



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Computational modelling of mycobacterium infection and innate immune response in zebrafish

Viana de Carvalho, R.

Citation

Viana de Carvalho, R. (2015, October 15). *Computational modelling of mycobacterium infection and innate immune response in zebrafish*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/35896>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/35896>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/35896> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Viana de Carvalho, Rafael

Title: Computational modeling of mycobacterium infection and innate immune response in zebrafish

Issue Date: 2015-10-15

Samenvatting

Het modelleren van biologische systemen is een belangrijk issue in het onderzoek van levende organismen in de levenswetenschappen. In biomedisch onderzoek zijn modellen essentieel voor het bestuderen van het vinden van oplossingen en behandelingen voor besmettelijke en infectie-ziekten. Daarom gebruiken onderzoekers diersmodellen die nauw gerelateerd zijn aan de mens. Daarbij zijn ethische, juridische and financiële aspecten van invloed op het onderzoek waarbij gebruik gemaakt wordt van diersmodellen. Hiervoor bieden computationele modellen een alternatief teneinde de impact van voornoemde aspecten te minimaliseren. Bovendien kunnen computationele modellen helpen in het onderzoek naar infectieziekten door experimenten te doen die anders niet uitvoerbaar zijn in het lab.

Tuberculosis (*Tb*) is een besmettelijke infectie ziekte veroorzaakt door *Mycobacterium tuberculosis* waaraan nog steeds miljoenen mensen wereldwijd overlijden. Om de tuberculosis infectie te begrijpen wordt in *Tb* onderzoek gebruik gemaakt van infectie studies met *Mycobacterium marinum* (*Mtb*) in de zebravis. Eén van de redenen hiervoor is de gelijkenis van het infectiegedrag van *Mtb* met *Tb* in de mens. Daarbij heeft het gebruik van zebravis een geringe ethische, juridische en financiële impact. Een andere reden voor het gebruik van zebravis in de studie van microbiële infectie processen is de eenvoud in het verkrijgen van data mede vanwege de doorzichtigheid van de zebravis in de embryonale en larvale stadia, waardoor een aanzienlijk datavolume kan worden gegenereerd in een korte tijd.

Verschillende componenten die een biologisch systeem representeren interacteren met elkaar en de omgeving in complexe netwerken die ook nog eens onderling verbonden zijn op een gelaagde manier. Dit proefschrift behandelt de modelleeraspecten van biologische systemen en in het bijzonder het process van bacteriële infectie door *Mycobacterium marinum* en de respons van het aangeboren immuunsysteem in de zebravis (*Danio rerio*).

In dit proefschrift, worden zowel kwalitatieve als kwantitatieve aspecten van de modellen besproken, dit tezamen met simulaties gebruikmakend van verschillende scenarios alsmede validatie van de resultaten.

Elk hoofdstuk vertegenwoordigt een deel van het modelleerprocess, waarmee langs een modulaire wijze, geleidelijk een model ontstaat waarmee het mogelijk is interacties te representeren tussen de belangrijkste componenten betrokken in het gedrag van het biologische fenomeen dat wordt bestudeerd.

Het doel van het onderzoek dat in dit proefschrift wordt beschreven is om een exacter model te introduceren waarmee de initiële stadia van mycobacterium infectie kunnen worden gerepresenteerd.

In Hoofdstuk 1 wordt een algemene inleiding gegeven over methoden die worden gebruikt om biologisch gedrag te modelleren. Belangrijke zaken en kenmerken met betrekking tot het modelleren worden besproken en daarbij wordt bijzondere en uitgebreide aandacht gegeven aan de methode van het Petri Net. Deze laatste methode wordt gebruikt voor de modellen die in dit proefschrift worden beschreven.

Hoofdstuk 2 beschrijft een kwalitatief model hetgeen de stadia gerelateerd aan de dynamiek van het bacteriële infectieproces weergeeft alsmede de reactie van het aangeboren immuunssysteem. Van een macroscopisch perspectief bezien is het mogelijk deze dynamiek te visualiseren van het moment van inoculatie van de bacteriën, detectie van en integratie in de macrofagen, migratie en bacteriële proliferatie, granuloma formatie tot disseminatie van de infectie is andere delen van het gastheerorganisme.

In Hoofdstuk 3 wordt een nieuw model geïntroduceerd, dit model vertegenwoordigt stadia specifiek gerelateerd aan infectie vanuit een moleculair perspectief. Het model dat in dit hoofdstuk wordt beschreven bestaat uit een reeks van componenten, die we kunnen beschouwen als kleine sub-modelletjes, die samen de interacties vertegenwoordigen tussen de bacteria en de immuuncel. Dit alles is georganiseerd in hiërarchische niveaus; i.e. het intracellulaire niveau en het moleculaire niveau. Daardoor wordt het mogelijk de regulatoire netwerken te visualiseren die door de bacteriën worden gebruikt om te overleven en zich te vermenigvuldigen in de immuuncel. Daarnaast wordt beschreven hoe het mogelijk is om hiermee simulaties uit te voeren met verschillende scenarios waarmee de immuuncel in staat is deze proliferatie te verhinderen door het proces van fagocytose of door apoptose.

In Hoofdstuk 4 wordt een belangrijke stap in het modelleren van biologische processen geïntroduceerd; het betreft het samenvoegen van onafhankelijke modellen die desalniettemin wel met elkaar verbonden zijn. Het model dat wordt beschreven in dit hoofdstuk combineert, op een hiërarchische wijze, de modellen die eerder in de hoofdstukken 2 en 3 zijn beschreven in een unieke structuur. Hiermee wordt het mogelijk het infectie proces te visualiseren vanaf de process dynamiek, i.e. het macroscopische perspectief, tot de regulatoire netwerken, i.e. het moleculaire perspectief. Het is bovendien mogelijk het infectieproces te simuleren en te correleren aan het gedrag dat wordt waargenomen in de natuur; dat wil zeggen in *in vivo* experimenten. Daarnaast is er een 3D visualisatie methode toegevoegd zodat er een betere interpretatie van het gedrag van de infectie kan worden gegeven. Hiermee kan de het *in silico* resultaat makkelijker worden gerelateerd aan de *in vivo* waarneming.

Hoofdstuk 5 introduceert een kwantitatieve uitbreiding op het model dat eerder als een kwalitatief model is beschreven in Hoofdstuk 4. In dit Hoofdstuk wordt een integratie bewerkstelligd tussen het kwalitatieve en het kwantitatieve model, gedefinieerd door probabilistische functies over de processen die zijn gerelateerd aan de distributie van granulomas

over het gastheer organisme. Hiermee wordt een stochastisch model geïntroduceerd waarmee het mogelijk wordt het gedrag van de bacteriële infectie in zebrafish te simuleren. Gegevens uit laboratorium experimenten zijn gebruikt als basis voor de kwantitatieve analyse van het model, simulaties, verificatie en validatie van de resultaten.

In onze studies benadrukken we het belang van het goed vaststellen van de kenmerken van het biologische systeem dat wordt gemodelleerd. Het inbrengen van informatie en numerieke gegevens en de invloed hiervan op de modelleer beslissingen is essentieel voor het bouwen van een computationeel model dat een biologisch fenomeen goed kan representeren. Door het modelleren van de bacteriële infectie met een Petri net, hebben we inzicht gekregen in het belang van versimpeling, modularisatie en geleidelijke uitbreiding van het modelleerproces. Het is daarom belangrijk om te benadrukken dat de methodologie die in dit proefschrift is beschreven kan worden gebruikt om andere biologische fenomenen te representeren, zoals, bijvoorbeeld diabetes. We hopen dat de technieken en methoden die besproken zijn in dit proefschrift daarom als een basis kunnen dienen voor toekomstig onderzoek in het modelleren van biologische processen, gebruik makend van stochastische en hiërarchische modellen die in Petri nets geïmplementeerd zijn.

