

From pieces to picture

Citation for published version (APA):

Reijnders, R. A. (2025). *From pieces to picture: systems biology, multi-omics and machine learning in complex brain disorders*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20250129rr>

Document status and date:

Published: 29/01/2025

DOI:

[10.26481/dis.20250129rr](https://doi.org/10.26481/dis.20250129rr)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.





Chapter 8

English summary

The aim of this thesis was to enhance the understanding of the underlying biology of complex phenotypes such as Post Traumatic Stress Disorder (PTSD) and Parkinson's Disease (PD) using a systems biology approach. By integrating transcriptomic, genetic, and epigenetic analyses, significant insights were gained into the molecular mechanisms underlying these conditions.

In **Chapter 2** the genetic and transcriptomic factors contributing to PTSD susceptibility among military personnel are explored. Utilizing the PRISMO cohort, key genes like FOSB, NPR3, SLC13A4, and TBC1D16 were identified as differentially expressed in individuals susceptible for PTSD after being exposed to combat stress. The findings highlight the role of immune response and neural adaptations to chronic stress in PTSD development. Additionally, the chapter examines the interplay between genetic variants (SNPs), DNA methylation sites (CpGs), and gene expression, exploring causal relationships in the development of PTSD and potential genetic overlaps with schizophrenia.

Chapter 3 discusses how stress exposure affects trauma-related symptoms through DNA methylation changes. A cohort of 83 police recruits was assessed, revealing significant CpG sites associated with trauma symptoms. Epigenome-wide association techniques identified specific CpG sites in genes, including PCSK2, CFAP45, and MCF2L2, related to neuropeptide regulation and neurodevelopment. The findings suggest that buccal cell DNA methylation can serve as a proxy for brain tissue analysis in studying stress epigenetics. In **Chapter 4**, chronic cortisol exposure and neuronal differentiation are examined using human embryonic stem cells (hESCs). Chronic glucocorticoid (GC) exposure disrupted gene expression and neuronal development, particularly affecting genes such as LRRTM2 and TSPAN5 involved in synapse development. The analysis identifies critical time windows where cortisol impacts gene expression, offering insights into potential interventions to mitigate adverse effects on brain development and stress-related disorders such as PTSD.

Chapter 5 evaluates predictive models for PTSD and PD using Multi-Trait Polygenic Scores (MPS), comparing the effectiveness of MPS versus single Polygenic Scores (PGS) in predicting traits like PTSD and PD using European genetic cohorts. The study found that while MPS models offer potential,

traditional PGS models generally provided better, but still limited, prediction accuracy. The chapter discusses integrating various genetic datasets and machine learning techniques to enhance understanding of genetic predispositions and inform personalized treatment strategies. Integration of environmental, including clinical and lifestyle data, is called for. **Chapter 6** applies machine learning methods to predict cognitive outcomes in individuals with newly diagnosed PD over an 8-year period. Integrating clinical assessments and biomarkers, the study achieved significant predictive accuracy. The findings underline the importance of early cognitive assessments and combining clinical and biological data to enhance prediction and intervention strategies.

Overall, the understanding of the biological foundations of PTSD and PD is advanced through a systems biology approach that integrates transcriptomic, genetic, and epigenetic analyses. Genes involved in immune response and neural adaptations to stress, are identified as critical in PTSD susceptibility. DNA methylation changes in police recruits associated with trauma symptoms provide potential biomarkers for early diagnosis. Chronic cortisol exposure impacts neuronal differentiation, revealing specific gene disruptions that affect brain development and stress-related disorders. Study of predictive models using MPS versus traditional PGS highlights the complexity of genetic influences on PTSD and PD, advocating for integrating diverse genetic and environmental data to improve predictive accuracy. Machine learning models accurately predict cognitive decline in PD patients by using longitudinal multi-omics and clinical data. This research enhances the understanding of molecular mechanisms underlying these disorders, opening possibilities for investigation of personalized treatment strategies and early interventions based on identified biomarkers.





Hoofdstuk 9

Nederlandse samenvatting

Het doel van deze thesis was het vergroten van het begrip van de onderliggende biologie van complexe fenotypes zoals Posttraumatische Stresstoornis (PTSS) en de ziekte van Parkinson (PD) door middel van een systeembiolembenadering. Door transcriptomische, genetische en epigenetische analyses te integreren, werden belangrijke inzichten verkregen in de moleculaire mechanismen die ten grondslag liggen aan deze aandoeningen.

In **Hoofdstuk 2** worden de genetische en transcriptomische factoren die bijdragen aan PTSS-gevoeligheid bij militair personeel onderzocht. Met behulp van het PRISMO-cohort werden belangrijke genen zoals FOSB, NPR3, SLC13A4 en TBC1D16 geïdentificeerd als verschillend tot expressie gebracht bij individuen die vatbaar zijn voor PTSS na blootstelling aan gevechtstress. De bevindingen benadrukken de rol van immuunrespons en neurale aanpassingen aan chronische stress bij de ontwikkeling van PTSS. Bovendien onderzoekt het hoofdstuk de wisselwerking tussen genetische varianten (SNP's), DNA-methylatie posities (CpG's) en genexpressie, waarbij causale relaties in de ontwikkeling van PTSS en potentiële genetische overlap met schizofrenie worden verkend.

Hoofdstuk 3 bespreekt hoe blootstelling aan stress trauma-gerelateerde symptomen beïnvloedt door middel van veranderingen in DNA-methylatie. Een cohort van 83 politieagenten in opleiding werd onderzocht, waarbij significante CpG-posities geassocieerd met traumasymptomen werden onthuld. Epigenome-brede associatietechnieken identificeerden specifieke CpG-posities in genen, waaronder PCSK2, CFAP45 en MCF2L2, gerelateerd aan neuropeptide regulatie en neurale-ontwikkeling. De bevindingen suggereren dat methylatie van wangslimcellen kan dienen als een proxy voor hersenweefselanalyse bij het bestuderen van stressepigenetica. In **Hoofdstuk 4** worden chronische cortisolblootstelling en neuronale differentiatie onderzocht met behulp van menselijke embryonale stamcellen (hESC's). Chronische blootstelling aan glucocorticoïden (GC) verstoorde de genexpressie en neuronale ontwikkeling, met name de genen zoals LRRTM2 en TSPAN5 die betrokken zijn bij synapsontwikkeling. De analyse identificeert kritieke tijdsvensters waarin cortisol de genexpressie beïnvloedt, wat inzicht biedt in

mogelijke interventies om de nadelige effecten op hersenontwikkeling en stressgerelateerde aandoeningen zoals PTSS te verminderen.

Hoofdstuk 5 evalueert voorspellende modellen voor PTSS en PD met behulp van Multi-Trait Polygenic Scores (MPS), waarbij de effectiviteit van MPS wordt vergeleken met traditionele Polygenic Scores (PGS) bij het voorspellen van fenotypen zoals PTSS en PD in Europese genetische cohorten. De studie vond dat hoewel MPS-modellen potentieel bieden, traditionele PGS-modellen over het algemeen betere, maar nog steeds beperkte, voorspelnauwkeurigheid boden. Het hoofdstuk bespreekt het integreren van verschillende genetische datasets en machine learning-technieken om het begrip van genetische predisposities te vergroten en gepersonaliseerde behandelingsstrategieën te informeren. Integratie van omgevings-, inclusief klinische en levensstijlgegevens, wordt aanbevolen. **Hoofdstuk 6** past machine learning-methoden toe om cognitieve uitkomsten te voorspellen bij individuen met recent gediagnosticeerde PD over een periode van 8 jaar. Door klinische beoordelingen en biomarkers te integreren, werd een significante voorspellende nauwkeurigheid bereikt. De bevindingen onderstrepen het belang van vroege cognitieve beoordelingen en het combineren van klinische en biologische gegevens om voorspelling en interventiestrategieën te verbeteren.

In het geheel genomen wordt het begrip van de biologische basis van PTSS en PD vergroot door een systeembioïebenadering die transcriptomische, genetische en epigenetische analyses integreert. Genen die betrokken zijn bij immuunrespons en neurale aanpassingen aan stress worden geïdentificeerd als cruciaal bij PTSS-gevoeligheid. DNA-methylatieveranderingen bij politieagenten in opleiding, geassocieerd met traumasymptomen, bieden potentiële biomarkers voor vroege diagnose. Chronische cortisolblootstelling beïnvloedt neuronale differentiatie, waarbij specifieke genverstoring die hersenontwikkeling en stressgerelateerde aandoeningen beïnvloedt, wordt onthuld. Bestudering van voorspellende modellen met behulp van MPS versus traditionele PGS benadrukt de complexiteit van genetische invloeden op PTSS en PD, en pleit voor het integreren van diverse genetische en omgevingsgegevens om de voorspellende nauwkeurigheid te verbeteren.

Machine learning-modellen voorspellen nauwkeurig cognitieve achteruitgang bij PD-patiënten door gebruik te maken van longitudinale multi-omics en klinische gegevens. Dit onderzoek vergroot het begrip van moleculaire mechanismen die ten grondslag liggen aan deze aandoeningen, en opent mogelijkheden voor ontwikkeling van gepersonaliseerde behandelingsstrategieën en vroege interventies op basis van geïdentificeerde biomarkers.





Hoofdstök 10

Limburgse samevatting

Doelsjtëlling van dit proofsjrif is óm 't begrip te vergreüete van de ongerligkende biologie van komplekse fenotypes zoa-es Post-Traumatische Sjtress-sjteuërnis (PTSS) en de Ziekte van Parkinson (PD) mit eine systeembio-logiese aanpak. Door transkriptomiese, genetiese en epigenetiese analises te integrere, woorte beteikenisvolle inzichte verkrege in de molekulare mechanismes die ten gróndsjaag ligke aan dees aandooninge.

In **Hoofsjtök 2** waere de genetiese en transkriptomiese faktore die biedrage aan PTSS-geveuligheid bij militair personeel óngerzoch. Door gebroek te make van 't PRISMO-kohort, zin belangrieke gene zoa-es FOSB, NPR3, SLC13A4, en TBC1D16 geïdentifiseerd es differensieel tot oetdrókking kómmend bij individuje die geveulig zin veur PTSS nao bloatsjtëlling aan gevechs-sjtress. De bevindinge belichte de rol van immuun reaksies en neurale aanpassinge aan chroniese sjtress in de ontwikkeling van PTSS. Daobaove onderzoch dit hoofsjtök de wisselwèrking tösje genetiese variante (SNPs), DNA-methylasie posisies (CpGs), en genekspressie, woo-bij kousaal relasies in de óntwikkeling van PTSS en potensiële genetiese euverlap mit schizofrenie verkind woorte.

Hoofsjtök 3 besjpruk wie bloatsjtëlling aan sjtress, trauma-gerelateerde symptome beïnvloedt door veranderinge in DNA-methylasie. Ein kohort van 83 polisie-gerekruteerde waor geëvalueerd, wat beteikenisvolle CpG-posisies oetwees die geassosieerd waore mit trauma-symptome. Epigenome-wieje assosiasie-technieke identifiseerden sjpesifieke CpG-plaatse in gene, woo-ónger PCSK2, CFAP45, en MCF2L2, die verwant zint aan neuropeptide-regulasie en neuro-ontwikkeling. De bevindinge suggerere dat DNA-methylasie in wangsliemcelle kint dene es eine vervanger veur 't analysere van herseweefsel in 't besjtudere van sjtress-epigenetika.

In **Hoofsjtök 4** woorte chroniese kortisol-bloatsjtëlling en neurale differensiasie óngerzoch mit behulp van humane embryonale sjtamcelle (hESCs). Chroniese bloatsjtëlling aan glukokortikoïdes (GCs) versjteuërde de genekspressie en neurale óntwikkeling, veural gene zoa-es LRRTM2 en TSPAN5 die betrokke zin bie synapsontwikkeling. De analyse identifiseerde kritieke tiedsvinsters woo-in kortisol genekspressie beïnvloedt, wat inzicht geuf in

potensiële intervensies om de naodelige effekte op herseontwikkeling en sjtressgerelateerde aandoeninge zoa-es PTSS te beperke.

Hoofsjtök 5 evalueert veursjpellende modelle veur PTSS en PD mit behulp van Multi-Trait Polygenic Scores (MPS), woobie de effektiviteit van MPS vergeleke weurt mit inkelvoudige Polygenic Scores (PGS) in 't veursjpellende van eigensjappe zoa-es PTSS en PD in Europese genetiese kohorte. De sjtudie haet gevóngne dat terwiel MPS-modelle potensie beje, traditionele PGS-modelle euver 't algemeen baetere, meh nog ummer beperkte, veursjpellende nauwkeurigheid gaeve. Dit hoofsjtök besjpruk 't integrere van diverse genetiese datasets en machine learning-technieke om 't begrip van genetiese predisposisies te vergreuëte en gepersonaliseerde behandelstrategie te informere. Integrasie van omgaevingsfaktore, woo-óngner kliniese en laevessjtjelgegaeves, weurt aanbevaole.

Hoofsjtök 6 pas machine learning-metodes toe om kognitieve oetkómste te veursjpellende bie individue mit ónlans gediagnostiseerde PD euver ein periode van 8 jaor. Door kliniese beoordeilinge en biomerkers te integrere, woort signifikante veursjpellende nauwkeurigheid bereik. De bevindinge ondersjtraepe 't belang van vroege kognitieve beoordeilinge en de kombinasie van kliniese en biologiese data om veursjstelling en intervensie-sjstrategie te verbaetere.

Euver 't gehiël gezag, weurt 't begrip van de biologiese basis van PTSS en PD vergreuët door eine systeembio-logiese aanpak dae transkriptomiese, genetiese en epigenetiese analyses integreert. Gene die betrokken zin bie immuun reaksies en neurale aanpassinge aan sjtress, zin geïdentifiseerd es krities veur PTSS-geveuligheid. DNA-methylasieveranderinge bie polisiegerekruteerde, geassosieerd mit trauma-symptome, gaeve potensiële biomerkers veur vroege diagnose. Chroniese kortisol-bloatsjtelling beïnvloedt neurale differensiasie, woobie spesifieke genversjteuëringe die hersenontwikkeling en sjtressgerelateerde aandoeninge beïnvloede, waere ónthuld. De sjtudie van veursjpellende modelle mit MPS versus tradisionele PGS benaodrök de kompleksiteit van genetiese invloede op PTSS en PD, woobie gepleit weurt veur 't integrere van diverse genetiese en omgaevings-

gegaaves óm veursjpellende nauwkeurigheid te verbaetere. Machine learning-
modelle veursjpellende nauwkeurig kognitieve achteroetgank bij PD-pasiënte
door longitudinale multi-omics en kliniese data te gebroeke. Dit óngerzoek
vergreuët 't begrip van molekulare mechanisemes die ten gróndsjaag ligke aan
dees aandooninge, wat meugelikhede äöpent veur 't ónderzeuke van
gepersonaliseerde behandelstraotegieë en vreuge intervensies gebaseerd op
geïdentifiseerde biomerkers.