

Aplicación Shiny para el cálculo de la concentración inhibitoria 50 mediante un ajuste sigmoideo: regresión logística de 4 parámetros

IX Jornadas de Usuarios de R

Ana B. Marín-Valverde, Aurora González-Vidal, Antonio J. Perán-Orcajada, Antonia Bernabeu-Esclapez, Antonio Maurandi-López

{anabelen.marin4, aurora.gonzalez2, antoniojose.peran,
abe, amaurandi}@um.es

Universidad de Murcia

16 de noviembre de 2017

- 1 Introducción
- 2 Regresión logística de 4 parámetros
- 3 Aplicación Shiny: SAIC50
- 4 Enlaces y referencias

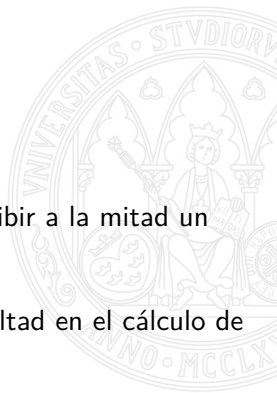


Introducción



¿Qué es la IC50?

- Medida de efectividad de un fármaco.
- Indica la cantidad de sustancia necesaria para inhibir a la mitad un proceso biológico.
- Curva dosis-respuesta: función sigmoide → Dificultad en el cálculo de la IC50 → Aplicación Shiny **SAIC50**.

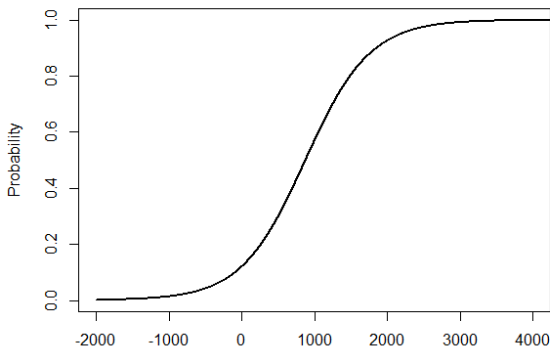


Regresión logística de 4 parámetros



Curva dosis-respuesta

- Curva dosis-respuesta:
 - Eje x: logaritmo de la dosis
 - Eje y: respuesta a la dosis
- Función sigmoide → Regresión logística para su cálculo

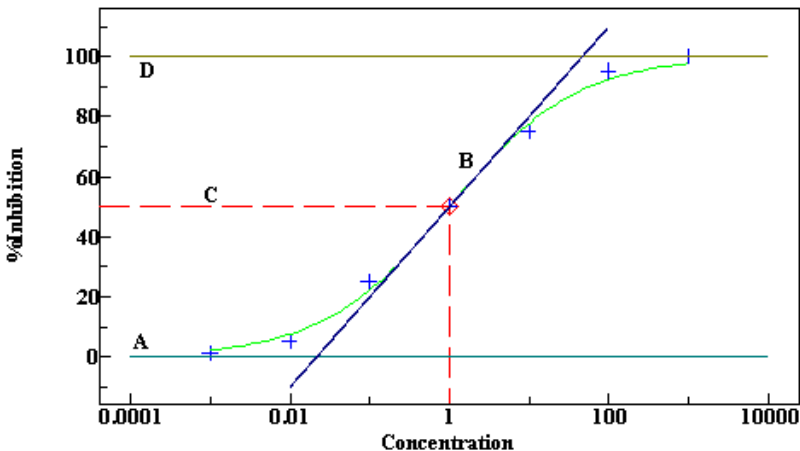


Regresión logística de 4 parámetros

- Mejora el ajuste de la curva dosis-respuesta
- Viene dada por la ecuación $y = d + \frac{a - d}{1 + \left(\frac{x}{c}\right)^b}$
 - a : valor mínimo que se puede obtener
 - b : pendiente de la curva en el punto de inflexión
 - c : coordenada x del punto de inflexión
 - d : valor máximo que se puede obtener
- $IC50 = x = c\left(\frac{y-d}{a-y}\right)^{\frac{1}{b}}$ con $y = 50$.



Regresión logística de 4 parámetros



Regresión logística de 4 parámetros

Objetivo: optimizar todos los parámetros minimizando la suma de los errores cuadráticos.

Pasos para el ajuste:

- 1 Inicializar la estimación de los parámetros
- 2 Encontrar la mejor solución en la región dada.
 - Existe una única solución óptima
 - Algoritmos de minimización: Marquardt-Levenberg, Gauss-Newton



Aplicación Shiny: SAIC50



Aplicación SAIC50

SAIC50 Concentración inhibitoria media. v: 1.5.10

Cargar fichero CSV

Browse... No file selected

Usar datos de ejemplo para probar la aplicación

Métodos

Seleccione el método a aplicar:

- Método 1: Regresión lineal simple
- Método 2: Regresión lineal con cambio en el eje de abscisas
- Método 3: Regresión lineal con cambio en ambos ejes
- Método 4: Método 3 eliminando observaciones para reducir el error
- Método 5: Regresión logística de 4 parámetros transformando el eje x en logarítmico (Por defecto)

Sección de Apoyo Estadístico

Sección de Cultivo de Tejidos

Lectura de datos

Resultados

Sobre los Métodos

Ayuda

Referencias

Indicaciones

1. Cargue un fichero .csv con el formato especificado en la página de ayuda.
2. Seleccione el método que quiera aplicar en el panel lateral.
3. Muévase a la pestaña de Resultados para verlos o descargarlos.

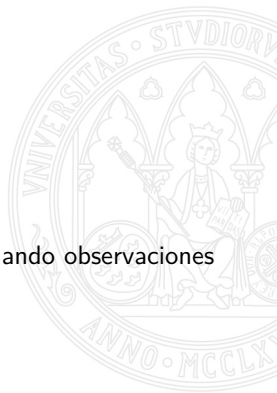
Vista del fichero CSV

x	y
0.16	0.34
0.50	23.17
1.58	41.80
5.00	60.88
15.80	77.07
50.00	89.48
158.00	96.62
500.00	98.93



Aplicación SAIC50

- 5 métodos para el cálculo de la IC50:
 - 1 Regresión lineal simple
 - 2 Regresión lineal con cambio en el eje x
 - 3 Regresión lineal con cambio en ambos ejes
 - 4 Regresión lineal con cambio en ambos ejes eliminando observaciones
 - 5 Regresión logística de 4 parámetros
- Lectura de ficheros csv
- Resultados exportados en txt y png
- Web: <http://gauss.inf.um.es:8080/IC50/>



Paquete nplr

- **nplr**: *n-parameter logistic regressions* (28/12/2016)
- Autores: Frederic Commo, Brian M. Bot
- Web: <https://cran.r-project.org/web/packages/nplr/>

Realiza análisis de respuesta de medicamentos y estima la IC50 mediante regresión logística de n parámetros.

Optimiza todos los parámetros minimizando la función

$$SSE(Y) = \sum_i w_i (\hat{y}_i - y_i)^2 \quad i = 1, \dots, n$$

Función `nplr`

```
pl4 <- nplr( x = datos$x, y = datos$y, npars = 4, method = "res" )  
pl4
```

```
## Instance of class nplr  
##  
## Call:  
## nplr(x = datos$x, y = datos$y, npars = 4, method = "res")  
##  
## 4-P logistic model  
## Bottom asymptote: -50.06328  
## Top asymptote: 107.3299  
## Inflexion point at (x, y): -0.1207935 28.63331  
## Goodness of fit: 0.9988951  
## Weighted Goodness of fit: 0.9999236  
## Standard error: 1.305534 0.840662
```

Cálculo de la IC50 con nplr

```
getEstimates( p14, 50 )$x #IC50
```

```
## [1] 2.456159
```

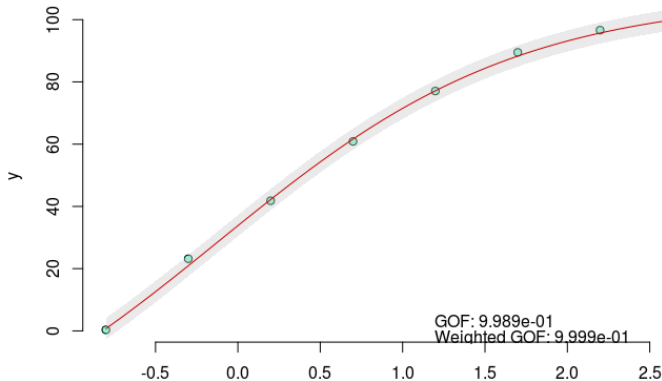
```
getPar( p14 )$param #Parámetros
```

```
##          bottom          top          xmid          scal s
## 1 -50.06328 107.3299 -0.1207935 0.4733267 1
```

Representación gráfica

- Función `plot.nplr()` del paquete `nplr`

```
plot.nplr( p14, showGOF = T)
```

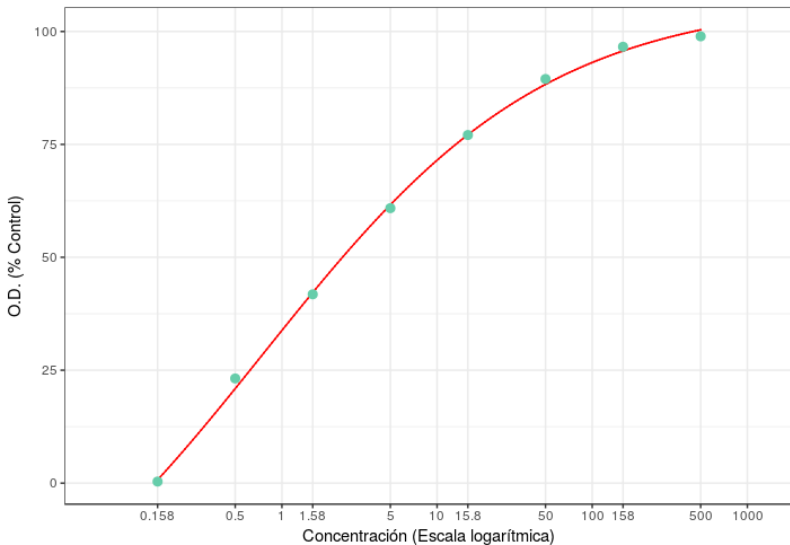


Representación gráfica

■ Utilizando el paquete ggplot2

```
xc <- getXcurve( np1 )
yc <- getYcurve( np1 )
dff <- data.frame( xc , yc )
ggplot( data = dff, aes( x = xc, y = yc ) ) +
  geom_point( size = 0.000005, colour = "red" ) +
  geom_line( colour = "red", size = 0.5 ) +
  geom_point( data = df,
             aes(x = getX( np1 ),
                 y = getY( np1 ) ),
             colour = "aquamarine3", size = 2.5 ) +
  scale_x_discrete( limit = c(getX( np1 ), 0, 1, 2, 3),
                   labels = c(10^{getX( np1 )}, 1, 10, 100, 1000) ) +
  xlab( "Concentración (Escala logarítmica)" ) +
  ylab( "O.D. (% Control)" ) +
  theme_bw()
```

Representación gráfica



Enlaces y referencias



Enlaces y referencias

Sebaugh, J.L. (2011). Guidelines for accurate EC50/IC50 estimation. *Pharmaceutical Statistics* 10(2), 128-134. Disponible en

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pst.426/full>

(2014, 27 de Febrero) How to calculate IC50

<http://www.sciencegateway.org/protocols/cellbio/drug/hcic50.htm>

Commo, Frederic y Bot, Briant (2016). R package nplr: n-parameter logistic regressions

<https://cran.r-project.org/web/packages/nplr/vignettes/nplr.pdf>

H. Wickham. *ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis*. Springer-Verlag New York, 2009.

Maurandi Lopez, Antonio; del Río Alonso, Laura y Balsalobre Rodríguez, Carlos (2013).

Fundamentos estadísticos para la investigación. Introducción a R. Murcia: Bubok

Publishing S.L. Disponible en <http://www.bubok.es/libros/223207/>

Fundamentos-estadisticos-para-investigacionIntroduccion-a-R