



Universiteit
Leiden

The Netherlands

Validating the genetic alterations in cutaneous T-cell lymphoma: unraveling the role of SOCS1 and HNRNPK through genetically engineered mouse models

Luo, Y.

Citation

Luo, Y. (2024, November 12). *Validating the genetic alterations in cutaneous T-cell lymphoma: unraveling the role of SOCS1 and HNRNPK through genetically engineered mouse models*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4108742>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/4108742>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).





Appendix

Nederlandse Samenvatting

List of publications

Curriculum vitae

Portfolio

Acknowledgements

Nederlandse Samenvatting

Deze PhD-thesis, getiteld “Validatie van de Genetische Veranderingen bij Cutaan T-cel Lymfoom: Het Ontrafelen van de Rol van *SOCS1* en *HNRNPK* door Middel van Genetisch Gemodificeerde Muismodellen”, presenteert een uitgebreide studie naar CTCL, een zeldzame vorm van non-Hodgkin lymfoom. Het onderzoek richt zich op het verkennen van de genetische factoren die van invloed zijn op CTCL en maakt gebruik van geavanceerde *in vivo* muismodellen om ons begrip van de ziekte te verdiepen. Het eerste hoofdstuk introduceert de toepassing van *in vivo* muismodellen in CTCL-onderzoek, waarbij de nadruk ligt op hun cruciale rol bij het ontrafelen van de pathogenese van de ziekte en het testen van mogelijke behandelingsmethoden. Het doel van dit proefschrift is het opzetten van Huid-Gerichte Genetisch Gemodificeerde Muismodellen door gebruik te maken van genveranderingen gevonden in tumoren van patiënten, die mogelijk een sleutelrol spelen in het ontstaan van CTCL. Deze modellen zijn ontworpen om de pathogene rol van deze genen in de vroege stadia van CTCL te onderzoeken.

In **Hoofdstuk 2** wordt de rol van het *SOCS1*-gen in CTCL onderzocht. Er werd gebruik gemaakt van GEMM-muizen die in staat zijn tot specifieke *Socs1*-uitschakeling in huidgerichte CD4+ T-cellen. Deze muizen toonden aan dat een enkelvoudig verlies van *Socs1*, gecombineerd met aanhoudende ontsteking, niet voldoende is om een vroegstadium mycosis fungoides-achtig fenotype te induceren binnen acht weken.

Hoofdstuk 3 bevestigt de causale rol van *Socs1*-allelverlies in de ontwikkeling van MF. Een grotere groep muizen werd gebruikt voor een betere statistische onderbouwing en de duur van het experiment werd verlengd tot 20 weken. Lokaal *Socs1* mono-allelisch verlies in CD4+ T-cellen in chronisch ontstoken huid leidt tot autonome huidontsteking met vroege MF-kenmerken.

In **Hoofdstuk 4** wordt een nieuw conditioneel knockout-muismodel met *Hnrnpk* mono-allelische deletie in CD4+ T-cellen geïntroduceerd. Dit model bootst belangrijke kenmerken van vroege CTCL na, waaronder chronische huidontsteking, CD4+ T-celinfiltratie en minimale verstoring in perifere bloed. Het biedt een experimenteel traject om de complexe micro-omgevingen en immuunreacties te bestuderen.

Het onderzoek beschreven in **Hoofdstuk 5** gebruikt de nieuwe stam van homozygote en heterozygote muizen die ontwikkeld zijn in Hoofdstuk 4 om de rol van *Hnrnpk* als een initiërende factor bij de pathogenese van CTCL in huidgerichte CD4+ T-cellen te verduidelijken.

Hoofdstuk 6 presenteert een uitgebreid overzicht van de verzamelde gegevens, samen met een verkenning van zowel de klinische als onderzoeksimplicaties die samenhangen met deze thesis.

Ter afsluiting, deze PhD-thesis draagt significant bij aan het begrijpen van de genetische grondslagen van CTCL en draagt bij aan de ontwikkeling van gerichte therapieën voor de vroege behandeling van deze complexe ziekte. Het onderzoek legt een fundament voor toekomstige studies die opkomende technologieën zoals CRISPR-Cas9-genbewerking gebruiken om modelnauwkeurigheid en relevantie in CTCL-onderzoek te verbeteren.