



NATIONAL AND KAPODISTRIAN UNIVERSITY OF ATHENS

**SCHOOL OF SCIENCES
DEPARTMENT OF INFORMATICS AND TELECOMMUNICATIONS**

**POSTGRADUATE PROGRAM
"INFORMATION TECHNOLOGIES IN MEDICINE AND BIOLOGY"**

MASTER THESIS

**In silico modeling studies of the immune modulatory
mechanisms in Inflammatory Bowel Disease**

Eleni E. Karamasioti

Supervisor: Elias Manolakos, Associate Professor
Co-supervisor: Dimitrios Kalamatianos, Postdoctoral Researcher

ATHENS

JULY 2013



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

**ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΤΗΛΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΩΝ**

**ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
"ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ ΣΤΗΝ ΙΑΤΡΙΚΗ ΚΑΙ ΤΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ"**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Υπολογιστικές μελέτες μοντελοποίησης των ρυθμιστικών
μηχανισμών του ανοσοποιητικού στη Φλεγμονώδη Νόσο
του Εντέρου**

Ελένη Ε. Καραμασιώτη

Επιβλέπων: Ηλίας Μανωλάκος, Αναπληρωτής Καθηγητής
Συνεπιβλέπων: Δημήτριος Καλαματιανός, Μεταδιδακτορικός Ερευνητής

ΑΘΗΝΑ

ΙΟΥΛΙΟΣ 2013

MASTER THESIS

In silico modeling studies of the immune modulatory mechanisms in Inflammatory Bowel Disease

Eleni E. Karamasioti
A.M.: ΠΙΒ083

Supervisor: **Elias Manolakos**, Associate Professor
Co-supervisor: **Dimitrios Kalamatianos**, Postdoctoral Researcher

EXAMINING COMMITTEE: **Katia Karalis**, Investigator - Associate Professor Level, Biomedical Research Foundation of the Academy of Athens
Elias Manolakos, Associate Professor, University of Athens
Andreas Papapetropoulos, Professor, University of Patras

July 2013

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Υπολογιστικές μελέτες μοντελοποίησης των ρυθμιστικών μηχανισμών του ανοσοποιητικού στη Φλεγμονώδη Νόσο του Εντέρου

Ελένη Ε. Καραμασιώτη
A.M.: ΠΙΒ083

Επιβλέπων: **Ηλίας Μανωλάκος**, Αναπληρωτής Καθηγητής
Συνεπιβλέπων: **Δημήτριος Καλαματιανός**, Μεταδιδακτορικός Ερευνητής

ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ: **Κάτια Καραλή**, Ερευνήτρια Β', Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών της Ακαδημίας Αθηνών (ΙΙΒΕΑΑ)
Ηλίας Μανωλάκος, Αναπληρωτής καθηγητής, Πανεπιστήμιο Αθηνών
Ανδρέας Παπαπετρόπουλος, Καθηγητής, Πανεπιστήμιο Πατρών

Ιούλιος 2013

ABSTRACT

The term Inflammatory Bowel Disease (IBD) refers to a group of chronic diseases involving inflammation of the gastrointestinal tract, initiated by the immune system response against gut microflora. The inflammatory activation of the immune cells aiming to eliminate the bacterial population, also cause the secretion of inflammatory cytokines. These cytokines in turn affect the epithelial barrier function, by destroying the tight junctions between epithelial cells. This damage allows for the invasion of even more pathogens which amplify the immune response, thus closing a positive feedback loop leading to the perpetuation of the inflammatory conditions instead to remedy. In healthy individuals, this is avoided by the existence of a regulatory mechanism of the inflammatory response. This mechanism is triggered by the gut microflora, and involves the regulatory activation of the immune cells and the production of anti-inflammatory cytokines which indirectly inhibit inflammatory response. Additionally, several studies of the past few years support a possible role for other systems as well in the dynamics of IBD. The Enteric Nervous System (ENS) as well as the vascular system have both been observed to undergo major changes in IBD patients, thus opening new research paths.

In this Master's thesis, we took the first steps towards creating a trustworthy computational model based on Ordinary Differential Equations, able to capture the dynamics of intestinal inflammation. We propose the first mathematical and computational model of bowel inflammation and regulatory pathways integrating ENS, angiogenesis and epithelial response. Our model consists of 21 Ordinary Differential Equations (ODEs) and was calibrated by machine learning approaches by exploiting experimental data. The model was validated under three different conditions: acute inflammation, baseline conditions and chronic inflammation. In all cases, the model was able to simulate particularly well the observed phenomena.

This model, which could be extended in light of new biological knowledge, forms the basis for in silico experimentation to form new testable hypotheses and facilitate biological research and the development of treatment strategies for IBD.

SUBJECT AREA: Computational Systems Biology

KEYWORDS: Inflammatory Bowel Disease, Intestinal Inflammation, computational modeling, in-silico experiments, parameter estimation

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο όρος Φλεγμονώδης Νόσος του Εντέρου (ΦΝΕ) αναφέρεται σε ένα σύνολο απο χρόνιες ασθένειες, που περιλαμβάνουν φλεγμονή του γαστρεντερικού σωλήνα, λόγω της απόκρισης του ανοσοποιητικού συστήματος ενάντια στη μικροχλωρίδα του εντέρου. Η φλεγμονώδης ενεργοποίηση των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος που στοχεύει στην εξαφάνιση των παθογόνων βακτηρίων, προκαλεί επίσης την παραγωγή φλεγμονωδών κυτοκινών. Αυτές με τη σειρά τους, επηρεάζουν την λειτουργικότητα του επιθηλίου του εντέρου, καταστρέφοντας τις στενές συνδέσεις μεταξύ των επιθηλιακών κυττάρων. Αυτή η καταστροφή επιτρέπει στη συνέχεια την εισβολή ακόμη περισσότερων παθογόνων βακτηρίων ενισχύοντας έτσι την ανοσοαπόκριση, και κλείνοντας ένα κύκλο θετικής ανάδρασης που οδηγεί στην διαίωνηση της φλεγμονής αντί για την ίαση. Σε υγιή άτομα, αυτό αποφεύγεται λόγω ενός ρυθμιστικού μηχανισμού της φλεγμονόδους απόκρισης. Αυτός ο μηχανισμός πυροδοτείται απο τη μικροχλωρίδα του εντέρου, και περιλαμβάνει την ρυθμιστική ενεργοποίηση των κυττάρων του ανοσοποιητικού και την παραγωγή αντι-φλεγμονωδών κυτοκινών που εμμέσως καταστέλλουν τη φλεγμονή. Επιπλέον, αρκετές έρευνες κατα τα τελευταία χρόνια υποστηρίζουν τον πιθανό ρόλο και άλλων συστημάτων στη ΦΝΕ. Το Εντερικό Νευρικό Σύστημα (ΕΝΣ), καθώς και το αγγειακό σύστημα, έχουν παρατηρηθεί να υπόκεινται σε αλλαγές σε ασθενείς με ΦΝΕ, ανοίγοντας έτσι νέα ερευνητικά μονοπάτια.

Στα πλαίσια αυτής της διπλωματικής εργασίας έγιναν τα πρώτα βήματα για τη δημιουργία ενός αξιόπιστου υπολογιστικού μοντέλου βασισμένου σε Συνήθεις Διαφορικές Εξισώσεις, ικανού να προσομοιώσει τη δυναμική της φλεγμονής του εντέρου. Προτείνουμε το πρώτο μαθηματικό και υπολογιστικό μοντέλο για τη φλεγμονή του εντέρου που περιλαμβάνει τους σχετικούς ρυθμιστικούς μηχανισμούς, το ΕΝΣ, την αγγειογένεση και την απόκριση του επιθηλίου του εντέρου. Το μοντέλο μας αποτελείται απο 21 Συνήθεις Διαφορικές Εξισώσεις και εκπαιδεύτηκε με τεχνικές μηχανικής μάθησης χρησιμοποιώντας πειραματικά δεδομένα. Το μοντέλο ελέγχθηκε σε τρεις διαφορετικές συνθήκες: οξεία φλεγμονή, ομοιόσταση και χρόνια φλεγμονή. Σε όλες τις περιπτώσεις το μοντέλο ήταν ικανό να προσομοιώσει ιδιαίτερα καλά τα παρατηρούμενα φαινόμενα.

Αυτό το μοντέλο, που μπορεί να επεκταθεί υπο το φώς νέων βιολογικών ευρημάτων, αποτελεί τη βάση για υπολογιστικά πειράματα με στόχο τη δημιουργία νέων πρὸς έλεγχο υποθέσεων και την προώθηση της έρευνας και της ανάπτυξης θεραπευτικών στρατηγικών για τη ΦΝΕ.

ΘΕΜΑΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ: Υπολογιστική Συστημική Βιολογία

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Φλεγμονώδης Νόσος του Εντέρου, Εντερική φλεγμονή, Υπολογιστική Μοντελοποίηση, *in silico* πειράματα, εκτίμηση παραμέτρων.