

# Syndromen modelleren

*Medische wetenschap genereert steeds meer data: bloedbepalingen, SNP's, genexpressieprofielen, proteomics en metabolomics. Om die gegevensvloed te vertalen in betere diagnoses en behandelingen probeert de systeembioologie de mens te vangen in modellen.*

**N**atuurlijk doen we nieuwe ontdekkingen, maar de systeembioologie bouwt ook voort op een lange onderzoekstraditie', zegt Natal van Riel. 'Ik heb in mijn werkkamer zo'n grote Boehringer-poster met *biochemical pathways* hangen. Die biochemische kennis vormt de basis, waarop we verder bouwen als we nieuwe kennis in modellen stoppen.' Het grote verschil is volgens Van Riel dat computers tegenwoordig veel beter uit de voeten kunnen met enorme complexiteit van genetica, fysiologie en biochemie, en alle interacties daartussen.

## Optimaliseren

Van Riel verdeelt zijn tijd tussen twee hoogleraarschappen: systems biology and metabolic diseases aan de TU/e en computational modelling bij het AMC in Amsterdam. Hij wil het metabool syndroom beter begrijpen door het in een computermodel te vangen: ernstige zwaarlijvigheid, met risico's op hart- en vaatziekten en diabetes.

Onder de wiskundige motorkap van het model dat hij daarvoor gebruikt, zitten onder meer lichaamsgewicht, allerlei bloedwaarden, hormoonspiegels en biochemische netwerken. Het model is in eerste instantie opgebouwd met literatuurgegevens en data uit proefdierexperimenten. Van Riel: 'Daarmee leggen we een fundament. Als we in muizen zaken kunnen voorspellen, dan gaan we het model richting de mens optimaliseren.'

Van Riel volgt mensen met ernstig overgewicht, die een zware operatie ondergaan, om de voedselopname te beperken.

Daarbij verklein je de maag en sluit je die opnieuw aan de dunne darm aan. 'We meten patiënten voor de operatie helemaal door, en stoppen de vergaarde data in het computermodel dat berekent hoe die patiënten zich na de operatie ontwikkelen. Na een jaar licht je de patiënten weer door, om te zien of de meetwaarden overeenkomen met de voorspelling van het model.' Het lijkt op trainen, aldus Van Riel. In het begin heeft het model het zelden helemaal bij het rechte eind, en leiden metingen tot finetunen ervan.

Uiteindelijk wil Van Riel beter begrijpen waarom een maag-darmoperatie zo succesvol is. Bij de ingreep speelt namelijk meer dan alleen gewichtsverlies, doordat de patiënt veel minder voedingsstoffen kan opnemen. Voor de operatie geven de darmen allerlei hormoonsignalen aan de rest van het lichaam en door de ingreep blijkt dat endocriene systeem in korte tijd grondig te resetten, aldus Van Riel.

'Een paar dagen na de operatie kun je de

***'Het model berekent hoe patiënten zich ontwikkelen'***

bloedwaarden – suikers en vetten – bijna niet van een normaal persoon onderscheiden. De behandeling verbetert het metabool profiel enorm. Wat het project uiteindelijk drijft is de vraag waarom zo'n chirurgische ingreep zo snel effectief is. En zou je datzelfde effect op een andere manier kunnen bewerkstelligen, zonder een risicovolle operatie?'

## Patiënten

We zijn volgens Van Riel eigenlijk al ver met het fundamenteel begrip van allerlei mechanismen, en computermodellen om dat te ondersteunen. 'Maar als je vraagt: wanneer gaan patiënten daar iets van merken, dan denk dat we nog een aantal stappen moeten zetten.'

Uiteindelijk zou het ideaal zijn als diagnostische modellen ook kunnen omgaan met verschillen tussen patiënten, stelt Van Riel. 'Symptomen ogen hetzelfde, maar de onderliggende verstoringen blijken vaak verschillend. Daar kun je met moleculaire diagnostiek aan de slag gaan. Je kunt bijvoorbeeld kijken naar de genomsequentie van de patiënt en daar op zoek gaan naar mutaties en dus potentiële risicofactoren. Die kennis kun je combineren met biochemie van het bloed, lichaamsgewicht en levensstijl.'

De betrokken genen, eiwitten en metabolieten identificeren is een uitdaging, weet





moleculair bioloog Lennart Martens, hoogleraar systeembioïologie aan de UGent en groepsleider computational omics bij het Vlaams Instituut voor Biotechnologie. ‘In theorie kun je bijvoorbeeld proberen om een SNP in een bepaald gen te linken aan een slechtere functie van een enzym in een pathway, wat je terugziet in veranderingen in de metabolietconcentraties. Die studies worden wel gedaan, maar dat zijn grote projecten waar diverse bio-informatici samenwerken om alle data te analyseren en te integreren. Je praat dan niet over huis-tuin-en-keukenexperimenten.’

### **Ingewikkeld**

Een grote dataset van een genomics of metabolomics-experiment analyseren is ingewikkeld, verschillende datasets combineren helemaal. Martens’ groep is gespecialiseerd in het analyseren van publieke datasets van omics-experimenten, om daar nieuwe inzichten uit te halen. Zo publiceerde zijn groep recent over *small open reading frames* – kleine stukjes DNA die coderen voor peptides met een nog onbekende functie. Mogelijk spelen die een rol bij ziektes. Verschillende groepen werken hard aan multi-omics, de combinatie van verschillende datasets, aldus Martens, maar het is nog niet eenvoudig om daar snel heldere antwoorden uit te krijgen. ‘Een van de vragen is bijvoorbeeld in hoeverre expressie-

profielen van RNA’s overeenkomen met de gemeten hoeveelheden van de overeenkomstige eiwitten. Die correleren niet altijd, omdat translatiesnelheid en stabiliteit per RNA verschillen.’

Vooral metabolieten leveren hoofdbrekens. ‘We hebben allerlei biochemische pathways, maar die zijn nog niet tot in elk detail in kaart gebracht. En je hebt het probleem dat de biologie niet perfect is. Sommige metabolieten zijn artefacten van een toevallig misgelopen reactie.’

Ondanks problemen met het scheiden van kaf en koren, ziet Martens volop mogelijkheden voor het modelleren van de menselijke fysiologie en biochemie. ‘Het moet mogelijk zijn om op die manier off-target effecten van medicijnen in kaart te brengen. Dat is een probleem van veel experimentele drugs: het medicijn werkt goed, maar de patiënt krijgt ernstige, soms dodelijke bijwerkingen. Soms ontdek je dat pas na marktintroductie, denk maar aan hartproblemen bij mensen die Vioxx-pijnstillers gebruikten. Ik droom van *in silico* screenings van moleculen op zulke interacties. Zodat je in een vroeg stadium ziet van welke *compounds* en genen je beter kunt afblijven, omdat je negatieve effecten kunt verwachten.’

Ook Van Riel ziet kansen voor succesvollere geneesmiddelenontwikkeling. ‘Het domein van de systeembioïologie heeft zich

## ‘Sommige metabolieten zijn artefacten’

heel sterk ontwikkeld. Dat vertaalt zich in de medische hoek in *systems medicine* voor toepassing in de kliniek en *systems pharmacology* voor bijvoorbeeld het zoeken naar combinatietherapieën bij kanker, omdat je weet dat cellulaire netwerken in kankercellen zo flexibel zijn dat ze de remmende werking van een antitumormiddel makkelijk kunnen omzeilen.’

### **In-silicomens**

Het klinkt bijna alsof we op een gegeven moment geen onderzoek met mensen en proefdieren meer nodig hebben. Van Riel denkt echter niet dat het zo ver zal komen: ‘Verschillende wetenschappers denken dat we de in-silicomens kunnen maken. Een soort digitale kopie in de computer. Als opgeleide ingenieur leerde ik tijdens mijn studie dat een model een abstractie is van de werkelijkheid. De toepassing bepaalt wat je in het model stopt en wat bijzaak is. Ik denk dat je afhankelijk van de ziekte telkens een ander model kiest, waarmee je een stukje van de patiënt modelleert.’ ●