questo step
dose	DOUBLE	Dose da somministrare (si suppone un numero decimale che rappresenta dei milligrammi)
schedule	INT	Quante volte somministrare il farmaco nell'arco di tempo specificato con una riga di questa tabella

Table 5.27: Tabella Detail_treatments

Tabella Mice_has_treatments

Nome campo	Tipo	Descrizione
id	INT	Identificativo (inserito per compatibilità con Django)
<i>id_mouse</i>	INT	Topo a cui si applica il trattamento
<i>id_treatment</i>	INT	Trattamento eseguito sul topo
<i>id_operator</i>	INT	Indica l'operatore che ha fatto partire il trattamento
start_date	DATETIME	Data/ora di inizio del trattamento
expected_end_date	DATETIME	Data/ora prevista per la fine del trattamento
end_date*	DATETIME	Data/ora della effettiva fine del trattamento.

Table 5.28: Tabella Mice_has_treatments

Tabella Drugs

Nome campo	Tipo	Descrizione
id	INT	Identificativo del farmaco
name	VARCHAR(45)	Nome del farmaco
description*	VARCHAR(255)	Eventuale descrizione del farmaco

CHAPTER 5. TABELLE DEL DATABASE

Table 5.29: Tabella Drugs

Tabella Via_mode

Nome campo	Tipo	Descrizione
id	INT	Identificativo del tipo di somministrazione del farmaco
description*	INT	Eventuale descrizione della somministrazione del farmaco

Table 5.30: Tabella Via_mode

5.5 Supporto

Tabella Urls

Nome campo	Tipo	Descrizione
id	INT	Identificativo dell'URL
url	VARCHAR(255)	URL di destinazione
default	BOOLEAN	Flag per indicare quale sia l'URL attualmente selezionato

Table 5.31: Tabella Urls