

**ΤΙΤΛΟΣ, ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΟ, ΣΚΟΠΟΣ, ΒΑΣΙΚΟ ΔΙΔΑΚΤΙΚΟ ΕΓΧΕΙΡΙΔΙΟ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ  
ΤΟΥ ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΟΥ ΑΠΟ ΤΟ Γ. ΣΤΑΜΑΤΑΚΟ  
ΝΕΟΥ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟΥ ΜΑΘΗΜΑΤΟΣ ΤΗΣ ΣΗΜΜΥ**

**i. ΤΙΤΛΟΣ ΤΟΥ ΜΑΘΗΜΑΤΟΣ**

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

**ii. ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΟ ΤΟΥ ΜΑΘΗΜΑΤΟΣ**

Αντικείμενο του μαθήματος είναι οι μαθηματικές και υπολογιστικές μέθοδοι, οι τεχνολογίες, τα ολοκληρωμένα τεχνολογικά συστήματα και οι μέθοδοι κλινικής επιβεβαίωσης της αξιοπιστίας των συστημάτων που έχουν αναπτυχθεί ή αναπτύσσονται με σκοπό την πολυκλιμακωτή (multiscale) προσομοίωση γενικά των ασθενειών, και ειδικά του υπερπολύπλοκου φυσικού φαινομένου του καρκίνου, και της απόκρισής τους σε ποικίλες θεραπευτικές στρατηγικές και σχήματα εντός του πραγματικού κλινικού περιβάλλοντος.

Ο όρος «πολυκλιμακωτή προσομοίωση» (multiscale modelling) υποδηλώνει την προσομοιωτική θεώρηση πολλών χωροχρονικών κλιμάκων της βιοπολυπλοκότητας *συγχρόνως*. Αυτό το χαρακτηριστικό διαφοροποιεί θεμελιωδώς την πολυκλιμακωτή προσομοίωση βιολογικών συστημάτων από τις κλασσικές προσομοιώσεις βιολογικών ή φυσιολογικών συστημάτων, δεδομένου ότι στην πολυκλιμακωτή προσομοίωση απαιτείται η διατύπωση και ο έλεγχος εφαρμοσιμότητας νέων αρχών (principles/principia) διαρκούς μεταφοράς πληροφορίας μεταξύ των κλιμάκων της βιοπολυπλοκότητας (π.χ. από την μοριακή προς την κυτταρική προς την ιστική προς την οργανική προς τη συστημική κλίμακα κλίμακα κτλ. και αντιστρόφως). Μία τέτοια αρχή είναι η αρχή της «σύνοψης και μεταπήδησης» (“summarize and jump”) που έχει προταθεί από τον προτείνοντα το μάθημα.

Ο συνδυασμός τέτοιων αρχών με τη λεπτομερή μοντελοποίηση των κρίσιμων βιολογικών μηχανισμών σε πολλές χωροχρονικές κλίμακες *συγχρόνως* έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη πολυκλιμακωτών *μηχανιστικών μοντέλων* και προσομοιωτικών συστημάτων όπως των Ογκοπροσομοιωτών (Oncosimulators) στην περίπτωση της Ογκολογίας. Τα εν λόγω μοντέλα, σε αντίθεση με τα ευρύτατα διαδεδομένα μέχρι σήμερα μοντέλα που βασίζονται σε γενικές στοχαστικές/στατιστικές μεθόδους και/ή σε μεθόδους μηχανικής μάθησης (όπως π.χ. νευρωνικά δίκτυα), που είναι γνωστές και σαν «μέθοδοι μαύρου κουτιού» ή “black box methods”, μπορούν να προσφέρουν σε βάθος ποιοτική και ποσοτική κατανόηση των σύνθετων πολυκλιμακωτών βιολογικών φαινομένων, δηλαδή των *φυσικών φαινομένων της ζωσας ύλης*. Μια τέτοια “Νευτώνια” προσέγγιση, σε συνέχεια της ολοκλήρωσης της κλινικής της επιβεβαίωσης μέσω αυστηρών κλινικών ελέγχων, προσφέρει μεγάλες δυνατότητες στον επιστημονικά θεμελιωμένο (rational) εξατομικευμένο σχεδιασμό της θεραπείας με την αξιοποίηση των ατομικών πολυκλιμακωτών δεδομένων του ασθενούς (μοριακών, ιστολογικών, απεικονιστικών κτλ. *συγχρόνως*). Επίσης προσφέρει μεγάλες δυνατότητες στο σχεδιασμό νέων κλινικών ελέγχων καθώς και στην επιστημονική κατανόηση των αποτελεσμάτων τους, στο σχεδιασμό νέων φαρμάκων, στην ανάπτυξη νέων θεραπευτικών στρατηγικών, στη διαμόρφωση νέων και πρωτότυπων συνδυασμών θεραπευτικών στρατηγικών που είναι ήδη σε χρήση κτλ. Σημειώνεται ότι η μη περίληψη της διδασκαλίας μεθόδων “black box” στο προτεινόμενο μάθημα δε σημαίνει ότι αυτές δεν χρησιμοποιούνται επικουρικά κατά την πρακτική εφαρμογή των μηχανιστικών πολυκλιμακωτών μοντέλων. Το τελευταίο γίνεται για τη βελτιστοποίηση της τελικής φάσης της κλινικής προσαρμογής των μηχανιστικών πολυκλιμακωτών μοντέλων. Η διδασκαλία “black box” μεθόδων καλύπτεται ήδη ικανοποιητικά από άλλα μαθήματα.

Η εξατομίκευση της θεραπείας επιτυγχάνεται μέσω της διεξαγωγής πειραμάτων στον υπολογιστή ή σε μεγάλα υπολογιστικά συστήματα (*in silico*). Ο όρος *in silico* χρησιμοποιείται ήδη εκτεταμένα ακριβώς για να υποδηλώσει την εισαγωγή μιας νέας μεθόδου πειραματισμού στην κλινική πράξη η οποία επεκτείνει δραστικά τις δυνατότητες των κλασικών πειραματισμών *in vitro* και *in vivo*. Έτσι ανοίγονται νέοι ορίζοντες στην έρευνα και στην κλινική εφαρμογή.

Το παρόν μάθημα, αν και παρουσιάζει κατά πλάτος βασικές αρχές της πολυκλιμακωτής προσομοίωσης που εφαρμόζονται σε πολλές διαφορετικές ασθένειες, χρησιμοποιεί το πλέον χαρακτηριστικό παράδειγμα δηλαδή αυτό του καρκίνου και της *In Silico* Ογκολογίας για να παρουσιάσει κατά βάθος και αρκετά ολοκληρωμένα τον τρόπο προσέγγισης, σκέψης και υλοποίησης του μηχανικού στον εν λόγω αναδυόμενο χώρο. Ο καρκίνος αποτελεί ένα εξαιρετικό διδακτικό παράδειγμα (paradigm) για τον ευρύτερο χώρο των ιατρικών επιστημών, κλινικών πρακτικών και τεχνολογιών, αφού η γενική φιλοσοφία προσέγγισης που υιοθετείται είναι ως ένα βαθμό εφαρμόσιμη και σε πολλούς άλλους ιατρικούς χώρους και ειδικότητες. Αυτό συμβαίνει κυρίως λόγω του ότι ο καρκίνος μπορεί να εμπλέξει δυνητικά κάθε ιστό, όργανο και σύστημα του ανθρώπινου οργανισμού. Σημειώνεται ότι η κατ'αυτό τον τρόπο αναδυόμενη επιστημονική, τεχνολογική και μελλοντικά κλινική περιοχή της *In Silico* Ογκολογίας αποτελεί ένα άριστο παράδειγμα θεμελίωσης, διαμόρφωσης και εξέλιξης της ευρύτερης περιοχής της *In Silico* Ιατρικής. Αλλωστε ο όρος *In Silico* Ιατρική ιστορικά αποτέλεσε επέκταση της έννοιας της *In Silico* Ογκολογίας. ([http://cordis.europa.eu/result/brief/rcn/6061\\_en.html](http://cordis.europa.eu/result/brief/rcn/6061_en.html)). Αυτό εξηγείται εύκολα και απο το γεγονός ότι ο καρκίνος είναι η κατ'εξοχήν πολυκλιμακωτή ασθένεια, η οποία εκφράζεται πολύ έντονα σε όλες τις χωροχρονικές κλίμακες βιοπολυπλοκότητας με τη δημιουργία νέων ιστών παθολογικής σύστασης (νεοπλασίες).

Διευκρινίζεται ότι η έννοια της *In Silico* Ογκολογίας (και κατ'επέκταση της *In Silico* Ιατρικής), ως επιστημονικής και τεχνολογικής περιοχής που οδηγείται από συγκεκριμένα πρακτικά κλινικά ερωτήματα - τα οποία διατυπώνονται στα πλαίσια κλινικών ελέγχων (clinical trials) - ακολουθεί πρωτίστως την «εκ των άνω προς τα κάτω» («top-down») προσομοιωτική προσέγγιση, όπως αυτή έχει προταθεί από τον προτείνοντα το μάθημα και έχει γίνει αποδεκτή από την επιστημονική κοινότητα που δραστηριοποιείται στο χώρο. Αυτή η ρεαλιστική προσέγγιση αποβλέπει στην απάντηση πρακτικών κλινικών προβλημάτων ξεκινώντας από τη συνήθη κλινική μακροσκοπική κλίμακα και τα αντίστοιχα δεδομένα του ασθενούς. Ακολουθεί ο εμπλουτισμός τους με πρόσθετη πληροφορία καθώς προχωρεί προς τις μικροσκοπικές κλίμακες και αξιοποιεί τα αντίστοιχα δεδομένα. Διευκρινίζεται επίσης ότι στην κλασική προσομοίωση βιολογικών συστημάτων ή ασθενειών οι αντίστοιχες μοντελοποιήσεις κατά κανόνα αναπτύσσονται στα πλαίσια της γενικής Βιολογίας και Φυσιολογίας με την προφανή προσέγγιση «εκ των κάτω προς τα άνω» («bottom-up»), δηλαδή ξεκινούν από τη μικροσκοπική θεώρηση και προχωρούν προς μακροσκοπικές κλίμακες. Αποσκοπούν δε αυτές στην απόκτηση καλύτερης (αν και μερικές φορές απλώς διαισθητικής) κατανόησης των βιολογικών φαινομένων υπό ιδεατές συνθήκες παρά στην ανάπτυξη συγκεκριμένων και κλινικά εφαρμόσιμων εργαλείων και συστημάτων για την εξατομικευμένη βελτιστοποίηση της θεραπείας ασθενειών στο *πραγματικό* και πολύ συγκεκριμένο κλινικό περιβάλλον.

### iii. ΣΚΟΠΟΣ ΤΟΥ ΜΑΘΗΜΑΤΟΣ

Ο σκοπός του μαθήματος συνίσταται στα εξής:

1. Να διδάξει στους ενδιαφερόμενους μεταπτυχιακούς σπουδαστές τις βασικές αρχές, μεθόδους και αντιπροσωπευτικά παραδείγματα δυναμικών εφαρμογών της Πολυκλιμακωτής Προσομοίωσης Ασθενειών και της *In Silico* Ιατρικής με ιδιαίτερη έμφαση στον καρκίνο και την *In Silico* Ογκολογία.
2. Να διδάξει στο σπουδαστή ο οποίος δεν ενδιαφέρεται κατ' ανάγκη να δραστηριοποιηθεί στους παραπάνω χώρους προχωρημένες μαθηματικές και υπολογιστικές μεθόδους και τεχνικές οι οποίες αν και παρουσιάζονται μέσω του χώρου της Βιοϊατρικής/Βιοτεχνολογίας έχουν πολύ γενικότερες εφαρμογές σε εντελώς διαφορετικούς χώρους. Παραδείγματα τέτοιων μεθόδων και τεχνικών αποτελούν τα ακόλουθα κεφάλαια/υποκεφάλαια:
  - a) Η αριθμητική επίλυση με τη μέθοδο των πεπερασμένων διαφορών στο πεδίο του χρόνου του μη γραμμικού προβλήματος της τρισδιάστατης αντίδρασης-διάχυσης με σύνορο τυχαίας γεωμετρίας και οριακές συνθήκες Neumann. Εφαρμογή της μεθόδου Crank Nicolson και της μεθόδου των συζυγών κλίσεων (conjugate gradient).
  - b) Οι βασικές αρχές της γενικής προσομοίωσης Monte Carlo. Παραδείγματα εφαρμογών και περιορισμοί της εφαρμόσιμότητάς της.
  - c) Η γενική μέθοδος Προσομοίωσης Διακριτών Γεγονότων (Discrete Event Simulation (DES)) και επεκτάσεις της.
3. Να εξοικειώσει τον ενδιαφερόμενο μεταπτυχιακό σπουδαστή με τον τρόπο σκέψης του μηχανικού όταν αυτός καλείται να επινοήσει λύσεις και να αναπτύξει εφαρμογές σε χώρους υψηλής προτεραιότητας, όπου όμως το υλικό υπόστρωμα στο οποίο καλείται να εργασθεί δεν περιλαμβάνεται στα κλασσικά υλικά υποστρώματα δραστηριοποίησης του ηλεκτρολόγου μηχανικού και μηχανικού υπολογιστών όπως π.χ. μέταλλα, δηλεκτρικά, κενό κτλ.
4. Να διευρύνει τις γνώσεις του μεταπτυχιακού σπουδαστή στο χώρο της Βιολογίας και της Ιατρικής, ο οποίος φαίνεται να εξελίσσεται σε μείζονα ερευνητικό χώρο για όλες τις περιοχές της επιστήμης και της τεχνολογίας. Αξίζει να σημειωθεί ότι στη λίστα των δέκα σημαντικότερων επιτευγμάτων του 2013 σύμφωνα με την επιθεώρηση Science (<http://www.tovima.gr/science/article/?aid=551084>) οκτώ από τα δέκα επιτεύγματα αφορούν στη Βιολογία και στην Ιατρική και δύο μόνο σε όλους τους άλλους χώρους. Ειδικά η ανοσοθεραπεία κατά του καρκίνου, δηλαδή η στρατολόγηση του ανοσοποιητικού συστήματος για την εξουδετέρωση των καρκινικών όγκων, ανακηρύχθηκε το σημαντικότερο επίτευγμα του 2013. Σημειώνεται ότι η μαθηματική και υπολογιστική προσομοίωση της ανοσοθεραπείας του καρκίνου και η ανάπτυξη αντιστοίχου Ογκοπροσομοιωτή εντός ενός κορυφαίου κλινικού περιβάλλοντος αποτελεί ένα από τα κεντρικά αντικείμενα του ευρωπαϊκού ολοκληρωμένου ερευνητικού προγράμματος μεγάλης κλίμακας CHIC (Computational Horizons in Cancer: Developing Meta- and Hyper-multiscale Models and Repositories for *In Silico* Oncology) <http://chic-vph.eu/>, του οποίου επιστημονικός συντονιστής είναι ο προτείνων το μάθημα. Το θέμα αυτό περιλαμβάνεται και στην ύλη του προτεινόμενου μαθήματος. Σημειώνεται επίσης ότι στο ερευνητικό πρόγραμμα CHIC συμμετέχουν 17 ακαδημαϊκοί, ερευνητικοί και βιομηχανικοί οργανισμοί και η χρηματοδότηση από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή ανέρχεται στο ποσό των 10,582,000.00 €. Το παραπάνω γεγονός σε συνδυασμό με πλήθος άλλων στοιχείων καταδεικνύει την ιδιαίτερη σημασία και την υψηλή προτεραιότητα που δίνει η Ευρωπαϊκή Επιτροπή στην ανάπτυξη της παραδειγματικής επιστημονικής, τεχνολογικής και μελλοντικά κλινικής περιοχής του μαθήματος, δηλαδή της **Πολυεπίπεδης Προσομοίωσης του Καρκίνου και της *In Silico* Ογκολογίας**. Επιπρόσθετα η εκ των κεντρικών θέσεων την οποία κατέχουν τόσο η Πολυκλιμακωτή Προσομοίωση Ασθενειών στο Κλινικό Περιβάλλον όσο και η *In Silico* Ιατρική στο νέο πλαίσιο έρευνας της Ευρωπαϊκής Επιτροπής HORIZON 2020 οδηγεί αβίαστα στο συμπέρασμα ότι η ενεργή παρακολούθηση του εν λόγω μαθήματος αναμένεται να διευρύνει τις δυνατότητες ερευνητικής

επαγγελματικής απασχόλησης μεταπτυχιακών σπουδαστών στον εν λόγω χώρο. Αξίζει ακόμη να σημειωθεί ότι από τα 11 μέλη της Ομάδας για την *In Silico* Ογκολογία του ΕΠΙΣΕΥ-ΕΜΠ, και κατά συνεκδοχή της οικείας Σχολής Ηλεκτρολόγων Μηχανικών και Μηχανικών Υπολογιστών (ΣΗΜΜΥ) του ΕΜΠ, τα 6 μέλη (δηλαδή η πλειοψηφία) είναι απόφοιτοί της. Σε αυτά περιλαμβάνεται και ο Επιστημονικός Υπεύθυνος της Ομάδας και προτείνων το παρόν μάθημα. Οι εξαιρετικές προπτυχιακές σπουδές που παρέχει η ΣΗΜΜΥ σε συνδυασμό με τα ήδη διδασκόμενα μαθήματα στο χώρο της Βιοϊατρικής/Βιοτεχνολογίας αλλά και σε συνδυασμό με το προτεινόμενο μάθημα μπορούν να προσφέρουν συνεργατικά στο μεταπτυχιακό σπουδαστή της ΣΗΜΜΥ ένα στέρεο υπόβαθρο που θα του επιτρέψει χωρίς ιδιαίτερη δυσκολία να δραστηριοποιηθεί επαγγελματικά-ερευνητικά, εφόσον το επιθυμεί, με πρωτότυπο, ευρηματικό και αποτελεσματικό χώρο και σε αυτόν τον ταχύτατα εξελισσόμενο χώρο αιχμής και υψηλής κοινωνικής προτεραιότητας. Αξίζει επίσης να τονιστεί ότι η ΣΗΜΜΥ δια της Ομάδας για την *In Silico* Ογκολογία του ΕΠΙΣΕΥ-ΕΜΠ είναι **διηπειρωτική ηγέτιδα** στη θεμελίωση, διαμόρφωση και προαγωγή της εν λόγω αναδύμενης επιστημονικής και τεχνολογικής περιοχής και συνεπώς έχει ένα συγκριτικό επαγγελματικό πλεονέκτημα στο διεθνή ερευνητικό χώρο. Επιβάλλεται λοιπόν η στήριξη της περιοχής με κάθε μέσο, περιλαμβανομένης και της μεταπτυχιακής διδασκαλίας του αντικειμένου της σε δυνητικά νέους ερευνητές του χώρου. Περιττεύει να σχολιασθεί η προφανής σημασία που έχει για την εθνική οικονομία, απασχόληση, ανάπτυξη και μείωση της διαφυγής «μυαλών» (brain drain) μια τέτοια επιβεβλημένη στρατηγική. Αρκεί μόνο να αναφερθεί ότι από το 2006 και μέχρι το 2017 θα έχουν εισρεύσει στο ΕΠΙΣΕΥ-ΕΜΠ και προφανώς στην Ελλάδα από άκρως ανταγωνιστικά ευρωπαϊκά και διηπειρωτικά ερευνητικά προγράμματα με αντικείμενο την *In Silico* Ογκολογία αρκετά περισσότερα από 3.5 εκατομμύρια ευρώ και θα απασχολούνται αμοιβόμενοι ικανοποιητικά τουλάχιστο 11 ερευνητές απόφοιτοι της ΣΗΜΜΥ-ΕΜΠ ή άλλων Πανεπιστημιακών Σχολών.

*Για περαιτέρω τεκμηρίωση και αιτιολόγηση της διδασκαλίας του προτεινόμενου μαθήματος καθώς και για πρόσβαση στο αντίστοιχο διδακτικό υλικό, περιλαμβανομένων της συλλογής επιστημονικών εργασιών (Proceedings) και του βασικού διεθνούς εγχειριδίου (Textbook), ο αναγνώστης ή η αναγνώστρια παραπέμπεται στη λίαν εκτεταμένη αλληλογραφία του προτείνοντος το μάθημα με τον Πρόεδρο της Επιτροπής Μεταπτυχιακών της ΣΗΜΜΥ Καθηγητή Ηλία Γλύτση που αποστάλθηκε εντός του Ιανουαρίου και του Φεβρουαρίου 2014. Το μεγαλύτερο μέρος της εν λόγω αλληλογραφίας έχει περιληφθεί και στο ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ του παρόντος εγγράφου. Τα συνημμένα της αλληλογραφίας είναι διαθέσιμα και από τον προτείνοντα το μάθημα στους ενδιαφερόμενους.*

#### **iv. ΣΥΛΛΟΓΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΩΝ ΕΡΓΑΣΙΩΝ (PROCEEDINGS) ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΟΛΥΚΛΙΜΑΚΩΤΗ ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΣΗ ΠΟΙΚΙΛΩΝ ΑΣΘΕΝΕΙΩΝ**

*VPH2012 – Integrative Approaches to Computational Biomedicine*  
(Proceedings of the Virtual Physiological Human Conference, London 2012) – “**PROCEEDINGS**”

#### **v. ΒΑΣΙΚΟ ΔΙΔΑΚΤΙΚΟ ΕΓΧΕΙΡΙΔΙΟ (TEXTBOOK) ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΟΛΥΚΛΙΜΑΚΩΤΗ ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ**

*Multiscale Cancer Modeling*, T. Deisboeck and G. Stamatakos Eds, CRC Press, Boca Raton, FL, USA, 2011.  
<http://www.crcnetbase.com/isbn/9781439814420> - “**TEXTBOOK**”

Σημειώνεται ότι όλοι οι μεταπτυχιακοί σπουδαστές οι οποίοι θα παρακολουθήσουν το εν λόγω μάθημα θα παραλάβουν ηλεκτρονικά αντίγραφα της Συλλογής Εργασιών ( PROCEEDINGS) και του Βασικού Διδακτικού Εγχειριδίου (TEXTBOOK) δωρεάν. Πρόσθετο υλικό, όπως διεθνείς δημοσιεύσεις και παρουσιάσεις σε ηλεκτρονική μορφή, θα είναι επίσης διαθέσιμο.

## vi. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ ΤΟΥ ΜΑΘΗΜΑΤΟΣ

Πολυκλιμακωτή Προσομοίωση της Ασθένειας του Καρκίνου και <i>In Silico</i> Ιατρική			
ΥΛΗ ΤΟΥ ΜΑΘΗΜΑΤΟΣ			
ΑΥΞΩΝ ΑΡΙΘΜΟΣ ΚΕΦΑΛΑΙΟΥ	ΤΙΤΛΟΣ ΚΕΦΑΛΑΙΟΥ	ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	ΠΑΡΑΠΟΜΠΕΣ ΣΤΟ ΒΑΣΙΚΟ ΕΓΧΕΙΡΙΔΙΟ (TEXTBOOK) ΚΑΙ ΣΕ ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΕΣ ΑΛΛΕΣ ΠΗΓΕΣ
1.	Εισαγωγή στην Πολυκλιμακωτή Προσομοίωση Ασθενειών ( ΠΚΠΑ) και την <i>In Silico</i> Ιατρική. Τα παραδείγματα της Πολυκλιμακωτής Προσομοίωσης του Καρκίνου ( ΠΚΠΚ) και της <i>In Silico</i> Ογκολογίας.	Ορισμοί. Κλινικό, επιστημονικό και τεχνολογικό πλαίσιο. Αναγκαιότητα και προοπτικές της ΠΚΠΑ και ΠΚΠΚ και της <i>In Silico</i> Ιατρικής / <i>In Silico</i> Ογκολογίας. Σύντομη ιστορική αναδρομή. Σημασία του μαθήματος και προοπτικές για τον Ηλεκτρολόγο Μηχανικό και Μηχανικό Υπολογιστών. Γενική επισκόπηση της ύλης.	PROCEEDINGS  TEXTBOOK - Preface  PAPER_A [G. Stamatakos, D. Dionysiou, A. Lunzer, R. Belleman, E. Kolokotroni, E. Georgiadi, M. Erdt, J. Pukacki, S. Rueping, S.Giatili, A. d' Onofrio, S. Sfakianakis, K. Marias, Ch. Desmedt, M. Tsiknakis, N. Graf, "The Technologically Integrated Oncosimulator: Combining multiscale cancer modeling with information technology in the <i>in silico</i> oncology context," IEEE J. Biomedical and Health Informatics ( πρώην IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine) DOI: 10.1109/JBHI.2013.2284276 (in press, 2013-2014)]
2.	<i>In Silico</i> Ιατρική / <i>In Silico</i> 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". Είδη μοντέλων ασθενειών. Κλάσεις μαθηματικών μεθόδων (διακριτές - συνεχείς, νετερμινιστικές - στατιστικές, μηχανιστικές -	TEXTBOOK - Chapter 18  PAPER_B [G. Stamatakos, E. Kolokotroni, D. Dionysiou, E. Georgiadi, C. Desmedt, "An advanced discrete state–discrete event multiscale simulation model of the response of a solid tumor to chemotherapy: Mimicking a clinical study," Journal of Theoretical Biology 266 (2010) 124–13]  PROCEEDINGS

		<p>μηχανικής μάθησης κτλ.) .          Παραδείγματα κατηγοριών/          τύπων όγκων που θα          προσεγγιστούν          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 <i>in silico</i> (στον          υπολογιστή). Ο          Ογκοπροσομοιωτής.          Πολυδιάστατοι 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). Τετραδιάστατη          πολυκλιμακωτή          προσομοίωση της ανάπτυξης          καρκινικών όγκων <i>in vivo</i>.          Τετραδιάστατη          πολυκλιμακωτή          προσομοίωση της απόκρισης          καρκινικών όγκων <i>in vivo</i> σε          κλασσικά θεραπευτικά          σχήματα (χημειοθεραπεία,          ακτινοθεραπεία με          εξωτερική ακτινοβολία,</p>	
--	--	--	--

		<p>βραχυθεραπεία). Υπολογιστική προσομοίωση της ανάπτυξης και απόκρισης μη στερεών όγκων (π.χ. λευχαιμίας) σε θεραπευτικά σχήματα. Υπολογιστική προσομοίωση της απόκρισης καρκινικών όγκων σε νέες θεραπευτικές μεθόδους (ανοσοθεραπευτικά σχήματα, αντιαγγειογενετικά σχήματα κτλ.). Υπολογιστική προσομοίωση της απόκρισης φυσιολογικών ιστών σε θεραπευτικά σχήματα. Ανάπτυξη σημασιολογικών μεταμοντέλων και υπερμοντέλων για τον καρκίνο και την Ογκολογία. <b>Αντιστοιχίες με / επεκτάσεις σε άλλες ασθένειες και τη γενική <i>In Silico</i> Ιατρική.</b></p>	
3.	<i>In Silico</i> Ιατρική / <i>In Silico</i> Ογκολογία: Θέματα Τεχνολογίας	<p>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)</p>	<p>TEXTBOOK - Chapter 18 PAPER_A PROCEEDINGS</p>



		<p>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.</p> <p><b>Αντιστοιχίες με / επεκτάσεις σε άλλες ασθένειες και τη γενική <i>In Silico</i> Ιατρική.</b></p>	
4.	<p><i>In Silico</i> Ιατρική / <i>In Silico</i> Ογκολογία: Θέματα Κλινικών Απαιτήσεων και Εφαρμογών</p>	<p>Θεμελιώδεις αρχές και διαδικασίες κλινικής επιβεβαίωσης της αξιοπιστίας ογκοπροσομοιωτών. Κλινικοί έλεγχοι (clinical trials) ως αξιόπιστες πηγές παροχής πολυκλιμακωτών κλινικών δεδομένων για την κλινική προσαρμογή και επιβεβαίωση της αξιοπιστίας του Ογκοπροσομοιωτή. Τράπεζες βιοπτικού υλικού (υλικού από βιοψίες). Τεχνολογίες διαχείρισης τραπεζών βιοπτικού υλικού. Προϋποθέσεις για την αποδοχή μαθηματικών και υπολογιστικών μοντέλων στην κλινική πράξη. Βασικά κλινικά ερωτήματα – «οδηγοί» για το σχεδιασμό και την ανάπτυξη ογκοπροσομοιωτών.</p> <p><b>Αντιστοιχίες με / επεκτάσεις σε άλλες ασθένειες και στη γενική <i>In Silico</i> Ιατρική.</b></p>	<p>TEXTBOOK - Chapter 19</p> <p>PROCEEDINGS</p>

5.	<p>Προσομοίωση της διήθησης κλινικών καρκινικών όγκων με τη χρήση της μη γραμμικής μερικής διαφορικής εξίσωσης (ΜΔΕ) της αντίδρασης – διάχυσης και κατάλληλων οριακών συνθηκών. Αντίστοιχα μαθηματικά και υπολογιστικά προβλήματα στη γενική <i>In Silico</i> Ιατρική.</p>	<p>Η περίπτωση του γλοιώματος. Μη επεμβατική εκτίμηση κινητικών παραμέτρων του γλοιώματος <i>in vivo</i>. Μαθηματική περιγραφή της εκτίμησης παραμέτρων. Ανισοτροπική κυτταρική κινητικότητα σε ανομοιογενή εγκεφαλικό ιστό. Εκτίμηση της νέκρωσης και του επαναποικισμού του όγκου με μαθηματικές παραμέτρους. Εκτίμηση της επίδρασης του μικροπεριβάλλοντος του όγκου στην αύξηση του γλοιώματος με την παράλληλη σύγκριση τομογραφιών MRI και PET. <b>Αντιστοιχίες με / επεκτάσεις σε άλλες ασθένειες και τη γενική <i>In Silico</i> Ιατρική.</b></p>	<p>TEXTBOOK - Chapter 16 TEXTBOOK - Chapter 17 PROCEEDINGS</p>
6.	<p>Αριθμητικές Μέθοδοι για την επίλυση του χωρο-χρονικού προβλήματος της διήθησης καρκινικών όγκων σε υγείς ιστούς με οριακές συνθήκες. Αντίστοιχα μαθηματικά και υπολογιστικά προβλήματα στη γενική <i>In Silico</i> Ιατρική.</p>	<p>Μέθοδοι πεπερασμένων διαφορών στο πεδίο του χρόνου (Finite Difference Time Domain methods). Εφαρμογή της Μεθόδου Crank-Nicolson σε συνδυασμό με τη μεθοδο των συζυγών κλίσεων (conjugate gradient) για την αριθμητική επίλυση της ΜΔΕ της αντίδρασης-διάχυσης κατά την αύξηση του γλοιοβλαστώματος και τη διήθησή του στον εγκέφαλο. Αριθμητική εφαρμογή των οριακών συνθηκών Neumann μεταξύ κρανίου και ενδοκρανιακών ιστών. Χρήση των αποτελεσμάτων για τον εξατομικευμένο σχεδιασμό της ακτινοθεραπείας. Εμβιομηχανική του</p>	<p>PAPER_C [S. Giatili and G. Stamatakos, “A detailed numerical treatment of the boundary conditions imposed by the skull on a diffusion–reaction model of glioma tumor growth. Clinical validation aspects,” Applied Mathematics and Computation 218(2012) pp. 8779-8799] PROCEEDINGS</p>

		γλοιώματος και προσομοίωσή της με αριθμητικές μεθόδους όπως πεπερασμένα στοιχεία. <b>Αντιστοιχίες με / επεκτάσεις σε άλλες ασθένειες και τη γενική <i>In Silico</i> Ιατρική.</b>	
7.	Προσομοίωση της αγγειογένεσης κατά την αύξηση καρκινικών όγκων. Αντίστοιχα μαθηματικά και υπολογιστικά προβλήματα στη γενική <i>In Silico</i> Ιατρική.	Αλληλεπίδραση όγκου - μικροπεριβάλλοντος. Μερική διαφορική εξίσωση της αγγειογένεσης. Προσομοίωση της αιματικής ροής και της ανάπτυξης δικτύου τριχοειδών αγγείων. Προσαρμογή του δικτύου τριχοειδών αγγείων και αναδιάταξή του. Αριθμητικές μέθοδοι επίλυσης. Υπολογιστική διερεύνηση του φαινομένου και των βασικών παραγόντων που επιδρούν στην εξέλιξή του. <b>Αντιστοιχίες με / επεκτάσεις σε άλλες ασθένειες και τη γενική <i>In Silico</i> Ιατρική.</b>	TEXTBOOK - Chapter 13 PROCEEDINGS
8.	Προσομοίωση μοριακών μονοπατιών, μοριακών δικτύων, διαβίβασης μοριακών σημάτων και της προκύπτουσας συμπεριφοράς του καρκινικού κυττάρου. Αντίστοιχα μαθηματικά και υπολογιστικά προβλήματα στη γενική <i>In Silico</i> Ιατρική.	Μοριακές προσομοιώσεις με βάση τις εξισώσεις 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	TEXTBOOK - Chapter 2 PROCEEDINGS

		σηματοδότησης και αλληλεπίδρασης. Προκύπτουσα συμπεριφορά του καρκινικού κυττάρου. <b>Αντιστοιχίες με / επεκτάσεις σε άλλες ασθένειες και τη γενική <i>In Silico</i> Ιατρική.</b>	
--	--	---	--