

# Computational Methods Development and Benchmarking for Single-Cell and Spatially Resolved Omics Data

## Dissertation

zur Erlangung der  
naturwissenschaftlichen Doktorwürde  
(Dr. sc. nat.)

vorgelegt der  
Mathematisch-naturwissenschaftlichen Fakultät  
der  
Universität Zürich

von  
**Helena Lucia Crowell**  
aus  
Deutschland, Griechenland und  
den Vereinigten Staaten von Amerika

## Promotionskommission

Prof. Dr. Mark D. Robinson (Vorsitz)  
Prof. Dr. Reinhard Furrer  
Prof. Dr. Andreas Moor  
Dr. Michael Stadler

Zürich, 2023

# Contents

<b>Preface</b>	<b>iii</b>
Acknowledgments . . . . .	iii
Thesis summary . . . . .	v
<b>Introduction</b>	<b>1</b>
1 Biological . . . . .	1
1.1 The omics era . . . . .	1
1.2 Multi-cellular systems . . . . .	2
1.3 Cell type & state . . . . .	2
2 Technological . . . . .	3
2.1 Flow and mass cytometry . . . . .	3
2.2 Bulk & single-cell RNA sequencing . . . . .	4
2.3 Spatially resolved omics . . . . .	6
3 Infrastructural . . . . .	8
3.1 Sample- & single-cell level data . . . . .	8
3.2 Spatially-resolved data . . . . .	10
4 Methodological . . . . .	10
4.1 Modeling count data . . . . .	11
4.2 Preprocessing & quality control . . . . .	12
4.3 Reducing noise & dimensionality . . . . .	14
4.4 Integration & batch correction . . . . .	16
4.5 Grouping & labeling cells . . . . .	17
4.6 Differential analyses . . . . .	21
4.7 Spatial analyses . . . . .	24
5 Philosophical . . . . .	26
5.1 Development & benchmarking . . . . .	26
5.2 Reproducibility & open science . . . . .	28
5.3 Research themes, objectives & challenges . . . . .	29
<b>Results</b>	<b>33</b>
6 Publications . . . . .	34
7 Collaborations . . . . .	35
<b>Discussion</b>	<b>37</b>
<b>Bibliography</b>	<b>45</b>
<b>Appendix</b>	<b>55</b>
Paper I . . . . .	57
Paper II . . . . .	69
Paper IV . . . . .	73
Curriculum vitae . . . . .	93