

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ ΣΧΟΛΗΣ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ  
ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ ΕΜΠ**

**ΝΕΟ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΜΑΘΗΜΑ ΧΕΙΜΕΡΙΝΟΥ ΕΞΑΜΗΝΟΥ 2014-2015**

**Πολυκλιμακωτή Προσομοίωση της Ασθένειας του Καρκίνου και *In Silico* Ιατρική**

**Διδάσκων:** Γ. Σταματάκος, Ερευνητής Α' ΕΠΙΣΕΥ-ΕΜΠ, Διευθυντής Ερευνών  
([gestam@central.ntua.gr](mailto:gestam@central.ntua.gr) , [www.in-silico-oncology.iccs.ntua.gr](http://www.in-silico-oncology.iccs.ntua.gr) )

**Ωρες:** 3

Αντικείμενο του μαθήματος είναι οι μαθηματικές και υπολογιστικές μέθοδοι, οι τεχνολογίες, τα ολοκληρωμένα τεχνολογικά συστήματα και οι μέθοδοι κλινικής επιβεβαίωσης της αξιοπιστίας τους που αποσκοπούν στην πολυκλιμακωτή (multiscale) προσομοίωση ασθενειών και της απόκρισής τους σε θεραπευτικές στρατηγικές και σχήματα εντός του πραγματικού κλινικού περιβάλλοντος. Ο καρκίνος έχει επιλεγεί ως το κατεξοχήν διδακτικό παράδειγμα ασθένειας η οποία εκφράζεται ιδιαίτερα έντονα σε όλες τις χωροχρονικές κλίμακες της βιοπολυπλοκότητας. Οι πλείστες από τις διδασκόμενες μεθόδους έχουν εφαρμογή ή είναι επεκτάσιμες και σε πολλές άλλες ασθένειες. Η πολυκλιμακωτή προσομοίωση των ασθενειών συνιστά τον πυρήνα της αναδυόμενης επιστημονικής, τεχνολογικής και μελλοντικά κλινικής περιοχής της *In Silico* Ιατρικής ([https://en.wikipedia.org/wiki/In\\_silico\\_medicine](https://en.wikipedia.org/wiki/In_silico_medicine)). Η *In Silico* Ιατρική μέσω της επαναδιατύπωσης της Ιατρικής ως αυστηρά αναλυτικής μαθηματικής επιστήμης και υπολογιστικής τεχνολογίας αποσκοπεί στο βέλτιστο εξατομικευμένο σχεδιασμό της θεραπευτικής στρατηγικής ανά ασθενή αλλά και στη διεξαγωγή κλινικών ελέγχων *in silico* (δηλ. στον υπολογιστή). Οι στόχοι αυτοί προβλέπονται να επιτευχθούν μέσω της δυνατότητας για εκτέλεση αξιόπιστων εικονικών κλινικών πειραμάτων στον υπολογιστή. Για το σκοπό αυτό αξιοποιούνται συγχρόνως όλα τα πολυκλιμακωτά δεδομένα του ασθενούς (απεικονιστικά, ιστοπαθολογικά, μοριακά, κλινικά κτλ.) μέσω κατάλληλων και κλινικά επιβεβαιωμένων πολυκλιμακωτών μοντέλων ασθενειών. Το μάθημα αποτελείται από τις εξής οκτώ γενικές ενότητες: 1. Εισαγωγή στην Πολυκλιμακωτή Προσομοίωση Ασθενειών (ΠΚΠΑ) και την *In Silico* Ιατρική. Τα παραδείγματα της Πολυκλιμακωτής Προσομοίωσης του Καρκίνου (ΠΚΠΚ) και της *In Silico* Ογκολογίας. 2. *In Silico* Ιατρική / *In Silico* Ογκολογία: Θέματα Βασικής Επιστήμης. [Βασικές αρχές πολυκλιμακωτής υπολογιστικής προσομοίωσης ασθενειών. Το παράδειγμα του καρκίνου. Παραδείγματα από ασθένειες του καρδιαγγειακού, του μυοσκελετικού, του ανοσοποιητικού και άλλων συστημάτων. Η θεμελιώδης αρχή “Summarize and Jump”. Κατηγορίες μοντέλων ασθενειών. Κλάσεις μαθηματικών μεθόδων (διακριτές - συνεχείς, νετερμιστικές - στατιστικές, μηχανιστικές - μηχανικής μάθησης κτλ.). Παραδείγματα κατηγοριών/ τύπων όγκων που προσεγγίζονται προσομοιωτικά στο μάθημα (μη-μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονος, καρκίνος του μαστού, πολύμορφο γλοιοβλάστωμα, νεφροβλάστωμα, καρκίνος του τραχήλου της μήτρας, οξεία λεμφοκυτταρική λευχαιμία). Εξατομίκευση της θεραπείας με πειραματισμό *in silico*. Ο *Ογκοπροσομοιωτής*. Πολυδιάστατοι βιολογικοί χώροι. Ο υπερπίνακας της ανατομικής περιοχής ενδιαφέροντος. Τελεστές στοιχειωδών βιολογικών μηχανισμών. Χρήση Διακριτών

Μαθηματικών (μηχανές πεπερασμένων καταστάσεων, κυτταρικά αυτομάτα, τεχνική Monte Carlo, ομαδοποίηση κυττάρων σε κλάσεις ισοδυναμίας, εξειδικευμένοι αλγόριθμοι κτλ). Προσομοίωση Διακριτών Καταστάσεων – Διακριτών Γεγονότων ( Discrete Entity – Discrete Event Simulation). Παραδείγματα υπολογιστικής προσομοίωσης της ελεύθερης αύξησης και απόκρισης όγκων στην εξωτερική ακτινοβολήση, τη βραχυθεραπεία, χημειοθεραπευτικά σχήματα, στοχευμένες μοριακές θεραπείες και πειραματικές θεραπείες. Υπολογιστική προσομοίωση της απόκρισης φυσιολογικών ιστών σε θεραπευτικά σχήματα. Ανάπτυξη σημασιολογικών μεταμοντέλων και υπερμοντέλων για τον καρκίνο και την Ογκολογία.] 3. *In Silico* Ιατρική / *In Silico* Ογκολογία: Θέματα Τεχνολογίας [Αρχιτεκτονική του Τεχνολογικά Ολοκληρωμένου Ογκοπροσομοιωτή. Συστήματα σχεδιασμού και προγραμματισμού ροής εργασιών (workflow). Υπολογιστικές υποδομές μεγάλης κλίμακας και αυτοματοποιημένα σενάρια εκτέλεσης προσομοιώσεων σε αυτές. Προεπεξεργασία πολυκλιμακωτών κλινικών δεδομένων (απεικονιστικών, ιστοπαθολογικών, μοριακών, θεραπευτικών σχημάτων κτλ.). Ανωνυμοποίηση και ψευδο-ανωνυμοποίηση κλινικών δεδομένων. Ηθικά και νομικά ζητήματα και τεχνολογίες υποστήριξης. Αποθετήρια (repositories) πολυκλιμακωτών κλινικών δεδομένων, μοντέλων και προβλέψεων. Μέθοδοι οπτικοποίησης των πολυδιάστατων προβλέψεων του Ογκοπροσομοιωτή. Συστήματα παρουσίασης και ανάλυσης των αποτελεσμάτων, της συμπεριφοράς και της αξιοπιστίας του ογκοπροσομοιωτή. Τεχνολογίες ολοκλήρωσης των στοιχείων του ογκοπροσομοιωτή. Διεπαφές.] 4. *In Silico* Ιατρική / *In Silico* Ογκολογία: Θέματα Κλινικών Απαιτήσεων και Εφαρμογών 5. ΕΙΔΙΚΑ ΘΕΜΑΤΑ ΒΑΣΙΚΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ (ΕΘΒΕ) - Προσομοίωση της διήθησης κλινικών καρκινικών όγκων με τη χρήση της μη γραμμικής μερικής διαφορικής εξίσωσης (ΜΔΕ) της αντίδρασης – διάχυσης και κατάλληλων οριακών συνθηκών. Αντίστοιχα προβλήματα στη γενική *In Silico* Ιατρική. 6. ΕΘΒΕ - Αριθμητικές Μέθοδοι για την επίλυση του χωρο-χρονικού προβλήματος της διήθησης καρκινικών όγκων σε υγιείς ιστούς με οριακές συνθήκες Neumann. Εφαρμογή της Μεθόδου πεπερασμένων διαφορών Crank-Nicolson σε συνδυασμό με τη μεθοδο των συζυγών κλίσεων. Αντίστοιχα προβλήματα στη γενική *In Silico* Ιατρική. 7. ΕΘΒΕ - Προσομοίωση της αγγειογένεσης κατά την αύξηση καρκινικών όγκων. Αντίστοιχα προβλήματα στη γενική *In Silico* Ιατρική. 8. ΕΘΒΕ - Προσομοίωση μοριακών μονοπατιών, μοριακών δικτύων, διαβίβασης μοριακών σημάτων και της προκύπτουσας συμπεριφοράς του καρκινικού κυττάρου. Αντίστοιχα προβλήματα στη γενική *In Silico* Ιατρική. [Μοριακές προσομοιώσεις με βάση τις αρχές του Νεύτωνα, το νόμο του Coulomb και τις αρχές της Κβαντομηχανικής. Μοντέλα μοριακής πρόσδεσης. Παραδείγματα προσομοίωσης της αλληλεπίδρασης μορίων φαρμάκων και πρωτεϊνών στην Ογκολογία. Μέθοδοι μοριακής δυναμικής για το χαρακτηρισμό των δομικών ιδιοτήτων μεταλλαγμένων γονιδιακών προϊόντων. Χρήση συνήθων διαφορικών εξισώσεων για την περιγραφή ογκογενετικών και γενικών δικτύων και μονοπατιών μοριακής σηματοδότησης και αλληλεπίδρασης. Προκύπτουσα συμπεριφορά του (καρκινικού) κυττάρου.