



Consultoria  
estadística a  
l'IRBLleida

L'IRBLleida

Unitat  
Bioestadística

Exemples

Sirt1 oncogen  
Apnea de la son

Sunitinib més  
Bortezomib

Violència,  
psicopatia i  
intel·ligència

Paraganglioma  
vs cancer  
tiroides

Reflexions

# La consultoria estadística des de la Unitat de Bioestadística de l'Institut de Recerca Biomèdica de Lleida

Joan Valls i Montserrat Martínez-Alonso

Unitat de Bioestadística i Suport Metodològic  
Institut de Recerca Biomèdica de Lleida  
jvalls@irblleida.cat

26 de setembre de 2011



# Guió

Consultoria  
estadística a  
l'IRBLleida

L'IRBLleida

Unitat  
Bioestadística

Exemples

Sirt1 oncogen  
Apnea de la son

Sunitinib més  
Bortezomib

Violència,  
psicopatia i  
intel·ligència

Paraganglioma  
vs càncer  
tiroides

Reflexions

- 1 L'Institut de Recerca Biomèdica de Lleida
- 2 La Unitat de Bioestadística
- 3 Exemples de treballs realitzats
  - Corregulació de Sirt1 amb cMyc i Pten
  - Evolució d'hormones metabòliques en l'apnea de la son
  - Anàlisi de l'efecte conjunt de Sunitinib i Bortezomib en melanoma
  - Estudi de l'associació de la psicopatia i intel·ligència amb la violència
  - Diagnòstic diferencial de paraganglioma respecte el càncer medular de tiroides per immunohistoquímica
- 4 Algunes reflexions sobre la consultoria estadística



# L'Institut de Recerca Biomèdica de Lleida

Consultoria  
estadística a  
l'IRBLLeida

L'IRBLLeida

Unitat  
Bioestadística

Exemples

Sirt1 oncogen  
Apnea de la son  
Sunitinib més  
Bortezomib  
Violència,  
psicopatia i  
intel·ligència  
Paraganglioma  
vs cancer  
tiroides

Reflexions

- Institut de Recerca Biomèdica de Lleida (IRBLLeida)
  - Creació l'any 2004.
  - Acord de col.laboració entre l'Institut Català de la Salut, la Universitat de Lleida i la Fundació Dr. Pifarré.
  - Objectius:
    - Promoure, donar suport i difondre la recerca en biomedicina en l'àmbit territorial de Lleida.
    - Aglutinar les tres vessants de la recerca en biomedicina: la bàsica, la translacional i la clínico-epidemiològica.
  - Finançament mixte: 55% fons públics, 45% fons privats.



# L'Institut de Recerca Biomèdica de Lleida

Consultoria  
estadística a  
l'IRBLLeida

L'IRBLLeida

Unitat  
Bioestadística

Exemples

Sirt1 oncogen  
Apnea de la son  
Sunitinib més  
Bortezomib  
Violència,  
psicopatia i  
intel·ligència  
Paraganglioma  
vs cancer  
tiroides

Reflexions

- Format pels diferents grups de recerca biomèdica de Lleida
  - De l'àmbit assistencial:
    - Hospital Universitari Arnau de Vilanova
    - Atenció Primària de l'Institut Català de la Salut
    - Delegació Provincial del Departament de Salut
    - Hospital de Santa Maria
  - De l'àmbit acadèmic (Universitat de Lleida):
    - Departament de Ciències Mèdiques Bàsiques
    - Departament de Cirurgia
    - Departament de Medicina
    - Departament de Medicina Experimental



# L'Institut de Recerca Biomèdica de Lleida

Consultoria  
estadística a  
l'IRBLLeida

L'IRBLLeida

Unitat  
Bioestadística

Exemples

Sirt1 oncogen  
Apnea de la son

Sunitinib més  
Bortezomib

Violència,  
psicopatia i  
intel·ligència

Paraganglioma  
vs cancer  
tiroides

Reflexions

- L'IRBLLeida en *xifres*

	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Investigadors	221	221	221	221	235	235
Personal						
propi contractat	3	5	9	22	40	61
Projectes						
concedits	23	17	37	17	26	18
Projectes						
actius	32	33	56	77	71	69
Nombre de						
publicacions	80	112	119	150	152	187
<i>IF</i> mitjà	3,83	3,25	4,224	3,477	4,864	4,32
<i>IF</i> total	307	364	503	522	739	808



# L'Institut de Recerca Biomèdica de Lleida

Consultoria estadística a l'IRBLLeida

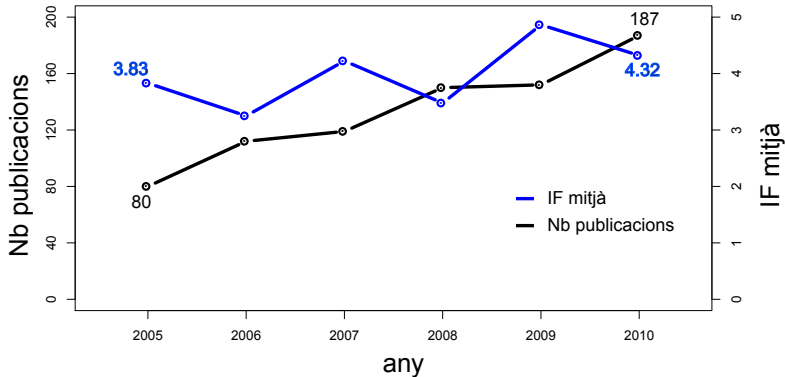
L'IRBLLeida

Unitat Bioestadística

Exemples

Sirt1 oncogen  
Apnea de la son  
Sunitinib més Bortezomib  
Violència, psicopatia i intel·ligència  
Paraganglioma vs cancer tiroides

Reflexions





# La Unitat de Bioestadística i Suport Metodològic

Consultoria  
estadística a  
l'IRBLLeida

L'IRBLLeida

Unitat  
Bioestadística

Exemples

Sirt1 oncogen  
Apnea de la son  
Sunitinib més  
Bortezomib  
Violència,  
psicopatia i  
intel·ligència  
Paraganglioma  
vs cancer  
tiroides

Reflexions

- Unitat de Bioestadística i Suport Metodològic
  - Creació l'any 2006.
  - Objectius:
    - Proporcionar **assessorament metodològic** als investigadors de l'IRBLLeida
    - **Participar** en els projectes d'investigació de l'IRBLLeida
    - Promoure **activitats formatives** en estadística adreçades al personal d'investigació
    - Impulsar **línies de recerca pròpies** en metodologia estadística aplicada a la biomedicina
  - Actualment constituïda per un equip de 2 **bioestadístics-epidemiòlegs**.
  - **160 col.laboracions** durant els anys 2009 i 2010



- Nombre de col.laboracions segons el tipus
  - Projectes d'investigació biomèdica (105, 65.6%)
  - Assessorament en tesis doctorals o altres treballs acadèmics (26, 16.2%)
  - Assessorament en comunicacions a congressos (21, 13.1%)
  - Consultes puntuals sobre metodologia o interpretació de textos científics (15, 9.4%)
  - Col.laboració en projectes d'investigació no estrictament biomèdics (6, 3.8%)
  - Altres tipus de col.laboracions (21, 13.1%)





Consultoria  
estadística a  
l'IRBLLeida

L'IRBLLeida

Unitat  
Bioestadística

Exemples

Sirt1 oncogen  
Apnea de la son  
Sunitinib més  
Bortezomib  
Violència,  
psicopatia i  
intel·ligència  
Paraganglioma  
vs cancer  
tiroides

Reflexions

- Nombre de col.laboracions segons l' **afil.liació** dels col.laboradors
  - Investigadors de l'**Hospital Arnau de Vilanova de Lleida** (95, 59.4%)
  - Investigadors de la **Universitat de Lleida** (31, 19.4%)
  - Investigadors de l'**Hospital Santa Maria de Lleida** (21, 13.1%)
  - Investigadors vinculats a **Atenció Primària de Lleida** (8, 5%)
  - Altres investigadors (5, 3.1%)



# La Unitat de Bioestadística i Suport Metodològic

Consultoria  
estadística a  
l'IRBLLeida

L'IRBLLeida

Unitat  
Bioestadística

Exemples

Sirt1 oncogen  
Apnea de la son  
Sunitinib més  
Bortezomib  
Violència,  
psicopatia i  
intel·ligència  
Paraganglioma  
vs cancer  
tiroides

Reflexions

- Patologies estudiades (1):
  - Diferents localitzacions de **càncer** (endometri, mama, pulmó, tiroides, melanoma, còlon, recte, cap i coll, ...)
  - Patologia **pneumològica** (Síndrome d'Apnea de la son, Pneumonia)
  - **Endocrinologia** (Obesitat mòrbida, Diabetis gestacional, Diabetis autoimmune, microangiopatia diabètica)
  - **Psiquiatria** i trastorns mentals (Psicopatia, Psicopatologies tractades amb teràpia electroconvulsiva, Bulímia, Trastorn bipolar)
  - Patologies **cardiovasculars** (ICTUS, Accident isquèmic transitori, Isquèmia crítica d'extremitats inferiors)
  - Malaltia **pediàtrica** (Invaginació intestinal pediàtrica, Nevus melanocítics infantils, Infeccions bacterianes pediàtriques)



# La Unitat de Bioestadística i Suport Metodològic

Consultoria  
estadística a  
l'IRBLLeida

L'IRBLLeida

Unitat  
Bioestadística

Exemples

Sirt1 oncogen  
Apnea de la son  
Sunitinib més  
Bortezomib  
Violència,  
psicopatia i  
intel·ligència  
Paraganglioma  
vs cancer  
tiroides

Reflexions

- Patologies estudiades (2):
  - **Medicina interna** (vessament pleural, hemorràgia)
  - Altres patologies (Celiaquia, Psico-oncologia i cures paliatives, Malaltia renal crònica, atherosclerosis, Al·lèrgies a picades, Enfermetat Renal Crònica, Fibromiàlgia)
  - **Salut Pública i Gestió Sanitària** (avaluació de formació del personal sanitari o dels usuaris de l'hospital (en alletament matern, bon ús de mascaretes, etc), avaluació de nous serveis com el de la mediació, avaluació de satisfacció dels usuaris, . . . )



Consultoria  
estadística a  
l'IRBLLeida

L'IRBLLeida

Unitat  
Bioestadística

Exemples

Sirt1 oncogen  
Apnea de la son  
Sunitinib més  
Bortezomib  
Violència,  
psicopatia i  
intel·ligència  
Paranglioma  
vs cancer  
tiroides

Reflexions

- Metodologia estadística emprada:
  - Estadística inferencial clàssica
  - Models de regressió lineal
  - Models de regressió logística
  - Anàlisi de sensibilitat i especificitat
  - Genòmica funcional i bioinformàtica
  - Anàlisi multivariant
  - Disseny de l'experiment i mida de la mostra
  - Anàlisi de la supervivència
  - Arbres de regressió i classificació
  - Anàlisi discriminant lineal i quadràtic
  - Anàlisi sinèrgia/antagonisme entre fàrmacs



Consultoria  
estadística a  
l'IRBLLeida

L'IRBLLeida

Unitat  
Bioestadística

Exemples

Sirt1 oncogen  
Apnea de la son  
Sunitinib més  
Bortezomib  
Violència,  
psicopatia i  
intel·ligència  
Paraganglioma  
vs cancer  
tiroides

Reflexions

- Eines computacionals emprades:
  - R, preferentment.
  - SPSS
  - SAS
  - CalcuSyn
  - Adobe Illustrator
  - LateX
  - Endnote



# La Unitat de Bioestadística i Suport Metodològic

Consultoria  
estadística a  
l'IRBLLeida

L'IRBLLeida

Unitat  
Bioestadística

Exemples

Sirt1 oncogen  
Apnea de la son  
Sunitinib més  
Bortezomib  
Violència,  
psicopatia i  
intel·ligència  
Paraganglioma  
vs cancer  
tiroides

Reflexions

- Línies de recerca en metodologia estadística:
  - **Projeccions de taxes** d'incidència /mortalitat, en col.laboració amb el **Registre del Càncer de Catalunya** (Josepa Ribes i Ramon Clèries).
  - **Sobre-diagnòstic** en el càncer de mama Catalunya, en col.laboració amb el grup de **Bioestadística i Biomatemàtica del Departament de Ciències Mèdiques Bàsiques de la UdL** (Montserrat Rué).



# La Unitat de Bioestadística i Suport Metodològic

Consultoria  
estadística a  
l'IRBLLeida

L'IRBLLeida

Unitat  
Bioestadística

Exemples

Sirt1 oncogen  
Apnea de la son  
Sunitinib més  
Bortezomib  
Violència,  
psicopatia i  
intel.ligència  
Paraganglioma  
vs cancer  
tiroides

Reflexions

- Alguns exemples concrets de col.laboracions realitzades:
  - **Corregulació** en l'expressió per immunohistoquímica de **Sirt1** amb **CMyc** i **Pten** en el càncer de tiroides.
  - Avaluació de la secreció d'**hormones metabòliques** (ghrelina, leptina, resistina i adiponectina) en un període de 24 hores en pacients afectats d'**apnea de la son** respecte un grup control.
  - Anàlisi de l'efecte conjunt de **Sunitinib** i **Bortezomib** en melanoma.
  - **Interacció** entre els nivells d'**intel.ligència** i de **psicopatia** sobre un indicador de **violència** en una mostra d'interns en un centre penitenciari.
  - Construcció d'un mètode discriminant per immunohistoquímica per al **diagnostic diferencial** de **paraganglioma** respecte el **càncer medular de tiroides**.



# Corregulació de Sirt1 amb cMyc i Pten

Consultoria  
estadística a  
l'IRBLLeida

L'IRBLLeida

Unitat  
Bioestadística

Exemples

Sirt1 oncogen  
Apnea de la son  
Sunitinib més  
Bortezomib  
Violència,  
psicopatia i  
intel.ligència  
Paranglioma  
vs cancer  
tiroïdes

Reflexions

- **Background:**
  - Sirt1 proteïna associada a un augment de l'esperança de vida en **organismes menors** (*S cerevisiae*, *C elegans* i *D melanogaster* <sup>1</sup>)
  - Actuació de Sirt1 com a **supressor tumoral**, essent protector per a determinats **limfomes** i **sarcomes**, entre altres <sup>2</sup>.
- **Objectiu:** Avaluació del **rol** de Sirt1 en la **carcinogènesi de tiroïdes**

---

<sup>1</sup>Michan et al (2007) *Biochem J*

<sup>2</sup>Herranz et al (2010) *Nature Reviews Cancer*





# Corregulació de Sirt1 amb cMyc i Pten

Consultoria  
estadística a  
l'IRBLLeida

L'IRBLLeida

Unitat  
Bioestadística

Exemples

Sirt1 oncogen  
Apnea de la son  
Sunitinib més  
Bortezomib  
Violència,  
psicopatia i  
intel·ligència  
Paraganglioma  
vs cancer  
tiroides

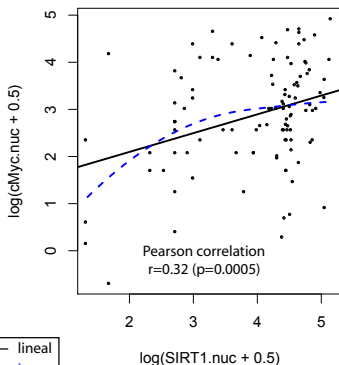
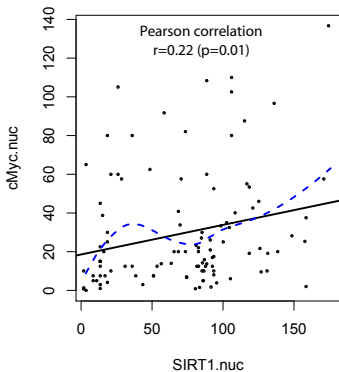
Reflexions

- Treball conjunt amb el [Laboratori de Patologia Oncològica](#) (IRBLLeida) i investigadors del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas [CNIO](#).
- Avaluació per [immunohistoquímica](#) de 128 mostres humanes de teixit tumoral de tiroïdes de l'[expressió](#) de [Sirt1](#), [cMyc](#) i [Pten](#), tant a nivell nuclear com citoplasmàtic.
- [Objectiu secundari](#): un cop conegut el paper de Sirt1 com oncogen, determinar la seva possible [associació](#) amb cMyc.



# Corregulació de Sirt1 amb cMyc i Pten

- Corregulació entre Sirt1 i Pten.



Consultoria  
estadística a  
l'IRBLLeida

L'IRBLLeida

Unitat  
Bioestadística

Exemples

Sirt1 oncogen  
Apnea de la son  
Sunitinib més  
Bortezomib  
Violència,  
psicopatia i  
intel.ligència  
Paranglioma  
vs cancer  
tiroides

Reflexions



# Corregulació de Sirt1 amb cMyc i Pten

Consultoria  
estadística a  
l'IRBLLeida

L'IRBLLeida

Unitat  
Bioestadística

Exemples

Sirt1 oncogen  
Apeia de la son  
Sunitinib més  
Bortezomib  
Violència,  
psicopatia i  
intel.ligència  
Paranglioma  
vs cancer  
tiroides

Reflexions

## Modelització dels nivells d'expressió de cMyc per avaluar l'efecte conjunt de Sirt1 i de Pten i avaluació de l'efecte conjunt

```
> model <- lm(log(cMyc.nuc+0.5)~log(PTEN+0.5)*log(SIRT1.nuc+0.5))
```

```
> summary(model)
```

Coefficients:

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t )	
(Intercept)	-0.97753	0.86682	-1.128	0.26214	
log(PTEN + 0.5)	0.85947	0.28553	3.010	0.00331	**
log(SIRT1.nuc + 0.5)	0.97336	0.22720	4.284	4.22e-05	***
log(PTEN + 0.5):log(SIRT1.nuc + 0.5)	-0.21333	0.07189	-2.967	0.00376	**

---

Signif. codes: 0 '\*\*\*' 0.001 '\*\*' 0.01 '\*' 0.05 '.' 0.1

Residual standard error: 1.042 on 100 degrees of freedom  
(24 observations deleted due to missingness)

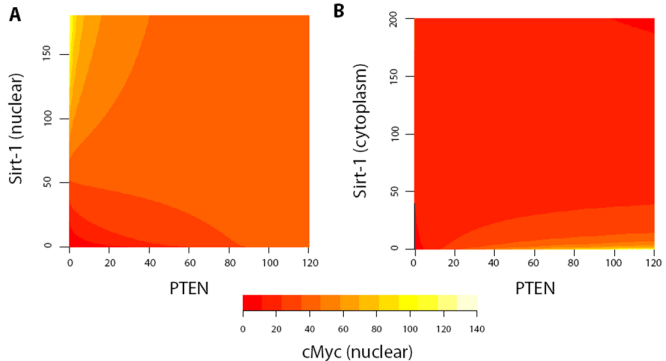
Multiple R-squared: 0.1849, Adjusted R-squared: 0.1605

F-statistic: 7.562 on 3 and 100 DF, p-value: 0.0001308



# Corregulació de Sirt1 amb cMyc i Pten

- **Predicció** del model, a partir d'una **graella** de valors per a Sirt1 i Pten.



Consultoria  
estadística a  
l'IRBLLeida

L'IRBLLeida

Unitat  
Bioestadística

Exemples

Sirt1 oncogen  
Apnea de la son  
Sunitinib més  
Bortezomib  
Violència,  
psicopatia i  
intel·ligència  
Paranglioma  
vs cancer  
tiroides

Reflexions



# Corregulació de Sirt1 amb cMyc i Pten

Consultoria  
estadística a  
l'IRBLLeida

L'IRBLLeida

Unitat  
Bioestadística

Exemples

Sirt1 oncogen  
Apnea de la son  
Sunitinib més  
Bortezomib  
Violència,  
psicopatia i  
intel·ligència  
Paraganglioma  
vs cancer  
tiroïdes

Reflexions

- Resultats <sup>1</sup>:
  - (principal) Sirt1 és un **oncogen** per al càncer de tiroïdes: la seva sobre-expressió **accelera la progressió tumoral**.
  - L'activitat oncogènica de Sirt1 està associada a la **sobre-regulació de cMyc** i **interacciona** amb Pten.
  - Evidència per a afirmar una **corregulació** entre Sirt1 i Cmyc, especialment en aquells casos en els que Pten es troba **silenciat**.
  - Sirt1 possiblement relacionat amb l'activació de la **via de senyalització** de Cmyc.
- **Conclusió**: La **inhibició de Sirt** és un **tractament potencial** per al carcinoma de tiroïdes.

---

<sup>1</sup>Herranz et al (2011) *Nature Medicine* (sotmès i en revisió)



# Evolució d'hormones metabòliques en l'apnea de la son

Consultoria  
estadística a  
l'IRBLLeida

L'IRBLLeida

Unitat  
Bioestadística

Exemples

Sirt1 oncogen  
Apnea de la son

Sunitinib més  
Bortezomib

Violència,  
psicopatia i  
intel·ligència

Paraganglioma  
vs cancer  
tiroides

Reflexions

- **Background:**
  - Síndrome d'apnea de la son (OSA) caracteritzat per provocar hipòxia intermitent crònica i fragmentació de la son.
  - Presència d'obesitat en una gran proporció de pacients afectats per aquesta patologia, el que explica part de la comorbiditat associada a OSA.
  - Interès actual en establir una signatura molecular per a OSA per tal de separar els efectes d'OSA respecte l'obesitat.
- **Objectiu:** Avaluació de l'efecte d'OSA al llarg d'un període de 24 hores de secreció d'hormones metabòliques (ghrelina, leptina, resistina i adiponectina).



# Evolució d'hormones metabòliques en l'apnea de la son

Consultoria  
estadística a  
l'IRBLLeida

L'IRBLLeida

Unitat  
Bioestadística

Exemples

Sirt1 oncogen  
Apnea de la son

Sunitinib més  
Bortezomib

Violència,  
psicopatia i  
intel·ligència

Paraganglioma  
vs cancer  
tiroides

Reflexions

- Treball conjunt amb els investigadors del **Servei de Pneumologia** de l'HUAV.
- **Mesura** de la secreció de 4 **hormones metabòliques** en un grup de 37 pacients diagnosticats amb OSA i un grup control amb 11 pacients **durant 24 hores** (cada 4 hores), a partir de mostres de plasma obtingudes a partir d'extraccions de sang.
- **Mètodes emprats**: models lineals mixtes, àrea sota la corva.



# Evolució d'hormones metabòliques en l'apnea de la son

Consultoria estadística a l'IRBLLeida

L'IRBLLeida

Unitat Bioestadística

Exemples

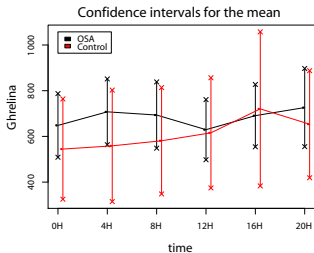
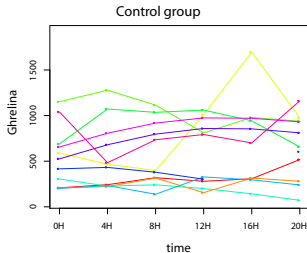
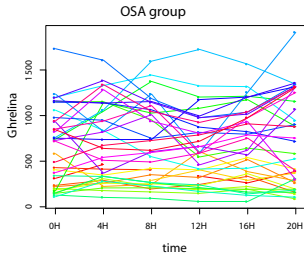
Sirt1 oncogen  
Apnea de la son

Sunitinib més Bortezomib

Violència, psicopatia i intel·ligència

Paraganglioma vs cancer tiroides

Reflexions







# Evució d'hormones metabòliques en l'apnea de la son

Consultoria estadística a l'IRBLLeida

L'IRBLLeida

Unitat Bioestadística

Exemples

Sirt1 oncogen  
Apnea de la son

Sunitinib més Bortezomib

Violència, psicopatia i intel.ligència

Paraganglioma vs cancer tiroides

Reflexions

## Modelització de la secreció de Ghrelina

```
> anova(lme(Ghrelina~Grup,data=dades.Ghrelina,random=~1|Subject))
```

	numDF	denDF	F-value	p-value
(Intercept)	1	235	152.38218	<.0001
Grup	1	46	0.29874	0.5873

```
> anova(lme(Ghrelina~Grup+Edat+Circunf.Cuello,data=dades.Ghrelina,random=~1|Subject))
```

	numDF	denDF	F-value	p-value
(Intercept)	1	225	153.10955	<.0001
Grup	1	42	0.00091	0.9761
Edat	1	42	1.79990	0.1869
Circunf.Cuello	1	42	0.09969	0.7538

```
> anova(lm(AUC.Ghrelina~ GRUPO))
```

Analysis of Variance Table

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
GRUPO	1	15063102	15063102	0.2727	0.604
Residuals	46	2540701614	55232644		

```
> anova(lm(AUC.Ghrelina~ Edad + Circunf.Cuello + GRUPO))
```

Analysis of Variance Table

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
Edad	1	81510990	81510990	1.4660	0.2328
Circunf.Cuello	1	2240853	2240853	0.0403	0.8419
GRUPO	1	9863392	9863392	0.1774	0.6758
Residuals	42	2335303541	55602465		



# Evolució d'hormones metabòliques en l'apnea de la son

Consultoria estadística a l'IRBLLeida

L'IRBLLeida

Unitat Bioestadística

Exemples

Sirt1 oncogen  
Apnea de la son  
Sunitinib més Bortezomib  
Violència, psicopatia i intel·ligència  
Paraganglioma vs cancer tiroides

Reflexions

- Resultats per a totes les hormones

Hormona	Dades longitudinals Model lineal mixte		Àrea sota la corva Model lineal	
	p-valor	p-valor model ajustat	p-valor	p-valor model ajustat
Ghrelina	0.58	0.97	0.60	0.67
Leptina	0.11	0.16	0.11	0.70
Resistina	0.77	0.80	0.75	0.83
Adiponectina	0.86	0.70	0.80	0.96

- Model ajustat per les **variables clíniques significativament diferents** entre el grup OSA i Control (circumferència del coll i edat superiors per al grup OSA).



# Evolució d'hormones metabòliques en l'apnea de la son

Consultoria  
estadística a  
l'IRBLLeida

L'IRBLLeida

Unitat  
Bioestadística

Exemples

Sirt1 oncogen  
Apnea de la son  
Sunitinib més  
Bortezomib  
Violència,  
psicopatia i  
intel·ligència  
Paranglioma  
vs cancer  
tiroides

Reflexions

- **Resultats**<sup>1</sup>:
  - No s'observa cap comportament diferencial dels pacients OSA respecte els controls, pel que fa a les hormones avaluades.
- **Conclusions**: Possibilitat de realitzar més estudis, amb major mida mostral i/o incloent altres marcadors potencials. Considerar i estudiar altres línies d'investigació.

---

<sup>1</sup>Sanchez de la Torre et al (2011) (en preparació)



# Anàlisi de l'efecte conjunt de Sunitinib i Bortezomib en melanoma

Consultoria  
estadística a  
l'IRBLLeida

L'IRBLLeida

Unitat  
Bioestadística

Exemples

Sirt1 oncogen  
Apnea de la son  
Sunitinib més  
Bortezomib

Violència,  
psicopatia i  
intel·ligència  
Paraganglioma  
vs cancer  
tiroides

Reflexions

- **Background:**
  - Existència d'un repte en el **tractament** actual del **melanoma metastàtic**.
  - Noves aproximacions mitjançant la **combinació de tractaments**, per tal de millorar el **pronòstic**.
- **Objectiu:** Avaluació de l'**efecte combinat** dels tractaments Sunitinib i Bortezomib en melanoma.



# Anàlisi de l'efecte conjunt de Sunitinib i Bortezomib en melanoma

Consultoria estadística a l'IRBLLeida

L'IRBLLeida

Unitat Bioestadística

Exemples

Sirt1 oncogen  
Apnea de la son  
Sunitinib més Bortezomib

Violència, psicopatia i intel·ligència  
Paraganglioma vs cancer tiroides

Reflexions

- Treball conjunt amb els investigadors del [Servei de Dermatologia](#) de l'HUAV i el [Laboratori de Genètica Molecular i Patologia](#) de l'IRBLLeida..
- 4 [línies cel·lulars](#) de melanoma tractades amb Sunitinib i Bortezomib (a diferents dosis) i també amb combinacions d'ambdós agents, durant [24 hores](#).
- Mesura de l'[apoptosi](#) (mort cel·lular) mitjançant *tinció de Hoechst*.
- Utilització del mètode proposat per Chou i Talalay <sup>1</sup> per avaluar la interacció dels dos fàrmacs a través del [combinational index](#).
- Ús del software comercial [CalcuSyn](#) de BioSoft.

---

<sup>1</sup>Chou i Talalay (1984) *Adv Enzyme Regul*



# Anàlisi de l'efecte conjunt de Sunitinib i Bortezomib en melanoma

Consultoria estadística a l'IRBLLeida

L'IRBLLeida

Unitat Bioestadística

Exemples

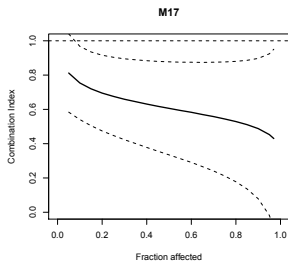
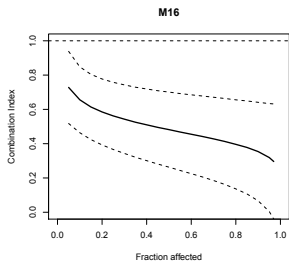
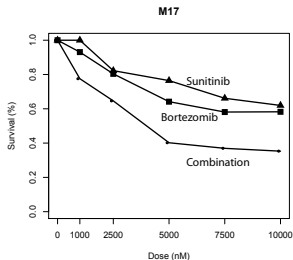
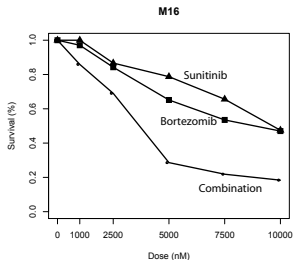
Sirt1 oncogen  
Apnea de la son

Sunitinib més Bortezomib

Violència, psicopatia i intel·ligència

Paraganglioma vs cancer tiroides

Reflexions





# Anàlisi de l'efecte conjunt de Sunitinib i Bortezomib en melanoma

Consultoria  
estadística a  
l'IRBLLeida

L'IRBLLeida

Unitat  
Bioestadística

Exemples

Sirt1 oncogen  
Apnea de la son

Sunitinib més  
Bortezomib

Violència,  
psicopatia i  
intel·ligència

Paraganglioma  
vs cancer  
tiroides

Reflexions

- **Resultats**<sup>1</sup>: Bortezomib i Sunitinib **interaccionen sinèrgicament** de tal forma que **indueixen** i **augmenten** la mort cel·lular en línies cel·lulars de melanoma
- **Conclusions**: La combinació de Sunitinib i Bortezomib pot aportar un **benefici terapèutic** per al tractament del melanoma metastàtic.

---

<sup>1</sup>Yeremian et al (2011) *Int J Cancer* (in press)



# Estudi de l'associació de la psicopatia i intel.ligència amb la violència

Consultoria estadística a l'IRBLLeida

L'IRBLLeida

Unitat Bioestadística

Exemples

Sirt1 oncogen  
Apnea de la son

Sunitinib més Bortezomib

Violència, psicopatia i intel.ligència

Paraganglioma vs cancer tiroides

Reflexions

- Treball conjunt amb el **Servei de Psiquiatria i Psicologia** de l'Hospital de Santa Maria de Lleida
- Mostra constituïda per 105 **interns** del **Centre Penitenciari de Ponent**.
- Mesura dels nivells de **psicopatia** i **intel.ligència** a partir de **qüestionaris psicomètrics** (WAISS i PCL-R)
- Mesura de la violència a partir del **nombre de causes imputades**.
- Ús dels **models de Poisson** per a modelar la violència a partir de la intel.ligència i psicopatia.





# Estudi de l'associació de la psicopatia i intel.ligència amb la violència

Consultoria estadística a l'IRBLLeida

L'IRBLLeida

Unitat Bioestadística

Exemples

Sirt1 oncogen  
Apnea de la son  
Sunitinib més Bortezomib

Violència, psicopatia i intel.ligència  
Paranglioma vs cancer tiroides

Reflexions

## Modelització del nombre de causes

```
> model <- glm(N.CAUSES ~ WAIS.cat*PLCLR.cat ,family=poisson,data=dades.complertes)
> summary(model)
```

Coefficients:

	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z )
(Intercept)	2.26505	0.07392	30.641	< 2e-16 ***
WAIS.cat<=103	-0.07339	0.10512	-0.698	0.48508
PLCLR.cat<=26.15	-0.50901	0.12064	-4.219	2.45e-05 ***
WAIS.cat<=103:PLCLR.cat<=26.15	0.51458	0.16030	3.210	0.00133 **

---  
Signif. codes: 0 '\*\*\*' 0.001 '\*\*' 0.01 '\*' 0.05 '.' 0.1

(Dispersion parameter for poisson family taken to be 1)

Null deviance: 522.81 on 77 degrees of freedom  
Residual deviance: 500.70 on 74 degrees of freedom  
AIC: 780.36

```
> anova(model.2,test="Chisq")
Analysis of Deviance Table
```

	Df	Deviance	Resid. Df	Resid. Dev	P(> Chi )
NULL			77	522.81	
WAIS.cat	1	3.7359	76	519.08	0.053255 .
PLCLR.cat	1	7.9672	75	511.11	0.004763 **
WAIS.cat:PLCLR.cat	1	10.4163	74	500.70	0.001249 **



# Estudi de l'associació de la psicopatia i intel.ligència amb la violència

Consultoria estadística a l'IRBLLeida

L'IRBLLeida

Unitat Bioestadística

Exemples

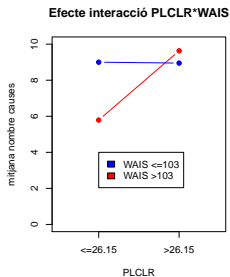
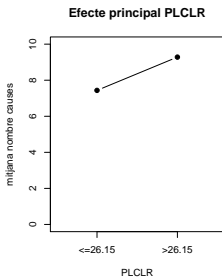
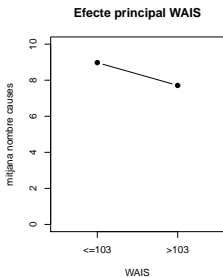
Sirt1 oncogen  
Apnea de la son

Sunitinib més Bortezomib

Violència, psicopatia i intel.ligència

Paranglioma vs cancer tiroides

Reflexions





# Estudi de l'associació de la psicopatia i intel.ligència amb la violència

Consultoria  
estadística a  
l'IRBLLeida

L'IRBLLeida

Unitat  
Bioestadística

Exemples

Sirt1 oncogen  
Apnea de la son  
Sunitinib més  
Bortezomib

Violència,  
psicopatia i  
intel.ligència

Paraganglioma  
vs cancer  
tiroides

Reflexions

- **Resultats:**
  - **Majors nivells de violència** en els interns amb menor nivell d'intel.ligència o amb major nivell de psicopatia (efectes marginals).
  - Efectes de la intel.ligència i psicopatia **no additius**:
    - Alts nivells de psicopatia comporten **major nivell de violència**, independentment del nivell d'intel.ligència
    - Baix nivell de psicopatia amb alt nivell d'intel.ligència associat a **menor nombre de causes**.
  - **Conclusions:** (en preparació)



# Diagnòstic diferencial de paraganglioma respecte el càncer medular de tiroides

Consultoria  
estadística a  
l'IRBLLeida

L'IRBLLeida

Unitat  
Bioestadística

Exemples

Sirt1 oncogen  
Apnea de la son

Sunitinib més  
Bortezomib

Violència,  
psicopatia i  
intel·ligència

Paraganglioma  
vs càncer  
tiroides

Reflexions

- **Background:**
  - Paraganglioma de tiroides (PGL), càncer rar, amb baixa incidència, **bon pronòstic** i relativament poc estudiat <sup>1</sup>.
  - Dificultat en establir un diagnòstic entre paraganglioma i càncer medular de tiroides (CMT), amb major incidència i **mal pronòstic**.
  - Habitualment, ús de **marcadors de CMT** coneguts (TTF-1, Calcitonin, CEA) en cas de dubte.
  - Marcadors **no sempre específics** de CMT.
- **Objectiu:** Estudiar i proposar un mètode per al **diagnòstic diferencial** entre PGL i CMT que millori els procediments actuals.

---

<sup>1</sup>LaGuette J, Matias-Guiu X, Rosai (1997) *Am J Surg Pa*



# Diagnòstic diferencial de paraganglioma respecte el càncer medular de tiroides

Consultoria  
estadística a  
l'IRBLLeida

L'IRBLLeida

Unitat  
Bioestadística

Exemples

Sirt1 oncogen  
Apea de la son

Sunitinib més  
Bortezomib

Violència,  
psicopatia i  
intel·ligència

Paraganglioma  
vs cancer  
tiroides

Reflexions

- Treball conjunt amb el **Laboratori de Genètica Molecular i Patologia** (IRBLLeida) i investigadors del **CNIO**.
- Anàlisis realitzades:
  - Obtenció d'un conjunt de **gens diferencialment expressats** (PGG vs CMT) a partir de **microarrays de cDNA** amb 9080 *transcripts*, emprant 57 mostres de **teixit tumoral** (9 PGG i 48 CMT).
  - **Selecció de 6 gens** (NDUFA4L2, COXIV2, VMAT2, CGRP, CEA, i TTF1) a partir dels microarrays.
  - Avaluació per immunohistoquímica de l'expressió dels 6 marcadors, emprant **TMA**s (*tissue microarrays*), a partir de 54 mostres de **teixit tumoral** (24 PGL i 30 CMT).
  - Avaluació de l'**expressió diferencial** i construcció d'un mètode discriminant a partir d'**arbres de regressió**.
  - Validació **interna** i **externa**.



# Diagnòstic diferencial de paraganglioma respecte el càncer medular de tiroides

Consultoria estadística a l'IRBLLeida

L'IRBLLeida

Unitat Bioestadística

Exemples

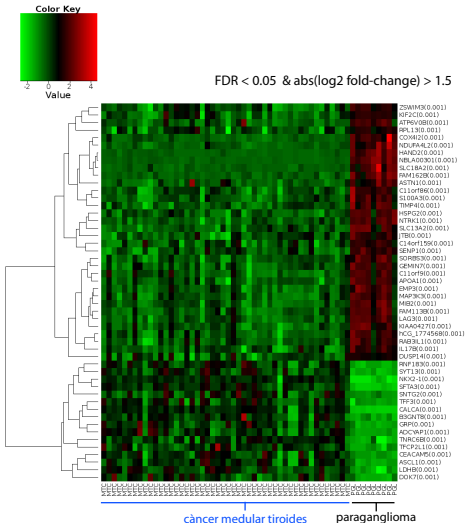
Sirt1 oncogen  
Apnea de la son

Sunitinib més Bortezomib

Violència, psicopatia i intel·ligència

Paraganglioma vs càncer tiroides

Reflexions





# Diagnòstic diferencial de paraganglioma respecte el càncer medular de tiroides

Consultoria estadística a l'IRBLLeida

L'IRBLLeida

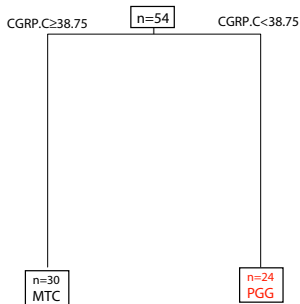
Unitat Bioestadística

Exemples

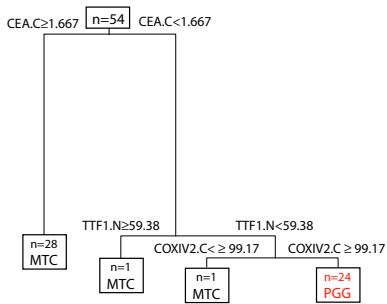
Sirt1 oncogen  
Apnea de la son  
Sunitinib més Bortezomib  
Violència, psicopatia i intel.ligència  
Paraganglioma vs cancer tiroides

Reflexions

A



B





# Diagnòstic diferencial de paraganglioma respecte el càncer medular de tiroides

Consultoria  
estadística a  
l'IRBLLeida

L'IRBLLeida

Unitat  
Bioestadística

Exemples

Sirt1 oncogen  
Apnea de la son

Sunitinib més  
Bortezomib

Violència,  
psicopatia i  
intel·ligència

Paraganglioma  
vs cancer  
tiroides

Reflexions

- Resultats <sup>1</sup>:

- Obtenció d'un **mètode discriminant** per al diagnòstic diferencial entre paraganglioma i càncer medular de tiroides.
- Validació interna i externa amb un **error** del **0 %** en ambdós.

- Conclusions:

- Proposta d'un **nou mètode** que millora el diagnòstic diferencial aplicable a la clínica actual.
- Ús de **microarrays de cDNA** adequats per a la selecció i disseny d'una **bateria de marcadors** per immunohistoquímica.

---

<sup>1</sup>Castelblanco et al (2011) *Human Pat* (in press)





# Algunes reflexions sobre la consultoria estadística

Consultoria  
estadística a  
l'IRBLLeida

L'IRBLLeida

Unitat  
Bioestadística

Exemples

Sirt1 oncogen  
Apnea de la son  
Sunitinib més  
Bortezomib  
Violència,  
psicopatia i  
intel·ligència  
Paraganglioma  
vs cancer  
tiroides

Reflexions

- Possibilitat de treballar amb **problemes oberts** als que cal trobar una **solució**
  - No sempre les **preguntes** / **objectius** estan explícitament definits.
  - Importància de **formalitzar** el problema.
  - **Dificultat** -i alhora **interés**- per abordar un problema en un context mèdic (i sovint desconegut).
  - Importància de emprendre una **col.laboració cooperativa**.
  - Millora de la col.laboració si l'estadística hi és **present des d'un bon començament**.
- Importància de **clarificar** el significat i importància de la **significació estadística** conjuntament amb la **rellevància biològica** o **clínica**. No sempre els estadístics som portadors de bones notícies.



# Algunes reflexions sobre la consultoria estadística

Consultoria  
estadística a  
l'IRBLLeida

L'IRBLLeida

Unitat  
Bioestadística

Exemples

Sirt1 oncogen  
Apnea de la son  
Sunitinib més  
Bortezomib  
Violència,  
psicopatia i  
intel·ligència  
Paraganglioma  
vs cancer  
tiroides

Reflexions

- **Estadística aplicada:** ciència **no exacta**, amb una forta component d'**enginyeria**.
- **Competències necessàries per a un bioestadístic:**
  - Matemàtiques (especialment estadística matemàtica)
  - Informàtica general, programació i investigació operativa.
  - Biologia i medicina general, genètica i genòmica, epidemiologia i salut pública.
  - Comunicació oral i escrita, capacitat d'entendre i resoldre problemes.



# Algunes reflexions sobre la consultoria estadística

Consultoria  
estadística a  
l'IRBLLeida

L'IRBLLeida

Unitat  
Bioestadística

Exemples

Sirt1 oncogen  
Apnea de la son  
Sunitinib més  
Bortezomib  
Violència,  
psicopatia i  
intel·ligència  
Paraganglioma  
vs cancer  
tiroides

Reflexions

- **Importància, necessitat i utilitat** de l'estadística en la recerca biomèdica.
- **Necessitat i conveniència** de desenvolupar la recerca en nova metodologia estadística aplicada a **problemes reals**.
- **Bones oportunitats, feina creativa, ...**
- **Estadística aplicada**: ideal per a persones amb un esperit **intrèpid** i amb **curiositat** per a resoldre problemes i arribar a conclusions a partir d'**evidències** que no sempre són evidents.



# Moltes gràcies

Consultoria  
estadística a  
l'IRBLLeida

L'IRBLLeida

Unitat  
Bioestadística

Exemples

Sirt1 oncogen  
Apnea de la son  
Sunitinib més  
Bortezomib  
Violència,  
psicopatia i  
intel.ligència  
Paraganglioma  
vs cancer  
tiroides

Reflexions

Moltes gràcies per la seva atenció  
Felicitats SEA!

