



Designul și etapele în studiile translaționale asupra
microbiomului uman.

Considerații etice și legislative la nivel european în studiul
microbiomului uman – « Hands-on experience ».

Raluca Lupușoru

Clinica de Gastroenterologie și Hepatologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență “Pius Brânzeu” Timișoara

*Centrul de Modelare a Sistemelor Biologice și Analiza Datelor (CMSBAD),
Departamentul de Științe Funcționale, Universitatea de Medicină și Farmacie “Victor Babeș” din Timișoara*



STUDIILE TRANSLAȚIONALE

- ▶ Medicina translațională transformă descoperirile științifice promițătoare în aplicații clinice și încercări de a răspunde la întrebări clinice utilizând munca de laborator pentru a facilita predicția, prevenția, diagnosticarea și tratarea bolilor.
- ▶ Medicina translațională transformă succesele investigațiilor fundamentale din domeniul biologiei medicale în teorie practică, tehnologie și metode care aduc laolaltă munca de laborator și practica clinică.

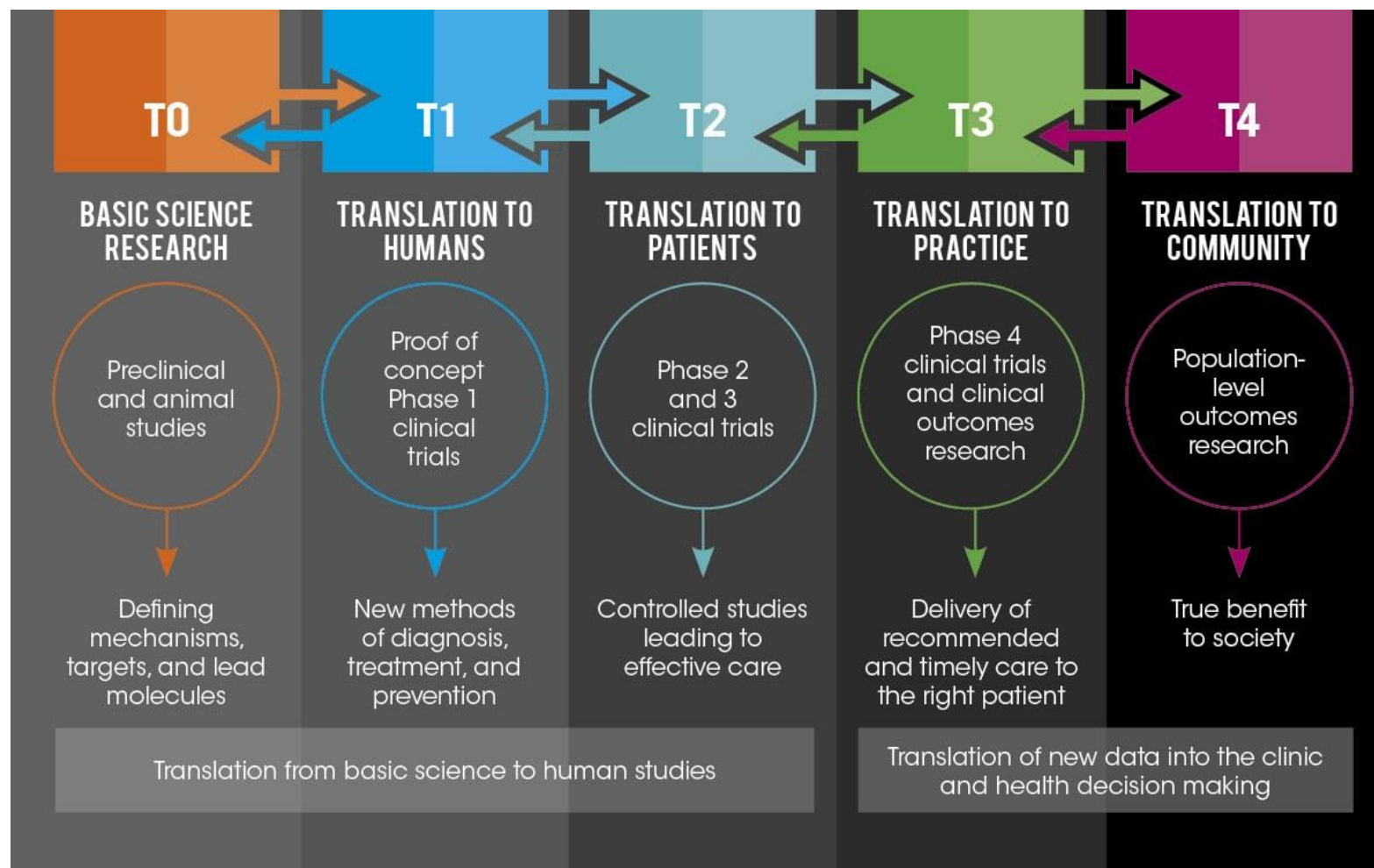


STUDIILE TRANSLATIONALE -ETAPE

- ▶ Cel mai recent model translațional din literatura științifică este modelul celor **4 T**:
 - **T1**: de la descoperirile științifice fundamentale (cunoștințele fundamentale) la potențialele aplicații clinice (cunoștințele teoretice) la
 - **T2**: criteriile bazate pe dovezi (cunoștințele privind eficacitatea) la
 - **T3**: îngrijirea sau intervențiile clinice (cunoștințe aplicate) la
 - **T4**: sănătatea unei comunități sau populații (cunoștințe de sănătate publică)



STUDIILE TRANSLATIONALE





STUDIILE TRANSLATIONALE -neceditate

- Speranța de viață, aflată în creștere rapidă în rândul majorității populațiilor globale, a avut ca rezultat creșterea prevalenței bolilor cronice. Tratamentele pot fi costisitoare și pot dura mult timp.
- Creșterea permanentă a prevalenței a avut ca rezultat o creștere a cheltuielilor prevăzute pentru sănătate.
- Procedeele îmbunătățite de diagnosticare au sporit cerințele privind tratamentele bolilor nou identificate.



CONSIDERAȚII ETICE

▶ MICROBIOMUL UMAN ȘI IDENTITATEA PERSONALĂ

- identitatea personală poate fi afectată
- psihologia individuală și identitatea socială → schimbate (ex: transplantul fecal de microbiotă (Rhodes 2013, Lederberg 2006))

▶ RISCURI, SIGURANȚĂ

- raport risc/beneficiu favorabil (investigatorii trebuie să examineze toate riscurile)
- (!) aplicațiile clinice a cercetării microbiomului
- Preluare non-invazivă vs preluare invazivă (endoscopie digestivă)
- (*) transplant materii fecale (microbiotă) → vindecare *Clostridium difficile* →
- Anxietate + depresie (!!) (Zheng 2016)

Rhodes R, et al(2013) Public health and research on populations. In: The human microbiome: ethical, legal and social concerns

Lederberg J (2006) The microbe's contribution to biology-50 years after. Int Microb 9(3):155-156



CONSIDERAȚII ETICE

- Exemple
- (*) transplant materii fecale (microbiotă) → vindecare Clostridium difficile →
- Anxietate + depresie (!!) (Zheng 2016)
- (*) “vaginal seeding” - transferul secrețiilor vaginale de la mamă la nou-născut pentru a stimula dezvoltarea microbiomului nou născutului prin cezariană asemănător cu cei din nașterea naturală (Seeding, 2017)

Zeng B, et al (2016) Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism. Mol Psychiatry 21(6):786-796

Seeding V (2017) Committee opinion No. 725. American College of obstetricians and gynecologists. Obstet Gynecol 130:e274-e278



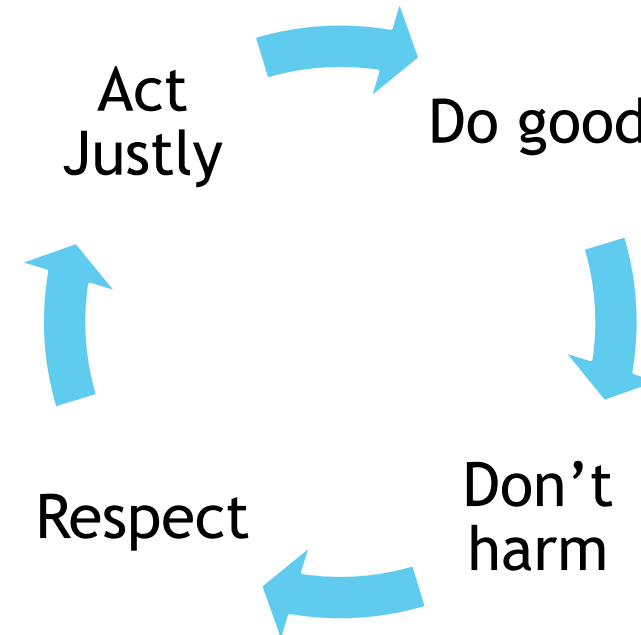
CONSIDERAȚII ETICE

► CONSIMȚĂMÂNTUL INFORMAT

- Trebuie foarte bine structurat
- Incluse toate riscurile și beneficiile
- Descrie toate stadiile/procesele
- Voluntariat
- (!) persoanele vulnerabile → noi tratamente → pacienți oncologici/ IBD

► BIOBĂNCI

- Intimitate, consimțământ informat, proprietate (a cui e proba?)
- Utilizare de 2 ori
- Analize complete? Pacient sănătos?



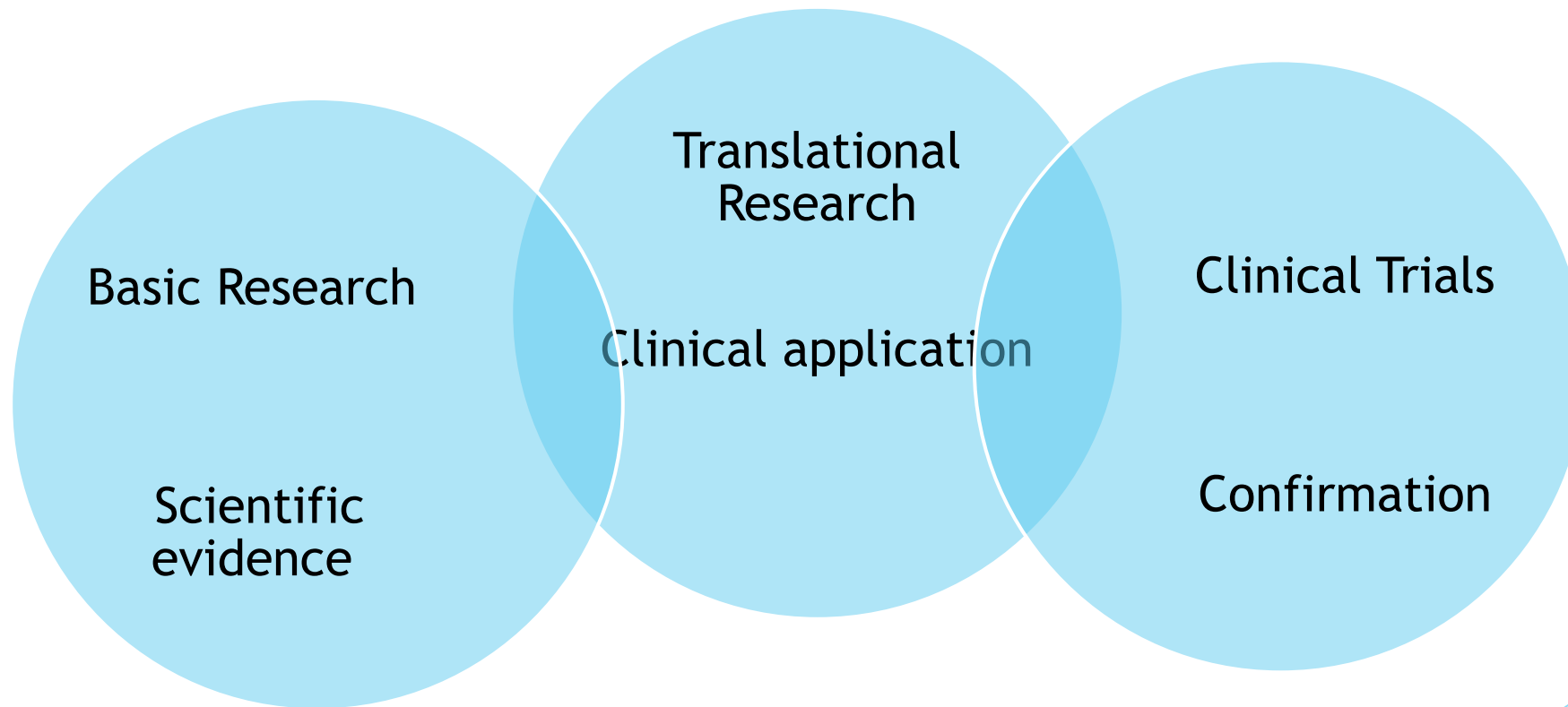


CONSIDERAȚII LEGISLATIVE

- ▶ Regulamentul UE privind ABS pune în aplicare în UE normele internaționale (stabilite în Protocolul de la Nagoya) care reglementează conformitatea la nivelul utilizatorilor, și anume ce trebuie să facă utilizatorii de resurse genetice pentru a se conforma normelor privind accesul și împărțirea beneficiilor (ABS) stabilite de țările care furnizează resurse genetice.
- ▶ *microbiota este studiată in situ- nu intră în domeniul de aplicare a Regulamentului UE privind ABS.*
- ▶ *investigarea potențialelor psihobiotice izolate dintr-un eșantion de materii fecale umane - intră în domeniul de aplicare a Regulamentului UE privind ABS*

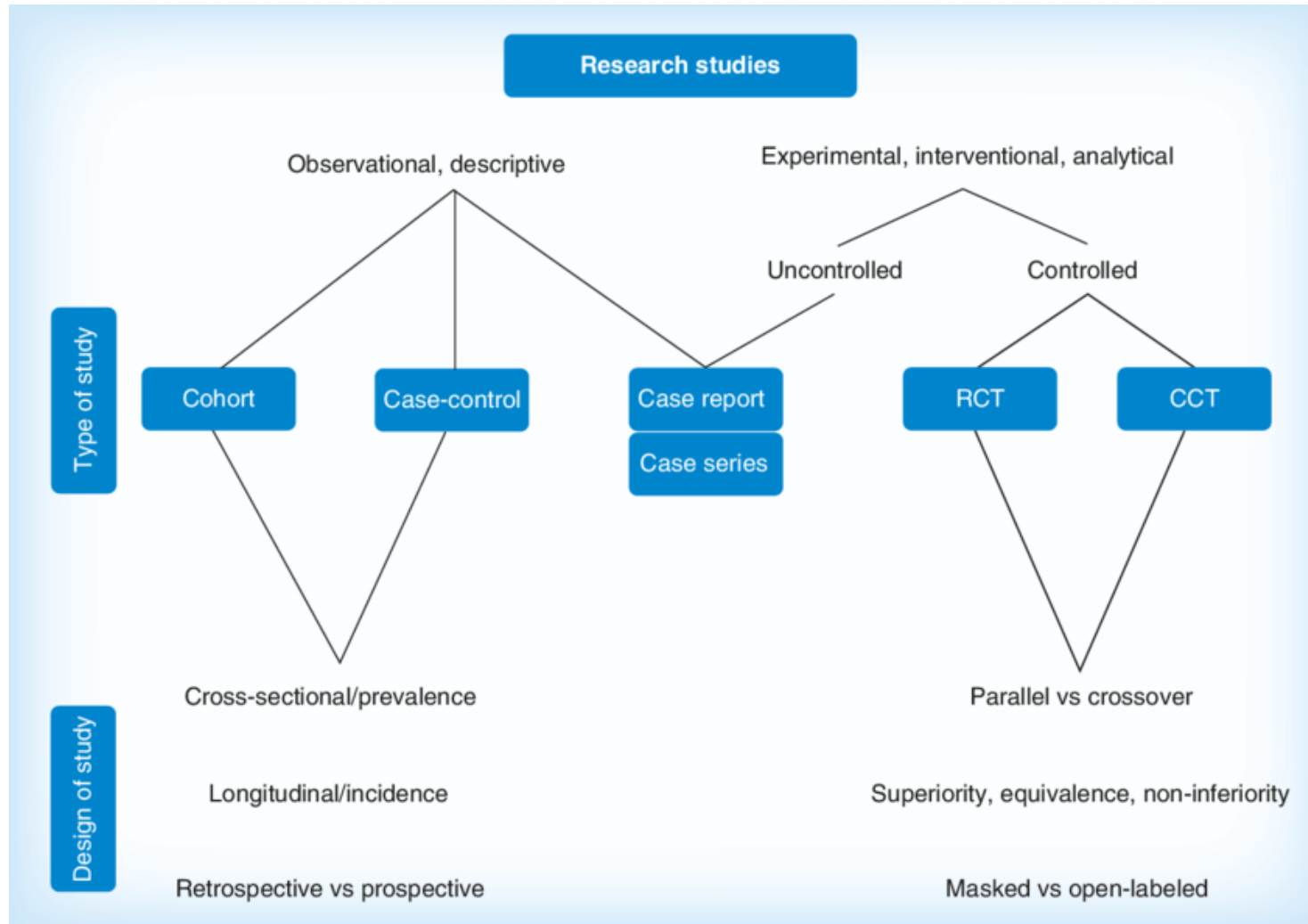


TRANSLATIONAL RESEARCH VS CLINICAL TRIAL





TRANSLATIONAL RESEARCH VS CLINICAL TRIAL





STUDY DESIGN

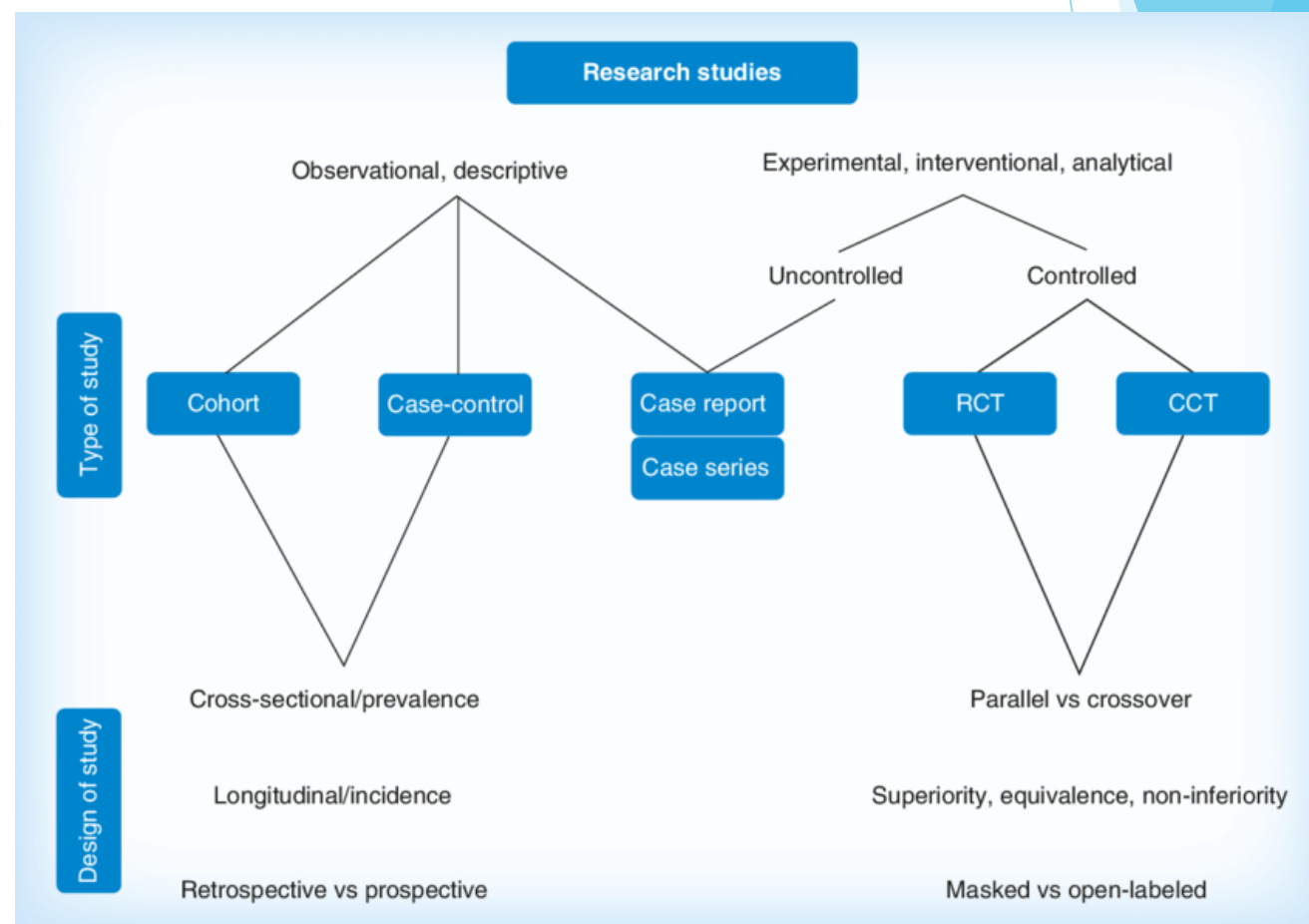


@<https://www.theanalysisfactor.com/study-designs-health-research-evidence-hierarchy/>



STUDY DESIGN - microbiom

- ▶ 1. studiu de tip cross sectional
- ▶ 2. studiu de tip case-control
- ▶ 3. studiu controlat randomizat





CRITERII DE INCLUDERE ȘI EXCLUDERE

- ▶ Definirea exactă a factorilor de includere și excludere → limitează “confounding factors” → omogenitate între grupuri
- ▶ Ex: vârstă, sex, IMC, dietă, medicație (criteriu excludere), etnicitate, regiune geografică, comorbidități
- ▶ (!!) vârstă <16 ani influențează microbiomul



CALCULUL “SAMPLE SIZE” ȘI “POWER ANALYSIS”

- ▶ Estimarea eșantionului și analiza puterii sunt foarte importante :
- ▶ discernerea mult mai rapidă a diferențelor dintre grupuri
- ▶ evitarea erorilor

- ▶ Pentru calculul estimării eșantionului și calculul puterii cele mai utilizate metode sunt:
 - Testul t-test
 - Analiza varianței
 - Testul chi pătrat (χ^2 test)
 - → R software → `power.t.test()` or MedCalc → sample size analysis



Ckecklist

Considerations	Details
Study type	☐ Cross-sectional ☐ Case-control ☐ Longitudinal ☐ RCT ☐ Other:
Sex	☐ Matched ☐ Unmatched ☐ Other:
Age	☐ Matched ☐ Unmatched ☐ Other:
BMI	☐ Matched ☐ Unmatched ☐ Other:
Ethnicity	☐ Matched ☐ Unmatched ☐ Other:
Geographic location	☐ Matched ☐ Unmatched ☐ Other:
Diet	☐ Monitored: detailed information ☐ Not monitored
Season factor	☐ All samples in different groups are collected in the same season(s) ☐ All samples in different groups are not collected in the same season(s)
Medications	What kinds of medications were used before the study? How long were the medications not used before the study?
Inclusion criteria	☐ Defined well ☐ Not defined well
Exclusion criteria	☐ Defined well ☐ Not defined well
Sample size	☐ Estimated ☐ Not estimated
Sequencing methods	☐ Amplicon ☐ Metagenome
Negative and/or positive controls	☐ Negative controls: detailed information ☐ Positive controls: detailed information
Multi-omics methods	☐ Metabolome ☐ Metatranscriptome ☐ Metaproteome
Sample types	☐ Fecal sample ☐ Colonic lavage fluid ☐ Luminal brush ☐ Pinch biopsy ☐ Sub-mucosal biopsy ☐ Synovial fluid ☐ Urinary sample ☐ Dental plaque ☐ Saliva ☐ Skin ☐ Other samples:
Animal model	☐ Results will be verified in an animal model ☐ Results will not be verified in an animal model

BMI: Body mass index; RCT: Randomized controlled trial.



ALEGEREA TIPULUI DE ANALIZA A DATELOR

- ▶ T-test
- ▶ χ^2 test
- ▶ Mann-Whitney U test
- ▶ Univariate regression methods
- ▶ Multivariate analysis
 - PERMANOVA (permutational multivariate ANOVA)
 - testează permutările
 - Mantel test
 - analizează similaritățile și răspunsul la permutări
 - asocierea dintre matricea de metadate și matricea comună

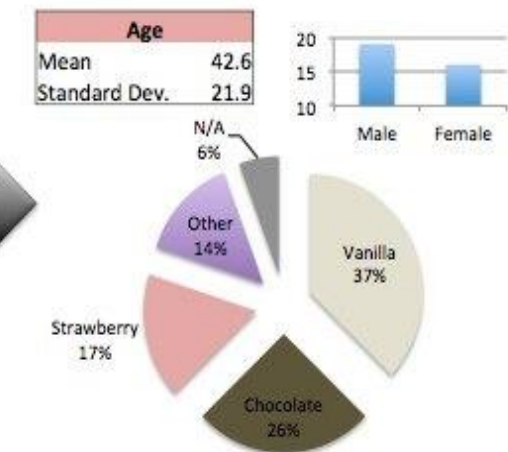
STATISTICA DESCRIPTIVĂ

- ▶ Descrierea și analiza unei multimi de date **fără a trage concluzii asupra multimei din care provine esantionul respectiv.**
- ▶ Înțelegerea facilă a caracteristicilor evenimentelor studiate.
- ▶ Analiza variabilelor sub aspectul caracteristicilor lor intrinseci
 - ▶ frecvența valorilor, indicatorii tendinței centrale, indicatori ai împrăstierii.
- ▶ Cu ajutorul graficelor, tabelelor de frecvență.

Scopul → prezentarea realității statistice.

	A	B	C	D
1	Respondent #	Age	Gender	Favorite Ice Cream Flavor
2	1	36	m	Vanilla
3	2	22	f	Chocolate
4	3	61	m	Strawberry
5	4	88	m	Other
6	5	31	m	N/A
7	6	53	m	N/A
8	7	30	f	Chocolate
9	8	64	f	Chocolate
10	9	18	m	Vanilla
11	10	16	f	Vanilla
12	11	83	m	Strawberry
13	12	16	f	Strawberry
14	13	94	m	Strawberry
15	14	55	m	Vanilla
16	15	42	f	Chocolate
17	16	18	f	Vanilla
18	17	61	f	Vanilla

Raw Data



Descriptive Statistics



STATISTICA INFERENȚIALĂ

- ▶ Trage concluzii asupra unei populații pornind de la un eșantion.
- ▶ Caută o anumită problemă, emite ipoteze, creează modele, verifică validitatea indicatorilor și a modelelor obținute, aplică teste pentru a verifica dacă informațiile obținute pot fi aplicate la nivelul întregii colectivități.
- ▶ Scopul statisticii inferențiale este de a concluziona existența sau nu a diferenței semnificative statistic.





Hands-on experience

QUIZZ

joinmyquiz.com
747886

Scan QR code and enter instantly!



Game Code

747886

SMART DIASPORA 2023

Diaspora în învățământul superior, știință, inovare și antreprenoriat

Timișoara 10-13 aprilie, 2023



**UNIVERSITATEA
DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
VICTOR BABEȘ | TIMIȘOARA**

Mulțumesc!