

# VU Research Portal

## Reasoning about cell dynamics using network models

Jacobsen, A.

2019

### **document version**

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

### **citation for published version (APA)**

Jacobsen, A. (2019). *Reasoning about cell dynamics using network models*.

### **General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

### **Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

### **E-mail address:**

[vuresearchportal.ub@vu.nl](mailto:vuresearchportal.ub@vu.nl)

# Samenvatting

Kanker is een complexe ziekte die wordt gekenmerkt door een groot aantal verschillende genetische afwijkingen (mutaties), die de moleculen van een cel en hun functies beïnvloeden. Het belangrijkste doel van het onderzoek naar complexe ziektes is om een beter inzicht te verkrijgen in hoe genetische mutaties het startschot voor een ziekte geven, en verdere ontwikkeling hiervan veroorzaken.

De duizenden moleculen binnen een cel zijn verbonden via verschillende soorten netwerken die samen de cel een groot aantal functies verlenen en daarmee de cel zijn gedrag geven. Als moleculen veranderen door een bepaalde mutatie, kan dit hun interactie in een netwerk beïnvloeden, en als gevolg hiervan een verstoring of een ziekte veroorzaken. Onderzoek naar deze verstoorde netwerken geeft ons daarom een beter inzicht in de moleculaire oorzaak van complexe ziektes. De complexiteit van de netwerken maakt dat onderzoek vaak alleen mogelijk is met behulp van computers.

In dit proefschrift presenteren we ons onderzoek waarin we computermodellen en analyses gebruiken om meer te ontdekken over verstoorde cellulaire netwerken. Een computermodel van een cellulair netwerk kan gebruikt worden om te laten zien of te voorspellen hoe het zich gedraagt in een gezonde of een 'zieke' toestand. Verder beschrijven we de manier van werken (het computationele raamwerk) zodanig dat deze gemakkelijk te begrijpen is en hergebruikt kan worden door andere onderzoekers.

Darmkanker is een van de meest voorkomende vormen van kanker, verantwoordelijk voor 8.5% van de kanker-gerelateerde sterfgevallen in de westerse wereld (694.000 per jaar). In de beginfase van darmkanker, ingeleid door bepaalde mutaties, zorgt hyper-geactiveerde celgroei ervoor dat gezonde cellen veranderen in niet-kanker tumorcellen. In een latere fase kunnen deze cellen in kankercellen overgaan, en kunnen dan gaan uitzaaien. Het Wnt eiwit speelt in de beginfase een belangrijke rol. In gezonde cellen activeert het Wnt eiwit de zogenoemde Wnt/ $\beta$ -catenine signaleringsroute, wat leidt tot ophoping van het  $\beta$ -catenine eiwit. Door specifieke mutaties in componenten van dit signaaloverdrachtsnetwerk kan het 'op hol' slaan en zonder dat Wnt eiwitten aan de buitenkant van de cel aangeboden worden toch grote hoeveelheden  $\beta$ -catenine produceren, om zodoende de overgang naar niet-kanker tumorcellen te veroorzaken. In hoofdstuk 2 wordt een computationeel model beschreven, waarmee we normale en verstoorde Wnt/ $\beta$ -catenine signalering hebben gesimuleerd, om zodoende de verschillen in de moleculaire interacties die leiden tot verschillende hoeveelheden van het  $\beta$ -catenine eiwit op te helderen.

In de volgende ontwikkelingsstap van darmkanker, veranderen de niet-kanker tumorcellen in kankercellen, door de deregulatie van andere signaalroutes zoals de 'Ras-MAPK signalering'. In de meerderheid van darmkankers, is dit gekoppeld aan 'chromosomale afwijkingen', waarbij grote delen van het chromosomale DNA

vermeerderd (gekopieerd), of verloren is geraakt. Aurora kinase A, of AURKA, is een gen dat door deze gebeurtenissen vaak vermeerderd is, en vervolgens tot overexpressie komt (het eiwitproduct komt in hogere aantallen voor dan normaal). In hoofdstuk 3, onderzoeken we de moleculaire interacties van het effect van AURKA-vermeerdering op Wnt/ $\beta$ -catenine en Ras-MAPK signalering in twee verschillende darmkanker cellijnen, door middel van netwerk analyse. Hier combineren we gen-expressie data met eiwit-eiwit interactie data, om genen te identificeren die gedereguleerd worden door AURKA. Alhoewel de meeste van de gevonden genen verschillend waren tussen beide cellijnen, vinden we in beide gevallen opvallend veel genen uit de Wnt/ $\beta$ -catenine en Ras-MAPK signaleringspaden.

In complexe ziektes, leiden mutaties in meerdere genen tot functionele deregulatie, die niet beschouwd kan worden als de optelsom van alle afzonderlijke mutaties. Dit komt door 'genetische interacties', waarbij mutaties in twee verschillende genen een onverwacht fenotype opleveren, vergeleken met de fenotypes van de afzonderlijke mutaties. In hoofdstuk 4 bestuderen we alle mogelijke moleculaire netwerken op het voorkomen van een genetisch interactiepatroon dat 'inversie' genoemd wordt, waarbij het fenotype van de twee gecombineerde mutaties het omgekeerde is van de twee enkele mutaties. Hiervoor hebben we alle mogelijke computationele modellen van inversie gemaakt, om te laten zien dat een combinatie van sterke en zwakke interacties een cruciaal element is voor de aan inversie onderliggende genetische netwerken.

In hoofdstuk 5 beschrijven we hoe we het computationele raamwerk gemaakt hebben dat in hoofdstuk 4 gebruikt is om alle mogelijke genetische interactie modellen te onderzoeken. Hier beschrijven we het maken van de modellen, definiëren van de parameters, simuleren van de modellen, en het toekennen van bepaalde genetische interactiepatronen aan elk model, en de verdere analyse van mogelijke moleculaire interacties voor elk van de genetische interactiepatronen. In hoofdstuk 6, tenslotte, beschrijven we een nieuw raamwerk dat beschrijvende biologische modellen uit een database omzet in 'uitvoerbare' (executable) modellen die gesimuleerd kunnen worden. Met behulp van dit raamwerk konden we onder andere onze simulatie van Wnt/ $\beta$ -catenine uit hoofdstuk 2 reproduceren.