

Θέμα	Πρόταση για τη διεξαγωγή Διδακτορικής Διατριβής στο Τμήμα Μηχανικών Βιοϊατρικής του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής
-------------	--

Αιτών: Καρβέλας Σωτήριος

Προτεινόμενος Επιβλέπων: Αθανασιάδης Εμμανουήλ, Επίκουρος Καθηγητής, Τμήμα Μηχανικών Βιοϊατρικής, ΠΑ.Δ.Α.

Τίτλος: Συνδυασμός εικόνων ιστοπαθολογίας και χωρικών δεδομένων ιστικής διαμόρφωσης μέσω χρήσης σύγχρονων μεθόδων μηχανικής μάθησης
Combination of histopathological images with spatial tissue profiling using state-of-the-art machine learning methodologies

Θεματική Περιοχή, Λέξεις Κλειδιά: Χωρική Μεταγραφωμική, Βιοπληροφορική, Ιατρική Ανάλυση Εικόνας, Μηχανική/Βαθιά Μάθηση, Computer-Assisted Diagnosis, Ιατρική Ακριβείας, πολυ-ομικές τεχνολογίες, Ραδιομική

Συνοπτική περιγραφή του θέματος

Οι τεχνολογίες χωρικής μεταγραφωμικής (Spatial Transcriptomics) χαρακτηρίστηκαν ως η «Μέθοδος της Χρονιάς 2020» από το επιστημονικό περιοδικό Nature Methods [1] και άρχισαν ήδη να μεταμορφώνουν τον τρόπο ανάλυσης και χαρακτηρισμού των ιστών, συνδυάζοντας πληροφορίες υψηλής πολυπλοκότητας και μεταγραφικής ανάλυσης *in situ*. Η ανάλυση τέτοιων δεδομένων σε συνδυασμό με την ενσωμάτωση και εξαγωγή πληροφοριών από χωρικά-ομικά σύνολα δεδομένων θεωρείται μέχρι τώρα το πιο σημαντικό εμπόδιο για την ενσωμάτωσή τους στην έρευνα και την κλινική πράξη.

Στην προτεινόμενη Διδακτορική Διατριβή, θα χρησιμοποιήσουμε εικόνες μικροσκοπίας και χωρικών μεταγραφωματος/πρωτεωμάτων εκατοντάδων χιλιάδων μεμονωμένων κυττάρων από βάσεις δεδομένων οι οποίες έχουν συλλεχθεί στο Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, USA, στοχεύοντας να προτείνουμε καινοτόμες μεθοδολογίες που βασίζονται στην Τεχνητή Νοημοσύνη / Μηχανική Μάθηση AI / ML και Βαθιά μάθηση, ώστε να δημιουργήσουμε ένα καινοτόμο οικοσύστημα βιοπληροφορικών εργαλείων και μεθοδολογιών που θα επιτρέπουν την επεξεργασία, οπτικοποίηση και ανάλυση πολύ-ομικών δεδομένων.

Οι μεθοδολογίες αυτές θα εξάγουν νέες καινοτόμες γνώσεις σχετικά με τη βιολογία και τη δυναμική λειτουργία των κυττάρων, καθώς επίσης θα αποκρυπτογραφήσουν το πώς τα κύτταρα διαφέρουν και αλληλεπιδρούν με τους γείτονές τους και πώς σχηματίζονται και λειτουργούν στον ιστό. Αυτό θα επιτρέπει πλέον στους επιστήμονες να αναγνωρίζουν και να

κατανοούν τους τύπους κυττάρων με πρωτοφανή λεπτομέρεια, ανάλυση και εύρος. Επιπλέον, τα κύτταρα αυτά θα μπορούν να αναγνωριστούν και στις ιστοπαθολογικές εικόνες, δημιουργώντας νέα, πιο ακριβή μοντέλα διαχωρισμού των κυτταρικών τύπων / υποτύπων, τα οποία στη συνέχεια θα μπορούν να εφαρμοστούν ευρέως στη κλινική πράξη χωρίς τη χρήση χρονοβόρων και κοστοβόρων μεθόδων γονιδιωματικής.

Το προτεινόμενο πλαίσιο/σύνολο εργαλείων που θα αναπτυχθεί στην προτεινόμενη Διδακτορική Διατριβή, βασίζεται στην κορυφαία τεχνογνωσία και εμπειρία της ερευνητικής ομάδας σε χωρικές μεθόδους και AI/ML και στοχεύει να καταστήσει τα χωρικά-ομικά δεδομένα άμεσα ενεργά σε ερευνητικές, διαγνωστικές και μεταφραστικές εφαρμογές.

Συνεισφορά και πρωτοτυπία της προτεινόμενης Διδακτορικής Διατριβής

Τα εργαλεία και το λογισμικό που θα αναπτυχθούν στη συγκεκριμένη προτεινόμενη Διδακτορική Διατριβή, θα προσφέρουν μία τυποποιημένη μέθοδο με την οποία θα δίνεται η δυνατότητα σε εξειδικευμένους και μη χρήστες να επεξεργάζονται, να οπτικοποιούν και να αναλύουν τις εικόνες ιστοπαθολογίας με έναν τρόπο που μέχρι τώρα δεν ήταν εφικτός. Η χρήση τέτοιων εργαλείων θα προσφέρει την άμεση εξόρυξη γνώσης από πηγές δεδομένων που αλλιώς θα ήταν πολύ χρονοβόρα και δαπανηρή να επιτευχθεί. Επιπλέον, θα προσφέρουν την απαραίτητη πλατφόρμα στην οποία θα μπορούν περισσότερες εφαρμογές να αναπτυχθούν και έτσι να εμπλουτιστεί το συγκεκριμένο οικοσύστημα με "up to date" λογισμικό καλύπτοντας έτσι τις όλο και αυξανόμενες ανάγκες και απαιτήσεις του αναπτυσσόμενου κλάδου της χωρικής μεταγραφωμικής. Πέρα από τις εφαρμογές των εργαλείων σε επίπεδο έρευνας, επιδιώκεται η εξόρυξη μη αξιοποιησίμων μέχρι τώρα πληροφοριών σε δείγματα ασθενών, οι οποίες μπορούν να βελτιώσουν διαγνωστικές και θεραπευτικές μεθόδους στο μέγιστο βαθμό.

Θεωρητικό υπόβαθρο

Η επιστήμη της ιστοπαθολογίας αποτελεί ένα κρίσιμο και σημαντικό πεδίο της ιατρικής στη διάγνωση και θεραπεία ασθενειών και εφαρμόζεται καθημερινά στην κλινική πράξη σε όλες τις μονάδες δευτεροβάθμιας υγείας σε όλο τον κόσμο, καθώς αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της παθολογίας για πάνω από έναν αιώνα [2] και έχει διαδραματίσει καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη πολλών σημαντικών ιατρικών θεραπειών [3,4]. Πιο συγκεκριμένα, περιλαμβάνει την εξέταση δειγμάτων ανθρώπινου ιστού υπό μικροσκόπιο για τον προσδιορισμό της παρουσίας και της εξέλιξης διαφόρων ασθενειών και διαταραχών [5]. Η διαδικασία της ιστοπαθολογικής απεικόνισης ξεκινά με τη συλλογή ενός δείγματος ιστού, συνήθως μέσω μιας διαδικασίας βιοψίας. Το δείγμα ιστού στη συνέχεια υποβάλλεται σε επεξεργασία, ενσωματώνεται σε ένα στερεό υλικό, τέμνεται σε λεπτές τομές και υπόκειται σε χρώσεις για να ενισχυθεί η ορατότητα των δομών του. [6]

Ένα από τα βασικά πλεονεκτήματα της ιστοπαθολογικής απεικόνισης είναι η ικανότητά της να παρέχει διαβαθμισμένη διάγνωση ασθενειών με μεγάλη ακρίβεια, ακόμη και στα αρχικά τους στάδια. Αυτό μπορεί να βοηθήσει τους θεράποντες ιατρούς να αναπτύξουν αποτελεσματικά σχέδια θεραπείας και να βελτιώσουν δραστικά τις πιθανότητες ίασης και το προσδόκιμο ζωής των ασθενών αυτών.[7,8] Επιπλέον, η ιστοπαθολογική απεικόνιση παρέχει πληθώρα πληροφοριών σχετικά με την αρχιτεκτονική και μοριακή δομή των ιστών, ανεκτίμητες πληροφορίες για την ανάπτυξη νέων φαρμάκων και θεραπειών.

Τα τελευταία χρόνια, η πρόοδος της τεχνολογίας έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη τεχνικών ψηφιακής ιστοπαθολογικής απεικόνισης, οι οποίες υπερτερούν σημαντικά σε σχέση με τις παραδοσιακές αναλογικές μεθόδους.[9] Η ψηφιακή ιστοπαθολογική απεικόνιση επιτρέπει την ταχύτερη και αποτελεσματικότερη ανάλυση δειγμάτων ιστού, καθώς και τη δυνατότητα αποθήκευσης, κοινής χρήσης και ανάλυσης εικόνων ηλεκτρονικά με χρήση μοντέλων μηχανικής/βαθιάς μάθησης και υπολογιστικής ευφυΐας (Machine / Deep Learning - Artificial Intelligence AI/ML). Αυτή η δυνατότητα έχει επιτρέψει τη σημαντική αύξηση της ακρίβεια και αξιοπιστίας των ιστοπαθολογικών διαγνώσεων και επέτρεψε την ανάπτυξη νέων εφαρμογών, όπως η υποβοηθούμενη διάγνωση με τη χρήση υπολογιστή. [9]

Με την έλευση της χωρικής μεταγραφωμικής και πρωτεωμικής, τα χαρακτηριστικά των ιστοπαθολογικών εικόνων μπορούν πλέον να συνδυαστούν με πληροφορίες γονιδιακής / πρωτεϊνικής έκφρασης, με τρόπο που πριν από μερικά χρόνια θα ήταν τεχνικά αδύνατο.[10] Αυτό το νέο πεδίο έχει προκύψει ως λύση στους περιορισμούς των παραδοσιακών μελετών μεταγραφωμικής όπου η θέση του κάθε κυττάρου στο χώρο καθώς και οι κυτταρικές αλληλεπιδράσεις σε γειτνιάζοντα κύτταρα χάνονται εξαιτίας της ομογενοποίησης ή το διαχωρισμό των κυττάρων. Αυτή η τεχνική της χωρικής μεταγραφωμικής αξιοποιεί τις τεχνολογίες προσδιορισμού αλληλουχίας υψηλής απόδοσης, καθιστώντας δυνατή τη δημιουργία χαρτών υψηλής ανάλυσης γονιδιακής έκφρασης εντός πολύπλοκων ιστών,[11] δημιουργώντας επίπεδα πληροφορίας και δεδομένα τα οποία μέχρι στιγμής δεν έχουν διερευνηθεί από την επιστημονική κοινότητα και μπορούν να δώσουν νέα οπτική και ώθηση στην κλινική πράξη, οδηγώντας στη καλύτερη κατανόηση της ανάπτυξης των ιστών, της εξέλιξης της νόσου και της ανταπόκρισης στις θεραπείες.[12] Ο συνδυασμός των τεχνολογιών αυτών θα παρέχει τη δυνατότητα να φέρει επανάσταση στον τρόπο με τον οποίο μελετάμε τα βιολογικά συστήματα και να παρέχει νέους δρόμους για την ανακάλυψη νέων θεραπευτικών στόχων..

Στόχος

Στόχος της συγκεκριμένης προτεινόμενης Διδακτορικής Διατριβής είναι η ανάπτυξη καινοτόμων εργαλείων υπολογιστής βιολογίας και ιατρικής ανάλυσης, βασισμένα σε τεχνολογίες αιχμής, τα οποία θα δώσουν τη δυνατότητα ανάλυσης, οπτικοποίησης και επεξεργασίας πολύπλοκων και πολυπαραμετρικών πολυ-ομικών δεδομένων ιστοπαθολογίας και χωρικής μεταγραφωμικής, με απώτερο σκοπό την ορθότερη διάγνωση,

τη σωστή και στοχευμένη θεραπεία και τη μελέτη ασθενειών και διαταραχών με τρόπο που δεν έχει πραγματοποιηθεί μέχρι σήμερα. Οι μεθοδολογίες αυτές θα ρίξουν φώς σε κυτταρικές αλληλεπιδράσεις που δεν έχουν μελετηθεί έως τώρα και θα βελτιώσουν την κατανόησή μας για τις υποκείμενες αιτίες και τους γονιδιακούς μηχανισμούς φυσιολογικών και παθολογικών καταστάσεων. Αυτό θα επιτρέπει πλέον στους επιστήμονες να αναγνωρίζουν και να κατανοούν τους τύπους κυτάρων με πρωτοφανή λεπτομέρεια, ανάλυση και εύρος, καθώς επίσης θα αξιοποιήσουν και θα φωτίσουν με νέα προοπτική, πληροφορίες από υπάρχουσες βάσεις δεδομένων ιστοπαθολογικών εικόνων των τελευταίων δεκαετιών, οι οποίες ακόμα δεν έχουν αξιολογηθεί σε όλο το εύρος και φάσμα τους.

Προσδοκώμενα αποτελέσματα

- Δημιουργία γέφυρας συνεργασίας του Ερευνητικού Εργαστηρίου Επεξεργασίας Ιατρικού Σήματος και Εικόνας (Ε.Ι.Σ.Ε.) του τμήματος Μηχανικών Βιοϊατρικής του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής με την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου του Harvard των Ηνωμένων Πολιτειών σε θέματα έρευνας αιχμής.
- Εξέλιξη του τομέα της χωρικής μεταγραφωμικής και ιατρικής ανάλυσης μέσω νέας γνώσης σε ακτινομικό και μεταγραφωμικό επίπεδο.
- Ανάπτυξη λογισμικού εφαρμογής των μοντέλων μηχανικής μάθησης σε συστήματα υπερυπολογιστών <https://hpc.grnet.gr/>, <https://www.elixir-greece.org/>
- Δημιουργία χαρτών υψηλής ανάλυσης γονιδιακής έκφρασης εντός πολύπλοκων ιστών με απώτερο σκοπό την εφαρμογή τους στην κλινική πράξη.
- Διδακτορική διατριβή
- Δημοσίευση ευρημάτων σε διεθνή περιοδικά και συνέδρια

Βιβλιογραφία:

1. Marx, Vivien. "Method of the Year: Spatially Resolved Transcriptomics." *Nature Methods* 18, no. 1 (January 2021): 9–14. <https://doi.org/10.1038/s41592-020-01033-y>.
2. Henson, Donald E., and Philip M. Grimley. "Pathology Education: Moving On." *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 139, no. 12 (December 1, 2015): 1480–81. <https://doi.org/10.5858/arpa.2014-0627-ED>.
3. Ma, Christopher, Rocio Sedano, Ahmed Almradi, Niels Vande Castele, Claire E. Parker, Leonardo Guizzetti, David F. Schaeffer, et al. "An International Consensus to Standardize Integration of Histopathology in Ulcerative Colitis Clinical Trials." *Gastroenterology* 160, no. 7 (June 2021): 2291–2302. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.02.035>.

4. Mungenast, Felicitas, Achala Fernando, Robert Nica, Bogdan Boghiu, Bianca Lungu, Jyotsna Batra, and Rupert C. Ecker. "Next-Generation Digital Histopathology of the Tumor Microenvironment." *Genes* 12, no. 4 (April 7, 2021): 538. <https://doi.org/10.3390/genes12040538>.
5. Pathologists, The Royal College of. "Histopathology." Accessed February 7, 2023. <https://www.rcpath.org/discover-pathology/news/fact-sheets/histopathology.html>.
6. Grizzle, William E. "Models of Fixation and Tissue Processing." *Biotechnic & Histochemistry: Official Publication of the Biological Stain Commission* 84, no. 5 (October 2009): 185–93. <https://doi.org/10.3109/10520290903039052>.
7. Meneses-Garcia, A., J. Kumagai, T. Takizawa, M. Koike, and T. Kawano. "Histopathological Diagnosis of Biopsy Samples from Early Esophageal Carcinoma." *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research: CR* 21, no. 4 (December 2002): 621–26.
8. Gupta, E., P. Bhalla, N. Khurana, and T. Singh. "Histopathology for the Diagnosis of Infectious Diseases." *Indian Journal of Medical Microbiology* 27, no. 2 (2009): 100–106. <https://doi.org/10.4103/0255-0857.49423>.
9. Gurcan, Metin N., Laura Boucheron, Ali Can, Anant Madabhushi, Nasir Rajpoot, and Bulent Yener. "Histopathological Image Analysis: A Review." *IEEE Reviews in Biomedical Engineering* 2 (2009): 147–71. <https://doi.org/10.1109/RBME.2009.2034865>.
10. Chen, Linyan, Hao Zeng, Yu Xiang, Yeqian Huang, Yuling Luo, and Xuelei Ma. "Histopathological Images and Multi-Omics Integration Predict Molecular Characteristics and Survival in Lung Adenocarcinoma." *Frontiers in Cell and Developmental Biology* 9 (October 11, 2021): 720110. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.720110>.
11. Williams, Cameron G., Hyun Jae Lee, Takahiro Asatsuma, Roser Vento-Tormo, and Ashraf Haque. "An Introduction to Spatial Transcriptomics for Biomedical Research." *Genome Medicine* 14, no. 1 (June 27, 2022): 68. <https://doi.org/10.1186/s13073-022-01075-1>.
12. Zhang, Linlin, Dongsheng Chen, Dongli Song, Xiaoxia Liu, Yanan Zhang, Xun Xu, and Xiangdong Wang. "Clinical and Translational Values of Spatial Transcriptomics." *Signal Transduction and Targeted Therapy* 7, no. 1 (April 1, 2022): 1–17. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00960-w>.