

Kapitola VIII

Meta-analýza

Východiská

- Povinnosť publikovať nové dáta a z toho vyplývajúca dostupnosť dát
 - Databázy:
 - Gene Expression Omnibus
 - 1 638 047 vzoriek Homo Sapiens z 5 454 platformami v 47 780 súboroch
 - ArrayExpress
 - 72 068 súborov (27 043 Homo Sapiens), 2 368 358 vzoriek
 - Ostatné zdroje:
 - Prílohy publikácií
 - Webové stránky
 - Publikácie

Supertabuľka súborov

		DNA			RNA			Protein		Phenotype		Environment		
		SNP	CNV, CGH	UHTS	mRNA	miRNA	SAGE	IHC	proteomics	clinical	Imaging, metabolomics, physiology		drug, therapy	pathogen, toxin
Study design 1 human breast cancer patients, retrospective, clinical outcome, drug	Study 1				■					■				
	Study 2				■	■				■			■	
	Study 3				■					■			■	
	Study 4				■					■				
	Study 5				■									
	Study 6		■		■					■				
	...				■					■				
Study design 2 experimental, time-series, tissue culture	Study a				■									
	Study b				■									
Study design 3 cancer cell lines	Study x	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Study y						■							
	Study z						■							
	...					■								

- Možnosti integrácie:
 - Horizontálne – rovnaké vzorky z rozdielnych technológií
 - Vertikálne – rovnaká technológia rozdielne vzorky

Supertabuľka súborov

		DNA			RNA			Protein		Phenotype		Environment		
		SNP	CNV, CGH	UHTS	mRNA	miRNA	SAGE	IHC	proteomics	clinical	Imaging, metabolomics, physiology		drug, therapy	pathogen, toxin
Study design 1 human breast cancer patients, retrospective, clinical outcome, drug	Study 1				■					■				
	Study 2				■	■				■			■	
	Study 3				■					■			■	
	Study 4				■					■				
	Study 5				■									
	Study 6		■		■					■				
	...				■					■				
Study design 2 experimental, time-series, tissue culture	Study a				■									
	Study b				■									
Study design 3 cancer cell lines	Study x	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Study y						■							
	Study z						■							
	...					■								

- Možnosti integrácie:
 - Horizontálne – rovnaké vzorky z rozdielnych technológií
 - Vertikálne – rovnaká technológia rozdielne vzorky

Východiská II.

- Povinnosť publikovať nové dáta a z toho vyplývajúca dostupnosť dát
- Typický experiment:
 - Hypotézy limitované počtom vzoriek
 - Rozdielne výsledky jednotlivých experimentov
 - Variabilita dát (medzi experimentami)



META-ANALÝZA

DEFINICIA

Príprava dát

1. Vyhľadanie dostupných súborov
2. Kontrola duplicitných vzoriek
3. Zjednotenie klinických premenných
4. Konverzia identifikátorov sond
5. Kontrola expresných dát (škála, normalizácia)

Problémy

- Spôsob zlučovania expresných dát
 - Rôzne populácie, výber vzoriek, experimentálny design
- Heterogenita medzi súbormi
- Spôsob zlučovania výsledkov
- Prezentácia a vizualizácia výsledkov
- Komplexné analýzy (predpovedanie skupín, objavovanie skupín)

Príklad – prijímacie konanie

	Muži	Ženy
Prijatí	1198	557
Neprijatí	1493	1278

Pomer šancí:

$$(1278/557)/(1493/1198) = 1,84$$

$$p < 2,2 * 10^{-16}$$

Fakulta	Pomer šancí	P
A	0,35	10^{-5}
B	0,80	0,68
C	1,13	0,39
D	0,92	0,60
E	1,22	0,36
F	0,83	0,55



Meta-analýza

- Vyhodnotiť každú fakultu (experiment) samostatne
- Agregovať výsledky
 - T-štatistika, pomer šancí, korelačný koeficient

$$\hat{\beta}_0 = \frac{\sum_{i=1}^k \hat{\beta}_i / (\hat{\sigma}_i^2 + \hat{\tau}^2)}{\sum_{i=1}^k 1 / (\hat{\sigma}_i^2 + \hat{\tau}^2)}$$

$\hat{\beta}_i$ veľkosť efektu
 $\hat{\sigma}_i^2$ variabilita v experimente
 $\hat{\tau}_i^2$ variabilita medzi experimentami

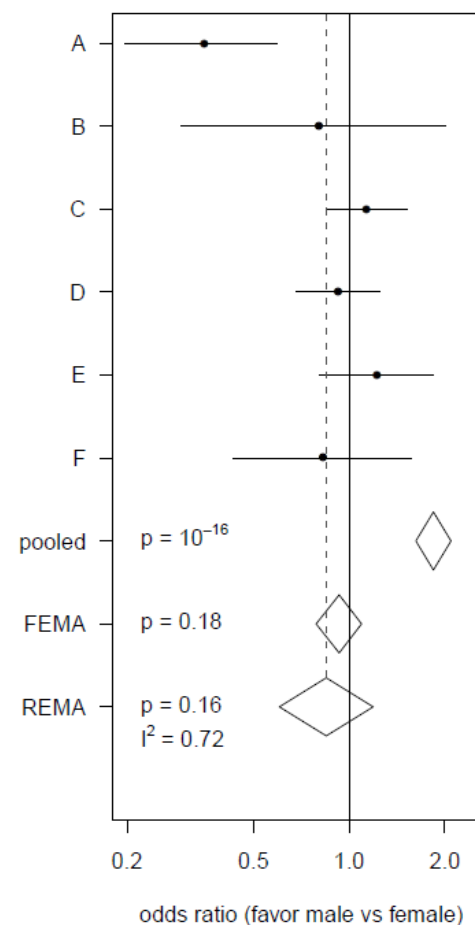
- Model s pevným efektom (fixed effects meta analysis) – variabilita medzi experimentami 0
- Model s náhodným efektom (random effects meta analysis) – variabilita medzi experimentami odhadnutá z dát
- p-hodnota
 - Fisherova metóda $-2 \sum \log p$
- Zamietnutie hypotéz
 - Počítanie hlasov

Príklad – prijímacie konanie

	Muži	Ženy
Prijatí	1198	557
Neprijatí	1493	1278

Pomer šancí:
 $(1278/557)/(1493/1198) = 1,84$
 $p < 2,2 * 10^{-16}$

Fakulta	Pomer šancí	P
A	0,35	10^{-5}
B	0,80	0,68
C	1,13	0,39
D	0,92	0,60
E	1,22	0,36
F	0,83	0,55



Úrovne kombinácie výsledkov

1. Expresné profily
2. Efekty (násobnosť zmeny, pomer šancí)
3. Korelácie (R^2)
4. Výsledky testovania hypotéz
5. Závery

Ďalšie zdroje

- <https://methods.cochrane.org/pma/welcome>
- Ivana Ihnatová: Metody meta-analýzy výsledků CGH, expresních a microRNA array studií.