

De Onderzoeksgroep

Artificial Intelligence Lab

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

## Alexandre Renaux

ter behaling van de graad van Doctor in Wetenschappen

Gezamenlijk doctoraat met Université Libre de Bruxelles

Titel van het proefschrift:

**Het overbruggen van de kenniskloof in multigenetische pathogeniteitsvoorspellingen.**

**Gebruik van geïntegreerde kennisgrafieken en machine learning methoden om voorspellingen betreffende oligogenetische ziekten te verklaren**

### Curriculum vitae

Promotors:

**Prof. dr. Ann Nowé (VUB)**

**Prof. dr. Tom Lenaerts (ULB)**

De verdediging heeft plaats op

**Dinsdag 10 oktober 2023 om 16u30 in  
ULB Solvay Room, NO gebouw - 5<sup>de</sup>  
verdieping**

**Samenstelling van de jury**

Prof. dr. Gianluca Bontempi (ULB, voorzitter)

Prof. dr. Bart Bogaerts (VUB, secretaris)

Dr. Catharina Olsen (VUB)

Dr. Guillaume Smits (ULB)

Prof. dr. Catia Pesquita (University of Lisbon,  
Portugal)

Prof. dr. Kris Laukens (UAntwerpen)

Alexandre Renaux behaalde zijn MSc in Bioinformatica aan de Universiteit van Rouen, Frankrijk, in 2014. Na als bioinformatica ingenieur te hebben gewerkt aan de CEA in Frankrijk en aan het EMBL-EBI in het VK, begon hij aan zijn PhD-onderzoek op de kruising tussing menselijke genetica, machine learning en kennisrepresentatie.

Tijdens zijn PhD was hij co-auteur van vier peer-reviewed artikelen, waarvan twee als eerste auteur, en gaf hij drie lezingen op nationale en internationale conferenties. Hij ontwikkelde en publiceerde ook een webplatform voor genetische analyse, een kennisgrafiek en een open source softwarepakket. Daarnaast begeleidde hij twee MSc-studenten bij hun masterscripties.

### Abstract van het doctoraatsonderzoek

De laatste jaren is er aanzienlijke vooruitgang geboekt in de medische genetica, met verbeterde toegang tot genetische data en de ontwikkeling van nieuwe analysemethoden. Deze vooruitgang leidde tot verschillende ontdekkingen in monogenetische ziekten, maar het vermogen om meer complexe ziekten met varianten in twee of meer genen (oligogenetische ziekten) aan te pakken, bleef beperkt.

De toename in klinische oligogenetische casussen heeft toegelaten om deze gegevens te verzamelen en intelligente methoden te ontwikkelen die deze gegevens benutten. Ondanks hun hoge nauwkeurigheid, geven deze methoden weinig inzage in de redenen achter de voorspellingen. Deze beperkte interpreteerbaarheid vormt dan ook een uitdaging voor medische professionals, en ondermijnt het vertrouwen in de gepresenteerde voorspellingen.

Deze thesis richt zich op het aanpakken van deze beperkingen met behulp van gestructureerde achtergrondkennis in de vorm van biologische netwerken en kennisgrafieken, die extra context bieden voor voorspellingen.

Onze eerste belangrijke bijdrage is de creatie van een platform dat oligogenetische voorspelling annotateert met de achterliggende biologische en cellulaire kennis. Door dit platform is een diepgaande verkenning van de voorspellingen mogelijk, inclusief analyses van kenmerkbijsdragen, genpathogeniteitsnetwerken en het in kaart brengen van genmodules in biologische netwerken. Dit hulpmiddel wordt ondertussen regelmatig gebruikt door internationale genetische experts in de analyse van verschillende zeldzame aandoeningen.

Om verder dit interpreteerbaarheidsprobleem op te lossen, werd dit thesisonderzoek uitgebreid naar het ontwerp van een whitebox machine learning-benadering die zowel voorspellingen als zinvolle verklaringen kan bieden op basis van geïntegreerde achtergrondkennis.

Onze tweede bijdrage in die context, is het ontwerp van een biologische kennisgraaf die gegevens van bekende oligogenetische ziekten combineert met biologische netwerken op meerdere moleculaire en cellulaire niveaus, waarbij het belang wordt benadrukt van de diversiteit in informatie voor het begrijpen van de oligogenetische complexiteit. De derde wetenschappelijke bijdrage bouwt hierop voort en presenteert een interpreteerbare voorspeller op basis van de semantiek van de paden tussen oligogenetische genenparen in de kennisgraaf. Dit model, dat in staat is om regels betreffende oligogenetische interacties te leren en toe te passen, biedt een nieuwe methode voor genetici om voorspellingen te valideren en hypothesen te formuleren over de causale mechanismen van oligogenetische ziekten.

In conclusie, deze thesis laat zien hoe moleculaire en cellulaire achtergrondkennis, vertaald naar een kennisgraaf, de interpretatie van voorspellingen rond pathogene genetische interacties kan verbeteren en de inzichten in de oligogenetische ziekten kan verruimen.