



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ

ΣΧΟΛΗ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗΣ

Τίτλος Διδακτορικής Διατριβής:

**«ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΧΩΡΙΚΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΙΣΤΙΚΗΣ ΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗΣ
ΜΕΣΩ ΧΡΗΣΗΣ ΣΥΓΧΡΟΝΩΝ ΜΕΘΟΔΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΗΣ ΜΑΘΗΣΗΣ»**

**«COMBINATION OF HISTOPATHOLOGICAL IMAGES WITH SPATIAL TISSUE PROFILING USING
STATE-OF-THE-ART MACHINE LEARNING METHODOLOGIES»**

1^η Έκθεση Προόδου

11/04/2023 – 30/11/2023

Όνοματεπώνυμο:

Καρβέλας Σωτήριος, AM: 2206

Επιβλέπων Καθηγητής:

Εμμανουήλ Αθανασιάδης, Επίκουρος Καθηγητής, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

Εμμανουήλ Αθανασιάδης, Επίκουρος Καθηγητής, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής

Ιωάννης Βλάχος, Αναπληρωτής Καθηγητής, Harvard Medical School

Σπυρίδων Κωστόπουλος, Αναπληρωτής Καθηγητής, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής

Εισαγωγή

Η παρούσα Διδακτορική Διατριβή στοχεύει στην ανάπτυξη καινοτόμων υπολογιστικών εργαλείων βασισμένων στην Τεχνητή Νοημοσύνη και Μηχανική Μάθηση με σκοπό την δημιουργία ενός βιοπληροφορικού οικοσυστήματος που θα προσφέρει στον χρήστη την δυνατότητα να επεξεργάζεται, να οπτικοποιεί και να αναλύει πολυ-ομικά δεδομένα. Η ανάπτυξη αυτών των μεθόδων γίνεται με τη χρήση εικόνων μικροσκοπίας και χωρικών μεταγραφομικών δεδομένων από εκατοντάδες χιλιάδες κύτταρα με σκοπό την εξόρυξη γνώσης και δεδομένων από προσβάσιμες ιστοπαθολογικές εικόνες η οποία θα επιτρέπει την ανάλυση του ιστού σε μεγαλύτερο βάθος από αυτό που είναι μέχρι τώρα δυνατό. Οι μεθοδολογίες, συνδυάζουν δεδομένα υψηλής πολυπλοκότητας και μεταγραφομικής ανάλυσης *in situ* και βασίζονται στην επαναστατική τεχνολογία χωρικής μεταγραφομικής, αναγνωρισμένη ως «Μέθοδος της Χρονιάς 2020» από το Nature Methods (Marx 2021).

Κατά την περίοδο εκπόνησης της συγκεκριμένης Διατριβής, από τον Απρίλιο του 2023 μέχρι την ημερομηνία της συγκεκριμένης έκθεσης, με την αναντικατάστατη συμβολή των καθηγητών της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής, έγιναν σημαντικά βήματα που θα καταστήσουν την ολοκλήρωση της συγκεκριμένης έρευνας δυνατή.

Πρόοδος

Αρχικά, ολοκληρώθηκε η συλλογή και επεξεργασία της διεθνούς βιβλιογραφίας πάνω στους τομείς της χωρικής μεταγραφομικής, ιατρικής ανάλυσης εικόνας, ραδιομικής ανάλυσης, ανάπτυξης μοντέλων μηχανικής μάθησης και εξόρυξης πληροφορίας καθώς έγινε και εκτενής μελέτη των τωρινών εργαλείων και δυνατοτήτων. Αναφέρονται μερικές αξιοσημείωτες δημοσιεύσεις.

- Εξόρυξη δεδομένων: (Choras 2007; Radford et al. n.d.)
- Χωρική Μεταγραφομική: (Duan, Cheng, and Cheng 2022; He et al. 2022; Marx 2021)
- Ραδιομική, Ραδιογενομική, Υπολογιστική Ιστοπαθολογία: (Gurcan et al. 2009; Katrib et al. 2016; Panayides et al. 2019; Rios-Velazquez et al. 2012; Shui et al. 2021)
- Χωρική Μεταγραφομική από Ιστοπαθολογικές εικόνες: (He et al. 2020; Pang, Su, and Li 2021; Schmauch et al. 2020; Xie et al. 2023; Zeng et al. 2022)

Ακόμα, έγινε αποδεκτή η αίτηση μας για την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας της Έρευνας (ΕΗΔΕ) του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, η οποία εγκρίνει τη συλλογή και αξιοποίηση δεδομένων από το νοσοκομείο “Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, USA”. Η στενή συνεργασία των Harvard Medical School και Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής αποσκοπεί στην άμεση μεταφορά τόσο τεχνογνωσίας όσο και δεδομένων μεταξύ των δύο ινστιτούτων για την επίτευξη του εγχειρήματος μας και για την προώθηση του στην διεθνή επιστημονική κοινότητα.

Στο πλαίσιο του πρακτικού μέρους της έρευνας, έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος στην ανάπτυξη μοντέλων μηχανικής μάθησης και αλγορίθμων τα οποία είναι απαραίτητα για την επίτευξη του τελικού μας στόχου. Τα μοντέλα αυτά εστιάζουν σε καινοτόμες τεχνικές υπολογιστικής ανάλυσης εικόνας και μηχανικής όρασης, ενσωματώνοντας προηγμένες μεθόδους εξόρυξης δεδομένων από σύνθετα πολύ-ομικά σετ δεδομένων. Ο σχεδιασμός αυτών των αλγορίθμων αποσκοπεί στην άντληση βαθιάς κατανόησης των δεδομένων όσο και στην αποκωδικοποίηση πολύπλοκων πολύ-ομικών δεδομένων μέσω του συνδυασμού μεταγραφώματος και ιατρικών εικόνων, παρέχοντας έτσι μια ισχυρή και ευέλικτη βάση για τα μελλοντικά βιοπληροφορικά εργαλεία.

Πιο συγκεκριμένα, χρησιμοποιώντας δημόσιες βάσεις δεδομένων ιστοπαθολογικών εικόνων και δεδομένων γονιδιακής έκφρασης, αναπτύξαμε ένα ολοκληρωμένο μοντέλο πρόβλεψης των επιπέδων έκφρασης mRNA των κυττάρων μέσω ανάλυσης των ιστοπαθολογικών εικόνων. Ταυτόχρονα δημιουργήσαμε αλγορίθμους που δύνανται να εντοπίζουν μέσω μηχανικής όρασης το μικροαγγειακό σύστημα νεφρών υγιών ασθενών, μια εξέλιξη που ήρθε ως αποτέλεσμα της συμμετοχής σε ένα διεθνή διαδικτυακό διαγωνισμό (HuBMAP - hacking the Human Vasculature). Τέλος, αναπτύξαμε συστήματα που συνδυάζουν τη χρήση στατιστικών μεθόδων και βασικών τεχνικών μηχανικής μάθησης, ικανά να εξαγάουν σημαντικά χαρακτηριστικά από ιατρικές εικόνες και γονιδιωματικά δεδομένα.

Αξίζει να σημειωθεί ότι ένα από αυτά τα εργαλεία που δεν προαναφέρθηκε και αφορά την επεξεργασία και ανάλυση συγκεκριμένων χωρικών μεταγραφομικών δεδομένων στην γλώσσα προγραμματισμού “Python” παρουσιάστηκε στο συνέδριο “Advances in Biomedical Sciences, Engineering and Technology (ABSET) του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής και με τίτλο “Pyloadnano: A Python Module for Processing Single-Cell RNA Sequencing Spatial Transcriptomics Data from the Nanostring Platform”

Μελλοντικός στόχος της εργασίας θα είναι η επιτυχημένη συνένωση αυτών και πολλών ακόμα υπολογιστικών μεθόδων για την παραγωγή ενός ολιστικού, αποτελεσματικού και καινοτόμου εργαλείου εξόρυξης πολύτιμων δεδομένων από κοινές ιστοπαθολογικές εικόνες. Αυτό θα γίνει τόσο μέσω ανάπτυξης καινοτόμων υπολογιστικών μεθόδων όσο και εκτίμησης της απόδοσης τους συγκριτικά με σχετικές εφαρμογές.

Βιβλιογραφία

- Choras, Ryszard S. 2007. "Image Feature Extraction Techniques and Their Applications for CBIR and Biometrics Systems." *International Journal of Biology and Biomedical Engineering* 1.
- Duan, Honglin, Tao Cheng, and Hui Cheng. 2022. "Spatially Resolved Transcriptomics: Advances and Applications." *Blood Science* 5(1):1–14. doi: 10.1097/BS9.0000000000000141.
- Gurcan, Metin N., Laura Boucheron, Ali Can, Anant Madabhushi, Nasir Rajpoot, and Bulent Yener. 2009. "Histopathological Image Analysis: A Review." *IEEE Reviews in Biomedical Engineering* 2:147–71. doi: 10.1109/RBME.2009.2034865.
- He, Bryan, Ludvig Bergenstråhle, Linnea Stenbeck, Abubakar Abid, Alma Andersson, Åke Borg, Jonas Maaskola, Joakim Lundeberg, and James Zou. 2020. "Integrating Spatial Gene Expression and Breast Tumour Morphology via Deep Learning." *Nature Biomedical Engineering* 4(8):827–34. doi: 10.1038/s41551-020-0578-x.
- He, Shanshan, Ruchir Bhatt, Carl Brown, Emily A. Brown, Derek L. Buhr, Kan Chantranuvatana, Patrick Danaher, Dwayne Dunaway, Ryan G. Garrison, Gary Geiss, Mark T. Gregory, Margaret L. Hoang, Rustem Khafizov, Emily E. Killingbeck, Dae Kim, Tae Kyung Kim, Youngmi Kim, Andrew Klock, Mithra Korukonda, Alecksandr Kutchma, Zachary R. Lewis, Yan Liang, Jeffrey S. Nelson, Giang T. Ong, Evan P. Perillo, Joseph C. Phan, Tien Phan-Everson, Erin Piazza, Tushar Rane, Zachary Reitz, Michael Rhodes, Alyssa Rosenbloom, David Ross, Hiromi Sato, Aster W. Wardhani, Corey A. Williams-Wietzikoski, Lidan Wu, and Joseph M. Beechem. 2022. "High-Plex Multiomic Analysis in FFPE at Subcellular Level by Spatial Molecular Imaging." 2021.11.03.467020.
- Katrib, Amal, William Hsu, Alex Bui, and Yi Xing. 2016. "'RADIOTRANSCRIPTOMICS': A Synergy of Imaging and Transcriptomics in Clinical Assessment." *Quantitative Biology (Beijing, China)* 4(1):1–12. doi: 10.1007/s40484-016-0061-6.
- Marx, Vivien. 2021. "Method of the Year: Spatially Resolved Transcriptomics." *Nature Methods* 18(1):9–14. doi: 10.1038/s41592-020-01033-y.
- Panayides, Andreas S., Marios S. Pattichis, Stephanos Leandrou, Costas Pitris, Anastasia Constantinidou, and Constantinos S. Pattichis. 2019. "Radiogenomics for Precision Medicine With a Big Data Analytics Perspective." *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics* 23(5):2063–79. doi: 10.1109/JBHI.2018.2879381.
- Pang, Minxing, Kenong Su, and Mingyao Li. 2021. "Leveraging Information in Spatial Transcriptomics to Predict Super-Resolution Gene Expression from Histology Images in Tumors." 2021.11.28.470212.

- Radford, Alec, Jong Wook Kim, Chris Hallacy, Aditya Ramesh, Gabriel Goh, Sandhini Agarwal, Girish Sastry, Amanda Askell, Pamela Mishkin, Jack Clark, Gretchen Krueger, and Ilya Sutskever. n.d. "Learning Transferable Visual Models From Natural Language Supervision."
- Rios-Velazquez, Emmanuel, Ralph Leijenaar, Sara Carvalho, Ruud G. P. M. van Stiphout, Patrick Granton, Catharina M. L. Zegers, Robert Gillies, Ronald Boellard, André Dekker, and Hugo J. W. L. Aerts. 2012. "Radiomics: Extracting More Information from Medical Images Using Advanced Feature Analysis." *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)* 48(4):441–46. doi: 10.1016/j.ejca.2011.11.036.
- Schmauch, Benoît, Alberto Romagnoni, Elodie Pronier, Charlie Saillard, Pascale Maillé, Julien Calderaro, Aurélie Kamoun, Meriem Sefta, Sylvain Toldo, Mikhail Zaslavskiy, Thomas Clozel, Matahi Moarii, Pierre Courtiol, and Gilles Wainrib. 2020. "A Deep Learning Model to Predict RNA-Seq Expression of Tumours from Whole Slide Images." *Nature Communications* 11(1):3877. doi: 10.1038/s41467-020-17678-4.
- Shui, Lin, Haoyu Ren, Xi Yang, Jian Li, Ziwei Chen, Cheng Yi, Hong Zhu, and Pixian Shui. 2021. "The Era of Radiogenomics in Precision Medicine: An Emerging Approach to Support Diagnosis, Treatment Decisions, and Prognostication in Oncology." *Frontiers in Oncology* 10.
- Xie, Ronald, Kuan Pang, Gary D. Bader, and Bo Wang. 2023. "Spatially Resolved Gene Expression Prediction from H&E Histology Images via Bi-Modal Contrastive Learning."
- Zeng, Yuansong, Zhuoyi Wei, Weijiang Yu, Rui Yin, Bingling Li, Zhonghui Tang, Yutong Lu, and Yuedong Yang. 2022. "Spatial Transcriptomics Prediction from Histology Jointly through Transformer and Graph Neural Networks." 2022.04.25.489397.

Υπεύθυνος Καθηγητής

EMMANΟΥΗΛ ΑΘΑΝΑΣΙΑΔΗΣ