

Anàlisi de dades òmiques (PAC1)

Index

Abstract.....	2
Objectius.....	2
Mètodes.....	2
Resultats.....	3
Discussió.....	7
Conclusions.....	8
Referències.....	8

Abstract

Els tractaments oncològics de darrera generació s'acompanyen de tractaments immunològics que milloren la seva eficàcia considerablement. El sistema immunitari és capaç de detectar i eliminar cèl·lules cancerígenes. Malauradament les cèl·lules tumorals han desenvolupat mecanismes d'evasió com ara la expressió de receptors PD1 que, mitjançant la interacció amb el seu lligand (present a les cèl·lules T), els permet la evasió de la seva eliminació.

L'ús d'anticossos que bloquegen aquesta interacció s'ha convertit en una possible estratègia per afavorir la eliminació de les cèl·lules tumorals per part del sistema immunitari.

Malauradament aquesta estratègia no demostra eficàcia en un nombre elevats de casos. S'ha demostrat que la microbiota intestinal pot modular la resposta als tractaments antitumorals de tipus immunològic. Amb aquest objectiu, aquests autors estudien la relació entre diferents dietes, que varien en el percentatge de fibra, i la resposta al tractament immunològic.

S'observen algunes diferències entre la dieta rica en fibra i la eficàcia del tractament però no concorda amb el patró de metabolits que s'esperaria.

Objectius

L'objectiu d'aquest treball consistiria en discernir un patró clar de metabolites presents en el sèrum dels ratolins als que s'ha induït un tumor i se'ls ha tractat amb una determinada dieta. Aquest patró de metabolites hauria de correlacionar amb la eficàcia de la resposta del tractament immunològic antitumoral.

Mètodes

S'han extret mostres de sèrum dels ratolins als que se'ls hi ha provocat un tumor i que posteriorment s'han tractat amb diferents dietes i el tractament immunològic. Aquestes s'han analitzat mitjançant cromatografia líquida i s'han obtingut diferents metabolits. S'han realitzat dos tipus de selecció; per ió positiu i per ió negatiu. Per tant s'han separat diferents metabolits en dos tipis d'anàlisis diferents.

Les dades s'han inclòs en dos “summarizedexperiments” direrents; un per l'ió positiu i un per l'ió negatiu. En aquest anàlisi només s'ha realitzat l'anàlisi de l'ió positiu. L'anàlisi ha consistit primerament en la detecció de dades que no contenen valors, ja sigui per presència de no determinats o de valors 0. Posteriorment s'ha procedit a la normalització, detecció de “outliers” i anàlisi estadístic. S'ha fet servir el paquet “Poma”, entre d'altres.

Resultats

A partir del paquet “metabolomicWorkbenchR” es pot generar un arxiu SummarizedExperiment a partir de les dades obtingudes en la cromatografia líquida. En el cas d'aquest assaig, existeixen dos summarized experiments i s'han de separar en dos per poder analitzar cadascun per separat. També es podrien unir els dos “summarizedexperiments” per formar-ne un de sòl.

Exploració de les dades

Per a l'assaig s'han fet servir 46 ratolits als que se'ls ha tractat amb el tractament immunològic o amb l'isotip. Respecte a cada grup, aquests ratolins han estat sotmesos a diferents dietes segons la composició en fibra d'aquestes. Mitjançant l'anàlisi per l'ió positiu, s'han identificat 327 metabolits. Com es pot observar, existeix un nombre desigual de mostres per cada condició. Aquests gràfics s'han obtingut amb la funció **plot_condition_overview** i la respectiva llibreria **PRONE**.

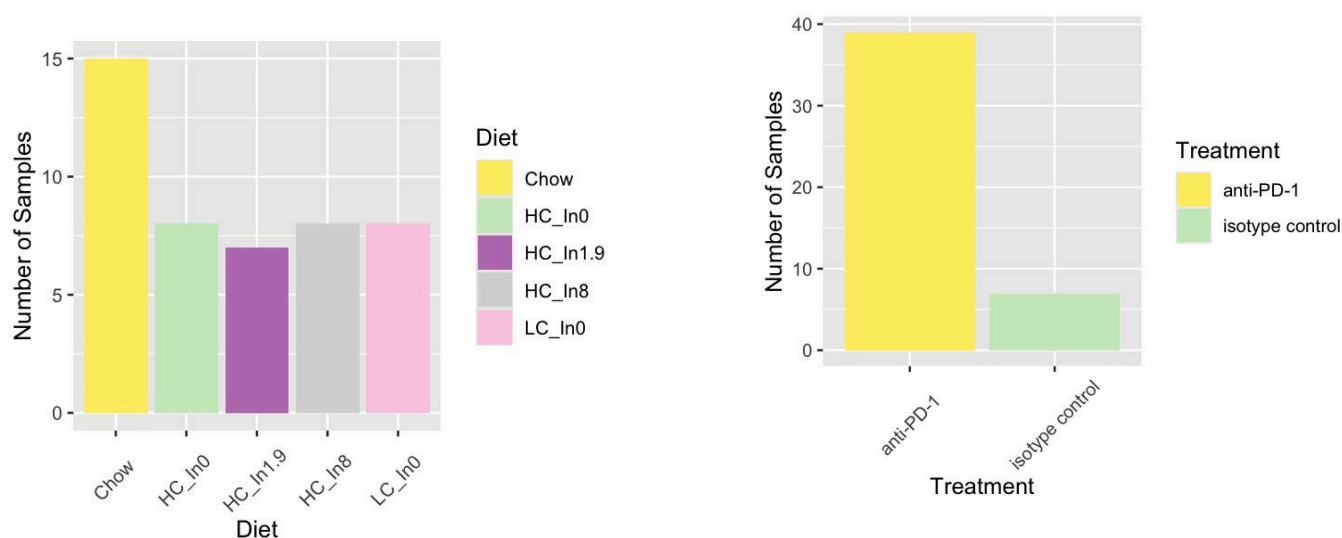


Figura 1. Exploració de les dades. El número de mostres és diferent en cada condició.

Eliminació de valors NA i 0

Amb la funció **PomalImpute** s'obté un objecte "summarizedExperiment" que no conté dades amb 0 o indeterminats. En aquest cas, mitjançant aquesta funció s'eliminen 3 "features", que correspondrien a 3 metabolits detectats. S'hauria de valorar la necessitat d'eliminar aquests 3 metabolits en cas que aportin informació a l'assaig.

Normalització de les dades

Per a la normalització de les dades s'ha utilitzat la funció **PomaNorm**. Aquesta funció permet normalitzar mitjançant diferents mètodes. En aquest cas, s'ha normalitzat mitjançant l'estadístic "**log_pareto**".

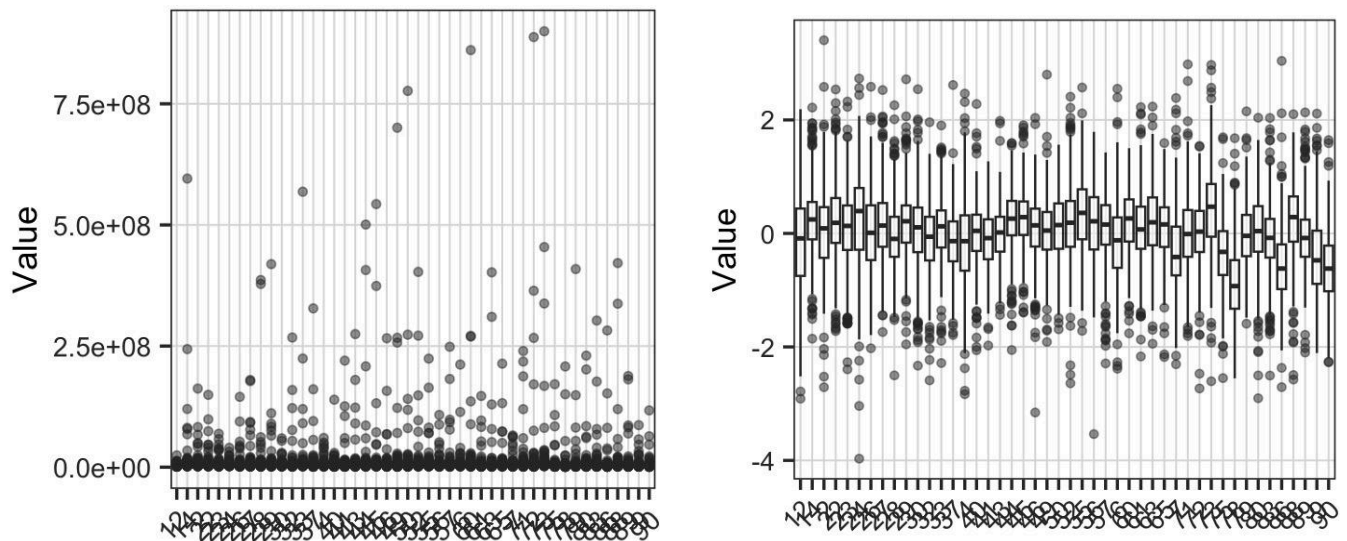


Figura 2. Dades no normalitzades i normalitzades de l'objecte summarized experiment corresponent a les dades obtingudes mitjançant selecció per ió positiu.

Detecció i eliminació de "outliers"

La detecció de outliers es va realitzar mitjançant dos funcions que proporcionen una visió representativa de la seva identificació: mitjançant la funció **PomaOutliers** i **polygon_plot**

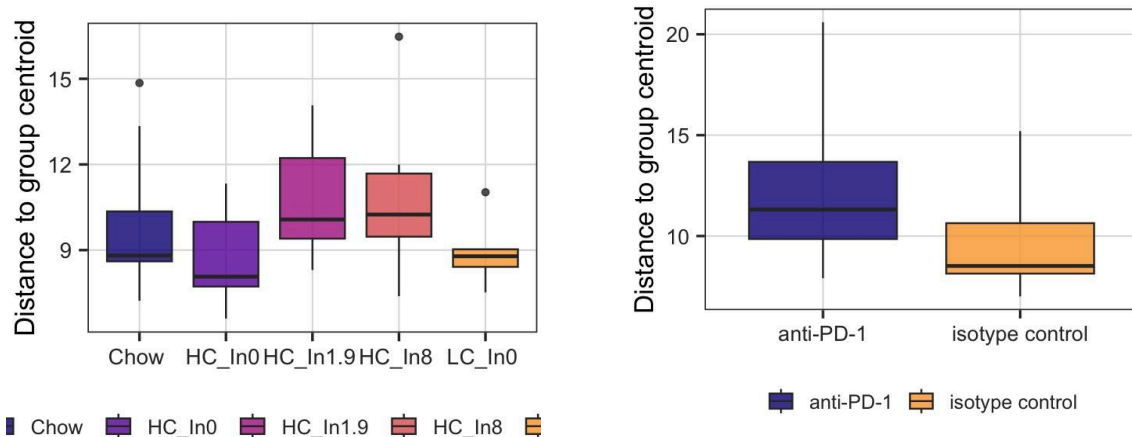


Figura 3. Detecció de “outliers” a través de la funció “PomaOutliers”. Els dos gràfics representen les dades agrupades segons la dieta o el tractament.

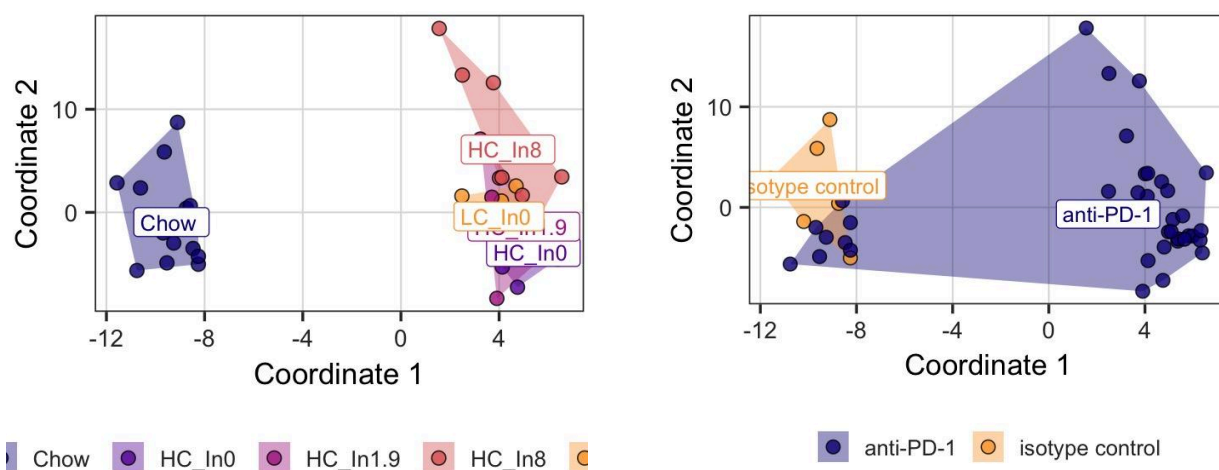


Figura 4. Detecció de outliers mitjançant la funció gràfica “polygon_plot”

Com es pot observar en els gràfics poligonals, hi ha diferències entre les mostres degut a la presència de outliers. Això podria donar com a resultat diferències que en realitat són degudes a la variabilitat en l'anàlisi de les mostres.

Anàlisi de components principals

L'objectiu de l'anàlisi de components principals és reduir la dimensió de les dades i del número de variables. En aquest cas, les dos primeres variables només expliquen prop del 40 % de variabilitat. L'anàlisi de components principals s'ha obtingut amb la funció **PomaPCA**.

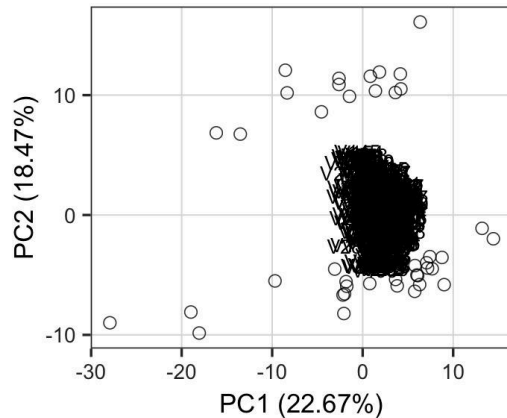


Figura 5: Anàlisi de components principals.

Correlació de les mostres

En la figura(6) es mostra la correlació de les dades mitjançant un gràfic que s'ha obtingut mitjançant la funció **poma_cor**. Es pot intuir la presència de dos zones vermelles que corresponen a mostres que mantenen una correlació negativa.

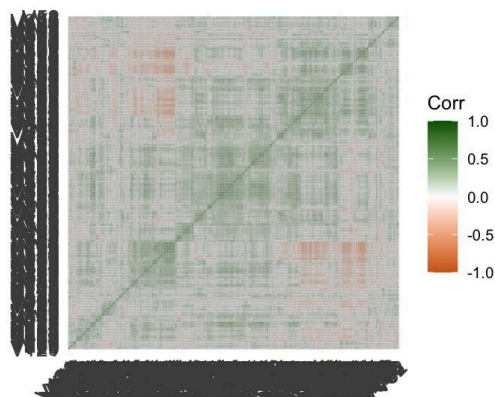


Figura 6. Correlació de les mostres

Discussió

L'objectiu d'aquest estudi era incrementar la eficàcia del tractament immunològic mitjançant diverses dietes enriquides amb fibra. La microbiota s'ha demostrat ser clau en la resposta als tractaments antineoplàsics immunològics. Per tant aquest experiment presenta un abordatge correcte amb tal fi.

Cal remarcar que no hi havia el mateix número de mostres per cada condició experimental. Amb l'anàlisi de la presència de outliers, s'ha vist que hi ha molta variabilitat en les mostres, pròpia d'un assaig d'aquestes característiques. Seria recomanable incrementar el nombre de mostres per a poder discernir amb més claredat les diferències, si hi són. En aquest assaig també faltaria afegir condicions experimentals amb la dieta sense tractament immunològic. Només hi ha algunes condicions amb isotip sol però no representa totes les dietes amb la que s'ha tractat els ratolins.

Degut a la presència de dades indeterminades, s'han hagut de descartar alguns metabolits obtinguts en l'anàlisi. S'hauria de valorar no descartar les mostres per no perdre informació que pot ser rellevant o pot portar a la generació de nous estudis basats en els resultats.

Hagués estat necessari comparar els dos *summarizedexperiments* obtinguts amb selecció per ions positius i negatius de manera que la informació obtinguda seria més completa i permetria detectar i correlacionar un major nombre de metabolits sèrics. També hagués estat necessari comparar les mostres i concloure de una manera més contundent si hi ha diferències en les diferents dietes respecte al tractament immunològic o no.

Conclusions

Els objectius d'aquest estudi eren discernir l'efecte de la dieta sobre la resposta al tractament immunològic. Mitjançant aquest estudi no queda clar ja que la dieta per si mateixa pot provocar efectes i no tenir relació amb al tractament immunològic, sobretot si els efectes del tractament immunològic no són molt contundents. No es pot concloure que la dieta tingui un efecte, s'hauria de repetir l'estudi amb més mostres per a superar la variabilitat entre mostres i demostrar la hipòtesis inicial de una forma més contundent.

Referències

<https://github.com/mgloriasf/Study-ST003789.git>

Pregunta sobre la diferència entre `expresionset` i `summarizedexperiment`
L'objecte `expresionset` s'usa per arrays i `summarizedexperiment` per assajos de seqüenciació