

# Logische Modellierung der DNA-Schadens-Antwort in humanen Epithelzellen

## deutsche Zusammenfassung

Zellen sind permanent chemischen und physikalischen Agenzien ausgesetzt, die Schäden der DNA verursachen. Diese können lebenswichtige Funktionen der Zellen, wie die Replikation der DNA und die Transkription blockieren. Zellen reagieren auf diese Schäden mit der Aktivierung eines Netzwerks aus Signaltransduktionswegen, das als DNA-Schadens-Antwort bezeichnet wird. Diese kann zum temporären Zellzyklus-Arrest führen, wodurch die Teilung von Zellen mit geschädigter DNA vermieden wird und Zeit zur Reparatur der DNA gewonnen wird. Größere DNA-Schäden führen zum Zelltod durch Apoptose, womit die Transformation in Tumorzellen verhindert wird. Der wichtigste pro-apoptotische Transkriptionsfaktor ist p53. Der Apoptose wirkt die Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF- $\kappa$ B entgegen. Damit kommen p53 und NF- $\kappa$ B Schlüsselfunktionen in der DNA-Schadens-Antwort zu. Alternativ können Zellen in einen Zustand permanenten Zellzyklus-Arrests, die Seneszenz, eintreten. Tumorzellen weisen meist Defekte in der DNA-Schadens-Antwort auf, die zur Beeinträchtigung von DNA-Reparatur und Apoptose führen. In vielen Krebstherapien wird eine DNA-Schadens-Antwort induziert, um Tumorzellen durch Apoptose zu eliminieren. Jedoch wird die Effizienz solcher Radio- und Chemotherapien oftmals durch den Zellzyklus-Arrest und die Aktivierung von NF- $\kappa$ B gemindert. Trotz der hohen medizinischen Relevanz der DNA-Schadens-Antwort sind das Zusammenspiel der Signaltransduktionswege und seine Auswirkungen auf die Zelle bislang wenig verstanden.

In dieser Arbeit wurde ein diskretes logisches Modell der DNA-Schadens-Antwort menschlicher Epithelzellen erstellt. Es stellt das umfangreichste publizierte Modell der DNA-Schadens-Antwort in menschlichen Zellen dar. Mithilfe des Modells wurden neue Einsichten in die Dynamik der DNA-Schadensantwort erlangt. Insbesondere wurden anhand struktureller und dynamischer Analysen potentielle Mechanismen identifiziert, mit denen Zellen die Aktivitäten von p53 und NF- $\kappa$ B steuern. In Simulationen therapeutischer Interventionen mit DNA-schädigenden Agenzien wurden potentielle Zielproteine zur Sensibilisierung von epithelialen Tumorzellen für diese Therapien identifiziert. Dazu wurden molekulare Defekte der DNA-Schadens-Antwort simuliert, die in Karzinomzellen verbreitet auftreten. Auf diese Weise gelang es, Zielproteine zu definieren, deren Inhibition gezielt Karzinomzellen mit bestimmten Defekten der DNA-Schadens-Antwort sensibilisieren könnte. Die Ergebnisse könnten daher für die Entwicklung von personalisierten Therapien wertvoll sein. Darüber hinaus wurden die Auswirkungen bestimmter Erbkrankheiten auf die DNA-Schadensantwort im Modell untersucht. In Auswirkungsanalysen wurden molekulare Defekte gefunden, die möglicherweise zur Karzinogenese beitragen. Die Validierung des Modells erfolgte durch einen Vergleich von Prädiktionen mit Literaturdaten.

# **Logische Modellierung der DNA-Schadens-Antwort in humanen Epithelzellen**

## **englische Zusammenfassung**

Cells are permanently attacked by a variety of chemical and physical agents damaging the DNA. These lesions can block DNA replication, transcription, as well as other vital cellular functions. Cells respond to DNA damage by triggering a network of signal transduction pathways, collectively referred to as the DNA Damage Response (DDR). By entering a temporary cell cycle arrest, cells on the one hand avoid to proliferate in presence of DNA damage. On the other hand, cells gain time to fix the damage. More severe DNA damage causes cells to die by committing apoptosis, thereby preventing their transformation into tumour cells. The most important proapoptotic transcription factor is p53. However, apoptosis can be counteracted by activation of the transcription factor NF- $\kappa$ B. Therefore, p53 and NF- $\kappa$ B play key roles in the DDR. Alternatively, cells may enter a state of permanent cell cycle arrest, termed senescence. Most tumour cells have a defective DDR, resulting in diminished capacities to repair their DNA or enter apoptosis. DNA damage is also induced for therapeutic purposes, with the aim to eliminate tumour cells by inducing apoptosis. However, the efficiencies of such radio- and chemotherapies are strongly hampered by cell cycle arrest and activation of NF- $\kappa$ B. Despite the high clinical relevance of the DDR, the crosstalk of the underlying signal transduction pathways and the implications for a damaged cell's final fate are scarcely understood.

The study presented included the construction of a discrete logical model of the DDR in human epithelial cells. It is the largest model of the DDR in human published so far. Analyses yielded new insights into the dynamics of the DDR. In particular, by combining structural and dynamical analyses, new mechanisms governing the activities of p53 and NF- $\kappa$ B were found. In simulations of treatments with DNA damaging therapeutics, candidate target proteins for the sensitization of carcinoma cells to these agents were identified. By taking account for common molecular defects in carcinomas, targets were defined that might be suitable to specifically sensitize tumors carrying a certain mutation. These results might serve future developments of personalized therapies. Moreover, simulations enlightened some consequences of DDR defects being associated with some hereditary diseases. Molecular defects of DDR proteins putatively contributing to carcinogenesis were identified by means of failure mode analysis. The predictive quality of the logical model was validated on the basis of published experimental studies.