

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/19044> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Anvar, Seyed Yahya

Title: Converging models for transcriptome studies of human diseases : the case of oculopharyngeal muscular dystrophy

Issue Date: 2012-06-06

samenvatting

Lang na de ontdekking van DNA door Friedrich Miesscher in 1869 en de herkenning van DNA als de bron van genetische informatie, weten we nog maar weinig over de manier waarop DNA de ontwikkeling en functie van cellen en organismen bepaalt. Binnen de dubbele helix structuur van het DNA, ontdekt door James D. Watson and Francis Crick in 1953, zijn het de vier nucleotiden (Adenine, Thymine, Cytosine en Guanine) die de genetische informatie dragen. Het is verbazingwekkend dat verschillende opeenvolging van de vier nucleotiden ten grondslag ligt aan de hoge complexiteit and diversiteit tussen organismen, of zelfs tussen individuen van dezelfde soort. bij elkaar gehouden door glucose- en fosfaat-groepen. De interpretatie van de verscheidenheid in genomische informatie is cruciaal wanneer we de moleculaire mechanismen onderliggend aan ziektes proberen te begrijpen. Aan het begin van de jaren 70, legden het concept en de vorderingen van Fred Sanger bij het sequensen van het eerste genoom (Φ -X174 bacteriophage) de grondslag voor de innovaties in de systeem biologie van de 21e eeuw. Het doel van systeem biologie is om een model op te zetten dat laat zien hoe individuele elementen van de cel met elkaar samenwerken in een dynamische biologische organisatie. Volgens veel onderzoekers is het opkomen van systeem biologie tijdens het laatste decennium te danken aan de opkomst van de high-throughput technologie, die in staat is een grote hoeveelheid genomische, transcriptomische en proteomische data te produceren. Terwijl de genetica is gericht op het beantwoorden van de vraag “wat?”, richt de systeem biologie zich op het construeren van modellen die ontworpen zijn om een stap verder te gaan, en de vraag “hoe?” proberen te beantwoorden.

De term complexiteit wordt veelal gebruikt om biologie en de gerelateerde computer modellen te beschrijven. In elke cell worden biologisch functies gemedieerd door complexe netwerken van interacties tussen metabolieten, eiwitten en DNA. Ervan uitgaande dat cellen zijn geëvolueerd om te overleven en niet om begrepen te kunnen worden door onderzoekers, vraagt de stochastische natuur van biologische data om een combinatie van specialistische inzet en interdisciplinair onderzoek. Het zoeken naar patronen die ten grondslag liggen aan de diversiteit, ontwikkeling en intracellulaire dynamiek van organismen kan leiden tot de ontdekking van de meest vooraanstaande en gedeelde functionele eigenschappen. In het veld van de computationele biologie heeft inspiratie uit biologische systemen geleid tot de ontwikkeling van nieuwe algoritmen voor kennisvergaring (. Zo heeft werk aan ‘data-mining’ en ‘machine learning’ tijdens de jaren 60, gebaseerd op het idee van de activiteit van neuronen in de hersenen, geleid tot de ontwikkeling van krachtige algoritmen, genaamd ‘neurale netwerken.’ Genetisch algoritmen zijn andere voorbeelden, waarbij inspiratie uit gemeenschappelijke functies in DNA sequentie evolutie hebben geleid tot de ontwikkeling van een van de meest gebruikte optimalisatie technieken in het veld van

systeem biologie. In de herkenning van de complexiteit en verscheidenheid van levende organismen en biologische processen, heeft de systeem biologie van de 21^e eeuw het idee van interdisciplinair en gecombineerd onderzoek voor kennisvergaring steeds meer omarmd.

In dit proefschrift, heb ik nieuwe strategieën onderzocht, die een brug slaan tussen de diverse lagen van biomedische data. Hierbij was het doel inzicht te verschaffen in de structuur van moleculaire netwerken onder verschillende condities, om zo de functionele eigenschappen die ten grondslag liggen aan menselijke aandoeningen te achterhalen. Uitgebreid gebruik van computationele en integratieve benaderingen kunnen nauwkeuriger mechanistische inzichten geven in de pathogenese van menselijke aandoeningen. Op deze manier, heb ik mij gericht op de ontrafeling van moleculaire mechanismen die betrokken zijn bij de etiologie van oculopharyngeale spier dystrofie (OPMD). OPMD is een autosomaal dominante aandoening die tot uiting komt na het 40^e levensjaar. De belangrijkste symptomen van OPMD zijn progressieve ptosis (hangende oogleden), dysfagie (moeite met slikken) en spierzwakte van proximale ledematen. Hoewel bij de meeste patiënten de levensverwachting normaal is, wordt de kwaliteit van leven ernstig beïnvloed, aangezien ptosis visuele beperkingen kan veroorzaken, dysfagie kan leiden tot aspiratiepneumonie en gewichtsverlies en patiënten met spierzwakte van de proximale ledematen uiteindelijk afhankelijk kunnen worden van een rolstoel. Meer dan 30 landen hebben gevallen van OPMD gemeld en de prevalentie wordt geschat op 1 op de 100.000. De genetische oorzaak van deze aandoening is een mutatie in het Poly(A) Binding Protein Nuclear 1 (PABPN1) eiwit. Het onderliggende moleculaire mechanisme waarmee het gemuteerde PABPN1 eiwit progressieve spierzwakte veroorzaakt is niet duidelijk. In hoofdstuk **één** en **twee** hebben we laten zien dat aandachtig modelleren en optimaliseren van integratie strategieën nieuwe mechanistische kennis kan opleveren. Gecombineerd onderzoek naar de veranderlijke expressie patronen heeft geleid tot de ontdekking van het ubiquitine-proteasoom systeem, als het meest prominent betrokken moleculaire systeem in OPMD patiënten en model systemen. Onze data suggereren dat leeftijd-afhankelijke en progressieve afname van PABPN1 expressie resulteert in deregulatie van spier contractie genen, inductie van cel veroudering en afname van cel groei en fusie (hoofdstuk **drie**). Omdat PABPN1 mRNA stabiliteit reguleert, is het te verwachten dat een afname van functioneel PABPN1 eiwit een breed effect heeft op cellulaire functies. Als eerste in dit veld, laat onze data het progressieve effect van het niveau van PABPN1 op de functie van spier cellen zien, en benadrukt het de rol van PABPN1 als een regulator van spier veroudering. Het begrijpen van de onderliggende oorzaken van OPMD is een belangrijke stap richting eerdere en meer precieze diagnose, prognose, behandeling, medicijn ontwikkeling en het eventueel voorkomen van de ziekte.

De onderlinge functionele afhankelijkheid en de modulaire aard van de moleculaire componenten van de cel maken de studie van biologische netwerken in menselijke aandoeningen noodzakelijk. Daarnaast geeft de integratie van data en genomische informatie van de mens en verscheidene model systemen een betere indicatie van gemeenschappelijke moleculaire mechanismen die ten grondslag liggen aan een bepaald fenotype. Daarom heb ik een kader verschaft waarin een model gedreven constructie van ziekte netwerken op basis van modules van functioneel gerelateerde genen zijn getransleerd over verschillende diersoorten om de meest essentiële relaties te identificeren (Hoofdstuk **vier** en **vijf**). De brug tussen de diverse lagen van biomedische data kan zo het veld van biomedische netwerk transformeren. Methoden die de evolutionaire dynamiek van deze netwerken modelleren, in een ruimte- en tijdsafhankelijke manier, vormen een basis voor de robuuste integratie van farmaceutische data en chemische interacties. Deze gecombineerde strategie kan ook waardevol zijn voor medicijn ontwikkeling en geïndividualiseerde behandeling. Besef van biologische netwerken en fenotypes zal een essentiële rol spelen in het verbeteren van de

werkzaamheid van medicijnen en het verminderen van bijwerkingen. Nieuwe methoden uit de systeem biologie zullen ons helpen bij het beantwoorden van de centrale vraag “hoe?” en verder.

