



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Single-cell dissection of immune system aging and acute myeloid leukemia

Karakaslar, E.O.

Citation

Karakaslar, E. O. (2026, June 16). *Single-cell dissection of immune system aging and acute myeloid leukemia*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4306748>

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/1887/4306748>

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

Samenvatting

De continue productie van bloedcellen, ook wel hematopoëse genoemd, ondersteunt ons immuunsysteem gedurende het hele leven. Dit proces is afhankelijk van zeldzame hematopoëtische stamcellen (HSC's), die alle rijpe bloedceltypen kunnen genereren. Naarmate mensen ouder worden, hopen deze stamcellen echter somatische mutaties op die groeivoordelen geven, de differentiatie verschuiven naar de myeloïde lijn en het risico verhogen op het ontwikkelen van myeloïde maligniteiten zoals acute myeloïde leukemie (AML). Hoewel veel van de individuele genetische drijfveren bekend zijn, is het onduidelijk hoe deze factoren in wisselwerking met veroudering therapeutische kwetsbaarheden creëren.

Dit proefschrift onderzoekt hoe veroudering en genetische afwijkingen het transcriptomische en epigenetische landschap van bloedcelontwikkeling veranderen, met als doel deze inzichten te vertalen naar precisiegeneeskunde voor myeloïde kankers. Door bulk- en single-cell omics technologieën te combineren met functionele assays en computationele modellen, karakteriseert dit onderzoek de belangrijkste moleculaire veranderingen in de hematopoëse tijdens veroudering en kwaadaardige transformatie. De bevindingen laten zien dat veroudering consequent de samenstelling van immuuncellen verandert, de naïeve T-celpopulatie vermindert en pro-inflammatoire transcriptieprogramma's activeert, met name via opregulatie van het AP-1 complex in monocyten. Tegelijkertijd toont het onderzoek aan dat epigenetische interventies de HSC-populatie kunnen uitbreiden, wat mogelijke aanknopingspunten biedt voor verbetering van stamceltransplantatie en genterapie.

In de context van AML laat dit proefschrift zien dat transcriptomische profilering bekende klinische indelingen zoals FAB kan reconstrueren, maar ook een fijnmaziger beeld geeft van de ziekteheterogeniteit dan genetische classificaties alleen. Patiënten met identieke genetische afwijkingen vertoonden verschillende transcriptionele toestanden die samenhangen met behandelingsresponsen en differentiatiepaden. Dit onthult substructuren binnen bestaande diagnostische categorieën en suggereert dat de huidige classificatiesystemen de moleculaire diversiteit van AML mogelijk onderschatten.

Samenvattend overbrugt dit werk de kloof tussen normale verouderingsprocessen en kankeronwikkeling, en benadrukt hoe leeftijdsgebonden veranderingen in de hematopoëse therapeutische kwetsbaarheden genereren. Het onderzoek stelt een raamwerk voor om leukemieclassificatie te verfijnen via integratieve moleculaire profilering en legt de basis voor interventies die mogelijk het ontstaan van leeftijdsgerelateerde hematologische maligniteiten kunnen voorkomen of vertragen. Hiermee komt precisiegeneeskunde voor deze ziekten een stap dichterbij.

