

Verslag Glucocorticoids

Rinze-Pieter Jonker & Jouke Profijt

26-5-2018

Contents

Inleiding	2
Materiaal en Methoden	3
Resultaten	5
Discussie	10
Bronnen	11

Inleiding

Corticosteroïden zijn steroïdhormonen die worden gebruikt tegen ontstekingen en infecties. Dit steroïd-hormoon wordt gemaakt in de bijnier en bestaat voornamelijk uit twee groepen, glucocorticosteroïden en mineralocorticosteroïden. De meeste corticosteroïden die worden gebruikt zijn glucocorticosteroïden, daarom zal hier ook grotendeels alleen uitleg staan over Glucocosteroïden. Deze corticosteroiden worden veel gebruikt tegen aandoeningen, zoals asma. De glucocorticosteroïden werken door ontstekingsremmende genen te activeren en de expressie genen die ontstekingen laten ontstaan te induceren.[1] In dit onderzoek willen wij graag de effecten van het corticosteroïde MPL bekijken en zien of het een effectief medicijn is.

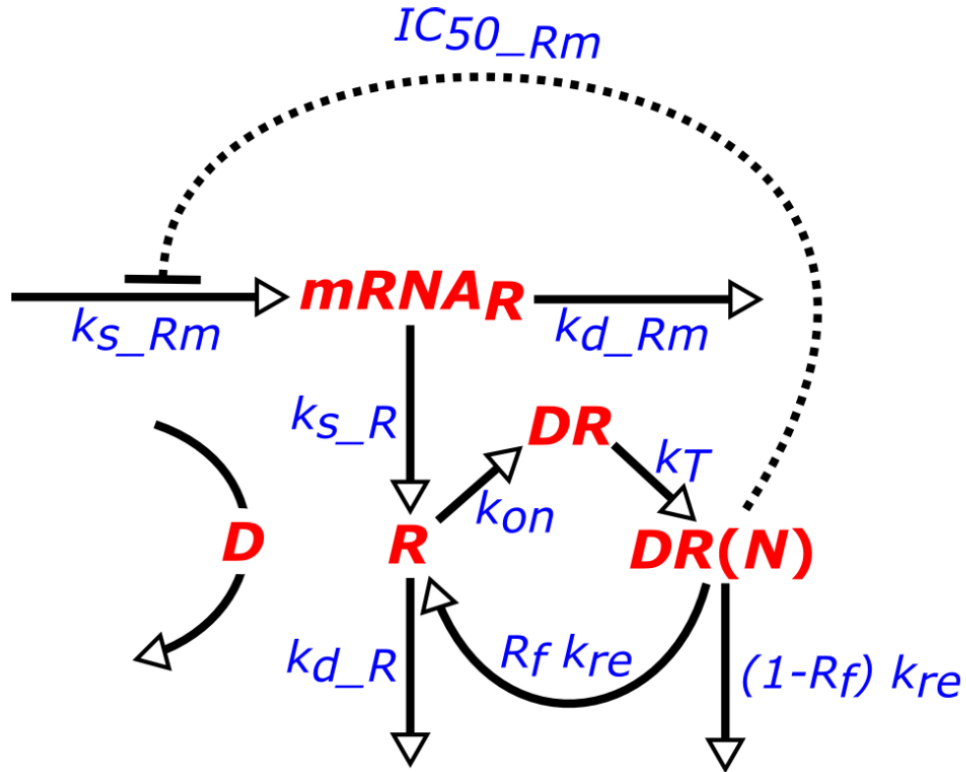


Figure 1: Het model

Materiaal en Methoden

In dit project modelleren wij de expressie van glucocorticoïde receptoren, waarbij remming optreedt door corticosteroiden.

Er wordt verwacht dat wanneer er medicijnen toegedient wordt, dat de expressie van de GR receptor daalt zodat de ontsteking geremd wordt. Het medicijn dat wij gebruiken is methylprednisolon (MPL) gebruikt als corticosteroïde.

In het model (figuur 1) beïnvloeden Glucocorticosteroïden (bij ons MPL) de hoeveelheid transcriptie van ontstekingsfactoren en ze hebben ook een remmend effect op de transcriptie van eigen receptoren door de binding van het geactiveerde steroïde-receptor complex aan het glucocorticoid response element. **D** is de plasma concentratie van het MPL in molair. Dit is de dosis van het medicijn MPL. **mRNA_R** staat voor de hoeveelheid receptor mRNA en deze wordt beïnvloed door de waarde k_{s_Rm} omdat deze voor de synthese zorgt van het GR mRNA, ook wordt hij beïnvloed door k_{d_Rm} deze zorgt voor de afbraak van het GR mRNA. **R** staat voor de vrije glucocorticoid receptor dichtheid in het cytosol. **R** wordt beïnvloed door de variabelen k_{s_R} , deze zorgt voor de synthese van de receptor en k_{d_R} zorgt voor de afbraak van de receptor. **DR** is de dichtheid van het MPL receptor complex en wordt geregeld door de variabele k_{on} , deze regelt de aanmaak van MPL-receptor complex en k_{off} , deze zorgt voor de translocatie van MPL-receptor complex en deze beïnvloedt dus ook de **DR(N)** want dit is de hoeveelheid MPL-receptor complex in de nucleus. Ook wordt deze beïnvloed door k_{re} deze variabele zorgt ook voor translocatie van het complex. Daarnaast zijn er nog 2 variabelen R_f & $IC50_{Rm}$. R_f is de hoeveelheid vrije receptor die gerecycled wordt. $IC50_{Rm}$ is de

$$\frac{dmRNA_R}{dt} = k_{s_Rm} \cdot \left(1 - \frac{DR(N)}{IC_{50_Rm} + DR(N)}\right) - k_{d_Rm} \cdot mRNA_R$$

$$\frac{dR}{dt} = k_{s_R} \cdot mRNA_R + R_f \cdot k_{re} \cdot DR(N) - k_{on} \cdot D \cdot R - k_{d_R} \cdot R$$

$$\frac{dDR}{dt} = k_{on} \cdot D \cdot R - k_T \cdot DR$$

$$\frac{dDR(N)}{dt} = k_T \cdot DR - k_{re} \cdot DR(N)$$

Figure 2: Differentiaal Vergelijkingen

concentratie MPL-receptor complex in de nucleus waarbij de aanmaak van receptor mRNA daalt tot 50% van de basis waarde.

Rmo	Ro	DR	DRN
4.74	267	0	0

In tabel 1 zijn onze startwaardes te zien. Rmo staat voor het basisniveau van de concentratie mRNA in fmol/g liver en Ro is het basisniveau van de concentratie vrije receptor.

Voor dit project is de programmeertaal R gebruikt, dit is een programmeertaal die veel wordt gebruikt voor statistische berekeningen en modeleren. Het is een vierde generatie codeertaal en heeft ook veel pakketen wat er voor zorgt dat je de taal voor veel dingen kunt gebruiken [2], voor dit verslag wordt bijvoorbeeld veel gebruik gemaakt van het pakket deSolve. Voor dit verslag is versie 3.3.3 gebruikt van R,

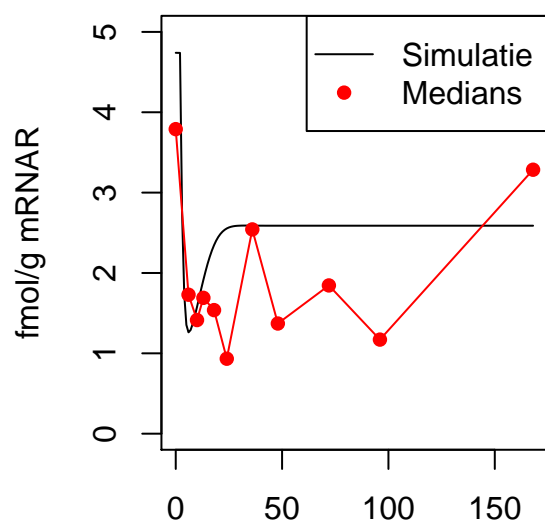
DeSolve is een pakket waarmee je gemakkelijk differentiaalvergelijkingen kunt oplossen, dit pakket is door Karline Soetaert, Thomas Petzoldt en R. Woodrow Setzer ontworpen. Voor dit project is versie 1.21 gebruikt. De code die veel is gebruikt tijdens dit onderzoek was *ODE()*, dit stukje code kan gewone eerste-orde differentiaalvergelijkingen doen, die veel nodig zijn om een goed model te kunnen maken. [3]

Resultaten

ksrm	IC50rm	kdrm	ksr	kre	kon	kdr	kt	Rf	D
2.9	26.2	0.612	3.22	0.57	0.00329	0.0572	0.63	0.49	53.84

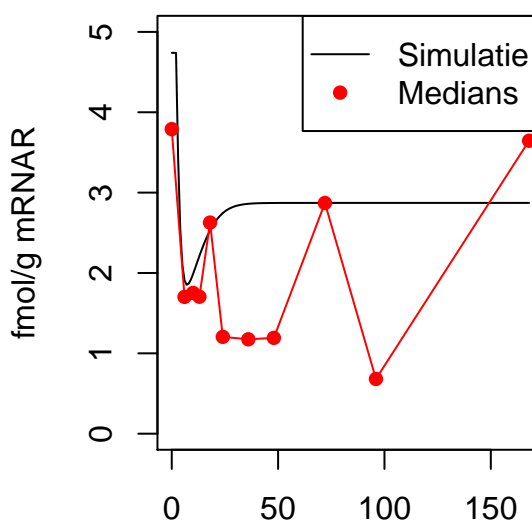
Concentratie mRNAR over 168 uur

Dose van 39.925 ng/ml



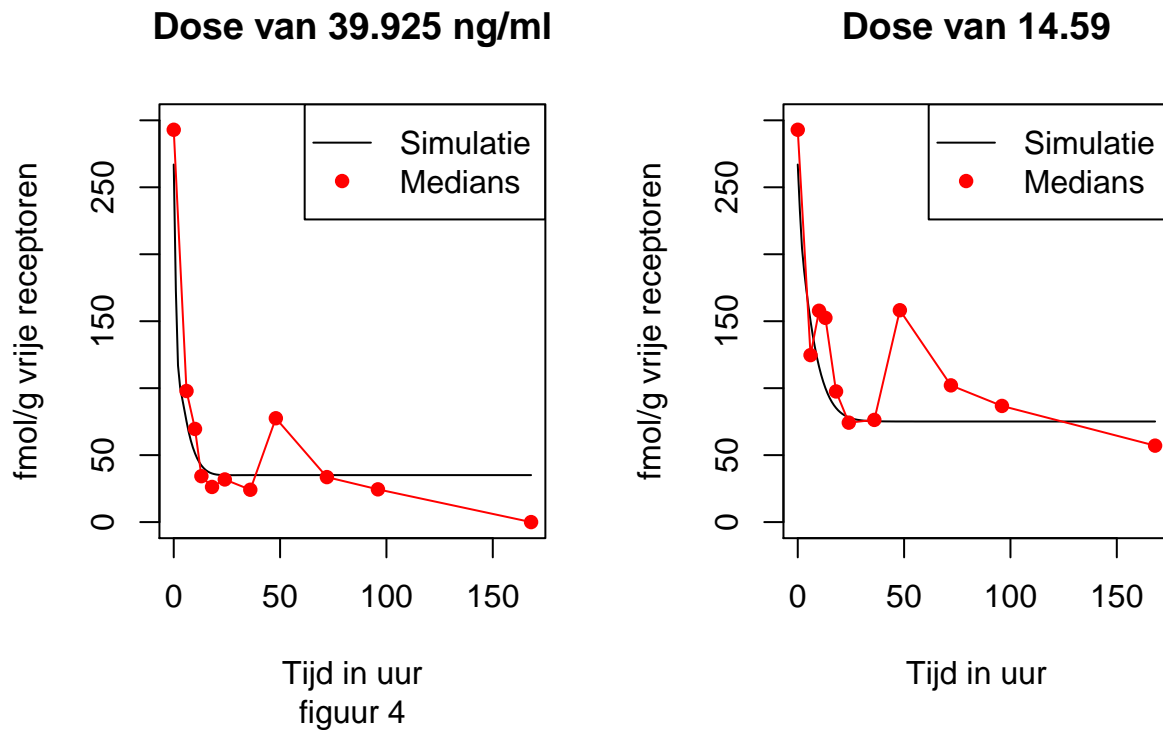
Tijd in uur
figuur 3

Dose van 14.59 ng/ml



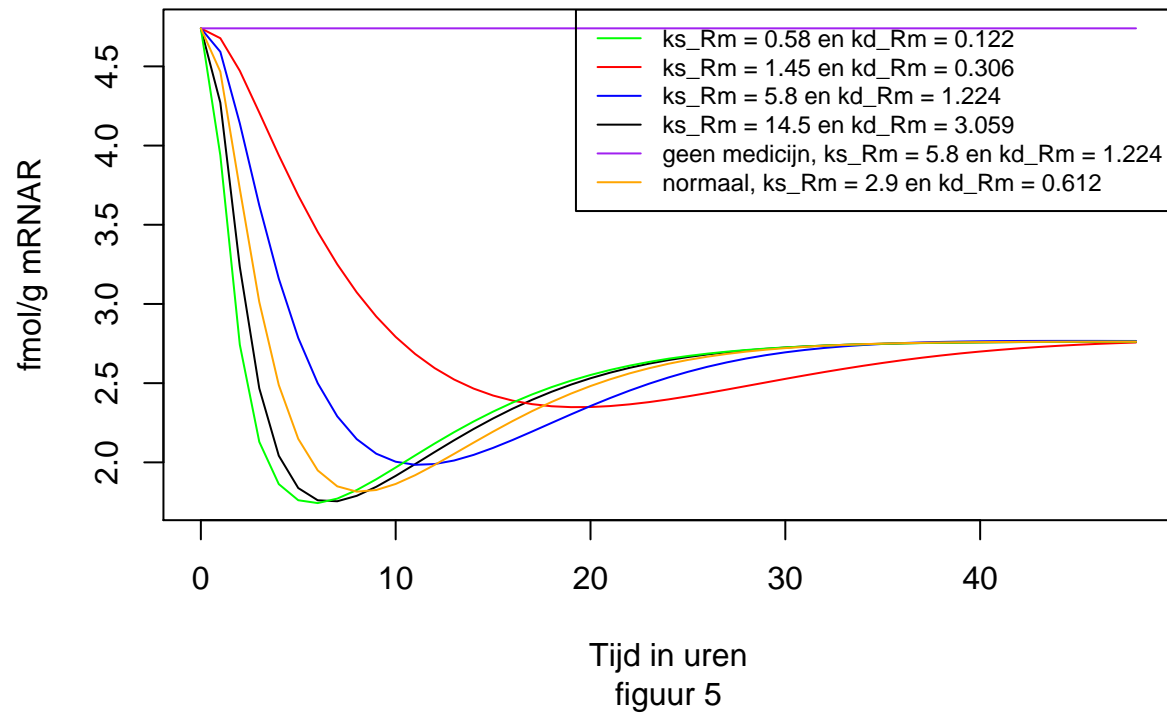
Tijd in uur

Hoeveelheid vrije receptoren over 168 uur



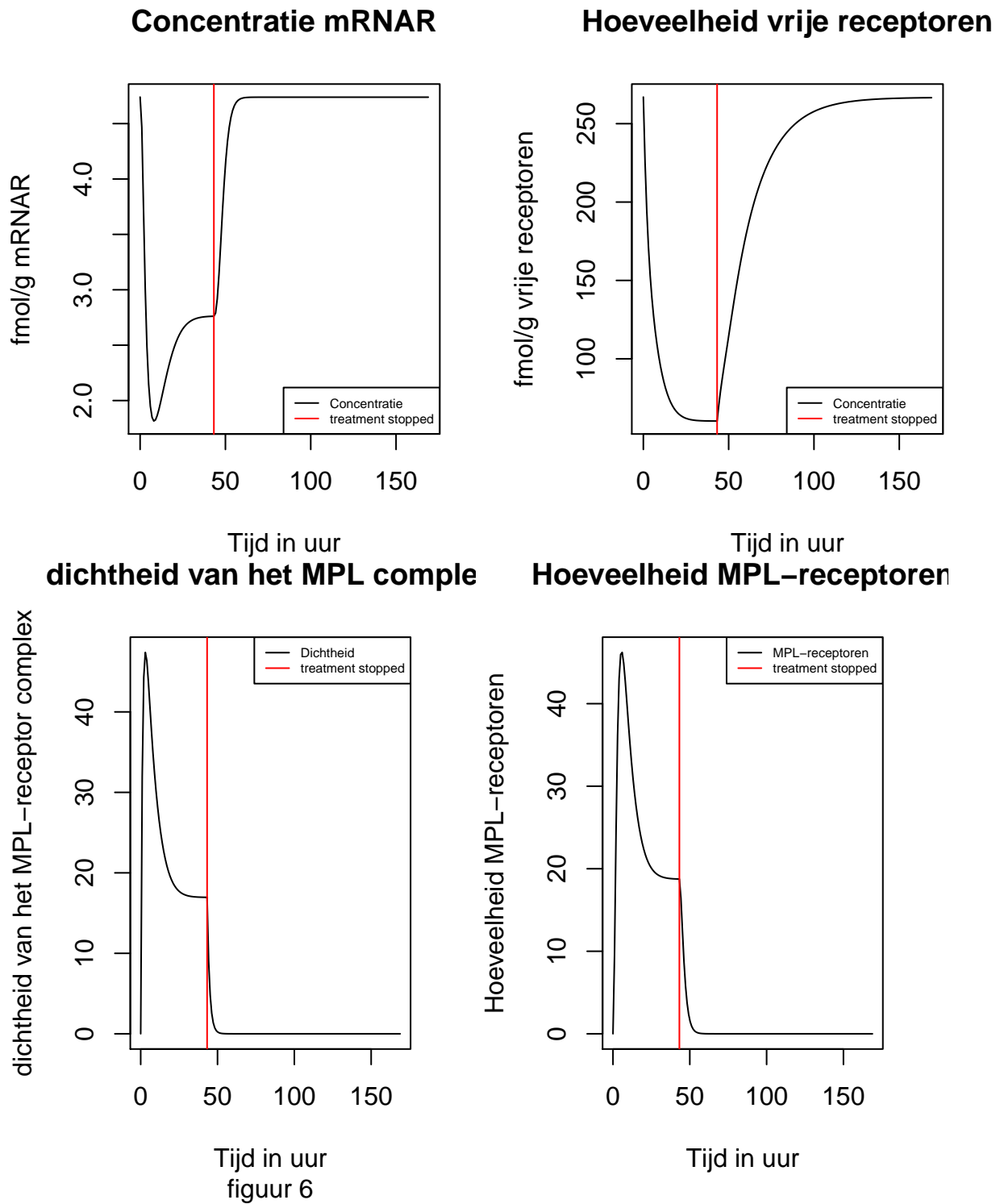
In figuur 3 & 4 zijn de effecten van twee verschillende dosisen, 39.925 & 14.59 ng/ml MPL met ons model en met experimentele data vergeleken om te kijken of ons model vergelijkbaar is met de realiteit. Wat al snel te zien is dat de verloop van de grafieken gelijk zijn maar er alleen een vermindering/vermeerdering is. In het deze figuren is dat wanneer er een lagere dosis wordt ingedient zal de hoeveelheid mRNA minder worden onderdrukt. Ook zal de er minder MPL binden aan vrije receptoren.

mRNAR concentratie over tijd



In figuur 5 worden de synthese en afbraak variabelen ks_Rm & kd_Rm van GR mRNA aangepast. wat hier opvalt is wanneer de waardes bijde gahalfeerd of verdubbelt worden er de meeste variatie is vanaf de basis(oranje). De rode lijn heeft de grootste deviatie van de basis, omdat de afbraak bijna gelijk staat aan de synthese van het mRNA.

Alle variabelen tot en steady state is bereikt



In figuur 6 is wordt weergegeven wat het effect is van het stoppen met de behandeling. Na $t = 34$ is er een staat bereikt dat er niets meer verandert, hierna stoppen wij de behandeling door in het model D (de dosis) op 0 te zetten. in het figuur is duidelijk te zien dat wanneer er geen medicijn meer in het systeem zit zal

het zich snel herstellen naar de orginele waardes. dit komt omdat er geen MPL meer is om mRNA synthese te onderdrukken/binde aan receptoren etc waardoor het bovenstaande effect ontstaat.

Discussie

Tijdens het uitvoeren van dit onderzoek wilden wij graag weten of ons model kloppent was met experimentele waarden en kijken wat er gebeurt wanneer er bepaalde parameters/variabelen veranderd worden. In figuur 1 & 2 is ons model te zien en met de figuren 3 & 4 hebben wij experimentele data vergeleken met de data die wij hebben gesymuleert met ons model. Figuur 1 zie je de data die wij hebben uit het model een duidelijk verschil, dat wanneer er een lagere dosis wordt toegediend zal er minder onderdrukking zijn van de aanmaak van mRNA. Als je hierin naar de experimentele data kijkt is het moeilijk om te zien of hier verschil in zit, dit kan komen door meetfouten en het feit dat het in het echt nooit perfect zal gaan. In figuur 2 is de vergelijking te zien van 2 dosissen en het effect hiervan op de hoeveelheid vrije receptor, in dit figuur is duidelijk te zien dat er gelijke trends tussen de experimentele data en het model zit, een hogere dosis geeft een lagere hoeveelheid vrije receptor wat betekend dat het MPL bind aan de receptoren en viceversa met een lagere dosis wat zorgt voor een hogere hoeveelheid vrije receptor bij experimentele data en bij de simulatie. Hiermee kunne wij zeggen dat ons model representatief is van de realiteit onder perfecte omstandigheden.

Toch zal het model niet als vervanger kunnen zijn van experimentele data, omdat zoals eerder gezegd dit perfecte omstandigheden zijn en misschien zijn er bepaalde parameters die devieeren van de realiteit.

In volgende figuren 5 & 6 worden er parameters in ons model veranderd. In figuur 5 worden de snelheden van de aanmaak en afbraak van mRNA aangepast door de snel heden te verminderen of te vermeerderen. te zien is hoe de varaitie vanaf de normale waarden de curve veranderd. wat opvalt is dat wanneer de waarden het minst van het origineel af liggen dan de andere curves is dat die curves juist de grootste verschillen uitten. De rode lijn zijn de waarden ongeveer gehalveert deze laat ook zien dat het effect hiervan ook een gehalveerde curve geeft als de snelheden van afname mRNA. De blauwe curve heeft een verdubbelde synthese en verdubbelde afbraak en geeft ook een groot verschillende curve maar deze bereikt zijn evenwicht eerder dan de rode curve.

In figuur 6 is te zien wat er gebeurt wanneer wij stoppen met de behandeling. Dit symuleren wij door de D(dosis) op 0 te zetten op het tijdstip dat er geen veranderingen meer plaatsvinden in het model. duidelijk is te zien dat er geen effect meer is door het medicijn dat we hebben weggehaalt omdat het model gelijk terug gaat naar zijn originele waarden.

De experimentele data geeft wel een beeld dat er niet echt een evenwicht ontstaat maar er nog grote deviatie is na een langere tijd. Misschien kunnen wij in ons model bepaalde parameters aanpassen zodat het meer op het experiment lijkt door het evenwicht later op te laten komen.

Bronnen

1. Glucocorticoids , Wikipedia, 24 mei 2018, <https://en.wikipedia.org/wiki/Glucocorticoid>
2. R (programming language), Wikipedia, 24 mei 2018, [https://en.wikipedia.org/wiki/R_\(programming_language\)](https://en.wikipedia.org/wiki/R_(programming_language))
3. CRAN - Package deSolve, 9 mei 2018, <https://cran.r-project.org/web/packages/deSolve/index.html>
4. Project webpage , <https://bioinf.nl/~fennaf/thema08/>