



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΜΗΧΑΝΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ
ΚΟΣΜΗΤΟΡΑΣ

Ηρώων Πολυτεχνείου 9, 157 80 Πολυτεχνειούπολη Ζωγράφου • ΤΗΛ.:7723572, FAX: 7723571

Αρ.Πρωτ.: 1287

Αθήνα, 28/1/2014

**Προς τα Μέλη ΔΕΠ της
Σχολής Μηχ/γων
Μηχ/κών**

ΠΡΟΣΚΛΗΣΗ

Σας προσκαλούμε στην παρουσίαση της Διδακτορικής Διατριβής του **Ιωάννη Μελά**, διπλωματούχου της Σχολής Μηχανολόγων Μηχανικών ΕΜΠ, που θα πραγματοποιηθεί την Πέμπτη 6 Φεβρουαρίου 2014, ώρα 14:45, στην Αίθουσα Συνεδριάσεων του Τομέα Μηχανολογικών Κατασκευών & Αυτομάτου Ελέγχου Κτίριο Μ της Σχολής Μηχανολόγων Μηχανικών, Πολυτεχνειούπολη - Ζωγράφου.

ΘΕΜΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

«Μοντελοποίηση συμπεριφοράς κυττάρων μέσω ανάλυσης σημάτων»

Επισυνάπτεται περίληψη της παραπάνω Διδακτορικής Διατριβής.

Ο ΚΟΣΜΗΤΟΡΑΣ

Η.ΤΑΤΣΙΟΠΟΥΛΟΣ
Καθηγητής Ε.Μ.Π

Μοντελοποίηση Συμπεριφοράς Κυττάρων Μέσω Ανάλυσης Σημάτων

Περίληψη της υπό εξέταση διδακτορικής διατριβής του κ. Μελά Ιωάννη

Η εν λόγω διδακτορική διατριβή πραγματεύεται την μοντελοποίηση ενδοκυτταρικών σηματοδοτικών μονοπατιών με σκοπό την κατανόηση της λειτουργίας και συμπεριφοράς βιολογικών συστημάτων σε περίπλοκες ασθένειες.

Τα σηματοδοτικά μονοπάτια απεικονίζουν αλληλεπιδράσεις μεταξύ πρωτεϊνών και περιγράφουν πως τα κύτταρα αποκρίνονται σε ερεθίσματα του εξωτερικού τους περιβάλλοντος. Τα τελευταία χρόνια η διεθνής κοινότητα κάνει προσπάθειες να τα μοντελοποιήσει, υιοθετώντας μεθοδολογίες από την θεωρία συστημάτων, προς την δημιουργία εκτελέσιμων μοντέλων που θα δίνουν την δυνατότητα προσομοίωσης σημαντικών κυτταρικών διεργασιών. Η μοντελοποίηση σηματοδοτικών μονοπατιών αποτελεί κύριο ενδιαφέρον της βιολογίας συστημάτων και αναμένεται να βελτιώσει τις διαδικασίες ανάπτυξης φαρμάκων, όπως αυτές εφαρμόζονται τώρα στην φαρμακευτική βιομηχανία.

Στην παρούσα διδακτορική διατριβή, ο υποψήφιος διδάκτορας εφαρμόζει μεθόδους Ακέραιου Γραμμικού (και μη γραμμικού) Προγραμματισμού (Integer Linear Programming - ILP, Non Linear Programming - NLP) για την μοντελοποίηση ενδοκυτταρικών σηματοδοτικών μονοπατιών και την εκπαίδευση των εν λόγω μοντέλων σε πειραματικά δεδομένα με σκοπό την πιστή απεικόνιση των σηματοδοτικών μηχανισμών στις υπο εξέταση κυτταρικές σειρές. Πιο συγκεκριμένα κατασκευάζονται μοντέλα για την ασθένεια της οστεοαρθρίτιδας και τον καρκίνο του ήπατος. Τα πειραματικά δεδομένα δημιουργήθηκαν στη σχολή Μηχ. Μηχ. Ε.Μ.Π. (ερευνητική ομάδα Επικ. Καθ. Λεωνίδα Αλεξόπουλου) με τεχνολογία πολυπλεκτικών μετρήσεων, ενώ οι αλγόριθμοι μοντελοποίησης, που αποτελούν το κύριο μέρος της διδακτορικής διατριβής, σχεδιάστηκαν με άξονα την λογική Bool και επιλύθηκαν με μεθόδους Ακέραιου Γραμμικού (και μη Γραμμικού) Προγραμματισμού.

Για την επιτυχή περάτωση της εν λόγω έρευνας ο υποψήφιος αφιέρωσε 20% του χρόνου του στα παρακάτω ιδρύματα:

1. Massachusetts Institute of Technology, Department of Mechanical Engineering, Massachusetts, USA (2 επισκέψεις, 6 μήνες)
2. Max Planck Institute for Dynamics of Complex Technical Systems, Magdeburg, Germany (2 μήνες)
3. Ευρωπαϊκό Ινστιτούτο Βιοπληροφορικής, Cambridge, UK (6 μήνες)

Τα αποτελέσματα της 5 ετήσιας έρευνας οδήγησαν σε 12 δημοσιεύσεις σε έγκριτα επιστημονικά περιοδικά και 24 δημοσιεύσεις σε διεθνή συνέδρια, ενώ έλαβε δύο διεθνή βραβεία:

1. "Best Poster First Prize" 9th Planet xMAP congress, Netherlands, 2011
2. "Best Practice award" Bio-IT world conference and expo, Boston, MA, USA 2010

Λίστα δημοσιεύσεων σε έγκριτα περιοδικά – 56 ετεροαναφορές, h-index=3 (πηγή scopus)

- [1] Modeling of signaling pathways in chondrocytes based on phosphoproteomic and cytokine release data. **Ioannis N. Melas** et al., Accepted, 2013.
- [2] Phosphoproteomics in drug discovery. Melody K Morris, An Chi, **Ioannis N. Melas** et al., Drug Discovery Today, 2013 Oct 18 doi: 10.1016/j.drudis.2013.10.010
- [3] Leveraging systems biology approaches in clinical pharmacology. **Ioannis N. Melas** et al., Biopharm Drug Dispos. 2013 Aug 23. doi: 10.1002/bdd.1859
- [4] Detecting and Removing Inconsistencies Between Experimental Data and Signaling Network Topologies using Integer Linear Programming on Interaction Graphs. **Ioannis N. Melas*** et al., PLoS Comput Biol. 2013;9:e1003204. doi:10.1371/journal.pcbi.1003204,
- [5] Identification of signaling pathways related to drug efficacy in HCC via integration of phosphoproteomic, genomic and clinical data. **Ioannis N. Melas** et al., 13th IEEE International Conference on Bioinformatics and BioEngineering. 2013
- [6] Construction of cell type-specific logic models of signaling networks using CellNetOptimizer. M. K. Morris, **I. Melas** et al., Methods in Molecular Biology: Computational Toxicology, Ed. B. Reisfeld and A. Mayeno, Humana Press. 2012
- [7] Non Linear Programming (NLP) formulation for quantitative modeling of protein signal transduction pathways. Alexander Mitsos*, **Ioannis N. Melas*** et al., PLoS One. 2012;7(11):e50085. 2012
- [8] Construction of large signaling pathways using an adaptive perturbation approach with phosphoproteomic data. **Ioannis N. Melas** et al., Mol. Biosyst., 10.1039/C2MB05482E, 2012.
- [9] Combined logical and data-driven models for linking signaling pathways to cellular response. **I. Melas** et al., BMC Syst Biol 5, 107 (2011).
- [10] Modeling signaling pathways in articular cartilage. **Ioannis N. Melas** et al., 33rd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC 2011), Boston, MA, US
- [11] Construction of Pathways and identification of drug effects in liver cancer cells via an Integer Linear Programming (ILP) formulation. Leonidas G Alexopoulos, **Ioannis N. Melas** et al., 32nd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society 2010.
- [12] Identifying Drug Effects via Pathway Alterations using an Integer Linear Programming Optimization Formulation on Phosphoproteomic Data. Alexander Mitsos, **Ioannis N. Melas** et al., PLoS Comp Biol. 2009. 5(12): e1000591. doi:10.1371/journal.pcbi.1000591

Λίστα δημοσιεύσεων σε συνέδρια

- [1] Network analysis of signaling in chondrocytes **Ioannis N. Melas** et al., European Society of Biomechanics 2013.
- [2] Real time evaluation of the mechanical properties of articular cartilage during collagenase induced digestion. Evangelos Zypeloudis, Elisavet I. Chatzopoulou, **Ioannis N. Melas** et al., European Society of Biomechanics 2013.
- [3] A device for simultaneous compression measurements of human cartilage. Nikolaos V. Georgiou, Nikolaos D. Nikolaou, Panagiotis D. Alevras, Elisavet I. Chatzopoulou, **Ioannis N. Melas** et al., European Society of Biomechanics 2013.
- [4] A comparison of chondrocyte response in cartilage 2d cultures. Elisavet I. Chatzopoulou, **Ioannis N. Melas**, et al., European Society of Biomechanics 2013.
- [5] Modeling signaling pathways in chondrocytes. **Ioannis N. Melas**, et al., Fifth International Conference on Computational Bioengineering in Leuven, Belgium. 2013.

- [6] A Non Linear Programming (NLP) formulation for modeling signaling transduction pathways, **Ioannis N. Melas***, et al., 4th Hellenic Conference on Biomedical Technology 2012, Athens, Greece.
- [7] Monitoring cartilage degeneration in a high throughput format via its mechanical properties, Nikolaos Nikolaou, Panagiotis Alevras, Elisavet Chatzopoulou, **Ioannis Melas** et al., 4th Hellenic Conference on Biomedical Technology 2012, Athens, Greece.
- [8] Optimization of a large scale signaling network using an Integer Linear Programming formulation. **Ioannis N. Melas** et al., 7th GRACM International Congress on Computational Mechanics 2011, Athens, Greece,
- [9] A device for multiple indentation tests of human cartilage. Nikolaos D. Nikolaou, Panagiotis D. Alevras, **Ioannis N. Melas** et al., 7th GRACM International Congress on Computational Mechanics 2011, Athens, Greece
- [10] Construction of large signaling pathways from phosphoproteomic data using an ILP computational approach, Dimitris E. Messinis, **Ioannis N. Melas** et al., 6th conference of the Hellenic Society for Computational Biology and Bioinformatics, 2011, Patra, Greece.
- [11] Construction of large signaling pathways from phosphoproteomic data, Dimitris E. Messinis, **Ioannis N. Melas**, et al., Planet xMap Congress 2011, Vienna, Austria.
- [12] Construction of large signaling pathways from phosphoproteomic data, Leonidas G. Alexopoulos, Ioannis N. Melas, et al., ICSB, Heidelberg and Mannheim, 2011.
- [13] Identifying Drug Effects via Pathway Alterations using an Integer Linear Programming Optimization Formulation on Phosphoproteomic Data. Leonidas G. Alexopoulos, **Ioannis N. Melas**, et al., BIO-IT world conference 2010, Boston, USA.
- [14] Extending logical models of signaling pathways to predict cytokine release. **Ioannis N. Melas**, et al., 10th International Conference on Systems Biology 2010, Edinburgh, Scotland.
- [15] A systems biology approach to modeling signaling pathways in cartilage degeneration. **Ioannis N. Melas**, et al., Gordon Research Conference on Musculoskeletal Biology & Bioengineering 2010, Andover NH, USA
- [16] Identifying Drug effects on HepG2 cells via pathway alterations using an Integer Linear Programming (ILP) formulation. **Ioannis N. Melas**, et al., European Association for the study of the Liver monothematic conference, signaling in the liver 2010, Amsterdam, Netherlands
- [17] Biomechanical and Systems Biology Approach for Modelling Cartilage Degeneration. **I.N. Melas**, et al., 4th Conference of the Hellenic Society of Biomechanics 2010, Athens, Greece
- [18] Linking signaling pathways to cellular behavior using proteomic data. **Ioannis N. Melas**, et al., Planet xMap Congress 2010, Vienna, Austria
- [19] Crosstalk between EGF, HGF and Insulin Signaling in Hepatocytes: A logical modeling approach. Regina Samaga, **Ioannis N. Melas**, et al., Conference on Systems Biology of Mammalian Cells, SBMC 2010, Freiburg, Germany
- [20] Systems biology approach and high-throughput proteomic analysis identifies Toll- Like-Receptor activators as major players of cartilage degeneration. Leonidas G Alexopoulos, Aikaterini D. Chairakaki, **Ioannis N. Melas**, et al., Gordon Research Conference on Musculoskeletal Biology & Bioengineering 2010, Andover NH, USA
- [21] Systems biology approach and high throughput proteomic analysis identifies Toll- Like-Receptor activators as major players of cartilage degeneration. Leonidas G Alexopoulos, Aikaterini D. Chairakaki, **Ioannis N. Melas** et al., OARSI conference 2010, Brussels, Belgium.
- [22] Drug Effects via Pathway Alterations using Integer Linear Programming Optimization on Phosphoproteomic Data. A Mitsos, **IN Melas**, et al., 13th Annual International Conference on Research in Computational Molecular Biology RECOMB 2009, Boston, USA
- [23] Drug Effects Identification using an Integer Linear Programming Optimization Formulation **Ioannis N. Melas**, et al., Conference of Hellenic Society of Biomechanics and Systems Biology 2009, Ioannina, Greece
- [24] Systems Biology for phosphoproteomic-based Drug Targeting, Efficacy, and Safety. Aikaterini D. Chairakaki, **Ioannis N. Melas**, et al., International Greek Biotechnology Forum, 2009, Athens, Greece.

Περίληψη στην Αγγλική

The present PhD revolves around the modeling of signal transduction pathways in an attempt to better understand how cells respond to environmental perturbations.

Signaling pathways consist of a set of protein-protein interactions, identified via high throughput proteomic experiments and made available through on line pathway databases. Over the past few years a range of approaches have been introduced to model these networks in an attempt to gain insight into the cells function and uncover the etiology underlying complex disease. Aim of this work is the development of a novel class of methodologies that model signal transduction networks as logic models, and using regular optimization formulations (Integer Linear Programming (ILP) and Non Linear Programming (NLP) formulations) cross reference them with high throughput phosphoproteomic data to construct predictive models of the signaling mechanisms of the interrogated cell type.

In more detail, the present PhD focuses on the disease of osteoarthritis and hepatocellular carcinoma (a form of liver cancer). Proteomic data were measured in the lab of Assist. Prof. Leonidas Alexopoulos in the Mechanical Engineering School, NTUA, using xMAP technology by Luminex, while the proposed algorithms (that constitute the major part of this PhD) use Boolean logic to model signal transduction from one node to the next in the signaling network and are solved using regular optimization formulations.

This research lead to the better understanding of intracellular signaling mechanisms that underlie osteoarthritis and liver cancer and its results were published to peer reviewed journals and conferences (12 peer review journal publications, 24 conferences).