

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/28967> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Palm, Margaretha Maria (Margriet)

Title: High-throughput simulation studies of angiogenesis - Reverse engineering the role of tip cells and pericytes in vascular development

Issue Date: 2014-09-30

Dankwoord

Woensdagavond 21 mei, terwijl ik een een spelletjescafé in Parijs aan het winnen ben, krijg ik een mailtje van mijn promotor met de bevrijdende mededeling dat mijn proefschrift is goedgekeurd. Vierenhalf jaar onderzoek en schrijven zijn eindelijk klaar en het proefschrift is af. Hoewel promoveren soms een eenzame bezigheid is, was dit proefschrift er niet geweest zonder de directe en indirecte hulp van velen. Op deze plaats wil ik deze mensen bedanken.

De eerste die ik wil bedanken is mijn promotor: Roeland Merks. Toen ik Roeland bijna 5 jaar geleden voor het eerst ontmoette werd ik meteen besmet met zijn enthousiasme voor het modelleren van biologische groei. Tijdens mijn promotie is dit enthousiasme een bron van motivatie geweest. Roeland, enorm bedankt dat ik onder jouw begeleiding mij heb mogen ontwikkelen als onderzoeker, mijn sterke kanten verder heb kunnen ontwikkelen en mijn zwakke kanten heb kunnen verbeteren.

Naast mijn promotor wil ik een aantal mensen bedanken die direct betrokken zijn geweest bij mijn onderzoek. Voor het onderzoek met pericyten heb ik samengewerkt met Henri Versteeg. De experimentele data van Henri was essentieel voor het onderzoek en de discussies over het project waren erg nuttig. Voor het onderzoek met tip- en stalkcellen wil ik Erik van Dijk en Marchien Dallinga bedanken. Erik, ik heb dankbaar gebruik gemaakt van het tipcelselectie model waarmee ik nu zeer mooie resultaten heb verkregen. Marchien wil ik bedanken voor het uitvoeren van de validatie-experimenten en de discussies over tip- en stalkcellen. Daarnaast wil ik Marchien ook bedanken voor het tonen van oprechte interesse in modelleren. Dit heeft mij gemotiveerd om meer samenwerking te zoeken met experimentalisten.

Binnen Roeland's groep heb ik met veel plezier samengewerkt met Milan, Michael, Josephine, Frederik, Sonja, Erik, Andràs, René, Remi, Séverine, Floriane, Harold, Lisanne, en iedereen die ik hier vergeten ben. Sonja wil ik bedanken voor het vele proofreaden en de steun tijdens de laatste fase van mijn promotie. Daarnaast waren de vele kopjes thee en chocolademelk een welkome afleiding tijdens de lange werkdagen en een goede manier om de proefschrift-frustraties van mij af te praten. Michael wil ik bedanken voor zijn gezelschap als mijn kamergenoot. Het was enorm fijn om mijn kamer te delen met iemand die ook de *nerdy things in life* kan waarderen, zoals mooie Python code,

Emacs, en *chocolate pi*.

Ook de overige leden van de *Life Sciences* groep wil ik bedanken. De grote, volle kaart met alle lieve boodschappen is een mooie herinnering aan mijn tijd op het CWI. Omdat de Life Science groep in de de laatste jaren enorm is gegroeid, kan ik hier niet iedereen bedanken. Een aantal mensen wil ik toch nog even persoonlijk bedanken. Christine wil ik bedanken voor het samen theeleuten, waarbij ik oefende met langzaam spreken en Christine met Nederlands spreken. Jaldert wil ik bedanken voor zijn gezelschap als mijn kamergenoot. Hoewel we altijd met de rug naar elkaar toe hebben gezeten heb ik de periode als kamergenoot met Jaldert als gezellig, en nuttig beschouwd.

Als laatste wil ik mijn familie en vrienden bedanken voor hun steun tijdens mijn promotie. Jos, Mar, Marije en Jean bedankt voor jullie warme welkom in Amsterdam. Jullie gastvrijheid heeft mij veel geholpen bij de overgang van Eindhoven naar Amsterdam. Susan, bedankt voor de hulp bij het vinden van een outfit voor de verdediging. Peter, Niek, en Marieke, ik wil jullie bedanken voor alle steun tijdens mijn promotie. Het is enorm fijn om te weten dat er mensen zijn die naar je willen luisteren, en met raad en daad willen bijstaan.

Publications

Refereed journal articles and book chapters

M.M. Palm, H.H. Versteeg and R.M.H. Merks, *Diffusive signaling between endothelial cells and pericytes can cause network collapse and subsequent sprouting* (in preparation).

F. Lignet, A. Emde, M.M. Palm, Y. Yarden, E. Grenier, R.M.H. Merks and B. Ribba, *Explaining morphogenesis of mammary epithelial spheroids overexpressing HER2: a cell-based computational model* (in preparation).

M.M. Palm, M.G. Dallinga, E. van Dijk, I. Klaassen, R.O. Schlingemann and R.M.H. Merks, *Computational Screening of Angiogenesis Model Variants Predicts that Apelin Signaling Helps Tip Cells Move to the Sprout Tip to Accelerate Sprouting* (submitted).

M.M. Palm and R.M.H. Merks, *Large-scale parameter studies of cell-based models of tissue morphogenesis using CompuCell3D or VirtualLeaf*, *Tissue Morphogenesis, Methods in Molecular Biology*, 2014 (in press).

M.M. Palm and R.M.H. Merks, *Vascular networks due to dynamically arrested crystalline ordering of elongated cells*, *Physical Review E*, Volume 87(1), 2013.

S.E.M. Boas, M.M. Palm, P. Koolwijk and R.M.H. Merks, *Computational Modeling of Angiogenesis: Towards a Multi-Scale Understanding of Cell-Cell and Cell-Matrix Interactions*, *Mechanical and Chemical Signaling in Angiogenesis*, *Studies in Mechanobiology, Tissue Engineering and Biomaterials* Volume 12, 2013, 161-183.

Conference proceedings

M.M. Palm, M.N. Steijaert, H.M.M. ten Eikelder, P.A.J. Hilbers, *Modeling molecule exchange at membranes*, *Proceedings of the Third International Conference on the Foundations of Systems Biology in Engineering*; Denver, Colorado (2009).

Selected oral & poster presentations

M.M. Palm, M.G. Dallinga, E. van Dijk, I. Klaassen, R.O. Schlingemann and R.M.H. Merks, *A parameter study of a computational angiogenesis model suggests that limited Apelin sensitivity enables tip cells to lead sprouts*, 9th European Conference on Mathematical and Theoretical Biology; Gothenburg, Sweden (2014).

M.M. Palm, E. van Dijk, K.A. Feenstra and R.M.H. Merks, *How tip cells contribute to Angiogenesis: Exploring specialized cell behavior in a cell-based model*, 5th International Conference on Computational Bioengineering; Leuven, Belgium (2013).

M.M. Palm and R.M.H. Merks, *A parameter sensitivity analysis to identify cell properties for tip cells in a Cellular Potts model of blood vessel formation*, Probabilistic Cellular Automata workshop; Eindhoven, the Netherlands (2013).

M.M. Palm and R.M.H. Merks, *Tip-stalk cell differentiation enables fast formation of highly connected vascular networks*, Annual meeting of the Dutch Society for Theoretical Biology; Schoorl, the Netherlands (2012).

M.M. Palm and R.M.H. Merks, *The role of cell elongation in the formation of vascular networks*, 8th European Conference on Mathematical and Theoretical Biology; Krakow, Poland (2011).

M.M. Palm and R.M.H. Merks, *The role of cell elongation in the formation of vascular networks*, Annual meeting of the Dutch Society for Theoretical Biology; Schoorl, the Netherlands (2011).

M.M. Palm and R.M.H. Merks, *The role of cell shape and rigidity in vascular network formation*, Spring meeting of the Institute for Programming research and Algorithmics; Vlijmen, the Netherlands (2011).

M.M. Palm and R.M.H. Merks, *Cell shape and rigidity can be sufficient for vascular network formation*, 4th International Meeting on Angiogenesis; Amsterdam, the Netherlands (2011).

M.M. Palm and R.M.H. Merks, *The role of cell elongation in the formation of vascular network*, 2nd annual symposium of the Netherlands Consortium for Systems Biology; Soesterberg, the Netherlands (2010).

Curriculum vitae

Margriet Palm was born on the 26th of February of 1985 in Malden (The Netherlands). From 1997 to 2003 she attended the Kandinsky College in Nijmegen, where she graduated in 2003. In that same year she moved to Eindhoven to study Biomedical Engineering at the Eindhoven University of Technology. During the masters program she worked on computational projects addressing the bioinformatical analysis of biological pathways, the development of signaling networks using evolutionary algorithms, and the integration of signaling network models. Part of this work was carried out as an intern at the Friedrich-Schiller-Universität in Jena (Germany). In 2009 she obtained her masters degree *cum laude* with a thesis "Partial and Temporal Modelling of Chemical Reaction Networks - A Comparison of the Particle Based Stochastic Simulator *Smoldyn* and Classic Reaction Diffusion Equations".

Margriet started as a PhD student in the Life Sciences group of *Centrum Wiskunde & Informatica* (CWI) in Amsterdam (the Netherlands) under the supervision of Roeland Merks. As of January 2014, she is working as a post-doctoral researcher at the *Institut National de Recherche en Informatique et en Automatique* (INRIA) in Rocquencourt (France) in the Multicellular Systems Biology group headed by Dirk Drasdo.