

Θέμα Διπλωματικής: Υπολογιστικές μελέτες μοντελοποίησης ρυθμιστικών μηχανισμών του ανοσοποιητικού σε Φλεγμονώδη Νόσο του Εντέρου (In-Silico modelling studies of the immune modulatory mechanisms in Inflammatory Bowel Disease)

Περιγραφή του προβλήματος

Ο όρος Φλεγμονώδης Νόσος του Εντέρου (IBD) (Abraham and Cho, 2009) περιλαμβάνει άνοσο-φλεγμονώδεις ασθένειες του γαστρεντερικού σωλήνα που εκδηλώνονται από την αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος στα βακτήρια της μικροχλωρίδας. Αυτή η ανοσοπαθγένεια οδηγεί σε βλάβες του επιθηλίου του εντέρου, μέσω των οποίων μπορούν να διεισδύσουν βακτήρια και να δώσουν γένεση σε νόσους που χαρακτηρίζονται από επαναλαμβανόμενες κρίσεις διάρροιας, αιμορραγία από το ορθό, υποσιτισμό και απώλεια βάρους (Xavier and Podolsky, 2007). Σε υγιή άτομα τέτοιες ανοσοπαθγένειες αποφεύγονται με την παρουσία ρυθμιστικών κυττάρων τα οποία ελέγχουν την έξαρση και επέκταση της φλεγμονώδους αντίδρασης. Η ακριβής ταυτότητα αυτών των ρυθμιστικών μηχανισμών δεν έχει διευκρινισθεί και αποτελεί στόχο συνεχιζόμενων μελετών για την ανεύρεση αποτελεσματικών θεραπειών της νόσου. Τεχνικές *in vitro* έχουν υποδείξει αλληλοεπιδράσεις κυττάρων που εμπλέκονται στην επικοινωνία του φλεγμονώδους και του ρυθμιστικού μονοπατιού. Ωστόσο, ο εντοπισμός παρόμοιων μηχανισμών σε *in vivo* πλαίσια ταυτόχρονων, πολλαπλών αλληλοεπιδράσεων βρίσκεται σε αρχικά στάδια.

Αυξανόμενα ερευνητικά δεδομένα υποστηρίζουν τον πιθανό, σημαντικό, ρόλο του Εντερικού Νευρικού Συστήματος (ΕΝΣ) στην παθγένεια της Φλεγμονώδους Νόσου του Εντέρου (Goyal and Hirano, 1996). Η ψυχολογική πίεση μπορεί να επιδεινώσει τη νόσο κάτι που υποδηλώνει σημαντικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ εγκεφάλου, ΕΝΣ, και του γαστρεντερικού σωλήνα. Substance P, Corticotropin-releasing hormone, neurotensin, vasoactive intestinal peptide, mu-opioid receptor agonists, and galanin είναι κάποια μόνο από τα νευροπεπίδια που ενδεχομένως παίζουν σημαντικό ρόλο στη φλεγμονώδη νόσο (Gross and Pothoulakis, 2007). Παρά την πρόσφατη πρόοδο, πολύ λίγα είναι γνωστά για τις λεπτομέρειες του νευρωνικού κυκλώματος και τους νευροδιαβιβαστές που εμπλέκονται (Lakhan and Kirchgessner, 2010).

Χρησιμοποιώντας μεθόδους Συστημικής Βιολογίας είναι δυνατόν να προσομοιώσουμε τα σύνθετα δυναμικά της IBD. Τα αποτελέσματα της προσομοίωσης υπό διαφορετικές πειραματικές συνθήκες επιτρέπουν την παρατήρηση συμπεριφορών του συστήματος σε *in silico* περιβάλλον που δεν είναι άμεσα διακριτές με συμβατικές τεχνικές μετρήσεων είτε *in vitro* είτε *in vivo*. Αυτή η πληροφορία μπορεί στη συνέχεια να χρησιμοποιηθεί για την ανακάλυψη νέων θεραπευτικών μεθόδων οι οποίες μπορούν να δοκιμαστούν στο εργαστήριο.

Στόχος μας είναι η δοκιμή πολλαπλών υποθετικών σεναρίων όσον αφορά την ανάμιξη του ΕΝΣ στις Φλεγμονώδους Νόσους του Εντέρου επεκτείνοντας ένα *in silico* 'agent-based' μοντέλο για άνοσο-παθγένειες του εντέρου (Wendeldorf et al., 2011). Το ENISI (Enteric Immunity Simulator) είναι ένα μοντέλο βασισμένο σε μηχανισμούς οι οποίοι ατομικοποιούνται ξεχωριστά σε κάθε κύτταρο του ανοσοποιητικού μονοπατιού. Αυτή η 'agent-based' μέθοδος (Macal and North, 2009) επιτρέπει την ενσωμάτωση των χωρικών επιπτώσεων και της τυχαιότητας των επαφών τόσο των κυττάρων μεταξύ τους όσο και μεταξύ αυτών και των βακτηρίων, παρουσιάζοντας έτσι μία πολύ καλή πλατφόρμα προσομοίωσης για την έρευνα των Φλεγμονωδών Νόσων του Εντέρου.

Στόχος

Η δημιουργία του πρώτου υπολογιστικού μοντέλου των φλεγμονωδών και ρυθμιστικών μονοπατιών που εμπλέκονται στη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου ενσωματώνοντας την επίδραση του ΕΝΣ. Η χρήση του μοντέλου για:

- τη δοκιμή διαφορετικών υποθέσεων και την καθοδήγηση νέων πειραματικών ερευνών
- την ταυτοποίηση ανταγωνιστικών ανοσοποιητικών μονοπατιών τα οποία πιθανόν να μπορούν να ελεγχθούν με φαρμακευτική παρέμβαση, όπως για παράδειγμα η εισβολή παθογόνων, και η εξέλιξη προς μόλυνση και συστηματική νόσο.

Επίτευξη του στόχου μας θα βοηθήσει στην κατανόηση της IBD που παραμένει κυρίως υποθετική, και μπορεί να αποτελέσει τη βάση για ανεύρεση νέων, ειδικών θεραπευτικών προσεγγίσεων.

Πιο συγκεκριμένα:

1. Επισκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας για τη χρήση υπολογιστικών 'agent-based' μοντέλων στη Βιολογία (RePast (North et al., 2007), SWARM (Minaar et al., 1996), SPiM (Phillips, 2010), etc.)
2. Υλοποίηση του Wendeldorf μοντέλου χρησιμοποιώντας το κατάλληλο εργαλείο
3. Διερεύνηση των μοριακών και κυτταρικών διασυνδέσεων μεταξύ του ρυθμιστικού μονοπατιού, των μονοπατιών εντερικής φλεγμονής και ΕΝΣ. Διατύπωση υποθέσεων
4. Επέκταση του μοντέλου για την δοκιμή των παραπάνω υποθέσεων
5. Εκπαίδευση και ανάλυση του μοντέλου
6. Επικύρωση των αποτελεσμάτων της προσομοίωσης με εργαστηριακά δεδομένα από το IIBEAA.
7. Πρόβλεψη δυναμικών συμπεριφορών του συστήματος που δεν έχουν ακόμα παρατηρηθεί in vitro ή in vivo
8. Καθοδήγηση της έρευνας σε χρήσιμες περιοχές μέσω ταυτοποίησης ελλειπόντων δεδομένων απαραίτητων για την επαλήθευση ή όχι συγκεκριμένων υποθέσεων

Απαιτούμενες γνώσεις

Απολύτως απαραίτητες: Γνώση μία τουλάχιστον αντικειμενοστραφούς γλώσσας προγραμματισμού (κατά προτίμηση C++), αρχές υπολογιστικές μοντελοποίησης, παράλληλη/κατανεμημένη επεξεργασία. Προηγούμενη εμπειρία σε Matlab.

Μερικώς απαραίτητες/Επιθυμητές: Γνώσεις ανοσοβιολογίας/γαστροεντερολογίας

Τι θα μάθει ο φοιτητής

Ο φοιτητής θα αποκτήσει ειδικές γνώσεις πάνω σε 'agent-based modelling' και υπολογιστικής μοντελοποίησης για εφαρμογές στη βιολογία (computational biology). Θα αποκτήσει εμπειρία τόσο σε υπολογιστικά εργαλεία όπως το SPiM όσο και σε εργαστηριακές μεθόδους.

Κατεύθυνση: Η πρόταση αυτή απευθύνεται στους φοιτητές και των δύο κατευθύνσεων του ΠΜΣ ΤΠΙΒ.

Αναφορές

- Abraham, C., Cho, J.H., 2009. Inflammatory Bowel Disease. *New England Journal of Medicine* 361, 2066–2078.
- Goyal, R.K., Hirano, I., 1996. The Enteric Nervous System. *New England Journal of Medicine* 334, 1106–1115.
- Gross, K.J., Pothoulakis, C., 2007. Role of neuropeptides in inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases* 13, 918–932.
- Lakhan, S.E., Kirchgessner, A., 2010. Neuroinflammation in inflammatory bowel disease. *Journal of Neuroinflammation* 7, 37.
- Macal, C.M., North, M.J., 2009. Agent-based modeling and simulation. *IEEE*, pp. 86–98.
- Minar, N., Burkhart, R., Langton, C., Askenazi, M., 1996. The Swarm simulation system: A toolkit for building multi-agent simulations. Working Paper 96-06-042.
- North, M., Howe, T., Collier, N., Vos, J., 2007. A Declarative Model Assembly Infrastructure for Verification and Validation, in: Takahashi, S., Sallach, D., Rouchier, J. (Eds.), *Advancing Social Simulation: The First World Congress*. Springer Japan, pp. 129–140.
- Phillips, A., 2010. A Visual Process Calculus for Biology, in: *Symbolic Systems Biology: Theory and Methods* (Biological Science. Jones & Bartlett Publishers.
- Wendeldorf, K.V., Bassaganya-Riera, J., Bisset, K., Eubank, S., Hontecillas, R., Marathe, M., 2011. ENteric Immunity SIMulator: A Tool for in silico Study of Gut Immunopathologies. *IEEE*, pp. 462–469.
- Xavier, R.J., Podolsky, D.K., 2007. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 448, 427–434.

Επιβλέποντες

Κάτια Καραλή, Ερευνήτρια Β, ΙΙΒΕΑΑ, kkarali@bioacademy.gr,

Δρ. Δημήτρης Καλαματιανός, Μεταδιδακτορικός Ερευνητής, ΙΙΒΕΑΑ, dkalam@bioacademy.gr,

Ηλίας Σ. Μανωλάκος, Αν. Καθηγητής, ΕΚΠΑ, eliasm@di.uoa.gr