

De Onderzoeksgroep
Artificial Intelligence Lab

nodigt U graag uit op de openbare verdediging van het proefschrift van

Barbara Gravel

ter behaling van de graad van Doctor in de wetenschappen

Gezamenlijk doctoraat met Université Libre de Bruxelles

Titel van het proefschrift:

**Naar de identificatie van oligogene ziektevarianten in exomen -
van oligogene gegevens naar een nieuw prioriteringsalgoritme**

Promotoren:

Prof. dr. Ann Nowé (VUB)

Prof. dr. Tom Lenaerts (ULB)

De verdediging heeft plaats op
**Dinsdag 24 september 2024 om 17u in
Solvay Room (ULB campus de la
Plaine, NO building floor 8)**

De verdediging kan gevolgd worden via een
[livestream](#)

Samenstelling van de jury

Prof. dr. Matthieu Defrance (ULB, voorzitter)

Prof. dr. Wim Vranken (VUB, secretaris)

Prof. dr. Catharina Olsen (VUB)

Prof. dr. Guillaume Smits (ULB)

Prof. dr. Yves Moreau (KULeuven)

Prof. dr. Emmanuelle Génin (INSERM/Université
de Bretagne Occidentale, FR)

Curriculum vitae

Barbara Gravel behaalde haar Bsc-diploma biologie en wiskunde aan de McGill University in Canada in 2017. Na een master in Bioinformatica en Modelling te hebben behaald aan de ULB in 2020, startte ze als ULB en VUB doctoraatsstudente in het Inter-university Institute of Bioinformatics in Brussels (ULB-VUB).

Haar doctoraatsonderzoek focust op de ontwikkeling van nieuwe indentificatiemethoden voor genetische varianten in zeldzame ziekten op basis van AI methoden. Ze publiceerde 4 wetenschappelijke bijdragen en presenteerde deze resultaten op verschillende internationale conferenties.

Abstract van het doctoraatsonderzoek

Dankzij verschillende sequencingstechnologieën is er enorme vooruitgang geboekt in het begrijpen van de relatie tussen genotypen en fenotypes. Vooruitgang in gerelateerde computationele methoden heeft geleid tot de ontwikkeling van verschillende prioriteringsmethoden die in volledige exomen (WES) nauwkeurig identificeren welke genetische variant verantwoordelijk is voor een bepaalde ziekte. Niettegenstaande deze vooruitgang, veronderstellen deze methoden vaak dat genetische ziekten passen in een monogenetisch overervingsmodel, wat soms problematisch is. Het is mogelijk dat dezelfde ziekte ook het gevolg is van een combinatie van varianten in een klein aantal genen, wat door die methoden niet gevonden wordt. Het is dus belangrijk om nieuwe computationele methoden te ontwikkelen om deze complexere combinaties van genetische varianten, bekend als oligogenetische combinaties, te identificeren en dit in WES data.

Vetrekking van een algoritme voor het kwantificeren van oligogenetische combinaties in genen ontwikkelen we in deze thesis een nieuw algoritme voor het rangschikken van pathogene combinaties in volledige exomen. Ten eerste ontwikkelen we een nieuwe databank die informatie verzamelt over alle oligogenetische variantcombinaties die in de literatuur worden gerapporteerd om de kwaliteit van de pathogeneciteitsvoorspellingen te verbeteren. Deze databank introduceert tevens een gestandaardiseerd raamwerk voor het beoordelen van de combinaties gerapporteerd in de literatuur. Met deze databank ontwikkelen we de High-throughput oligogene prioritizer (Hop). Hop combineert een pathogeniciteitscore voor de variantencombinatie met een score voor de ziekterelevantie van het genenpaar, gebaseerd op kennis in biologische netwerken. Deze integratie maakt het mogelijk om variantencombinaties te rangschikken op basis van hoe waarschijnlijk het is dat ze de ziekte van een patiënt verklaren. Deze tool demonstreert superieure prestaties ten opzichte van bestaande benaderingen voor het rangschikken van oligogenetische combinaties in exomen. Ten slotte onderzoeken we de bruikbaarheid van onze methode in echte patiëntgegevens. We passen de Hop toe op een cohort patiënten met mannelijke onvruchtbaarheid, een ziekte met heterogene genetische oorzaken, en onderzoeken de relevantie van de geprioriteerde combinaties. Deze analyse demonstreert het vermogen van Hop om oligogene combinaties te detecteren die handmatig door artsen zijn geïdentificeerd, en toont ook zijn vermogen aan om nieuwe oligogenetische kenmerken van een ziekte te identificeren.

Samenvattend kunnen we stellen dat het nu mogelijk is om met behulp van Hop ziekteverwekkende variantencombinaties direct te detecteren in volledige exomen. Door de introductie van een nieuwe gegevensopslagplaats, computationele methoden en analyseprotocollen opent dit onderzoek de weg voor eenvoudigere detectie en analyse van oligogenetische handtekeningen voor verschillende ziekten.