



Universiteit
Leiden

The Netherlands

Integration and disentanglement of single-cell and spatial transcriptomics in health and disease

Novella Rausell, C.

Citation

Novella Rausell, C. (2025, May 28). *Integration and disentanglement of single-cell and spatial transcriptomics in health and disease*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4247894>

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/1887/4247894>

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

SAMENVATTING

Het onderzoeken van genexpressie in individuele cellen ('single cell transcriptomics') heeft ons begrip van cellulaire diversiteit en functie in complexe biologische systemen aanzienlijk verbeterd. Deze technologie stelt onderzoekers in staat om genexpressiepatronen in individuele cellen te bestuderen, wat gedetailleerd inzicht geeft in weefselheterogeniteit, essentieel voor het begrijpen van gezondheid en ziekte. Mijn onderzoek richtte zich op het verbeteren van analysemethoden voor single cell transcriptomics data en deze toe te passen om meer inzicht te krijgen in de biologie van de nieren en nierziekten, in het bijzonder Autosomaal Dominante Polycysteuze Nierziekte (in het Engels Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD)). ADPKD is een genetische aandoening welke wordt gekenmerkt door de progressieve vorming van met vloeistof gevulde cysten in de nieren, wat vaak leidt tot nierfalen.

Ik ben begonnen met het samenstellen van een uitgebreide atlas van de nieren van de muis ('Mouse Kidney Atlas'), waarvoor we meerdere single-cell transcriptomics datasets integreerden om zo een referentieatlas van nierceltypen samen te stellen. Deze atlas biedt een hiërarchisch model van niercelpopulaties, verbetert de classificatie van celtypen en maakt het mogelijk om robuuste markers te identificeren voor zowel bekende als voorheen over het hoofd geziene celpopulaties. Vervolgens voerden we genexpressie-analyses uit ('spatial transcriptomics') op weefselplakjes van gezonde en zieke nieren, waarbij we onze 'Mouse Kidney atlas' gebruikten om de resolutie en nauwkeurigheid van celtype-identificatie te verbeteren. Deze aanpak maakte duidelijk dat er bij ADPKD een toename is van specifieke celtypen, waaronder fibroblasten, immuuncellen en cellen geassocieerd met weefselherstel. Tevens ontdekten we uitsluitend in zieke nieren, vlak naast de cysten, een specifieke subset van proximale tubuluscellen waarin het herstel van schade is mislukt (failed-repair). Door celcommunicatiepatronen in de omgeving van cysten te analyseren, ontdekten we belangrijke ligand-receptor interacties die kunnen bijdragen aan ziekteprogressie.

Omdat het integreren van verschillende single-cell transcriptomics datasets uitdagend is, hebben we een nieuw computationeel raamwerk ontworpen, genaamd spVIPES. Deze methode scheidt gedeelde en unieke factoren in single-cell data, waardoor een robuustere integratie mogelijk is van datasets uit verschillende experimenten, van verschillende species, of van verschillende experimentele batches. We hebben de verbeterde prestaties van spVIPES aangetoond op zowel gesimuleerde als echte datasets, waaronder de vergelijkingen van species, van verschillende modellen van nierschade en studies naar immuuncelstimulatie.

Ten slotte hebben we pilotstudies uitgevoerd om single-cell RNA-sequencing te optimaliseren, voor het onderzoek naar de vroege veranderingen die optreden bij ADPKD. Hierbij

hebben we niermonsters geanalyseerd afkomstig van verschillende stadia van de ziekte. Deze pilotstudies leverde preliminaire inzichten op in de vroege cellulaire veranderingen en moleculaire mechanismen die betrokken zijn bij de progressie van ADPKD en bereidden de weg voor toekomstige, meer uitgebreide studies.

Tezamen, bieden deze verbeterde analysemethoden van single-cell sequencing data, toegepast op nierbiologie en nierziekte, nieuwe inzichten in het cellulaire en moleculaire landschap van ADPKD.