

ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΜΑΘΗΜΑ 705
«ΠΟΛΥΚΛΙΜΑΚΩΤΗ ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΣΗ ΤΗΣ ΑΣΘΕΝΕΙΑΣ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΚΑΙ
***IN SILICO* ΙΑΤΡΙΚΗ»**

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΕΣ ΑΣΚΗΣΕΙΣ ΜΕ ΑΠΑΝΤΗΣΕΙΣ/ΥΠΟΔΕΙΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΙΣ ΑΠΑΝΤΗΣΕΙΣ
ΚΑΙ ΘΕΜΑΤΑ ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΩΝ ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ ΜΕ ΑΠΑΝΤΗΣΕΙΣ

Διδάσκων: Γ. Σ. Σταματάκος

Διευθυντής Ερευνών (Research Professor)

Ερευνητικό Πανεπιστημιακό Ινστιτούτο Συστημάτων Επικοινωνιών και Υπολογιστών (ΕΠΙΣΕΥ)
Σχολή Ηλεκτρολόγων Μηχανικών και Μηχανικών Υπολογιστών (ΣΗΜΜΥ), Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο (ΕΜΠ)
Διευθυντής της Ερευνητικής Ομάδας για την In Silico Ογκολογία και την In Silico Ιατρική, ΕΠΙΣΕΥ-ΣΗΜΜΥ-ΕΜΠ
Επισκέπτης Καθηγητής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου του Saarland, Γερμανία (1/7/2019-15/9/2019)

Επισκέπτης Καθηγητής της ΣΗΜΜΥ, ΕΜΠ (2016-2019)

gestam@central.ntua.gr , <http://in-silico-oncology.iccs.ntua.gr/>

ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΜΑΘΗΜΑ 705
«ΠΟΛΥΚΛΙΜΑΚΩΤΗ ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΣΗ ΤΗΣ ΑΣΘΕΝΕΙΑΣ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΚΑΙ
IN SILICO ΙΑΤΡΙΚΗ»

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΕΣ ΑΣΚΗΣΕΙΣ ΜΕ ΑΠΑΝΤΗΣΕΙΣ/ΥΠΟΔΕΙΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΙΣ ΑΠΑΝΤΗΣΕΙΣ

ΑΣΚΗΣΗ 1.

Το φαινόμενο της διήθησης καρκινικών κυττάρων πολυμόρφου γλοιοβλαστώματος (glioblastoma multiforme) στον εγκέφαλο μπορεί να περιγραφεί προσεγγιστικά από την ακόλουθη εξίσωση αντίδρασης διάχυσης (reaction – diffusion equation) , την αρχική συνθήκη (initial condition) και την οριακή συνθήκη (boundary condition) Neumann στο εσωτερικό όριο του κρανίου:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial c(\vec{x},t)}{\partial t} = \nabla \cdot (D(\vec{x}) \nabla c(\vec{x},t)) + \rho c(\vec{x},t) - G(t)c(\vec{x},t) \text{ in } \Omega \\ c(\vec{x},0) = f(\vec{x}), \quad \text{initial condition} \\ \hat{n} \cdot D(\vec{x}) \nabla c(\vec{x},t) = 0 \text{ on } \partial\Omega, \text{ Neumann boundary condition} \end{array} \right\} \quad (1-1)$$

Η μεταβλητή c είναι η άγνωστη εξαρτημένη μεταβλητή και υποδηλώνει τη συγκέντρωση των κυττάρων σε οποιοδήποτε χωρικό σημείο ορίζεται από το διάνυσμα θέσης $\vec{x}$ και χρόνο t . Ο παράγοντας ρ παριστά τον καθαρό ρυθμό ανάπτυξης του όγκου και περιλαμβάνει πολλαπλασιασμό, απόπτωση και νέκρωση που οφείλεται στην έλλειψη οξυγόνου και παροχής θρεπτικών συστατικών. Το $\hat{n}$ είναι το μοναδιαίο διάνυσμα κάθετο στο όριο $\partial\Omega$ του χωρίου Ω και f είναι μία γνωστή συνάρτηση, που ορίζει την αρχική χωρική κατανομή των κακοήθων κυττάρων. Ο παράγοντας $G(t)$ αντιπροσωπεύει τη θεραπεία (για παράδειγμα χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία, συνδυασμός θεραπειών κλπ). Η παράμετρος D υποδηλώνει το συντελεστή διάχυσης, καθορίζεται από τις λεπτομέρειες του συστήματος που μελετάμε και εκφράζει την ενεργή κινητικότητα των καρκινικών κυττάρων.

Υποθέστε ότι δεν εφαρμόζεται κάποιο θεραπευτικό σχήμα (δηλ. $G(t)=0$) και ότι το όριο $\partial\Omega$ του χωρίου Ω (δηλ. της ενδοκρανιακής κοιλότητας) είναι απολύτως αδιαβατικό. Υποθέσετε επίσης ότι με $\rho = \rho_0$ και $D = D_0$ τη χρονική στιγμή $t=T$ ο συνολικός αριθμός των καρκινικών κυττάρων εντός της κρανιακής κοιλότητας είναι N_T . Αν $\rho = \rho_0$ και $D = 2D_0$ πόσος θα είναι ο συνολικός αριθμός των καρκινικών κυττάρων εντός της κρανιακής κοιλότητας την χρονική στιγμή $t=T$ σαν συνάρτηση του

N_T ; Αν τώρα $\rho=\rho_0$ και $D=10 D_0$ πόσος θα είναι ο συνολικός αριθμός των καρκινικών κυττάρων εντός της κρανιακής κοιλότητας την χρονική στιγμή $t=T$ σαν συνάρτηση του N_T ; Να δικαιολογήσετε τις απαντήσεις σας.

ΑΠΑΝΤΗΣΗ

Τα καρκινικά κύτταρα δεν μπορεί να «δραπετεύσουν» από την κρανιακή κοιλότητα λόγω αδιαβατικότητας. Ο παράγοντας D συμβάλλει μόνο στη χωρική κατανομή της πυκνότητας των καρκινικών κυττάρων μέσα στην κρανιακή κοιλότητα. Δε συμβάλλει καθόλου στην αύξηση ή στη μείωση του *συνολικού* αριθμού των καρκινικών κυττάρων μέσα στην κοιλότητα. Ο μόνος παράγοντας που μπορεί να μεταβάλλει το συνολικό αριθμό των καρκινικών κυττάρων μέσα στην κρανιακή κοιλότητα, δεδομένου ότι $G(t)=0$, είναι ο παράγοντας ρ . Αρα από τη στιγμή που σε καμία από τις δύο περιπτώσεις δεν μεταβάλλεται το ρ ($\rho=\rho_0$) ο συνολικός αριθμός των καρκινικών κυττάρων παραμένει ο ίδιος δηλαδή N_T .

ΑΣΚΗΣΗ 2.

Το φαινόμενο της διήθησης καρκινικών κυττάρων πολυμόρφου γλοιοβλαστώματος (glioblastoma multiforme) στον εγκέφαλο μπορεί να περιγραφεί προσεγγιστικά από την ακόλουθη εξίσωση αντίδρασης διάχυσης (reaction – diffusion equation) , την αρχική συνθήκη (initial condition) και την οριακή συνθήκη (boundary condition) Neumann στο εσωτερικό όριο του κρανίου:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial c(\vec{x},t)}{\partial t} = \nabla \cdot (D(\vec{x}) \nabla c(\vec{x},t)) + \rho c(\vec{x},t) - G(t)c(\vec{x},t) \text{ in } \Omega \\ c(\vec{x},0) = f(\vec{x}), \quad \text{initial condition} \\ \hat{n} \cdot D(\vec{x}) \nabla c(\vec{x},t) = 0 \text{ on } \partial\Omega, \text{ Neumann boundary condition} \end{array} \right\} \quad (1-1)$$

Η μεταβλητή c είναι η άγνωστη εξαρτημένη μεταβλητή και υποδηλώνει τη συγκέντρωση των κυττάρων σε οποιοδήποτε χωρικό σημείο ορίζεται από το διάνυσμα θέσης $\vec{x}$ και χρόνο t . Ο παράγοντας ρ παριστά τον καθαρό ρυθμό ανάπτυξης του όγκου και περιλαμβάνει πολλαπλασιασμό, απόπτωση και νέκρωση που οφείλεται στην έλλειψη οξυγόνου και παροχής θρεπτικών συστατικών. Το $\hat{n}$ είναι το μοναδιαίο διάνυσμα κάθετο στο όριο $\partial\Omega$ του χωρίου Ω και f είναι μία γνωστή συνάρτηση, που ορίζει την αρχική χωρική κατανομή των κακοήθων κυττάρων. Ο παράγοντας $G(t)$ αντιπροσωπεύει τη θεραπεία (για παράδειγμα χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία, συνδυασμός θεραπειών κλπ). Η παράμετρος D υποδηλώνει το συντελεστή διάχυσης, καθορίζεται από τις λεπτομέρειες του συστήματος που μελετάμε και εκφράζει την ενεργή κινητικότητα των καρκινικών κυττάρων.

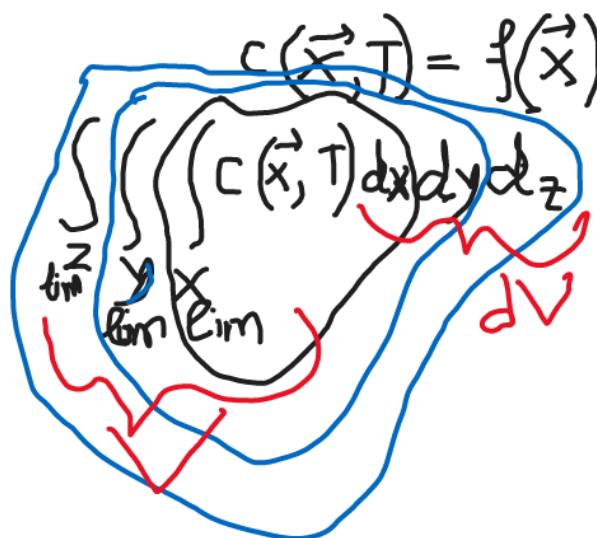
Υποθέτουμε ότι στη χρονική στιγμή $t=t_0$ ο συνολικός αριθμός των καρκινικών κυττάρων του πολυμόρφου γλοιοβλαστώματος στον εγκέφαλο ενός ασθενούς είναι $N_0=10^6$.

Εάν πάντοτε $G(t)=0$, στην εντελώς υποθετική περίπτωση που ακριβώς μετά τη χρονική στιγμή t_0 το $\rho=0$ και παραμένει σε αυτή την τιμή για 5 ημέρες, πόσος θα είναι ο συνολικός αριθμός των καρκινικών κυττάρων στον εγκέφαλο του ασθενούς τις χρονικές στιγμές $t_1=2$ d, $t_2=3$ d, $t_3=4$ d; Να δικαιολογήσετε την απάντησή σας.

ΑΥΤΗ ΚΑΙ ΟΙ ΔΥΟ ΕΠΟΜΕΝΕΣ ΣΕΛΙΔΕΣ ΘΑ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ
ΘΕΩΡΗΘΟΥΝ ΩΣ ΕΜΒΟΛΙΜΕΣ ΣΤΗΝ ΚΑΝΟΝΙΚΗ ΡΟΗ
ΤΩΝ ΣΗΜΕΙΩΣΕΩΝ. ΑΠΟΣΚΟΠΟΥΝ ΣΤΗ ΒΑΘΥΤΕΡΗ
ΚΑΤΑΝΟΗΣΗ ΤΩΝ ΕΚΦΩΝΗΣΕΩΝ ΤΩΝ
ΑΣΚΗΣΕΩΝ 1 ΚΑΙ 2

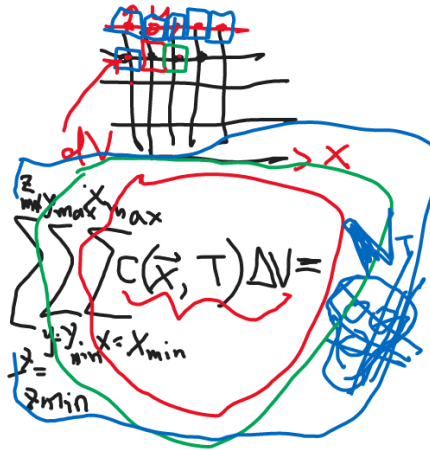
ΤΑ ΔΥΟ ΣΧΗΜΑΤΑ ΠΟΥ ΔΗΜΙΟΥΡΓΗΘΗΚΑΝ ΣΤΟΝ ΕΙΚΟΝΙΚΟ ΠΙΝΑΚΑ (WHITE BOARD) ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΛΕΞΗ ΤΟΥ ΜΑΘΗΜΑΤΟΣ 705 ΤΗΝ 29^η ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΥ 2021 ΑΠΟ ΤΟΝ ΔΙΔΑΣΚΟΝΤΑ ΚΑΙ ΑΝΑΦΕΡΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΑΣΚΗΣΕΙΣ 1 ΚΑΙ 2

(Σημειώνεται ότι η χρήση του «White Board» δεν μπορεί να καταγραφεί στα videos από την Microsoft Teams. Η γραφή με το ποντίκι οδήγησε σε χαμηλή ποιότητα των σχημάτων)

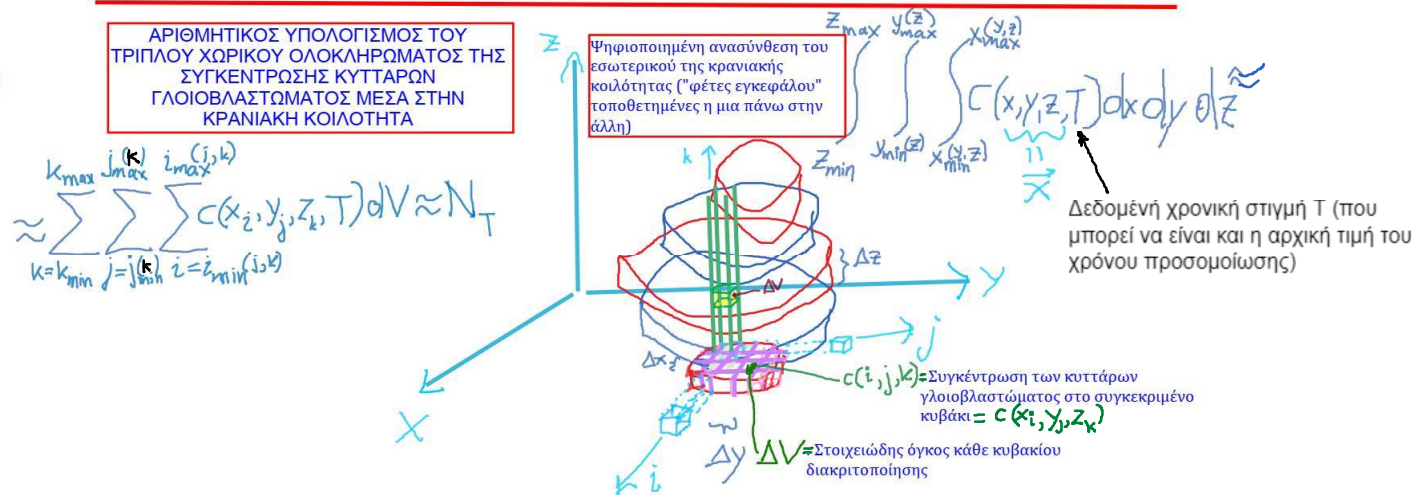


Το πρώτο **(παραπάνω) σχήμα** παρουσιάζει το τριπλό (χωρικό ολοκλήρωμα) της συγκέντρωσης $c(\vec{x}, T)$ καρκινικών κυττάρων γλοιοβλαστώματος πάνω σε όλο τον όγκο της κρανιακής κοιλότητας κατά τη χρονική στιγμή T . Τα σύμβολα $x_{lim}, y_{lim}, z_{lim}$ στις ολοκληρώσεις κατά x, y, z αντίστοιχα υποδηλώνουν συνοπτικά τα κατάλληλα όρια για τις μεταβλητές x, y και z κατά την τριπλή ολοκλήρωση. Επειδή το σχήμα της κρανιακής κοιλότητας είναι αρκετά πολύπλοκο και έτσι δεν είναι δυνατός ο αναλυτικός υπολογισμός του ολοκληρώματος, αυτό διεξάγεται αριθμητικά. Αυτό σημαίνει ότι το τριπλό ολοκλήρωμα αντικαθίστανται από το τριπλό άθροισμα του **επόμενου σχήματος**. Τα όρια στα αθροίσματα υπολογίζονται από την τρισδιάστατη ψηφιακή ανασύνθεση της κρανιακής κοιλότητας, αξιοποιώντας τομογραφικά δεδομένα. Εξυπακούεται ότι π.χ. για διαφορετικά ζεύγη τιμών (y, z) τα όρια άθροισης (αντίστοιχα ολοκλήρωσης) κατά x είναι γενικά διαφορετικά.

Αντίστοιχη παρατήρηση ισχύει και για τους συνδυασμούς των άλλων συντεταγμένων. Σε κάθε περίπτωση, η τριπλή χωρική ολοκλήρωση ή η τριπλή χωρική άθροιση της συγκέντρωσης των καρκινικών κυττάρων σε όλη την κρανιακή κοιλότητα δίνει τον συνολικό αριθμό καρκινικών κυττάρων μέσα στην κρανιακή κοιλότητα. Αυτός στην ΑΣΚΗΣΗ 1 είναι ίσος με N_T και αντίστοιχα στην ΑΣΚΗΣΗ 2 είναι ίσος με $N_0=10^6$ για τη χρονική στιγμή t_0 . Σε αυτή τη συμβολική διατύπωση ΔV είναι ο σταθερός στοιχειώδης όγκος που περικλείεται σε καθένα από τα κυβάκια που στη δισδιάστατη τομή του παρακάτω σχήματος εμφανίζονται σαν τετραγωνάκια με ποικίλα χρώματα με τα κέντρα τους (των κυβακίων) να ταυτίζονται με τους κόμβους του πλέγματος διακριτοποίησης. Ο στοιχειώδης όγκος ΔV που εμφανίζεται στο τριπλό άθροισμα αντιστοιχεί στον στοιχειώδη (διαφορικό) όγκο $dx dy dz$ που εμφανίζεται στην έκφραση του τριπλού ολοκληρώματος στο παραπάνω σχήμα.



ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΝΔΕΛΕΧΕΣΤΕΡΗ
ΚΑΤΑΝΟΗΣΗ ΤΩΝ ΕΚΦΩΝΗΣΕΩΝ
ΤΩΝ ΑΣΚΗΣΕΩΝ 1 ΚΑΙ 2



Σημειώνεται ότι εφόσον η ανάλυση γίνεται για δεδομένη χρονική στιγμή π.χ. T, $c(x_i, y_j, z_k) = c(x_i, y_j, z_k, T) = c(i, j, k) = c(i, j, k, T)$.
Επίσης $dx dy dz = dV$ είναι ο διαφορικός όγκος στην απειροστική έκφραση του τριπλού ολοκληρώματος. Αυτός προσεγγίζεται από τον μικρό όγκο του κυβακίου διακριτοποίησης στο τριπλό άθροισμα γινομένων. Αν και αυστηρά θα έπρεπε στο τριπλό άθροισμα να μπει το σύμβολο ΔV που εμφανίζεται στο σχήμα, έχει μπει για μνημονική διευκόλυνση το σύμβολο dV μιας και εννοιολογικά τα ΔV και dV έχουν το ίδιο βασικό νόημα. Πάντως εδώ στο τριπλό άθροισμα το dV είναι απλά πτερασμένος μικρός όγκος ΔV .

ΑΠΑΝΤΗΣΗ

Από τη στιγμή που μετά τη χρονική στιγμή t_0 δεν δημιουργούνται ούτε καταστρέφονται καρκινικά κύτταρα μέσα στην κρανιακή κοιλότητα ($\rho=0$), τουλάχιστο για τις επόμενες 5 ημέρες θα δρα μόνο το φαινόμενο της καθαρής διάχυσης. Δηλαδή τα αρχικά δημιουργηθέντα $N_0=10^6$ καρκινικά κύτταρα θα διηθούν τον εγκέφαλο. Επομένως αν και οι χωρικές θέσεις των καρκινικών κυττάρων αναμένεται να έχουν μεταβληθεί σε σχέση με τις θέσεις τους κατά τη χρονική στιγμή $t=t_0$, εν τούτοις ο συνολικός αριθμός τους εντός της κρανιακής κοιλότητας θα παραμένει σταθερός και ίσος με $N_0=10^6$ καρκινικά κύτταρα.

ΑΣΚΗΣΗ 3.

Κατά τη διαδικασία της αύξησης ενός κακοήθους όγκου *in vivo* με αγγειογένεση, το αρχικό εξωκυττάριο πλέγμα (ECM) αποδομείται από το ένζυμο αποδόμησης του εξωκυτταρίου πλέγματος (MDE) σύμφωνα με την ακόλουθη προσεγγιστική εξίσωση:

$$\frac{\partial E_0}{\partial t} = -\bar{\lambda}_{\text{degradation}}^E M E_0 \quad \frac{\partial E_0}{\partial t} = -\alpha E_0$$

όπου E_0 είναι η πυκνότητα του αρχικού εξωκυτταρίου πλέγματος, M είναι η συγκέντρωση του ενζύμου αποδόμησης του εξωκυτταρίου πλέγματος και $\bar{\lambda}_{\text{degradation}}^E$ είναι ο αδιαστατοποιημένος ρυθμός αποδόμησης. Υποθέτοντας ότι η συγκέντρωση του ενζύμου αποδόμησης του εξωκυτταρίου πλέγματος είναι σταθερή για το χρονικό διάστημα ενδιαφέροντος,

A. Να γράψετε την πυκνότητα του αρχικού εξωκυτταρίου πλέγματος σαν συνάρτηση του χρόνου, υποθέτοντας ότι η εν λόγω πυκνότητα τη χρονική στιγμή $t=0$ είναι $E_0(t=0)=E_0^{\text{init}}$

B. Να υπολογίσετε το χρόνο υποδιπλασιασμού της αρχικής πυκνότητας του αρχικού εξωκυτταρίου πλέγματος $T_{1/2}$

ΑΠΑΝΤΗΣΗ

A. Η λύση της δοθείσης συνήθους διαφορικής εξίσωσης είναι

$$E_0(t) = E_0^{\text{init}} e^{-\bar{\lambda}_{\text{degradation}}^E M t} \quad \Leftrightarrow \quad E_0(t) = E_0^{\text{init}} e^{-\alpha t}$$

Αυτή η σχέση δίνει την πυκνότητα του αρχικού εξωκυτταρίου πλέγματος σαν συνάρτηση του χρόνου

B. Εστω ότι ο εν λόγω χρόνος είναι t . Τότε

$$\frac{E_0^{\text{init}}}{2} = E_0^{\text{init}} e^{-\bar{\lambda}_{\text{degradation}}^E M t}$$

$$E_0(0) = E_0^{\text{init}} = 1 \quad \Leftrightarrow \quad E_0(t) = E_0^{\text{init}} e^{-\alpha t} = E_0^{\text{init}} e^{-\bar{\lambda}_{\text{degradation}}^E M t}$$

$$E_0(z) = \frac{E_0^{\text{init}}}{2} = E_0^{\text{init}} e^{-\bar{\lambda}_{\text{degradation}}^E M z} \quad \Leftrightarrow$$

$$\Leftrightarrow \frac{1}{2} = e^{-\lambda_{degradation}^E M \tau} \Leftrightarrow \ln\left(\frac{1}{2}\right) = \ln\left(e^{-\lambda_{degradation}^E M \tau}\right) \Leftrightarrow \ln\left(\frac{1}{2}\right) = -\lambda_{degradation}^E M \tau \Leftrightarrow \tau = -\frac{\ln\left(\frac{1}{2}\right)}{\lambda_{degradation}^E M} \Leftrightarrow \tau = \frac{\ln(2)}{\lambda_{degradation}^E M}$$

ΣΕΛΙΔΑ 8

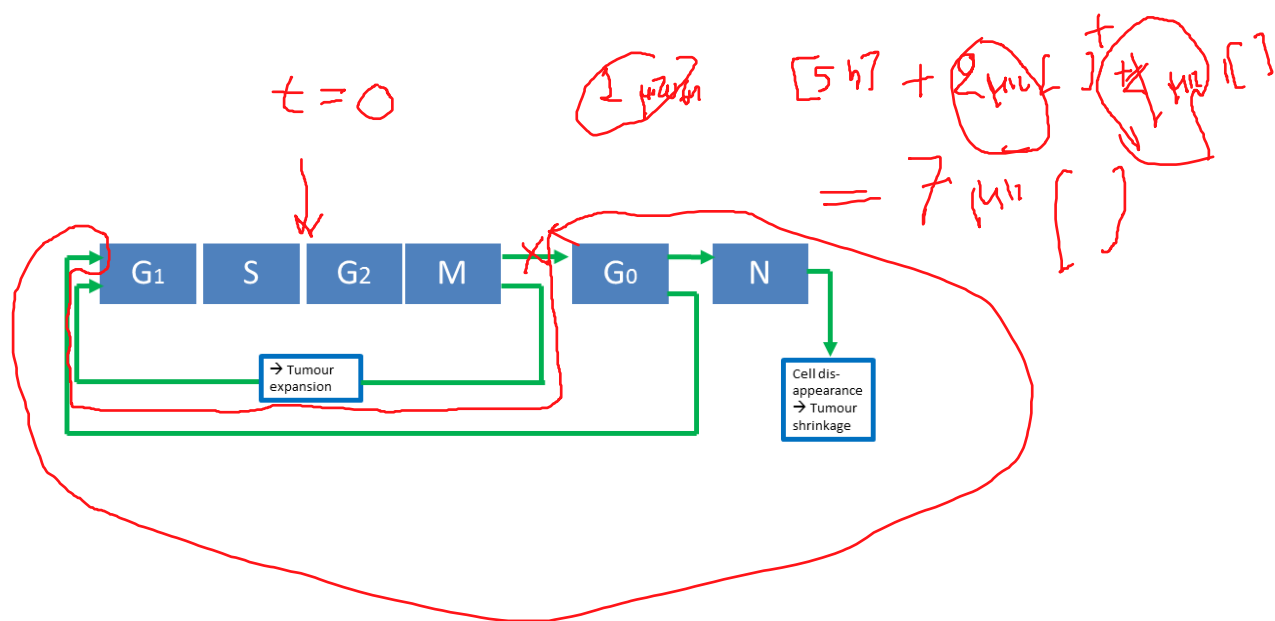
Μετά από απλές αλγεβρικές πράξεις καταλήγουμε στο $\tau = \frac{\ln(2)}{\lambda_{degradation}^E M}$

$\ln 2 = 0.69$

$\tau = \frac{0.69}{\lambda_{degradation}^E M}$

ΑΣΚΗΣΗ 4.

Δίνεται το ακόλουθο υπεραπλοποιημένο κυτταροκινητικό πρότυπο για ένα πολύ επιθετικό καρκινικό βλαστικό κύτταρο:



Οι διάρκειες των διαφόρων φάσεων εντός και εκτός του κυτταρικού κύκλου θεωρούνται σταθερές διάρκειες και είναι:

$$T_{G1}=11 \text{ h}$$

$$T_S=13 \text{ h}$$

$$T_{G2}=4 \text{ h}$$

$$T_M=1 \text{ h}$$

$$T_{G0}=25 \text{ h}$$

$$T_N=40 \text{ h}$$

Στην περίπτωση ιδανικής οξυγόνωσης και τροφοδοσίας με θρεπτικά συστατικά της ανατομικής περιοχής ενδιαφέροντος,

A. Πόσες μιτώσεις θα έχει εκτελέσει μέχρι τη χρονική στιγμή $t=74 \text{ h}$ ένα κύτταρο το οποίο στην χρονική στιγμή $t=0$ βρίσκεται στην αρχή της φάσης G_2 καθώς και οι απόγονοί του; (Μετρήσετε τις παράλληλες μιτώσεις δύο κυττάρων-απογόνων σαν δύο ξεχωριστά γεγονότα).

B. Πόσα καρκινικά κύτταρα – απόγονοι του αρχικού κυττάρου θα υπάρχουν την $74^{\text{η}}$ ώρα;

ΑΠΑΝΤΗΣΗ

Παρακολούθηση της διέλευσης του κυττάρου από τις διάφορες φάσεις του κυτταρικού κύκλου:

Αρχή χρόνου στην αρχή της φάσης $G_2 \rightarrow 4 \text{ h } (= T_{G2}) + 1 \text{ h } (= T_M) [1 \text{ ΜΙΤΩΣΗ}] + 11 \text{ h } (= T_{G1}) + 13 \text{ h } (= T_S) + 4 \text{ h } (= T_{G2}) + 1 \text{ h } (= T_M) [2 \text{ ΜΙΤΩΣΕΙΣ}] + 11 \text{ h } (= T_{G1}) + 13 \text{ h } (= T_S) + 4 \text{ h } (= T_{G2}) + 1 \text{ h } (= T_M) [4 \text{ ΜΙΤΩΣΕΙΣ}] + 11 \text{ h } (= T_{G1}) = 74 \text{ h}$

Αρα 7 ξεχωριστές βιολογικές μιτώσεις έχουν λάβει χώρα μέσα στις πρώτες 74 ώρες.

Β. Μόνο οι τελευταίες 4 (συγχρονισμένες) μιτώσεις θα δώσουν τα υπαρκτά κύτταρα κατά τη χρονική στιγμή $t=74 \text{ h}$. Αρα θα υπάρχουν κατά τη χρονική στιγμή $t=74 \text{ h}$ 8 κύτταρα.

ΑΣΚΗΣΗ 5.

Περιγράψτε με τη βοήθεια ενός “block” διαγράμματος υποσυστημάτων σύντομα και περιεκτικά ένα πολυκλιμακωτό μοντέλο του καρδιαγγειακού συστήματος που περιλαμβάνει πέραν των βιολογικών ιστών και μια συσκευή συνεχούς ροής υποστηρικτική της αριστεράς κοιλίας της καρδιάς [Continuous Flow Left Ventricular Assist Device (CF-LVAD)].

ΥΠΟΔΕΙΞΗ

Σελ. 156- 160 των διαφανειών των πααρδόσεων (Τρίτη έκδοση)

Στην τρέχουσα έκδοση των διαφανειών των παραδόσεων οι σχετικές σελίδες είναι οι 171-179 και κυρίως η εικόνα (Figure) 1.

ΑΣΚΗΣΗ 6.

Αν αντί για την επιβολή οριακών συνθηκών Neumann επιβάλλονταν οριακές συνθήκες Dirichlet στην εσωτερική επιφάνεια του κρανίου κατά την προσομοίωση της διήθησης καρκινικών κυττάρων γλοιοβλαστώματος εντός του εγκεφάλου με τη χρήση της εξίσωσης αντίδρασης-διάχυσης τι θα συνέβαινε;

ΥΠΟΔΕΙΞΗ

Τεχνητή απώλεια καρκινικών κυττάρων που θα έφταναν στην εσωτερική επιφάνεια του κρανίου. Αυτό θα οδηγούσε σε υποεκτίμηση του αριθμού των καρκινικών κυττάρων εντός της κρανιακής κοιλότητας και συνεπώς σε περισσότερο (λανθασμένα) αισιόδοξη πρόβλεψη για τον ασθενή.

ΑΣΚΗΣΗ 7.

Αναφέρετε 5 αντιπροσωπευτικά κλινικά ερωτήματα τα οποία θα επιθυμούσαν οι κλινικοί γιατροί να απαντηθούν μέσω της In Silico Ογκολογίας

ΥΠΟΔΕΙΞΗ

Σελ. 268 των διαφανειών των πααρδόσεων (Τρίτη έκδοση)

Στην τρέχουσα έκδοση των διαφανειών των παραδόσεων η σχετική σελίδα είναι η 287

ΑΣΚΗΣΗ 8.

ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΣΕΙΣ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΔΥΝΑΜΙΚΗΣ: Στην κλασσική προσέγγιση (αγνοώντας τα καθαρά κβαντομηχανικά φαινόμενα), ποιές είναι οι βασικές φυσικές αρχές που εφαρμόζονται ώστε να προσομοιωθεί η αλληλεπίδραση μεταλλαγμένων πρωτεϊνών και μορίων φαρμάκων στοχευμένων θεραπειών;

ΥΠΟΔΕΙΞΗ

Δυνάμεις που εφαρμόζονται στα άτομα από την αλληλεπίδραση φορτίων (νόμος Coulomb) και επιτύνσεις και αλλαγές της θέσης των ατόμων που δημιουργούνται από τους νόμους του Νεύτωνα.

Σελ. 552-557 των διαφανειών των παραδόσεων (Τρίτη έκδοση)

Στην τρέχουσα έκδοση των διαφανειών των παραδόσεων οι σχετικές σελίδες είναι οι 574-578.

ΑΣΚΗΣΗ 9.

Αναφέρετε

- A. μια αριθμητική μέθοδο που χρησιμοποιείται κατά την προσομοίωση της διήθησης καρκινικών κυττάρων εντός φυσιολογικών ιστών μέσω της θερμιάς της διάχυσης και
- B. μέθοδο που εφαρμόζεται εκτεταμένα για την προσομοίωση των μηχανικών παραμορφώσεων ιστών και οργάνων του ανθρώπινου οργανισμού.

ΥΠΟΔΕΙΞΗ

- A. Μέθοδος πεπερασμένων διαφορών στο πεδίο του χρόνου
- B. Μέθοδος πεπερασμένων στοιχείων

ΑΣΚΗΣΗ 10.

Αναφέρετε μια βασική διαφορά της πολυκλιμακωτής προσομοίωσης ασθενειών από την κλασσική μονοκλιμακωτή προσομοίωση βιολογικών συστημάτων

ΥΠΟΔΕΙΞΗ

Στην πολυκλιμακωτή προσομοίωση ασθενειών απαιτείται συνεχής μεταφορά πληροφορίας μεταξύ χωροχρονικών κλιμάκων. Αυτό οδηγεί στην ανάγκη εισαγωγής νέων αρχών (principia) μεταφοράς πληροφορίας μεταξύ διαφορετικών κλιμάκων όπως είναι η αρχή της σύνοψης και μεταπήδησης (summarize and jump).

ΑΣΚΗΣΗ 11.

Περιγράψετε σύντομα τα αρχικά διερευνητικά στάδια της διαδικασίας ανάπτυξης ενός πιθανού φαρμάκου για την αντιμετώπιση του πόνου.

ΥΠΟΔΕΙΞΗ

Στην τρέχουσα έκδοση των διαφανειών των παραδόσεων οι σχετικές σελίδες είναι οι 599-601

Σελ. 580-585 των διαφανειών των παραδόσεων (Τρίτη έκδοση) και ειδικότερα σελ. 582

ΑΣΚΗΣΗ 12.

Ποιές οι βασικές διαφορές των πολυκλιμακωτών μηχανιστικών από τα στατιστικά μοντέλα ασθενειών και ιατρικών επεμβάσεων;

ΥΠΟΔΕΙΞΗ

Σελ. 6-8 των διαφανειών των παραδόσεων (Τρίτη έκδοση)

Στην τρέχουσα έκδοση των διαφανειών των παραδόσεων οι σχετικές σελίδες παραμένουν οι 6-8

ΘΕΜΑΤΑ ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΩΝ ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ ΜΕ ΑΠΑΝΤΗΣΕΙΣ

ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΜΑΘΗΜΑ 705
«ΠΟΛΥΚΛΙΜΑΚΩΤΗ ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΣΗ ΤΗΣ ΑΣΘΕΝΕΙΑΣ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΚΑΙ
IN SILICO ΙΑΤΡΙΚΗ»

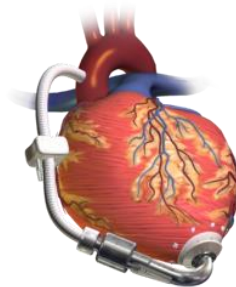
Διδάσκων: Γ. Σταματάκος, Διευθυντής Ερευνών, ΕΠΙΣΕΥ-ΕΜΠ

ΘΕΜΑΤΑ ΤΕΛΙΚΩΝ ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ ΧΕΙΜΕΡΙΝΟΥ ΕΞΑΜΗΝΟΥ 2014-2015

20 Φεβρουαρίου 2015

ΘΕΜΑ 1 (2 ΜΟΝΑΔΕΣ)

Περιγράψετε με τη βοήθεια ενός υπεραπλοποιημένου σχηματικού (block) διαγράμματος υποσυστημάτων σύντομα και περιεκτικά ένα πολυκλιμακωτό μοντέλο του καρδιαγγειακού συστήματος που περιλαμβάνει εκτός από βιολογικούς ιστούς και όργανα και μια συσκευή υποβοήθησης της αριστεράς κοιλίας της καρδιάς συνεχούς ροής [Continuous Flow Left Ventricular Assist Device (CF-LVAD)]. Η έμφαση να είναι στη ρύθμιση της λειτουργίας της συσκευής CF-LVAD.



[Εικόνα από τον ιστότοπο:

http://en.wikipedia.org/wiki/Ventricular_assist_device#mediaviewer/File:Blausen_0621_LVAD.png]

ΘΕΜΑ 2. (2 ΜΟΝΑΔΕΣ)

Το φαινόμενο της διήθησης καρκινικών κυττάρων πολυμόρφου γλοιοβλαστώματος (glioblastoma multiforme) στον εγκέφαλο μπορεί να περιγραφεί προσεγγιστικά από την ακόλουθη εξίσωση αντίδρασης διάχυσης (reaction – diffusion equation) , την αρχική συνθήκη (initial condition) και την οριακή συνθήκη (boundary condition) Neumann στο εσωτερικό όριο του κρανίου:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial c(\vec{x},t)}{\partial t} = \nabla \cdot (D(\vec{x}) \nabla c(\vec{x},t)) + \rho c(\vec{x},t) - G(t)c(\vec{x},t) \text{ in } \Omega \\ c(\vec{x},0) = f(\vec{x}), \quad \text{initial condition} \\ \hat{n} \cdot D(\vec{x}) \nabla c(\vec{x},t) = 0 \text{ on } \partial\Omega, \text{ Neumann boundary condition} \end{array} \right\} \quad (1-1)$$

Η μεταβλητή c είναι η άγνωστη εξαρτημένη μεταβλητή και υποδηλώνει τη συγκέντρωση των καρκινικών κυττάρων σε οποιοδήποτε χωρικό σημείο το οποίο ορίζεται από το διάνυσμα θέσης $\vec{x}$ στη χρονική στιγμή t . Ο παράγοντας ρ παριστά τον καθαρό ρυθμό ελεύθερης αύξησης του όγκου και περιλαμβάνει πολλαπλασιασμό, απόπτωση και νέκρωση που οφείλεται στην έλλειψη οξυγόνου και παροχής θρεπτικών συστατικών. Το $\hat{n}$ είναι το μοναδιαίο διάνυσμα κάθετο στο όριο $\partial\Omega$ του χωρίου Ω και f είναι μία γνωστή συνάρτηση, που ορίζει την αρχική χωρική κατανομή των κακοήθων κυττάρων. Ο παράγοντας $G(t)$ αντιπροσωπεύει τη θεραπεία (για παράδειγμα χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία, συνδυασμός θεραπειών κλπ). Η παράμετρος D υποδηλώνει το συντελεστή διάχυσης, καθορίζεται από τις λεπτομέρειες του συστήματος που μελετάμε και εκφράζει την ενεργή κινητικότητα των καρκινικών κυττάρων.

Υποθέτουμε ότι στη χρονική στιγμή $t=t_0$ ο συνολικός αριθμός των καρκινικών κυττάρων του πολυμόρφου γλοιοβλαστώματος στον εγκέφαλο ενός ασθενούς είναι $N_0=10^6$ καρκινικά κύτταρα.

2.A Στην εντελώς υποθετική περίπτωση που πάντοτε $G(t)=0$ για κάθε $t \geq t_0$ και ακριβώς μετά τη χρονική στιγμή t_0 το $\rho=0$ και παραμένει σε αυτή την τιμή για 6 ημέρες, πόσος θα είναι ο συνολικός αριθμός των καρκινικών κυττάρων στον εγκέφαλο του ασθενούς τις χρονικές στιγμές $t_1 = t_0 + 2d$, $t_2 = t_0 + 3d$, $t_3 = t_0 + 4d$, $t_4 = t_0 + 5d$ Να δικαιολογήσετε την απάντησή σας.

2.B Εάν πάντοτε $G(t)=0$ και πριν, κατά και μετά τη χρονική στιγμή t_0 το $\rho = R > 0$ και παραμένει σταθερό για κάθε $t > t_0$, ο συνολικός αριθμός των καρκινικών κυττάρων μέσα σε όλο τον εγκέφαλο για $t > t_0$

- α) θα αυξάνεται γραμμικά με το χρόνο;
- β) θα αυξάνεται εκθετικά με το χρόνο;
- γ) δεν θα μεταβάλλεται με το χρόνο;

Να δικαιολογήσετε την απάντησή σας.

ΘΕΜΑ 3. (2 ΜΟΝΑΔΕΣ)

Κατά τη διαδικασία της αύξησης ενός κακοήθους όγκου *in vivo* με αγγειογένεση, το αρχικό εξωκυττάριο πλέγμα (ECM) αποδομείται από το ένζυμο αποδόμησης του εξωκυτταρίου πλέγματος (MDE) σύμφωνα με την ακόλουθη προσεγγιστική εξίσωση:

$$\frac{\partial E_0}{\partial t} = -\bar{\lambda}_{\text{degradation}}^E M E_0$$

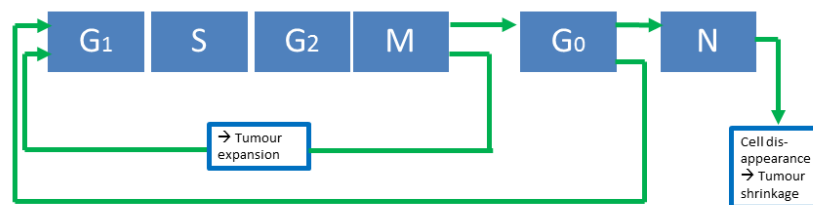
όπου E_0 είναι η πυκνότητα του αρχικού εξωκυτταρίου πλέγματος, M είναι η συγκέντρωση του ενζύμου αποδόμησης του εξωκυτταρίου πλέγματος και $\bar{\lambda}_{\text{degradation}}^E$ είναι ο αδιαστατοποιημένος ρυθμός αποδόμησης. Υποθέτοντας ότι η συγκέντρωση του ενζύμου αποδόμησης του εξωκυτταρίου πλέγματος είναι σταθερή για το χρονικό διάστημα ενδιαφέροντος,

3.A Να γράψετε την πυκνότητα του αρχικού εξωκυττάριου πλέγματος σαν συνάρτηση του χρόνου, υποθέτοντας ότι η εν λόγω πυκνότητα τη χρονική στιγμή $t=0$ είναι $E_0(t=0) = E_0^{initial}$

3.B Να υπολογίσετε το χρόνο υποτετραπλασιασμού της αρχικής πυκνότητας του αρχικού εξωκυττάριου πλέγματος $T_{1/4}$

ΘΕΜΑ 4. (3 ΜΟΝΑΔΕΣ)

Δίνεται το ακόλουθο υπεραπλοποιημένο κυτταροκινητικό πρότυπο για ένα πολύ επιθετικό καρκινικό βλαστικό κύτταρο:



Οι διάρκειες των διαφόρων φάσεων εντός και εκτός του κυτταρικού κύκλου θεωρούνται σταθερές διάρκειας και είναι:

$$T_{G1}=12 \text{ h}$$

$$T_S=13 \text{ h}$$

$$T_{G2}=4 \text{ h}$$

$$T_M=1 \text{ h}$$

$$T_{G0}=25 \text{ h}$$

$$T_N=40 \text{ h}$$

Στην περίπτωση ιδανικής οξυγόνωσης και τροφοδοσίας με θρεπτικά συστατικά της ανατομικής περιοχής ενδιαφέροντος,

4.A Πόσες μιτώσεις θα έχει εκτελέσει μέχρι τη χρονική στιγμή $t=80 \text{ h}$ ένα κύτταρο το οποίο στην χρονική στιγμή $t=0$ βρίσκεται στην αρχή της φάσης G_2 καθώς και οι απόγονοί του; (Μετρήσετε τις παράλληλες μιτώσεις δύο κυττάρων-απογόνων σαν δύο ξεχωριστά γεγονότα).

4.B Πόσα καρκινικά κύτταρα – απόγονοι του αρχικού κυττάρου θα υπάρχουν την 80^η ώρα;

ΘΕΜΑ 5. (1 ΜΟΝΑΔΑ)

ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΣΕΙΣ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΔΥΝΑΜΙΚΗΣ

Στην κλασσική προσέγγιση που χρησιμοποιείται στη Μοριακή Δυναμική (Molecular Dynamics) κατά την οποία αγνοούνται τα καθαρά κβαντομηχανικά φαινόμενα, ποιές είναι οι βασικές φυσικές αρχές που εφαρμόζονται ώστε να προσομοιωθεί η αλληλεπίδραση μεταλλαγμένων πρωτεϊνών και μορίων φαρμάκων στοχευμένων θεραπειών στο ατομικό επίπεδο;

ΑΠΑΝΤΗΣΕΙΣ ΣΤΑ ΘΕΜΑΤΑ ΓΡΑΠΤΩΝ ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ ΤΗΣ ΠΕΡΙΟΔΟΥ 2014-2015

(Με την άδεια της μεταπτυχιακής σπουδάστριάς Κ. Αργύρη)

ΜΑΘΗΜΑ (705)

Αργύρη Αικατερίνη

Εργαστήριο Μικροσυμάτων & Οπτικών Ισών

N. Ουφούρογλου

kargyri@mail.ntua.gr

20/2/15

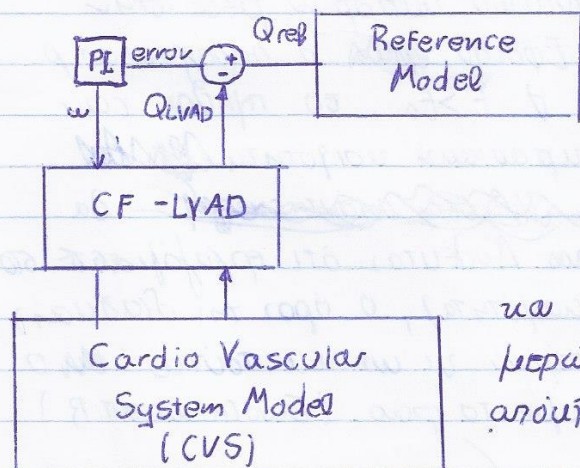
ΒΑΘΜΟΣ 10

ο  διδασκων:
Γ. ΣταυραζέτοςΘΕΜΑ 1^ο

✓ 2 μινάδες

Προκειμένου να μοντελοποιηθεί η λειτουργία μιας (συνεχούς) υποβοήθησης της αριστερής κοιλίας της καρδιάς συνετούς ροής [Continuous Flow Left Ventricular Assist Device (CF-LVAD)] τέσσερις συνιστώσες είναι απαραίτητες.

- 1) Το μοντέλο του καρδιαγγειακού συστήματος αποτελούμενο από καρδιακές κοιλότητες (chambers) και βαλβίδες, συστημικές αρτηρίες και φλέβες και πνευμονικές αρτηρίες και φλέβες.
- 2) Το LVAD μοντέλο, το οποίο συνδέεται με το μοντέλο του καρδιαγγειακού συστήματος, και το οποίο εστιμάει τη διαφορά πίεσης στο CF-LVAD λαμβάνοντας υπόψη τη λειτουργική ταχύτητα της αντλίας, το ρυθμό ροής υαδών και τη μεταβολή του ρυθμού ροής στην αντλία.
- 3) Το μοντέλο αναφοράς, δηλαδή ένα μοντέλο περιγραφής της δυναμικής μιας υγιούς αριστερής κοιλίας και των υγιών συστημικών αρτηριών.
- 4) Ένας Αναλογισμός - Ολοκληρωτικός Ελεγκτής - (PI controller) δηλαδή ένας προγραμματιζόμενος λογικός ελεγκτής ο οποίος υπολογίζει μία τιμή σφάλματος ανάλογα με την απόδοση λειτουργίας του μοντέλου αναφοράς και των συνδεδεμένων (πληροφορημένων μοντέλων) του καρδιαγγειακού συστήματος, και τη συνεχή LVAD.



Όπως φαίνεται στο διπλανό υπερλοποποιημένο block διαγράμμα των επηρεαζόμενων υποσυστημάτων, σε κάθε χρονική στιγμή έχουμε παρατήρηση ευτελέων των

α) Reference model

β) Πληροφορημένου CVS και CF-LVAD μοντέλου

και σε κάθε χρονική στιγμή ο PI controller εστιμάει το ρυθμό ροής βάσει του σήματος απόδοσης σε σχέση με το μοντέλο αναφοράς

2 μινάδες

ΘΕΜΑ 2°

Οι εξισώσεις που περιγράφουν το πρόβλημα είναι οι ακόλουθες:

$$\frac{\partial c(\vec{x}, t)}{\partial t} = \nabla \cdot (D(\vec{x}) \cdot \nabla c(\vec{x}, t)) - G(t) \cdot c(\vec{x}, t) \quad \text{στο πεδίο } \Omega$$

$$c(\vec{x}, 0) = \psi(\vec{x}) \quad \text{αρχική συνθήκη}$$

$$n \cdot D(\vec{x}) \cdot \nabla c(\vec{x}, t) = 0 \quad \text{στο σύνορο } \partial\Omega \text{ του πεδίου } \Omega$$

2.A. Καταρχάς, οι φητούμενες προνιμεί στιγμές (t_1, t_2, t_3, t_4) ερμηνεύονται στο προνιμίο διάστημα επί ημερών όπου $t=0$ και άρα όλα καμινίδια κατάρρα γεννιούνται, εόδα πεθαίνουν από αλόντωση ή νεκρωτική (ήν στεγνώνουν με δερματική) δηλαδή από το συνημιωμένο όρο $G(t)$ ^{καθάρρα (net)} ^{καθάρρα (net)} δεν έπω ούτε αύξηση αλλά ούτε και μείωση των καμινίδια κατάρρα.

• Εφόσον $G(t)=0$, δεν έπω περαιτέρω αλόντωση καμινίδια κατάρρα (εφείπε δερματική αγωγή).

• Τέλος, από την αδιαβατικότητα της κρανιανής κοιλότητας η οποία επιβάλλεται από την οριακή συνθήκη Neumann μπορεί να υποθέσω ότι δεν υπάρχει μεταφορά μάζας (καμινίδια κατάρρα) εφω από την κρανιανή κοιλότητα.

Συνδυάζοντας τις προαναφερόμενες τρεις παρατηρήσεις:

προκύπτει ότι για όλες τις φητούμενες προνιμεί στιγμές (t_1, t_2, t_3, t_4) ο συνολικός αριθμός των καμινίδια κατάρρα θα παραμένει σταθερός και ίσος με $N_0 = 10^6$.

2.B. Όπως αναφέρθηκε και στο ερώτημα 2.A εφείπε δερματική και δοθείση τη αδιαβατικότητα, ο μόνος παράγοντας που είναι ικανός να μεταβάλλει το ημίδο των καμινίδια κατάρρα μέσα στην κρανιανή κοιλότητα, είναι ο ρ . Εφόσον ο παράγοντας ρ παραμένει σταθερός και ίσος με $R \quad \forall t > t_0$, το ημίδο των καμινίδια κατάρρα μέσα στην κρανιανή κοιλότητα

θα

αυξάνεται σταθερά με ρυθμό R . Δοθέντος, ότι εφαρμόζεται στο σύνορο του πεδίου Ω (κρανιανή κοιλότητα), ο όρος της διαίστης δεν επηρεάζει το ημίδο των κατάρρα με ως επι τούτα, ο αριθμός τους θα αυξάνει εκθετικά με το χρόνο (Σωστή απαντ. Β)

Αυστηρή μαθηματική τεκμηρίωση ορισμένων υποθέσεων και παρατηρήσεων που χρησιμοποιούνται για την απάντηση της ερώτησης 2.Β του Θέματος 2 των Θεμάτων τελικών γραπτών εξετάσεων του μαθήματος 705 «Πολυκλιμακωτή Προσομοίωση...»

[Η εκφώνηση της ερώτησης βρίσκεται στη σελίδα 14 του αρχείου "16_COURSE_705_...".
έκδοση της 6ης Φεβρ. 2021]

(Για προαιρετική μελέτη)

Η εξίσωση αντίδρασης-διάχυσης για τη συγκέντρωση κυττάρων πολυμόρφου γλοιοβλαστώματος μέσα στην αδιαβατική κρανιακή κοιλότητα καθώς και η αρχική συνθήκη και η οριακή συνθήκη Neumann σε κάθε σημείο του συνόρου του εγκεφάλου (κρανιακής κοιλότητας) με το κρανίο δίνονται από τις εξισώσεις (1-1).

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial c(\vec{x}, t)}{\partial t} = \nabla \cdot (D(\vec{x}) \nabla c(\vec{x}, t)) + \rho c(\vec{x}, t) - G(t)c(\vec{x}, t) \text{ in } \Omega \\ c(\vec{x}, 0) = f(\vec{x}), \quad \text{initial condition} \\ \hat{n} \cdot D(\vec{x}) \nabla c(\vec{x}, t) = 0 \text{ on } \partial\Omega, \text{ Neumann boundary condition} \end{array} \right\} \quad (1-1)$$

Εδώ ενδιαφερόμαστε μόνο για το **συνολικό αριθμό κυττάρων γλοιοβλαστώματος σε ολόκληρη την κρανιακή κοιλότητα** σε οποιαδήποτε δεδομένη χρονική t . Γνωρίζουμε από τη φυσική εποπτεία του προβλήματός μας και από τη φυσική σημασία του όρου της διάχυσης (πρώτου όρου στο δεξιό μέλος της πρώτης εξίσωσης της 1-1) που είναι ο όρος:

$$\nabla \cdot (D(\vec{x}) \nabla c(\vec{x}, t))$$

ότι η συνεισφορά του εν λόγω όρου στο συνολικό αριθμό των κυττάρων εντός της κρανιακής κοιλότητας για κάθε δεδομένη στιγμή είναι μηδενικός. Αυτό συμβαίνει επειδή ο όρος αυτός δεν παράγει ούτε καταναλώνει κύτταρα εντός της κρανιακής κοιλότητας. Απλώς οδηγεί σε μετακινήσεις κυττάρων εντός της κρανιακής κοιλότητας λόγω του φαινομένου της διάχυσης.

Εάν στην πρώτη εξίσωση της (1-1), θεωρήσουμε $G(t) = 0$ (δηλαδή ανυπαρξία θεραπευτικών επεμβάσεων) και λάβουμε το τριπλό χωρικό ολοκλήρωμα του αριστερού και του δεξιού μέλους σε ολόκληρο τον όγκο V της κρανιακής κοιλότητας, (ώστε να δημιουργήσουμε το συνολικό αριθμό των κυττάρων γλοιοβλαστώματος εντός της - δες σελίδα 6 του παρόντος τευχύχους ασλήσεων, έκδοση της 6ης Φεβρουαρίου 2021) θα έχουμε:

$$\iiint_V \frac{\partial c(\vec{x}, t)}{\partial t} dV = \iiint_V \nabla \cdot (D(\vec{x}) \nabla c(\vec{x}, t)) dV + \iiint_V \rho c(\vec{x}, t) dV \Leftrightarrow (I)$$

Χρησιμοποιώντας τώρα τον κανόνα του Leibniz για τα σταθερά όρια της εσωτερικής επιφάνειας του κρανίου που υπεισέρχονται στα όρια της τριπλής ολοκλήρωσης έχουμε :

$$\frac{\partial [\iiint_V c(\vec{x}, t) dV]}{\partial t} = \iiint_V \nabla \cdot (D(\vec{x}) \nabla c(\vec{x}, t)) dV + \iiint_V \rho c(\vec{x}, t) dV \Leftrightarrow \quad (\text{ii})$$

$$\frac{\partial N(t)}{\partial t} = 0 + \rho N(t) \Leftrightarrow \quad (\text{iii})$$

$$\frac{\partial N(t)}{\partial t} = \rho N(t) \quad (\text{iv})$$

Καλήγουμε σε αυτή την έκφραση **για τους εξής λόγους:**

A.

Όπως εξηγήθηκε στη σελίδα 6 του παρόντος τεύχους ασκήσεων, έκδοση της 6ης Φεβρουαρίου 2021) για κάθε δεδομένο t (π.χ. $t=T$)

$$\iiint_V c(\vec{x}, t) dV = N(t) \quad (\text{v})$$

Σημειώνεται ότι είχαμε συμβολίσει εκεί το συνολικό αριθμό καρκινικών κυττάρων $N(t)$ για δεδομένη χρονική στιγμή $t=T$ με N_T

B.

Η ποσότητα $\iiint_V \nabla \cdot (D(\vec{x}) \nabla c(\vec{x}, t)) dV$ για σταθερό $D(\vec{x}) = D$ σε ολόκληρη την κρανιακή κοιλότητα γίνεται

$$\iiint_V \nabla \cdot (D(\vec{x}) \nabla c(\vec{x}, t)) dV = D \iiint_V \nabla \cdot \nabla c(\vec{x}, t) dV \quad (\text{vi})$$

Αλλά το $\nabla c(\vec{x}, t)$ είναι μια διανυσματική συνάρτηση την οποία μπορούμε να συμβολίσουμε με $\mathbf{F}(\vec{x}, t)$ ή για συντομία με $\mathbf{F}$

Έτσι το δεύτερο μέλος της (vi) γίνεται

$$D \iiint_V (\nabla \cdot \mathbf{F}) dV \quad (\text{vii})$$

Ομως από το θεώρημα του Gauss ή θεώρημα της απόκλισης (https://en.wikipedia.org/wiki/Divergence_theorem) για κάθε συνεχώς διαφορίσιμη διανυσματική συνάρτηση (διανυσματικό πεδίο) $\mathbf{F}$ ορισμένη σε μια γειτονιά του όγκου V ισχύει:

$$\iiint_V (\nabla \cdot \mathbf{F}) dV = \oint_S (\mathbf{F} \cdot \hat{\mathbf{n}}) dS \quad (\text{viii})$$

όπου S είναι η κλειστή επιφάνεια που περικλείει τον όγκο V (την έχουμε συμβολίσει στις σημειώσεις και με $\partial\Omega$), Το διάνυσμα $\hat{n}$ είναι το μοναδιαίο κάθετο σε δεδομένο σημείο της επιφάνειας S .

Αλλά ή οριακή συνθήκη Neumann (δες τη 1-1) επιβάλλει

$$\hat{n} \cdot D \nabla c(\vec{x}, t) = 0 \text{ πάνω στην } S = \partial\Omega \quad (\text{ix})$$

σε κάθε σημείο της επιφάνειας $S = \partial\Omega$ δηλαδή

$$D \hat{n} \cdot \nabla c(\vec{x}, t) = 0 \text{ πάνω σε κάθε σημείο της } S = \partial\Omega \quad (\text{x})$$

Λαμβάνοντας υπόψη ότι με προηγούμενο συμβολισμό:

$$\nabla c(\vec{x}, t) = \mathbf{F} \quad (\text{xi})$$

$$\mathbf{F} \cdot \hat{n} = 0 \text{ πάνω σε κάθε σημείο της } S \quad (\text{xii})$$

Σημειώνεται ότι $\hat{n} = \hat{n}$

Ομως τότε το δεύτερο μέλος της (viii) γίνεται:

$$\oint_S (\mathbf{F} \cdot \hat{n}) dS = \oint_S 0 dS = 0 \quad (\text{xiii})$$

Κατά συνέπεια η (viii) γίνεται

$$\iiint_V (\nabla \cdot \mathbf{F}) dV = 0 \quad (\text{xiv})$$

ή ισοδύναμα με τον αρχικό συμβολισμό μας

$$\iiint_V \nabla \cdot (D(\vec{x}) \nabla c(\vec{x}, t)) dV = D \iiint_V \nabla \cdot \nabla c(\vec{x}, t) dV = 0 \quad (\text{xv})$$

Ετσι ο πρώτος όρος του δευτέρου μέλους της εξίσωσης (ii) **μηδενίζεται**.

Δηλαδή καταλήξαμε μέσω της αυστηρής εφαρμογής του θεωρήματος του Gauss ακριβώς στο ίδιο σημείο που είχαμε φτάσει μέσω της εποπτικής κατανόησης της συμπεριφοράς του φυσικού-βιολογικού μας συστήματος (αδιαβατικό όριο της κρανιακής κοιλότητας, μη παραγωγή ούτε κατανάλωση καρκινικών κυττάρων από τον όρο της διάχυσης μέσα σε όλη την κρανιακή κοιλότητα κτλ.)

Η παραπάνω ανάλυση καταδεικνύει τη μεγάλη σημασία των εξής καταστάσεων και οντοτήτων:

α) της εν τω βάθει εποπτικής και διαισθητικής κατανόησης της συμπεριφοράς ενός φυσικού (π.χ. βιολογικού, κλινικού) συστήματος,

β) της φυσικής σημασίας μαθηματικών εκφράσεων όταν χρησιμοποιούνται για την περιγραφή φυσικών συστημάτων

γ) της εξοικείωσης με τα Μαθηματικά σε όλες τους τις εκφάνσεις.

Αποτελούν και οι παραπάνω δρόμοι κάποιες από τις πολλές συναρπαστικές όψεις της In Silico Ιατρικής!

ΘΕΜΑ 3^ο

2 μνὰδς

$$\frac{\partial E_0}{\partial t} = -\bar{\gamma}^E_{\text{degradation}} \cdot M \cdot E_0 \quad (*) \quad E_0(t=0) = E_0^{\text{initial}} \quad (**)$$

Α. Από την εξίσωση (*) έχουμε

$$\frac{\partial E_0}{E_0} = -\bar{\gamma}^E_{\text{degradation}} \cdot M \cdot dt$$

Ολοκληρώνοντας κατά μέγν, έχουμε

$$\int \frac{\partial E_0}{E_0} = -\bar{\gamma}^E_{\text{degradation}} \cdot M \int dt \quad E_0 > 0 \Rightarrow$$

$$\ln(E_0) = -\bar{\gamma}^E_{\text{degradation}} \cdot M \cdot t \quad (**)$$

$$E_0(t) = E_0^{\text{initial}} \cdot e^{-\bar{\gamma}^E_{\text{degradation}} \cdot M \cdot t} \quad (1)$$

ΠΡΟΣΟΧΗ! (ΑΝΑΛΥΤΙΚΗ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΟΛΩΝ ΤΩΝ ΕΝΔΙΑΜΕΣΩΝ ΒΗΜΑΤΩΝ ΜΕ ΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΟΛΩΝ ΤΩΝ ΕΝΔΙΑΜΕΣΩΝ ΣΤΑΘΕΡΩΝ/ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ)

Η ολοκλήρωση της προηγούμενης εξίσωσης (αόριστο ολοκλήρωμα) δίνει και μία σταθερά C1 στο αριστερό μέλος και μία άλλη σταθερά C2 στο δεξί μέλος. Οι δύο αυτές σταθερές συνοψίζονται σε μια νέα σταθερά C = C2 - C1 στο δεξί μέλος. Η απολογαριθμοποίηση με την ύψωση του e αριστερά στο αριστερό μέλος και δεξιά στο δεξί μέλος οδηγεί δεξιά και στον παράγοντα (e εις την C). Ο άγνωστος αυτός παράγοντας θεωρείται μια νέα σταθερά Ξ. Η σταθερά αυτή Ξ υπολογίζεται αξιοποιώντας την αρχική συνθήκη. Από αυτή την αρχική συνθήκη προκύπτει ο πρώτος παράγοντας του δεξιού μέλους στην εξίσωση (1).

ΔΕΣ ΚΑΙ ΤΙΣ **ΑΝΑΛΥΤΙΚΟΤΕΡΕΣ** ΧΕΙΡΟΓΡΑΦΕΣ ΣΗΜΕΙΩΣΕΙΣ ΣΤΙΣ ΣΕΛΙΔΕΣ 7 ΚΑΙ 8.

Β. Έστω ότι ο ζητούμενος χρόνος είναι ο τ. Τότε,

$$E_0(\tau) = \frac{E_0^{\text{initial}}}{4} \quad (1) \Rightarrow$$

$$\frac{E_0^{\text{initial}}}{4} = E_0^{\text{initial}} \cdot e^{-\bar{\gamma}^E_{\text{degradation}} \cdot M \cdot \tau} \Rightarrow$$

$$\ln\left(\frac{1}{4}\right) = \ln\left(e^{-\bar{\gamma}^E_{\text{degradation}} \cdot M \cdot \tau}\right) \Rightarrow$$

$$-\ln 4 = -\bar{\gamma}^E_{\text{degradation}} \cdot M \cdot \tau \Rightarrow$$

$$\tau = \frac{\ln 4}{\bar{\gamma}^E_{\text{degradation}} \cdot M}$$

ΘΕΜΑ 4°

✓ 3 μονάδες

Α. Εφόσον το βλαστικό υώτταρο βρίσκεται σε συνθήκες ιδανικής οξυγονώσης και τροφοδοσίας, οι φάσεις από τις οποίες θα διέρχεται είναι οι G_1 , S , G_2 και M και η διάρκεια του κυτταρικού κύκλου θα είναι

$$T_{cc} = 12 + 13 + 4 + 1 = 30h$$

(Αρχή χρόνου στην αρχή της φάσης G_2)

$$80 = 2 \cdot 30 + 20 \quad (h)$$

Έρα στο διάστημα των 80h το υώτταρο έχει ολοκληρώσει δύο κυτταρικούς κύκλους και άρα έχει πραγματοποιήσει $1+2=3$ μιτώσεις.

Στις 20 αναφορεμένες ώρες και δεδομένου ότι όλα υώτταρα είναι μαζί στη φάση G_2 (απ' όπου ξεκινάμε το αρχικό υώτταρο), διέρχονται από τη φάση της μιτώσης ακόμα μία φορά άρα λαμβάνουν χώρα άλλες 4 τομήσεις μιτώσεις.

Τελικά 7 μιτώσεις γάβαν χώρα στις 80 πρώτες ώρες. ✓

Β. Μόνο οι τελευταίες 4 συγχρονισμένες μιτώσεις θα δώσουν τα υπαρκτά υώτταρα μετά τη προηγουμένη στιγμή $t = 80h$.

Άρα, 8 υώτταρα - αδελφοί θα υπάρχουν τη συγκεκριμένη χρονική στιγμή.

ΘΕΜΑ 5°

✓ 1 μονάδα

Οι βασικές φυσικές αρχές που εφαρμόζονται είναι οι αρχές ηλεκτροστατικής (πρίν ή ο Coulomb για τις δυνάμεις που ασκούνται μεταξύ των σωματιδίων), οι νόμοι του Νεύτωνα για τις μετατοπίσεις στις δυνάμεις και τις επιταχύνσεις των ατόμων που ^{πρωτόνων} και η ελαχιστοποίηση της ενέργειας του συστήματος.

ΠΑΛΙΑ ΘΕΜΑΤΑ
(2017-2018)

ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΜΑΘΗΜΑ 705
«ΠΟΛΥΚΛΙΜΑΚΩΤΗ ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΣΗ ΤΗΣ ΑΣΘΕΝΕΙΑΣ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΚΑΙ
IN SILICO ΙΑΤΡΙΚΗ»

Διδάσκων: Γ. Σταματάκος

Διευθυντής Ερευνών,

Ερευνητικό Πανεπιστημιακό Ινστιτούτο Συστημάτων Επικοινωνιών και Υπολογιστών

Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο (ΕΜΠ)

Επισκέπτης Καθηγητής,

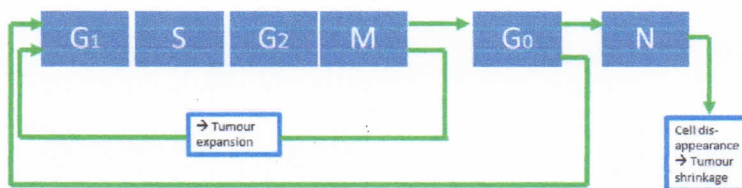
Σχολή Ηλεκτρολόγων Μηχανικών και Μηχανικών Υπολογιστών ΕΜΠ

ΘΕΜΑΤΑ ΤΕΛΙΚΩΝ ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ ΧΕΙΜΕΡΙΝΟΥ ΕΞΑΜΗΝΟΥ 2017-2018

23 Φεβρουαρίου 2018

ΘΕΜΑ 1 (2 ΜΟΝΑΔΕΣ)

Δίνεται το ακόλουθο υπεραπλοποιημένο κυτταροκινητικό πρότυπο για ένα πολύ επιθετικό καρκινικό βλαστικό κύτταρο:



Οι διάρκειες των διαφόρων φάσεων εντός και εκτός του κυτταρικού κύκλου θεωρούνται σταθερές διάρκειας και είναι:

$$T_{G1}=13 \text{ h}$$

$$T_S=12 \text{ h}$$

$$T_{G2}=4 \text{ h}$$

$$T_M=1 \text{ h}$$

$$T_{G0}=25 \text{ h}$$

$$T_N=40 \text{ h}$$

Στην περίπτωση ιδανικής οξυγόνωσης και τροφοδοσίας με θρεπτικά συστατικά της ανατομικής περιοχής ενδιαφέροντος,

4.A Πόσες μιτώσεις θα έχει εκτελέσει μέχρι τη χρονική στιγμή $t=90 \text{ h}$ ένα κύτταρο το οποίο στην χρονική στιγμή $t=0$ βρίσκεται στην αρχή της φάσης M καθώς και οι απόγονοί του; (Μετρήσετε τις παράλληλες μιτώσεις δύο κυττάρων-απογόνων σαν δύο ξεχωριστά γεγονότα).

4.B Πόσα καρκινικά κύτταρα – απόγονοι του αρχικού κυττάρου θα υπάρχουν την $90^{\text{η}}$ ώρα;

ΘΕΜΑ 2. (2 ΜΟΝΑΔΕΣ)

Το φαινόμενο της διήθησης καρκινικών κυττάρων πολυμόρφου γλοιοβλαστώματος (glioblastoma multiforme) στον εγκέφαλο μπορεί να περιγραφεί προσεγγιστικά από την ακόλουθη εξίσωση αντίδρασης διάχυσης (reaction – diffusion equation) , την αρχική συνθήκη (initial condition) και την οριακή συνθήκη (boundary condition) Neumann στο εσωτερικό όριο του κρανίου:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial c(\vec{x},t)}{\partial t} = \nabla \cdot (D(\vec{x}) \nabla c(\vec{x},t)) + \rho c(\vec{x},t) - G(t)c(\vec{x},t) \text{ in } \Omega \\ c(\vec{x},0) = f(\vec{x}), \quad \text{initial condition} \\ \hat{n} \cdot D(\vec{x}) \nabla c(\vec{x},t) = 0 \text{ on } \partial\Omega, \text{ Neumann boundary condition} \end{array} \right\} \quad (1-1)$$

Η μεταβλητή c είναι η άγνωστη εξαρτημένη μεταβλητή και υποδηλώνει τη συγκέντρωση των καρκινικών κυττάρων σε οποιοδήποτε χωρικό σημείο το οποίο ορίζεται από το διάνυσμα θέσης $\vec{x}$ στη χρονική στιγμή t . Ο παράγοντας ρ παριστά τον καθαρό ποσοστιαίο ρυθμό ελεύθερης αύξησης του όγκου (που αντιστοιχεί στο ρυθμό διπλασιασμού κάθε κυττάρου ή στον αριθμό μιτώσεων ανά μονάδα χρόνου ανά κύτταρο) και περιλαμβάνει πολλαπλασιασμό, απόπτωση και νέκρωση που οφείλεται στην έλλειψη οξυγόνου και παροχής θρεπτικών συστατικών. Το $\hat{n}$ είναι το μοναδιαίο διάνυσμα κάθετο στο όριο $\partial\Omega$ του χωρίου Ω και f είναι μία γνωστή συνάρτηση, που ορίζει την αρχική χωρική κατανομή των κακοήθων κυττάρων. Ο παράγοντας $G(t)$ αντιπροσωπεύει τη θεραπεία (για παράδειγμα χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία, συνδυασμός θεραπειών κλπ). Η παράμετρος D υποδηλώνει το συντελεστή διάχυσης, καθορίζεται από τις λεπτομέρειες του συστήματος που μελετάμε και εκφράζει την ενεργή κινητικότητα των καρκινικών κυττάρων.

Υποθέτουμε ότι στη χρονική στιγμή $t=t_0$ ο συνολικός αριθμός των καρκινικών κυττάρων του πολυμόρφου γλοιοβλαστώματος στον εγκέφαλο ενός ασθενούς είναι $N_0=10^6$ καρκινικά κύτταρα.

2.A Στην εντελώς υποθετική περίπτωση που πάντοτε $G(t)=0$ για κάθε $t \geq t_0$ και ακριβώς μετά τη χρονική στιγμή t_0 το $\rho=0$ και παραμένει σε αυτή την τιμή για 7 ημέρες, πόσος θα είναι ο συνολικός

αριθμός των καρκινικών κυττάρων στον εγκέφαλο του ασθενούς τις χρονικές στιγμές $t_1 = t_0 + 2d$, $t_2 = t_0 + 3d$, $t_3 = t_0 + 4d$, $t_4 = t_0 + 5d$, $t_5 = t_0 + 6d$; Να δικαιολογήσετε την απάντησή σας.

2.Β Εάν πάντοτε $G(t)=0$ και πριν, κατά και μετά τη χρονική στιγμή t_0 το $\rho = R > 0$ και παραμένει σταθερό για κάθε $t > t_0$, ο συνολικός αριθμός των καρκινικών κυττάρων μέσα σε όλο τον εγκέφαλο για $t > t_0$

- α) δεν θα μεταβάλλεται με το χρόνο;
- β) θα αυξάνεται γραμμικά με το χρόνο;
- γ) θα αυξάνεται εκθετικά με το χρόνο;

Να δικαιολογήσετε την απάντησή σας.

ΘΕΜΑ 3 (4 ΜΟΝΑΔΕΣ)

Το φαινόμενο της διήθησης καρκινικών κυττάρων πολυμόρφου γλοιοβλαστώματος (glioblastoma multiforme) στον εγκέφαλο μπορεί να περιγραφεί προσεγγιστικά από την ακόλουθη εξίσωση αντίδρασης διάχυσης (reaction – diffusion equation), την αρχική συνθήκη (initial condition) και την οριακή συνθήκη (boundary condition) Neumann στο εσωτερικό όριο του κρανίου:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial c(\vec{x}, t)}{\partial t} = \nabla \cdot (D(\vec{x}) \nabla c(\vec{x}, t)) + \rho c(\vec{x}, t) - G(t)c(\vec{x}, t) \text{ in } \Omega \\ c(\vec{x}, 0) = f(\vec{x}), \quad \text{initial condition} \\ \hat{n} \cdot D(\vec{x}) \nabla c(\vec{x}, t) = 0 \text{ on } \partial\Omega, \text{ Neumann boundary condition} \end{array} \right\} \quad (1-1)$$

Η μεταβλητή c είναι η άγνωστη εξαρτημένη μεταβλητή και υποδηλώνει τη συγκέντρωση των κυττάρων σε οποιοδήποτε χωρικό σημείο ορίζεται από το διάνυσμα θέσης $\vec{x}$ και χρόνο t . Ο παράγοντας ρ παριστά τον καθαρό ποσοστιαίο ρυθμό ελεύθερης αύξησης του όγκου (που αντιστοιχεί στο ρυθμό διπλασιασμού κάθε κυττάρου ή στον αριθμό μιτώσεων ανά μονάδα χρόνου ανά κύτταρο) και περιλαμβάνει πολλαπλασιασμό, απόπτωση και νέκρωση που οφείλεται στην έλλειψη οξυγόνου και παροχής θρεπτικών συστατικών. Το $\hat{n}$ είναι το μοναδιαίο διάνυσμα κάθετο στο όριο $\partial\Omega$ του χωρίου Ω και f είναι μία γνωστή συνάρτηση, που ορίζει την αρχική χωρική κατανομή των κακοήθων κυττάρων. Ο παράγοντας $G(t)$ αντιπροσωπεύει τη θεραπεία (για παράδειγμα χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία, συνδυασμός θεραπειών κλπ). Η παράμετρος D υποδηλώνει το συντελεστή διάχυσης, καθορίζεται από τις λεπτομέρειες του συστήματος που μελετάμε και εκφράζει την ενεργή κινητικότητα των καρκινικών κυττάρων.

Υποθέστε ότι δεν εφαρμόζεται κάποιο θεραπευτικό σχήμα (δηλ. $G(t)=0$) και ότι το όριο $\partial\Omega$ του χωρίου Ω (δηλ. της ενδοκρανιακής κοιλότητας) είναι απολύτως αδιαβατικό. Υποθέστε επίσης ότι ο συντελεστής διάχυσης D είναι σταθερός εντός της κρανιακής κοιλότητας και ότι με $\rho = \rho_0$ και $D = D_0$, κατά τη χρονική στιγμή $t=T$ ο συνολικός αριθμός των καρκινικών κυττάρων εντός της κρανιακής κοιλότητας είναι N_T .

- α) Αν $\rho = \rho_0$ και $D = 4D_0$ πόσος θα είναι ο συνολικός αριθμός των καρκινικών κυττάρων εντός της κρανιακής κοιλότητας την χρονική στιγμή $t=T$ σαν συνάρτηση του N_T ; Να δικαιολογήσετε την απάντησή σας.

β) Αν τώρα $\rho = \rho_0$ και $D = 25 D_0$ πόσος θα είναι ο συνολικός αριθμός των καρκινικών κυττάρων εντός της κρανιακής κοιλότητας την χρονική στιγμή $t = T$ σαν συνάρτηση του N_T ; Να δικαιολογήσετε την απάντησή σας.

γ) Αν $\rho = \rho_0$ και υποθετικά $D \rightarrow \infty$, πόσος θα είναι ο συνολικός αριθμός των καρκινικών κυττάρων εντός της κρανιακής κοιλότητας τη χρονική στιγμή $t = T$ σαν συνάρτηση του N_T ; Να δικαιολογήσετε την απάντησή σας.

δ) Αν $\rho = \rho_0$ και υποθετικά $D \rightarrow 0$, πόσος θα είναι ο συνολικός αριθμός των καρκινικών κυττάρων εντός της κρανιακής κοιλότητας τη χρονική στιγμή $t = T$ σαν συνάρτηση του N_T ; Να δικαιολογήσετε την απάντησή σας.

ε) Αν $c(\vec{x}, t = 0) = 0 \frac{\text{cells}}{\text{mm}^3}$, $\rho = \rho_0 = 0 \text{ d}^{-1}$ και $D = 25 D_0$ πάντοτε πριν, κατά και μετά τη χρονική στιγμή $t = T$, πόσος θα είναι ο συνολικός αριθμός των καρκινικών κυττάρων εντός της κρανιακής κοιλότητας τη χρονική στιγμή $t = T$ σαν απόλυτος αριθμός;

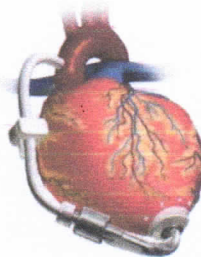
στ) Ποιά θα είναι η κλινική εικόνα του ερωτήματος ε;

ζ) Αναφέρετε μια αριθμητική μέθοδο με την οποία είναι δυνατή η επίλυση της δοθείσας εξίσωσης αντίδρασης-διάχυσης σε συνδυασμό με τις αντίστοιχες οριακές συνθήκες Neumann.

η) Να απλοποιήσετε την αρχική διατύπωση της εξίσωσης αντίδρασης – διάχυσης στην (1-1) εάν ο συντελεστής διάχυσης $D(\vec{x})$ είναι υποθετικά σταθερός παντού εντός της κρανιακής κοιλότητας

ΘΕΜΑ 4. (2 ΜΟΝΑΔΕΣ)

Περιγράψτε με τη βοήθεια ενός υπεραπλοποιημένου σχηματικού (block) διαγράμματος υποσυστημάτων σύντομα και περιεκτικά ένα πολυκλιμακωτό μοντέλο του καρδιαγγειακού συστήματος που περιλαμβάνει εκτός από βιολογικούς ιστούς και όργανα και μια συσκευή υποβοήθησης της αριστεράς κοιλίας της καρδιάς συνεχούς ροής [Continuous Flow Left Ventricular Assist Device (CF-LVAD)]. Η έμφαση να είναι στη ρύθμιση της λειτουργίας της συσκευής CF-LVAD, θεωρώντας τη ένα σύστημα ελέγχου.



[Εικόνα από τον ιστότοπο:

http://en.wikipedia.org/wiki/Ventricular_assist_device#mediaviewer/File:Blausen_0621_LVAD.png]

ΚΑΛΗ ΕΠΙΤΥΧΙΑ!

Όνομα: Αμνώνη Σοφία
Μαθημα: 705
Σχολή: ΣΗΜΜΥ

B

13/3/2018

ΘΕΜΑ 1.

2/2

Δεδομένου ότι ότι συγκεκριμένη περίπτωση έχουμε ιδανική σύζευξη και εφοδοσία με θρεπτικά συστατικά, οι φάσεις του κυτταρικού κύκλου θα είναι οι G_1 , S , G_2 , M . (Δεν θα υπάρχει G_0 και Νέκρωση).

Άρα η συνολική διάρκεια ενός κυτταρικού κύκλου είναι:
 $G_1 + S + G_2 + M = 13h + 12h + 4h + 1h = 30h$. ✓

αρχικό κύτταρο



4A) Μέχρι τη χρονική στιγμή $t=90h$ πραγματοποιούνται 3 κυτταρικοί κύκλοι.

Στον 1^ο κυτταρικό κύκλο έχουμε: ($t=30h$)

1 μίτωση και 2 νέα κύτταρα

Στον 2^ο κυτταρικό κύκλο έχουμε: ($t=60h$)

2 μίτωσεις και 4 νέα κύτταρα

Στον 3^ο κυτταρικό κύκλο έχουμε: ($t=90h$)

4 μίτωσεις και 8 νέα κύτταρα.

Άρα έχουμε συνολικά $1+2+4=7$ μίτωσεις. ✓

4B) Την στιγμή $t=90h$ υπάρχουν 8 νέα καρκινικά κύτταρα (που θα θριβούνται γενν αρχή της φάσης M)

8 νέα καρκινικά κύτταρα.

$t=90h$:



$t = t_0 \rightarrow N_0 = 10^6$ καρκινικά κύτταρα

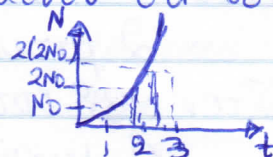
2A) $G(t) = 0$ για κάθε $t \geq t_0$ (όχι θεραπεία)
 $\rho = 0$ για $\neq$ ημέρες

Δεδομένου ότι το κρανίο του ανθρώπου είναι αδιαβατικό (επομένως δεν μπορούν να "βγουν" τα κύτταρα), ότι δεν υπάρχει θεραπεία (επομένως δεν "σκοτώνονται" κύτταρα) και ότι δεν υπάρχει αύξηση των κυττάρων ($\rho = 0$) για $\neq$ ημέρες, άρα ο αριθμός των κυττάρων δεν μεταβάλλεται και παραμένει σταθερός και ίσος με $N = 10^6$ κύτταρα σε όλες τις χρονικές στιγμές t_1, t_2, t_3, t_4, t_5 , καθώς όλες είναι μικρότερες των $\neq$ ημερών όπου το $\rho = 0$.

2B) Δεδομένου ότι $G(t) = 0$, δηλαδή δεν υπάρχει θεραπεία, ότι το κρανίο του εγκεφάλου είναι αδιαβατικό και ότι η αύξηση των κυττάρων είναι σταθερή και ίση με $\rho = R \gamma_0$ για κάθε $t \geq t_0$, τότε τα καρκινικά κύτταρα αυξάνονται ευθετικά με το χρόνο.

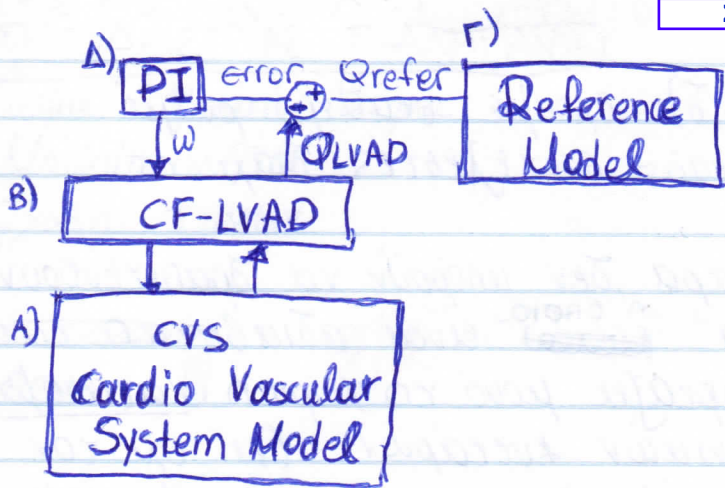
Άρα, η σωστή απάντηση είναι το (δ), δεδομένου ότι σε κάθε μίσημο έχουμε διπλασία αριθμό κυττάρων;

δηλαδή $\left(\frac{a_{n+1}}{a_n} = 2\right)$



Για την μοντελοποίηση ενός μοντέλου του καρδιαγγειακού συστήματος με μια ευαετή υποβοήθητης της αριστεράς κοιλίας της καρδιάς συνεχούς ροής χρειάζομαστε τέσσερις παραμέτρους.

A) Το μοντέλο του καρδιαγγειακού συστήματος το οποίο αποτελείται από κοιλότητες, βαλβίδες, ελαστικές αρτηρίες και φλέβες, και πνευμονικές αρτηρίες και φλέβες.



Β) Το LVAD μοντέλο, το οποίο συνδέεται με το μοντέλο του καρδιακού συστήματος και το οποίο υπολογίζει τη διαφορά πίεσης στο CF-LVAD με βάση τη ταχύτητα της αντλίας, το ρυθμό ροής και τη μεταβολή του ρυθμού ροής.

Γ) Το μοντέλο αναφοράς που περιγράφει τη δυναμική μιας υγιούς αριστεράς κοιλίας και των υγιών συστημικών αρτηριών

Δ) Ένας PI controller, ένας προγραμματιζόμενος λογικός ελεγκτής, ο οποίος υπολογίζει μια τιμή εφέλας με βάση την απόκριση λειτουργίας του μοντέλου αναφοράς και των συνδυασμένων μοντέλων του καρδιαγγειακού συστήματος και της συσκευής LVAD.

Με βάση το παραπάνω block διάγραμμα έχουμε τανύ-χρονη ευέλεση των 1) Reference model και 2) των συνδυασμένων CVS και CF-LVAD. Ο PI controller σε κάθε χρονική στιγμή t επιμεριώνει το ρυθμό ροής.

ΘΕΜΑ 3

4/4

ΔΕΣΤΕ ΚΑΙ ΤΗ ΣΕΛΙΔΑ 36!

$G(t) = 0$, $\partial \Omega$ του Ω αδιαβατικό

$D = D_0 = 6 \text{ ταθ}$
 $\rho = \rho_0$ } κατά τη χρονική $\Rightarrow$ NT καμινια υστέρηση
 στιγμή $t = T$

α) $\rho = \rho_0$
 $D = 4D_0$
 $t = T$

$N_T = ;$

β) $D = 25D_0$

γ) $D \rightarrow \infty$

δ) $D \rightarrow 0$

Για τα ερωτήματα α), β), γ), δ) έχουμε σταθερό ρυθμό ανάπτυξης ρ_0 με διαφορετικούς συντελεστές διάχυσης

Επειδή τα καρκινικά κύτταρα δεν μπορούν να "δραπεύσουν" από την κρανιακή κοιλότητα ^{ή οσεία} είναι αδιαβατική και επειδή ο παράγοντας D επηρεάζει μόνο τη χωρική κατανομή της πυκνότητας των καρκινικών κυττάρων (και όχι τον αριθμό τους), ο μόνος παράγοντας που επηρεάζει τον συνολικό αριθμό είναι ο παράγοντας $\rho = \rho_0$ (μιας και δεν υπάρχει θεραπευτικό εγχείρημα $G(t) = 0$)

Επομένως, ο συνολικός αριθμός των καρκινικών κυττάρων εντός της κρανιακής κοιλότητας για $G(t) = 0$, $\rho = \rho_0$ και για οποιοδήποτε D είναι $N = N_T$ ✓

Αντισταθ $N_a = N_b = N_c = N_d = N_T$ ✓

Ε $t = T \left\{ \begin{array}{l} c(\vec{x}, t=0) = 0 \text{ cells/mm}^3 \\ \rho = \rho_0 = 0 \text{ d}^{-1} \\ D = 25D_0 \end{array} \right.$

$$\frac{dc(\vec{x}, t)}{dt} = \nabla \cdot (D(\vec{x}) \nabla c(\vec{x}, t)) + \rho c(\vec{x}, t) - G(t) c(\vec{x}, t) \text{ in } \Omega$$

Στη συγκεκριμένη περίπτωση δεν έχουμε κανένα καρκινικό κύτταρο τη χρονική στιγμή $t=0$ αφού $c(\vec{x}, t=0) = 0$ και επομένως ο αριθμός ανάπτυξης είναι και αυτός $\rho = 0$, άρα ουσιαστικά δεν υπάρχουν καρκινικά κύτταρα και ο συνολικός αριθμός την στιγμή $t=T$ είναι $N_T = 0$ ✓

39 Η αβιωτική εικόνα θα είναι ένας υγιής οργανισμός χωρίς κανένα καρκινικό κύτταρο. ✓

ΠΡΟΣΟΧΗ! Ο οργανισμός είναι υγιής μόνο από πλευράς γλοιοβλάστωματος! Δεν υπάρχουν δεδομένα για να μιλήσουμε για τη συνολική κατάσταση υγείας του ατόμου.

40 Μια αριθμητική μέθοδος με την οποία είναι δυνατή η επίλυση της εξίσωσης αντίδρασης-διάχυσης είναι η μέθοδος των πεπερασμένων διαφορών στο πεδίο του χρόνου. ✓

(Συνέχεια στη σελίδα 35)

Όνομα: Αλκάνη Σοφία
 Μαθημα: 705
 Σχολή: ΣΗΜΜΥ

ΘΕΜΑ 3

(Συνέχεια από
 εν 1^η κόλλα)

η) $D(x) = \sigma \alpha \theta$.

$$\frac{\partial c(\vec{x}, t)}{\partial t} = \nabla(\overset{\sigma \alpha \theta}{D(x)} \nabla c(\vec{x}, t)) + \rho c(\vec{x}, t) - \overset{G(t)=0}{G(t)} c(\vec{x}, t)$$

$$\Rightarrow \frac{dc(\vec{x}, t)}{dt} = D(x) (\nabla c(\vec{x}, t)) + \rho c(\vec{x}, t) - G(t) c(\vec{x}, t)$$

$$\Rightarrow \frac{dc(\vec{x}, t)}{c(\vec{x}, t)} = (D(x) + \rho) dt \xrightarrow{\text{ολοκλήρωσω}}$$

$$\int \frac{dc(\vec{x}, t)}{c(\vec{x}, t)} = (D(x) + \rho) \int dt \Rightarrow \ln(c(\vec{x}, t)) = (D(x) + \rho) t$$

$$\Rightarrow c(\vec{x}, t) = e^{(D(x) + \rho) t}$$

ΧΡΗΣΙΜΕΣ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΑΝΤΗΣΗ ΣΤΟ ΘΕΜΑ 3 ΤΗΣ ΓΡΑΠΤΗΣ ΕΞΕΤΑΣΗΣ ΤΟΥ 2018

Στην 3^η άσκηση των θεμάτων του έτους 2018 (σελίδα 28 και εξής του παρόντος τεύχους) μας ενδιαφέρει σε όλα τα ερωτήματα ο **συνολικός** αριθμός των καρκινικών κυττάρων μέσα στην κρανιακή κοιλότητα και όχι η τιμή της συγκέντρωσής τους σε κάθε διαφορετικό σημείο του χώρου που αυτή καταλαμβάνει.

Είναι δηλαδή **σαν να έχουμε** όλα τα κύτταρα **σε ΜΙΑ μεγάλη περιοχή γύρω από ένα σημείο αναφοράς** $\vec{x}$, δηλαδή γύρω από ένα σημείο με το γενικό διάνυσμα θέσης $\vec{x} = (x, y, z)$ στην εξίσωση (1-1) της εκφώνησης. Σε αυτή την περίπτωση η συγκέντρωση των κυττάρων $c(\vec{x}, t)$ **ΣΕ ΟΛΟΚΛΗΡΗ** την κρανιακή κοιλότητα θα είναι ο συνολικός αριθμός των καρκινικών κυττάρων N_T (ή γενικά N).

Τότε δεδομένου ότι ο πρώτος όρος του δεύτερου μέλους, που στην περίπτωση του ομογενούς εγκεφάλου έχει την μορφή Λαπλασιανής $D^2 \nabla c(\vec{x}, t)$, **δεν** παράγει νέα κύτταρα **ούτε** καταστρέφει υπάρχοντα κύτταρα, απλώς **μεταφέρει** κύτταρα μεταξύ διαφορετικών σημείων μέσα στην κρανιακή κοιλότητα (είναι δηλαδή όρος καθαρής ΔΙΑΧΥΣΗΣ), δεν θα έχει συνεισφορά στη μεταβολή του **ΣΥΝΟΛΙΚΟΥ** αριθμού των καρκινικών κυττάρων εντός της κρανιακής κοιλότητας. Γι αυτό ακριβώς και μηδενίζουμε τη συνεισφορά του στη μεταβολή του συνολικού αριθμού καρκινικών κυττάρων εντός της καρκινικής κοιλότητας που περιγράφεται από το αριστερό μέλος ως $\frac{\partial c(\vec{x}, t)}{\partial t}$.

Μια **αυστηρή μαθηματική εξήγηση** του μηδενισμού της συνεισφοράς του πρώτου όρου του δεξιού μέλους της εξίσωσης αντίδρασης διάχυσης στη μεταβολή του **ΣΥΝΟΛΙΚΟΥ** αριθμού καρκινικών κυττάρων εντός της κρανιακής κοιλότητας βρίσκεται **στις σελίδες 20 έως και 22** του παρόντος τεύχους ασκήσεων. Εκεί εφαρμόζεται το **θεώρημα Gauss** με τη χρήση χωρικού και επιφανειακού ολοκληρώματος.

ΠΡΟΣΘΕΤΗ ΑΣΚΗΣΗ

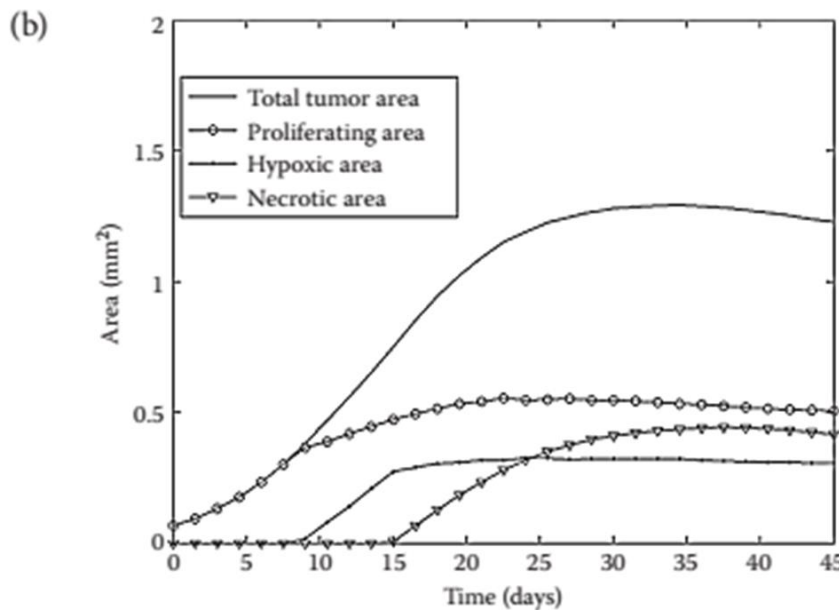


FIGURE 13.4 (Continued) (b) The areas (mm^2) of the total tumor (solid line), proliferating region ("o"), hypoxic region ("●"), and the necrotic region ("inverted triangle") as a function of time for the simulation in Figure 13.4a.

Σημειώνεται ότι ο εν λόγω όγκος μπορεί να προσλαμβάνει οξυγόνο και θρεπτικά συστατικά **μόνο** από το επίπεδο στο οποίο αναπτύσσεται. Δεν μπορεί να προσλάβει οξυγόνο και θρεπτικά συστατικά από παράλληλα επίπεδα ή στρώματα που βρίσκονται πάνω ή κάτω από τον δισδιάστατο όγκο.

Το παραπάνω διάγραμμα παρουσιάζει την εξέλιξη ενός υποθετικού δισδιάστατου καρκινικού όγκου κατά την προαγγειογενετική φάση της ανάπτυξής του συναρτήσει του χρόνου. Εκτός από το εμβαδό της συνολικής επιφάνειας του καρκινικού όγκου (total tumor area), παρουσιάζονται το εμβαδό της επιφάνειας του καρκινικού όγκου που περιλαμβάνει κύτταρα υπό πολλαπλασιασμό (proliferating area), το εμβαδό της επιφάνειας του καρκινικού όγκου που περιλαμβάνει υποξικά δηλαδή ανεπαρκώς οξυγονωμένα κύτταρα (hypoxic area) και το εμβαδό της επιφάνειας του καρκινικού όγκου που περιλαμβάνει νεκρωτικά κύτταρα (necrotic area). Σύμφωνα με τα δεδομένα του διαγράμματος ζητούνται τα εξής:

α) Σε πόσες ημέρες από τη συμβατική αρχή του άξονα του χρόνου στο διάγραμμα παύει η εκθετική αύξηση του καρκινικού όγκου και γιατί;

β) Εάν ο σχηματισμός της υποξικής περιοχής ξεκινούσε την 20^η ημέρα από τη συμβατική αρχή μέτρησης του χρόνου στο διάγραμμα, θα περιμένατε η έναρξη του φαινομένου της νέκρωσης (i) να παραμείνει στο σημείο που εμφανίζεται στο διάγραμμα, (ii) να ολισθήσει προς τα αριστερά στον άξονα των χρόνων ή (iii) να ολισθήσει προς τα δεξιά στον άξονα των χρόνων; Να δικαιολογήσετε την απάντησή σας.

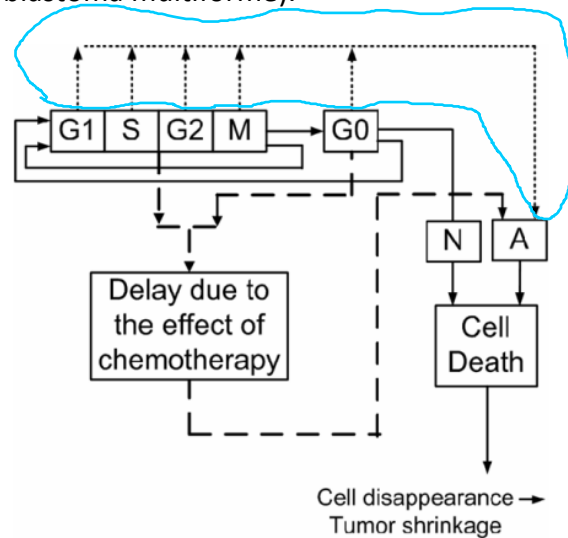
ΥΠΟΔΕΙΞΗ: Δέστε τη σελίδα 516 της τρέχουσας έκδοσης των σημειώσεων και το σχετικό κείμενο

ΕΡΩΤΗΜΑ α) (Υπόδειξη) Περίπου στις 8 ημέρες από την αρχή του άξονα του χρόνου παύει η εκθετική αύξηση του όγκου. Βλέπουμε στο διάγραμμα ότι εκείνη τη χρονική στιγμή παύει ο συνολικός αριθμός των κυττάρων του όγκου να αποτελείται αποκλειστικά από πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα, δεδομένου ότι αρχίζει η εμφάνιση και υποξικών κυττάρων. Τα τελευταία βρίσκονται σε ύπνο (λήθαργο ή ηρεμία) στη φάση G0. Εφόσον αυτά τα κύτταρα δεν πολλαπλασιάζονται, δεν είναι δυνατή η εκθετική αύξηση του συνολικού όγκου.

ΕΡΩΤΗΜΑ β) (Υπόδειξη) Η έναρξη του φαινομένου της νέκρωσης θα ολισθήσει προς τα δεξιά της 20^{ης} ημέρας, δεδομένου ότι η νέκρωση ξεκινάει αφού έχει προηγηθεί το φαινόμενο του κυτταρικού ύπνου ή κυτταρικού ληθάργου ή κυτταρικής ηρεμίας (φάση G0) λόγω δημιουργίας μιας υποξικής περιοχής, δηλαδή περιοχής με ανεπαρκή τροφοδοσία σε οξυγόνο.

ΠΕΡΑΙΤΕΡΩ ΠΡΟΣΘΕΤΗ ΑΣΚΗΣΗ

Το παρακάτω διάγραμμα παρουσιάζει συνοπτικά ένα απλοποιημένο κυτταροκινητικό διάγραμμα (μοντέλο) της δράσης του φαρμάκου τεμοζολομίδη (temozolomide, TMZ) ανά καρκινικό κύτταρο κατά τη θεραπευτική αντιμετώπιση του όγκου του πολυμώρφου γλοιοβλαστώματος (glioblastoma multiforme).



ΕΡΩΤΗΜΑ Α (Υπόδειξη) : Θα αφαιρεθεί ό,τι βρίσκεται μέσα στον γαλάζιο βρόχο.

ΕΡΩΤΗΜΑ Β (Υπόδειξη): Αφαιρέθηκαν όλα τα διακεκομμένα βελάκια με τις μικρές τελίτσες γιατί έχει υποτεθεί ότι η πιθανότητα αυθόρμητης απόπτωσης από όλες τις φάσεις τόσο εντός όσο και εκτός του κυτταρικού κύκλου (π.χ. G0) είναι μηδενική.

Simplified cytokinetic model of a tumor cell proposed and adopted in model A. Symbols: G1: G1 phase; S: DNA synthesis phase; G2: G2 phase; G0: G0 phase; N: necrosis; A: apoptosis. The cytotoxicity produced by TMZ is primarily modeled by a delay in the S phase compartment (TDS) ("Delay due to the effect of chemotherapy" in the diagram) and subsequent apoptosis. The delay box simply represents the time corresponding to at most two cell divisions being required before the emergence of temozolomide cytotoxicity. It is not a time interval additional to the times represented by the cell cycle phase boxes.

Υποθέστε ότι ο υπό θεώρηση όγκος αποτελείται αποκλειστικά από βλαστικά κύτταρα τα οποία εκτελούν μόνο συμμετρικές μιτώσεις, δηλαδή κάθε βλαστικό καρκινικό κύτταρο όταν υφίσταται μίτωση μετατρέπεται σε δύο βλαστικά κύτταρα (με θεωρητικά άπειρο δυναμικό μίτωσης το καθένα). Υποθέστε ότι η πιθανότητα αυθόρμητης απόπτωσης (spontaneous apoptosis) από όλες τις φάσεις εντός και εκτός του κυτταρικού κύκλου, η οποία παριστάνεται στο σχήμα με διακεκομμένη γραμμή, είναι μηδενική. Υπό αυτές τις εντελώς υποθετικές συνθήκες να εκτελέσετε τα παρακάτω. από τελίτσες

A. Να σχεδιάσετε την απλοποιημένη έκδοση του παραπάνω κυτταροκινητικού σχήματος.

B. Να δικαιολογήσετε τις αλλαγές που έχετε κάνει στο ερώτημα A.

ΥΠΟΔΕΙΞΗ: Δέστε τη σελίδα 96 της τρέχουσας έκδοσης των σημειώσεων και μελετήστε το σχετικό κείμενο σε αυτήν και σε γειτονικές σελίδες.