

DOKTORANTŪROS STUDIJŲ DALYKO SANDAS

Dalyko pavadinimas	Mokslo kryptis (šaka) kodas	Fakultetas	Katedra
Skaitmeninė ir molekulinė patologija 5 kreditai (133 val.)	Medicina (06 B) Bendroji patologija, patologinė anatomija (B520)	Medicinos	Patologijos, teismo medicinos ir farmakologijos katedra
	Kreditų (valandų) skaičius	Studijų būdas	Kreditų (valandų) skaičius
Paskaitos	0,5 kredito (13 val.)	Seminarai	0,5 kredito (13 val.)
Konsultacijos	1 kreditas (27 val.)	Individualus darbas	3 kreditai (80 val.)

Dalyko anotacija:

Tikslas: Susipažinti su patologijos tyrimo metodais, pagrįstais skaitmeninėmis, šviesos ir molekulinėmis biologinių audinių analizės technologijomis.

Biologinių ligos požymių ir žymenų tyrimo problematika, reikšmė biofarmacijoje ir individualizuotoje terapijoje. Biologinių audinių tyrimo principai, bioetiniai aspektai ir technologijos. Biobankai, pagrindinės jų rūšys, organizavimo principai ir reikšmė. Biologinių audinių paruošimas tyrimui, preanalitinės testo fazės svarba. Audinio savybių (biologinės informacijos) išsaugojimas *ex vivo*, fiksacijos metodai. Žymenų tyrimai, homogenizuojant audinį arba išsaugant jo architektūrą. Biologinio audinio ir žymenų raiškos heterogeniškumas, jo įvertinimo metodai. Histologinio tyrimo etapai ir metodai. Histocheminiai ir imunohistocheminiai metodai. Šiuolaikiniai audinio atrankos tyrimui metodai: audinių mikrogardelės, lazerinė mikrodisekcija.

Skaitmeninės ir molekulinės patologijos samprata ir reikšmė šiuolaikiniame biomedicinos ir biofarmacijos moksle. Genetiniai, epigenetiniai, proteominiai žymenys. Žymenų nustatymo audiniuose metodai: imunohistochemija, imunofluorescencija (tiesioginė, netiesioginė, daugybinė), *in situ* hibridizacija (fluorescencinė, chromogeninė, kita), *in situ* PGR, ultrastruktūriniai metodai. Kokybinis, pusiau-kiekybinis ir kiekybinis įvertinimas.

Virtualios (skaitmeninės) mikroskopijos technologijos. Skaitmeninio mikroskopijos vaizdo formatai, suspaudimo ir informacijos išsaugojimo ypatumai. Mikroskopinio skanavimo įrangos ir parametrų įtaka vaizdo analizei. Vaizdo apdorojimas prieš atliekant analizę. Skaitmeninės vaizdo analizės pagrindai, galimybės, privalumai ir ribojantys veiksniai. Pikselio sąvoka. Spalvos spektro skalės. Šviesos intensyvumas. Pagrindiniai skaitmeninės vaizdo analizės algoritmai, jų taikymo sritys. Ploto matavimas. Objektų segmentavimo metodai. Histologinio piešinio (struktūrų) atpažinimas. Ląstelių skaičiavimas. Ląstelės struktūrų analizė. Branduolio, citoplazmos, citolemos segmentavimas. Retų įvykių aptikimas. Algoritmų validavimo principai. Mašininio mokymosi ir gilaus mokymosi principai. Tyrėjo ir tyrėjų variacijos tyrimai. Patologo ir skaitmeninės analizės rezultatų palyginimas. Stereologijos principai. Fluorescencinės mikroskopijos vaizdo skaitmeninė analizė. Kvantinių taškų technologija ir privalumai. Multispektrinė vaizdo analizė patologijoje.

Šviesa medicinoje. Šviesos prigimtis. Elektromagnetinių bangų spektras. Šviesos šaltiniai: šviesos srauto charakteristika, lempos, lazeriai, diodai. Šviesos sąveika su

biologiniu audiniu. Šviesos ir audinio sąveikos sukelti vyksmai. Savitoji ir sensibilizuota fluorescencija. Endogeniniai fluoroforai. Biomolekulių fluorescencija: aplinkos įtaka biomolekulių spektrams, su baltymais surištų fluoroforų lokalizacija, spektrinės baltymų fluorescencijos savybės. Regimojoje srityje fluorescuojantys baltymai. Žaliai fluorescuojančio baltymo fluoroforas. Fluorescencinė diagnostika: savitosios fluorescencijos taikymas navikų diagnostikai. Fluorescencinė mikroskopija: principai ir modifikacijos. Konfokalinė mikroskopija. Dvifotonė mikroskopija. Pimikroskopija. Gyvų sistemų fluorescencija: ląstelės fluorescencija, kamieninių ląstelių identifikavimas, apoptotinių ląstelių identifikavimas. Audinių fluorescencija: jungiamojo audinio fluorescencija, skirtingos histologijos audinių savitoji fluorescencija. Sveikų ir navikinių audinių savitosios fluorescencijos ypatumai. Optinė biopsija. Fluorescencinė vizualizacija eksperimentuose. Kvantiniai taškai: fizikiniai pagrindai, fotofizikinės savybės, sintezė ir modifikacijos, taikymas medicinoje.

Tyrimo duomenų apdorojimas. Vaizdo analitika daugiamatės statistikos metodais. Duomenų masyvo redukcija. Redukuotų duomenų panaudojimas variacijos ir progostinių požymių tyrimams.

Rekomenduojama literatūra:

1. R. Rotomskis, E. Žurauskas, E. Žurauskienė, S. Bagdonas, V. Žalgevičienė. Fluorescencinis vaizdinimas biomedicinoje. AB „Aušra“, Kaunas 2008.
2. Perspectives on digital pathology // Editors Garcia-Rojo M, Blobbel B, Laurinavicius A. Stud Health Technol Inform 2012.
3. Hamilton PW, Bankhead P, Wang Y, et al. Digital pathology and image analysis in tissue biomarker research. Methods 2014;70(1):59-73.
4. Hanna MG, Pantanowitz L, Evans AJ. Overview of contemporary guidelines in digital pathology: what is available in 2015 and what still needs to be addressed? J Clin Pathol 2015;68(7):499-505.
5. Higgins C. Applications and challenges of digital pathology and whole slide imaging. Biotechnic & histochemistry : official publication of the Biological Stain Commission 2015;90(5):341-347.
6. Saeed-Vafa D, Magliocco AM. Practical Applications of Digital Pathology. Cancer Control 2015;22(2):137-141.
7. Roy S, Pfeifer JD, LaFramboise WA, et al. Molecular digital pathology: progress and potential of exchanging molecular data. Expert Rev Mol Diagn 2016;16(9):941-947.
8. Madabhushi A, Lee G. Image analysis and machine learning in digital pathology: Challenges and opportunities. Medical image analysis 2016;33:170-175.
9. Janowczyk A, Madabhushi A. Deep learning for digital pathology image analysis: A comprehensive tutorial with selected use cases. J Pathol Inform 2016;7:29.
10. Guo H, Birsa J, Farahani N, et al. Digital pathology and anatomic pathology laboratory information system integration to support digital pathology sign-out. J Pathol Inform 2016;7:23.
11. Clarke EL, Treanor D. Colour in Digital Pathology: A Review. Histopathology 2016.
12. Bhargava R, Madabhushi A. Emerging Themes in Image Informatics and Molecular Analysis for Digital Pathology. Annu Rev Biomed Eng 2016;18:387-412.

Konsultuojantys dėstytojai:**1. Arvydas Laurinavičius (prof. dr. HP):**

1. Plancoulaine B, Laurinaviciene A, Herlin P, Besusparis J, Meskauskas R, Baltrusaityte I, Iqbal Y, Laurinavicius A: A methodology for comprehensive breast cancer Ki67 labeling index with intra-tumor heterogeneity appraisal based on hexagonal tiling of digital image analysis data. *Virchows Arch* 2015.
2. Laurinavicius A, Green AR, Laurinaviciene A, Smailyte G, Ostapenko V, Meskauskas R, Ellis IO: Ki67/SATB1 ratio is an independent prognostic factor of overall survival in patients with early hormone receptor-positive invasive ductal breast carcinoma. *Oncotarget* 2015. Besusparis J, Plancoulaine B, Rasmusson A, Augulis R, Green AR, Ellis IO, Laurinaviciene A, Herlin P, Laurinavicius A: Impact of tissue sampling on accuracy of Ki67 immunohistochemistry evaluation in breast cancer. *Diagn Pathol* 2016, 11(1):82.
3. Laurinavicius A, Plancoulaine B, Herlin P, Laurinaviciene A. Comprehensive immunohistochemistry: digital, analytical and integrated. *Pathobiology* 2016, 83(2-3):156-163.
4. Laurinavicius A, Plancoulaine B, Rasmusson A, Besusparis J, Augulis R, Meskauskas R, Herlin P, Laurinaviciene A, A. Abdelhadi Muftah A, Miligy I, Aleskandarany M, A. Rakha E, Green A R., Ellis I O.: Bimodality of intratumor Ki67 expression is an independent prognostic factor of overall survival in patients with invasive breast carcinoma. *Virchows Archiv* 2016, pp 1-10.

2. Edvardas Žurauskas (doc. dr.):

1. Edvardas Danila, Rolandas Zablockis, Jolita Norkūnienė, Edvardas Žurauskas. Organizing pneumonia: Manifestation Peculiarities, Causes, and Outcomes. *Cent. Eur. J. Med.* • 6(3) • 2011 • 356-362. DOI: 10.2478/s11536-011-0025-1.
2. Jonas Venius, Saulius Bagdonas, Edvardas Zurauskas, Ricardas Rotomskis. Visualization of human heart conduction system by means of fluorescence spectroscopy. *Journal of Biomedical Optics* 16, 1070010 (2011).
3. J. Venius, E. Žurauskas, R. Rotomskis. Tohoku J. High resolution imaging of the human cardiac conduction system using reflectance confocal microscopy. *Exp.Med.*, 2013, 229, 67-73.
4. Vytautas Kulvietis Edvardas Zurauskas and Ricardas Rotomskis. Distribution of polyethylene glycol coated quantum dots in mice skin. *John Wiley & Sons A/S Experimental Dermatology*, 2013, 22, 141–159.
5. Daunoravicius D, Besusparis J, Zurauskas E, Laurinaviciene A, Bironaite D, Pankuweit S, Plancoulaine B, Herlin P, Bogomolovas J, Grabauskiene V, Laurinavicius A: Quantification of myocardial fibrosis by digital image analysis and interactive stereology. *Diagnostic Pathology* 2014 Jun 9; 9:114. doi: 10.1186/1746-1596-9-114. PMID: 24912374.

3. Aida Laurinavičienė (doc. dr.):

1. Laurinavicius A, Green AR, Laurinaviciene A, Smailyte G, Ostapenko V, Meskauskas R, Ellis IO: Ki67/SATB1 ratio is an independent prognostic factor of overall survival in patients with early hormone receptor-positive invasive ductal breast carcinoma. *Oncotarget* 2015.
2. Besusparis J, Plancoulaine B, Rasmusson A, Augulis R, Green AR, Ellis IO, Laurinaviciene A, Herlin P, Laurinavicius A: Impact of tissue sampling on accuracy of Ki67 immunohistochemistry evaluation in breast cancer. *Diagn Pathol* 2016, 11(1):82.

3. Laurinavicius A, Plancoulaine B, Rasmusson A, Besusparis J, Augulis R, Meskauskas R, et al. Bimodality of intratumor Ki67 expression is an independent prognostic factor of overall survival in patients with invasive breast carcinoma. *Virchows Arch.* 2016;468(4):493-502.
4. Laurinavicius A, Plancoulaine B, Herlin P, Laurinaviciene A: Comprehensive immunohistochemistry: digital, analytical and integrated. *Pathobiology special issue.* *Pathobiology.* 2016;83(2-3):156-63.
5. Laurinavicius A, Plancoulaine B, Rasmusson A, Besusparis J, Augulis R, Meskauskas R, Herlin P, Laurinaviciene A, Abdelhadi Muftah A, Miligy I, Aleskandarany M, Rakha EA, Green AR, Ellis IO: Bimodality of intratumor Ki67 expression is an independent prognostic factor of overall survival in patients with invasive breast carcinoma. *Virchows Arch* 2016, Volume 468, Issue 4, pp 493-502.
- 6.

Vilniaus universiteto Medicinos, Odontologijos ir Visuomenės sveikatos krypčių mokslo doktorantūros komitetų ir Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Mokslo komiteto teikimu patvirtinta Medicinos fakulteto Taryboje 2016-10-18 d. protokolo Nr. (1.1.)-150000-TP-7(618).

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Dekanas Prof. (HP) dr. Algirdas Utkus: