



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Applications of multisource data-based dynamic modeling to cell-cell signaling and infectious disease spreading

Chen, D.

Citation

Chen, D. (2024, January 9). *Applications of multisource data-based dynamic modeling to cell-cell signaling and infectious disease spreading*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3677323>

Version: Publisher's Version

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

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3677323>

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

Dutch summary

Complexe ziekten, nauw verbonden met abnormale cel-cel-signalering, en infectieziekten vormen aanzienlijke langetermijnbedreigingen voor de mensheid. In deze scriptie hebben we cel-cel-signalering en de overdracht van infectieziekten bestudeerd, waarbij we hebben aangetoond hoe de op dynamische modellering gebaseerde methodologie kan worden toegepast in elk respectief gebied.

In **Deel I** van dit proefschrift hebben we Notch-signalering, Notch-signalering-gemedieerde celbeslissing en celbeweging bij angiogenese bestudeerd. Notch-signalering wordt geactiveerd door de binding van de Notch-receptor in een cel aan de Notch-ligand in een naburige cel (trans-activering), wat wordt tegengewerkt door de binding van de Notch-receptor aan de ligand in dezelfde cel (cis-remming). Op basis van experimenteel bewijs hebben we in Hoofdstuk 2 een nieuw model van Notch-signalering voorgesteld, waarbij cis-remming van de Notch-receptor wordt veroorzaakt door ligand-dimeer, en trans-activatie van de Notch-receptor wordt veroorzaakt door ligand-monomeer. De algemene toepasbaarheid en betrouwbaarheid van ons model worden aangetoond doordat het de resultaten van experimenteel onderzoek op zowel cellulair als weefselniveau kan reproduceren.

In Hoofdstuk 3 hebben we de celbeslissing van endotheelcellen bij angiogenese bestudeerd en een model voorgesteld dat is gebaseerd op Dll4-Notch-signalering. Een vergelijkbaar model is in het verleden onderzocht, maar experimenteel bewijs dat Notch-signalering een paradoxale component is bij het reguleren van de expressie van Dll4 is over het hoofd gezien. Ons onderzoek voorspelt dat het verhogen van Notch-signalering de neerregulatie van Dll4-expressie in endotheelcellen bevordert wanneer Notch-signalering lager is dan een drempelwaarde, en de Dll4-expressie verhoogt wanneer Notch-signalering hoger is dan het drempelwaarde. Dit model verklaart de gepubliceerde waarnemingen in angiogenese beter.

In Hoofdstuk 4 onderzoeken we de celbeslissing bij angiogenese in meer detail

Dutch summary

door de Jag1-dynamiek mee te nemen in ons algemene model dat beschreven is in Hoofdstuk 3, met als doel de cruciale vraag te beantwoorden: waarom hebben Dll4 en Jag1 tegengestelde effecten op angiogenese. Experimenten en wiskundige modellering voorspellen dat Dll4-Jag1 heterodimerisatie schakelt tussen een hoge Dll4/lage Jag1 toestand en een lage Dll4/hoge Jag1 toestand in cellen. Daarom zorgen hoge niveaus van Dll4 voor intercellulaire Notch-signalering die angiogenese beperkt. Het verhogen van de expressie van Jag1 vermindert het niveau van Dll4 via Dll4-Jag1 dimerisatie, waardoor de Dll4-gemedieerde Notch-signalering wordt beperkt. Bovendien betekent een lage affiniteit van Notch voor Jag1 dat Jag1 in endotheelcellen geen hoge mate van Notch-signalering tot stand brengt.

In Hoofdstuk 5 hebben we een multi-schaalmodel van vasculogenese voorgesteld door het model van de celbeslissing van endotheelcellen te integreren in het Cellular Potts-model. Eerdere computationele modellen hebben de vorming van het multi-cellulaire netwerk gereproduceerd, maar komen niet nauwkeurig overeen met het gedrag van individuele cellen. Numerieke simulaties van het multi-schaalmodel tonen aan dat ons nieuwe model de dynamiek van zowel individuele cellen als collectief celgedrag in vasculogenese kan reproduceren. Bovendien voorspelt het onderzoek dat Notch-signalering vasculogenese beïnvloedt door de polarisatie van celbeweging te betrekken, wat nieuwe inzichten geeft op ons begrip van vasculogenese en de rol van Notch-signalering tijdens dit proces.

In **Deel II** van dit proefschrift hebben we eerst het effect van luchtvervuiling op luchtweginfecties bestudeerd. In Hoofdstuk 6 hebben we bewijs gepresenteerd voor een causaal verband tussen luchtvervuiling en luchtweginfecties, waarbij luchtvervuiling een drijvende factor is voor luchtweginfecties. Op basis hiervan hebben we een model voorgesteld dat de dynamiek van de luchtkwaliteitsindex en luchtweginfecties koppelt, waarbij het aantal gevallen van luchtweginfecties een toenemende functie is van de luchtkwaliteitsindex. Theoretische analyse en numerieke simulaties van het model voorspellen dat tijdige interventies tegen luchtvervuiling het basisreproductiegetal van luchtweginfecties verminderen, wat nieuwe benaderingen benadrukt om luchtweginfecties te beheersen.

In Hoofdstuk 7 hebben we een methode voorgesteld om de afweging tussen beperking van mobiliteit en de overdracht van besmettelijke ziekten te onderzoeken. Het probleem dat we willen oplossen, is hoe we een heropeningsstrategie moeten ontwerpen in reactie op mobiliteitsbeperkingen in epidemiegebieden. We hebben eerst de locatie en het tijdstip van heropening bepaald op basis van epidemische gegevens en vervolgens de bewegingssnelheid van de bevolking tussen deze geselecteerde locaties op

het 'juiste' moment geschat. De toepasbaarheid van deze methode wordt ondersteund door een retrospectieve voorspelling dat het opheffen van de COVID-19 lockdown in het vasteland van China met deze strategie niet leidt tot een tweede uitbraak.

De toepassingsgebieden die in Deel I en II van dit proefschrift zijn bestudeerd, zijn verschillend, maar we tonen aan dat vergelijkbare wiskundige technieken, gebaseerd op dynamische modellen, kunnen worden gebruikt om elk probleem aan te pakken. Dit toont aan dat wiskundige modellen kunnen worden toegepast om een breed scala aan biologische problemen aan te pakken.

