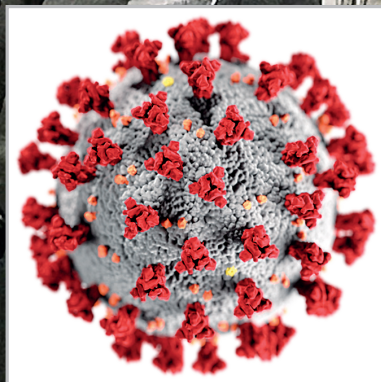


ΠΡΟΜΗΘΕΑΣ



ΔΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΦΗΜΕΡΙΔΑ ΤΟΥ ΕΘΝΙΚΟΥ ΜΕΤΣΟΒΙΟΥ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟΥ ΤΕΥΧΟΣ 15 | ΜΑΪΟΣ - ΙΟΥΝΙΟΣ 2020

Το ΕΜΠ στη μάχη κατά COVID-19



7-10 | **ΦΑΚΕΛΟΣ**
Οι δράσεις του ΕΜΠ
κατά της πανδημίας



4-6 | **IN MEMORIAM**
Αντώνης Αντωνίου, ΣΝΜΜ



14-15 | **ΣΥΝΕΝΤΕΥΞΗ**
Γ. ΣΤΑΜΑΤΑΚΟΣ
In Silico Ιατρική

Η οικουμενικότητα της In Silico Ιατρικής

Συνέντευξη του Γ. Σταματάκου, Διευθυντή Ερευνών ΕΠΙΣΕΥ



Πρόσφατα εκλεχθήκατε στο διοικητικό συμβούλιο του Διεθνούς Ινστιτούτου για την Εικονική Φυσιολογία του Ανθρώπου. Καταρχάς σε τι συνίσταται η Εικονική Φυσιολογία του Ανθρώπου;

Ο όρος «Εικονική Φυσιολογία του Ανθρώπου» υποδηλώνει την αναπαράσταση της φυσιολογίας, της παθολογίας αλλά και της απόκρισης του ανθρώπου σε θεραπευτικές επεμβάσεις μέσω μαθηματικών και υπολογιστικών μεθόδων, οι οποίες αναφέρονται συγχρόνως σε πολλές χωροχρονικές κλίμακες του φυσικού φαινομένου της ζωής. Ένα τέτοιο σύνολο πολύπλοκων επί μέρους αναπαραστάσεων (μοντέλων), εφόσον έχει επιβεβαιωθεί πειραματικά και κλινικά, παρέχει τη δυνατότητα διεξαγωγής εξατομικευμένων πειραμάτων στον υπολογιστή (in silico), αξιοποιώντας τα πραγματικά ατομικά δεδομένα του ασθενούς (π.χ. μοριακά, ιστολογικά, απεικονιστικά, λειτουργικά κτλ.) Πειραματιζόμενος για παράδειγμα ο γιατρός στον υπολογιστή με διαφορετικά υποψήφια θεραπευτικά σχήματα για δεδομένο ασθενή και δεδομένη ασθένεια ή δεδομένες ασθένειες, μπορεί να έχει στη διάθεσή του προβλέψεις –μέσω προσομοιώσεων– για την απόκριση του ασθενούς στο κάθε σχήμα. Έτσι μπορεί να υποστηριχθεί σημαντικά στην επιλογή του βέλτιστου σχήματος. Τα εν λόγω μοντέλα παρέχουν επίσης τη δυνατότητα προσομοίωσης κλινικών δοκιμών (clinical trials) στον υπολογιστή. Από επιστημολογικής άποψης, καίριο ρόλο στην Εικονική Φυσιολογία του Ανθρώπου, η οποία πλέ-

ον εστιάζει στην in silico ιατρική (https://en.wikipedia.org/wiki/In_silico_medicine), παίζουν τα μαθηματικά σε όλες τις εκφάνσεις τους, η πληροφορική (περιλαμβανομένης της τεχνητής νοημοσύνης και της μηχανικής μάθησης), τα υπολογιστικά συστήματα υψηλών επιδόσεων, όλες οι βασικές επιστήμες και προφανώς η Ιατρική.

Στο καταστατικό του Ινστιτούτου που συντάχθηκε το 2010 αναφέρεται ως βασικός στόχος “η οικουμενική υιοθέτηση της in silico ιατρικής”. Πού βρισκόμαστε ως προς αυτόν τον στόχο διεθνώς και ποια είναι η κατάσταση στην Ευρώπη και την Ελλάδα;

Ο στόχος για την οικουμενική υιοθέτηση της in silico ιατρικής εδράζεται στο γεγονός ότι και η ζωή αποτελεί ένα (υπερπολύπλοκο) φυσικό φαινόμενο. Σε αυτό το σημείο αξίζει να τονιστεί ιδιαίτερα η σημασία της διεξαγωγής κλινικών μελετών και κλινικών δοκιμών για την επιβεβαίωση της αξιοπιστίας των πολύπλοκων προσομοιωτικών μοντέλων. Ένα τέτοιο παράδειγμα αποτελεί η ενσωμάτωση του Ογκοπροσομοιωτή του Νεφροβλαστώματος, που έχει αναπτύξει η Ομάδα για την In Silico Ογκολογία και την In Silico Ιατρική (ISO&ISM_G, <https://www.in-silico-oncology.iccs.ntua.gr/>) του Ερευνητικού Πανεπιστημιακού Ινστιτούτου Συστημάτων Επικοινωνιών και Υπολογιστών (ΕΠΙΣΕΥ) της Σχολής Ηλεκτρολόγων Μηχανικών και Μηχανικών Υπολογιστών (ΣΗΜΜΥ) του ΕΜΠ, την οποία διευθύνω, σε συνεργασία με

Πειραματιζόμενος ο γιατρός στον υπολογιστή με διαφορετικά θεραπευτικά σχήματα για δεδομένο ασθενή, μπορεί να έχει προβλέψεις μέσω προσομοιώσεων για την απόκριση στο κάθε σχήμα.

την Κλινική Παιδιατρικής Ογκολογίας και Αιματολογίας του Πανεπιστημίου του Saarland της Γερμανίας, υπό τη διεύθυνση του καθηγητή Norbert Graf στη διεθνή κλινική δοκιμή “Umbrella” της Διεθνούς Εταιρίας Παιδιατρικής Ογκολογίας (SIOP) για το νεφροβλάστωμα. Ο Norbert Graf είναι συγχρόνως ο επικεφαλής των διεθνών κλινικών ελέγχων για τους παιδιατρικούς νεφρικούς όγκους (SIOP, RTSG). Η Ελλάδα έχει υπάρξει πρωτοπόρος στην in silico (ή υπολογιστική) ιατρική, όπως αποδεικνύεται και βιβλιογραφικά, δεδομένου ότι ακόμη και η διαμόρφωση του όρου «in silico ιατρική» ξεκίνησε από το ΕΠΙΣΕΥ-ΣΗΜΜΥ-ΕΜΠ. Για την ακρίβεια πριν από το 2002, πρότεινα τους όρους “in silico ακτινοθεραπευτική ογκολογία” και «in silico ογκολογία», οι οποίοι επεκτάθηκαν στη συνέχεια στη γενικότερη in «silico ιατρική». Η οικονομική και γενική υποστήριξη της in silico ιατρικής από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή έχει υπάρξει πολύ σημαντική. Αντίστοιχο ενδιαφέρον έχουν επιδείξει και οι Ηνωμένες Πολιτείες και άλλες χώρες.

Σε ποιο στάδιο βρίσκεται παγκοσμίως η έρευνα για την υπολογιστική ιατρική και την ιατρική ακριβείας και τι εξελίξεις θα πρέπει να περιμένουμε τα επόμενα χρόνια; Τα αποτελέσματά της θα μπορέσουν να φτάσουν στους ασθενείς και το γενικό πληθυσμό;

Οι μερικώς αλληλοεπικαλυπτόμενοι τομείς της υπολογιστικής ιατρικής και της ιατρικής ακριβείας (επιλογή της θεραπείας με βάση τα ατομικά χαρακτηριστικά του ασθενούς) αναπτύσσονται με ταχύτατους ρυθμούς. Η αगाστή, συστηματική και ιδιαίτερα απαιτητική συνεργασία επιστημόνων από ιστορικά διαφορετικούς τομείς έχει αποδειχθεί αναγκαία προϋπόθεση αυτής της προόδου. Σε αυτό το πλαίσιο περιμένουμε αφενός την κάλυψη πολλών πεδίων ασθενειών από τους εν λόγω τομείς και αφετέρου την κλινική επιβεβαίωση της αξιοπιστίας και της αποτελεσματικότητας των «εργαλείων» που αναπτύσσονται. Αυτό επιδιώκεται τόσο μέσω αναδρομικών όσο και προοπτικών κλινικών μελετών. Αξίζει να σημειωθεί ότι τα μοντέλα (λογισμικό) της υπολογιστικής ιατρικής θεωρούνται «ιατρικές συσκευές» και εμπίπτουν στους αντίστοιχους κανονισμούς και

τις ρυθμίσεις αναφορικά με τον έλεγχο τους και την εισαγωγή τους στην κλινική πράξη. Η ολοκλήρωση των αρχικών φάσεων ελέγχων αξιοπιστίας σε συγκεκριμένες περιπτώσεις έχει οδηγήσει σε επιστημονικά τεκμηριωμένη αισιοδοξία για τη μελλοντική χρήση των αναπτυσσόμενων συστημάτων για τους ασθενείς αλλά και ευρύτερα για το γενικό πληθυσμό.

Τα τελευταία χρόνια συντελούνται θεαματικές εξελίξεις στο πεδίο της Μηχανικής Μάθησης. Πώς αυτές επηρεάζουν την Ογκολογία και τη Βιοϊατρική γενικότερα;

Κατ' αρχάς θα πρέπει να γίνει η εξής διάκριση. Σήμερα υπάρχουν κατά βάση τρεις μαθηματικοί και υπολογιστικοί πυλώνες που υποστηρίζουν και ενδυναμώνουν την ιατρική: 1) η βιοστατιστική, 2) η τεχνητή νοημοσύνη (περιλαμβανομένης της μηχανικής μάθησης) και η 3) πολυκλιμακωτή μηχανιστική προσομοίωση. Οι δύο πρώτοι πυλώνες βασίζονται κατ' εξοχήν στην επεξεργασία μεγάλου όγκου δεδομένων με γενικές μεθόδους επεξεργασίας και ανάλυσης, χωρίς να περιλαμβάνουν αξιοποίηση των λεπτομερών φυσικών νόμων και ή προσεγγιστικών κανόνων που διέπουν τους επί μέρους μηχανισμούς οι οποίοι συνδιαμορφώνουν τα «βιο-ιατρικά φαινόμενα». Ο τρίτος πυλώνας, δηλαδή η πολυκλιμακωτή μηχανιστική προσομοίωση, η οποία και αποτελεί τον πυρήνα της *in silico* ιατρικής, βασίζεται πρωτίστως στην αυστηρή μαθηματική και υπολογιστική διατύπωση και εφαρμογή νόμων και κανόνων σε όλα τα χωροχρονικά επίπεδα ή τις χωροχρονικές κλίμακες της βιοπολυπλοκότητας. Αποτελεί δηλαδή κατά κάποιο τρόπο επέκταση της Νευτώνειας αντίληψης του κόσμου στη «ζώσα ύλη». Επειδή όμως σε πλείστα βιο-ιατρικά φαινόμενα η ακραία πολυπλοκότητα, οι φαινομενικά τυχαίες διακυμάνσεις των τιμών διαφόρων μεταβλητών καθώς και τα κενά ποσοτικής ή ακόμη και ποιοτικής γνώσης σε επί μέρους μηχανισμούς δεν επιτρέπουν μια πλήρη περιγραφή των εν λόγω φαινομένων αποκλειστικά με μεθόδους πολυκλιμακωτής μηχανιστικής προσομοίωσης, η υβριδικοποίηση κάποιων ή και όλων των τριών πυλώνων έχει αποδειχτεί ως η πλέον ρεαλιστική λύση. Ένα τέτοιο παράδειγμα υβριδικοποίησης ενός μηχανιστικού πολυκλιμακωτού μοντέλου της απόκρισης της Οξείας Λεμφοκυτταρικής Λευκαιμίας (ALL) στο φάρμακο prednisone με μεθόδους μηχανικής μάθησης έχει αναπτυχθεί από την ISO&IAM_G, οδηγώντας στον Υβριδικό Ογκοπροσομοιωτή ALL. Βεβαίως η τεχνητή νοημοσύνη και ειδικά η μηχανική μάθηση εφαρμόζονται αυτοτελώς σε πλειάδα βιο-ιατρικών προβλημάτων (π.χ. συσταδοποίησης, ταξινόμησης και πρόβλεψης) με πολύ καλά αποτελέσμα-

Η πολυκλιμακωτή μηχανιστική προσομοίωση, η οποία και αποτελεί τον πυρήνα της *in silico* ιατρικής, βασίζεται πρωτίστως στην αυστηρή μαθηματική και υπολογιστική διατύπωση και εφαρμογή νόμων και κανόνων σε όλα τα χωροχρονικά επίπεδα ή τις χωροχρονικές κλίμακες της βιοπολυπλοκότητας.

τα και παρά το γεγονός ότι δεν ενσωματώνουν τη γνώση νόμων και κανόνων φυσικών φαινομένων. Ένα ενδιαφέρον παράδειγμα εφαρμογής μεθόδων μηχανικής μάθησης αποτελεί η πρόβλεψη της ανθεκτικότητας (resilience) γυναικών που έχουν υποστεί θεραπευτική αντιμετώπιση καρκίνου του μαστού με βάση ιατρικά, ψυχολογικά, λειτουργικά και κοινωνιολογικά δεδομένα. Αυτό αποτελεί το κεντρικό θέμα του τρέχοντος Ευρωπαϊκού ερευνητικού προγράμματος BOUNCE, του προσομοιωτικού μέ-

ρους του οποίου ηγούμαι. Δεδομένου όμως ότι η μηχανιστική περιγραφή των φαινομένων αποτελεί διαχρονικά το «ιερό δισκοπότηρο» της φυσικής επιστήμης, λόγω της αυστηρής επιστημονικής της θεμελίωσης, της επιστημονικής γενικότητάς της και της αξιοπιστίας της, η τεχνητή νοημοσύνη μπορεί να θεωρηθεί, μεταξύ άλλων, ως ένα προστάδιο για τη διατύπωση νόμων και κανόνων των βιο-ιατρικών συστημάτων ή και ως μέρος υβριδικών βιο-ιατρικών προσομοιωτών.

Βιογραφικό Σημείωμα

Ο Γιώργος Σταματάκος γεννήθηκε στις Αμύκλες Σπάρτης το 1963. Είναι Διπλωματούχος Ηλεκτρολόγος Μηχανικός του Εθνικού Μετσοβίου Πολυτεχνείου (ΕΜΠ) και κάτοχος Master of Science στη Βιοϊατρική Τεχνολογία του Πανεπιστημίου Strathclyde της Γλασκώβης, Μεγ. Βρετανία. Είναι αριστούχος Διδάκτωρ Μηχανικός του ΕΜΠ στην Επιστήμη της Φυσικής. Εκπόνησε Μεταδιδακτορική έρευνα ως Υπότροφος του Ιδρύματος Κρατικών Υποτροφιών (ΙΚΥ) στο ΕΠΙΣΕΥ-ΣΗΜΜΥ-ΕΜΠ στο πεδίο της Ιατρικής Τεχνολογίας. Από το 2009, οπότε και εκλέχθηκε, είναι Διευθυντής Ερευνών (Research Professor) στο ΕΠΙΣΕΥ-ΣΗΜΜΥ-ΕΜΠ. Παράλληλα, από το 2016 έως το 2019 υπήρξε Επισκέπτης Καθηγητής στη ΣΗΜΜΥ-ΕΜΠ, ενώ από την 1η Ιουλίου έως την 15η Σεπτεμβρίου 2019 υπήρξε Επισκέπτης Καθηγητής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου του Γερμανικού Κρατιδίου του Ζάαρλαντ (Τομέας Παιδιατρικής και Ινστιτούτο Γονιδιωματικής του Ανθρώπου).

Έχει συγγράψει πάνω από 170 δημοσιεύσεις σε διεθνή περιοδικά, πρακτικά συνεδρίων, κεφάλαια βιβλίων καθώς και βιβλία. Έχει οργανώσει πλειάδα διεθνών συνεδρίων και επιστημονικών συναντήσεων και έχει συμμετάσχει ως επικεφαλής δράσεων σε πολυάριθμα ανταγωνιστικά ευρωπαϊκά και διεθνή ερευνητικά προγράμματα. Έχει καθοδηγήσει μεγάλο αριθμό διπλωματικών εργασιών και διδακτορικών διατριβών στη ΣΗΜΜΥ, ενώ έχει διδάξει εκτεταμένα σε προπτυχιακό και μεταπτυχιακό επίπεδο στη ΣΗΜΜΥ, σε άλλες σχολές του ΕΜΠ και εκτός ΕΜΠ. Εισήγαγε πρώτος διεθνώς την έννοια και το σύστημα του «Ογκοπροσομοιωτή» (Oncosimulator), όπως επίσης τους όρους «In Silico Ακτινο-ογκολογία» και «In Silico Ογκολογία». Οι δύο τελευταίοι όροι έδωσαν το έναυσμα για τη διαμόρφωση της ευρύτερης αναδυόμενης επιστημονικής περιοχής της In Silico Ιατρικής (In Silico Medicine), όπως τεκμηριωμένα αναφέρεται στη διεθνή ηλεκτρονική εγκυκλοπαίδεια Wikipedia (λήμμα «In Silico Medicine»). Ο Γιώργος Σταματάκος ηγήθηκε επίσης της ανάπτυξης του πρώτου διεθνούς Ογκοπροσομοιωτή καθώς και πολλών άλλων Ογκοπροσομοιωτών για ποικίλους τύπους καρκινικών όγκων. Υπήρξε ο επιστημονικός και ο γενικός συντονιστής του μεγάλης κλίμακας τετραετούς ευρω-αμερικανικού ερευνητικού προγράμματος CHIC για την In Silico Ογκολογία. Τα αποτελέσματα του εν λόγω προγράμματος αξιολογήθηκαν από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή ως «άριστα» καθώς και ως «μεγάλα επιτεύγματα».

Συνεξέδωσε με τον T. Deisboeck, Αναπληρωτή Καθηγητή Ακτινολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου του Harvard, το πρώτο διεθνές διδακτικό βιβλίο μεταπτυχιακού επιπέδου με τίτλο «Πολυκλιμακωτή Προσομοίωση του Καρκίνου» («Multiscale Cancer Modelling»). Συμμετείχε ως προσκεκλημένος ερευνητής στο ερευνητικό πρόγραμμα των ΗΠΑ με τίτλο «Κέντρο για την Ανάπτυξη Εικονικού Όγκου» (CVIT) υπό το συντονισμό του Γενικού Νοσοκομείου της Μασαχουσέτης. Το 2014 διαμόρφωσε το πρώτο διεθνές μεταπτυχιακό μάθημα για την In Silico Ιατρική με τίτλο «Πολυκλιμακωτή Προσομοίωση της Ασθένειας του Καρκίνου και In Silico Ιατρική». Διδάσκει το εν λόγω μάθημα στο Πρόγραμμα Διδακτορικών Σπουδών της ΣΗΜΜΥ συνεχώς από το 2014. Τον Οκτώβριο του 2019 στο Παρίσι εξελέγη από τη Γενική Συνέλευση των μελών του Διεθνούς Ινστιτούτου για την Εικονική Φυσιολογία του Ανθρώπου (VPHI) ως ένα από τα τρία μέλη του Διοικητικού του Συμβουλίου (Board of Trustees). Είναι κριτής σε πολυάριθμα διεθνή επιστημονικά περιοδικά περιλαμβανομένων των Nature Reviews Clinical Oncology και Nature Scientific Reports. Ο Γ. Σταματάκος είναι μέλος της Επιτροπής Εκδοτών του περιοδικού Cancer Informatics, του διεθνούς Ινστιτούτου Ηλεκτρολόγων και Ηλεκτρονικών Μηχανικών (IEEE), του διεθνούς Ινστιτούτου για την Εικονική Φυσιολογία του Ανθρώπου (Virtual Physiological Human (VPH) Institute) και του Τεχνικού Επιμελητηρίου της Ελλάδας.

Η διεύθυνση της ιστοσελίδας του Γ. Σταματάκου στη διεθνή βάση ερευνητών ORCID είναι: <http://orcid.org/0000-0003-2054-477X>