



**JUVENILE
MYELOMONOCYTIC
LEUKEMIA**

*Are non-coding RNAs valuable
treatment options?*

Proefschrift voorgelegd tot het bekomen van de graad
'Doctor in de Gezondheidswetenschappen'
door Mattias Hofmans (2020)



Juvenile myelomonocytair leukemie (JMML) is een zeldzame en agressieve klonale aandoening die optreedt op kinderleeftijd. Ondanks belangrijke vooruitgang in het ontrafelen van het ziektemechanisme blijft hematopoïetische stamcel transplantatie tot op heden de enige mogelijkheid om deze kindjes te genezen. Deze behandeling is echter geassocieerd met een belangrijke morbiditeit en mortaliteit en een hoog risico op herval.

Om de overleving van JMML te verbeteren zijn nieuwe behandelingsstrategieën nodig. Hiervoor is een grondige kennis van de pathogenese van deze ziekte essentieel. Onderzoek uitgevoerd in het laatste decennium heeft ons geleerd dat JMML ontstaat door een samenspel van genomische, transcriptomische, epigenetische en omgevingsfactoren. Hierbij speelt ook het RNA transcriptoom een belangrijke rol.

Het grootste deel van het humane genoom (ons erfelijk materiaal in de vorm van DNA) wordt gecodeerd naar RNA, maar slechts een klein deel wordt verder omgezet tot eiwitten. Het deel van het RNA dat niet afgelezen wordt tot eiwitten, wordt het niet-coderende transcriptoom genoemd. Hoewel dit lange tijd als "rommel" beschouwd werd, weten we nu dat dit belangrijke regulerende functies heeft bij talrijke normale en ziekteprocessen in het lichaam. Dit niet-coderend RNA kan bovendien het doelwit vormen van nieuwe therapieën.

In het eerste deel van dit onderzoeksproject hebben wij getracht om een deel van dit niet-coderende RNA, zijnde het lange niet-coderend RNA (lncRNA) en circulaire RNA (circRNA), in JMML patiënten in kaart te

brengen met behulp van microarray en RNA sequencing. Wij konden aantonen dat JMML patiënten een specifieke lncRNA en circRNA handtekening hebben. Bovendien is er een link tussen het lncRNA transcriptoom en de moleculaire basis van JMML.

In het tweede deel hebben we een nieuwe therapie ontwikkeld die gericht is tegen lncRNAs die tot overexpressie komen in JMML. In hematologische cellijnen en in primaire culturen van JMML cellen konden we aantonen dat deze behandeling specifiek het doel lncRNA onderdrukt en dat dit kan resulteren in een verminderde overleving van JMML cellen.

In het laatste deel van dit project hebben we een muismodel gemaakt om deze therapieën ook in vivo te kunnen testen. Hiervoor werden cellen van JMML patiënten ingespoten in immuun-gecompromiteerde muizen. Ons onderzoek toonde aan dat dit kan leiden tot een JMML-achtige ziekte in deze muizen.

Thesis online raadplegen? [Klik hier!](#)

Belangrijkste bevindingen

- Documentatie van het lncRNA en circRNA transcriptoom in JMML
- Opregulatie van sommige circRNAs is gelinkt aan gekende tumor suppressor microRNAs.
- Targeting van gedereguleerd lncRNAs in JMML resulteerde in een gedaalde overleving van primaire JMML cellen in vitro



Mijlpalen curriculum

| | |
|-------------|---|
| 2006 - 2013 | Geneeskunde, Universiteit Gent, België |
| 2013 - 2020 | Arts-specialist in opleiding Klinische Biologie, Universitair Ziekenhuis Gent, België |
| 2017 - 2020 | Doctoraat in de gezondheidswetenschappen, Universiteit Gent, België |
| 2020 - ... | Klinisch Bioloog, Laboratorium voor hematologie, Universitair Ziekenhuis Gent, België |



Belangrijkste publicaties

- **Hofmans M**, Lammens T, Depreter B, et al. Long Non-Coding RNAs as Novel Therapeutic Targets in Juvenile Myelomonocytic Leukemia. Scientific Reports, 2021
- Dal Molin A*, **Hofmans M***, Gaffo E, et al. CircRNAs Dysregulated in Juvenile Myelomonocytic Leukemia: CircMCTP1 Stands Out. Frontiers in Cell and Developmental Biology, 2021 *equal contribution
- Linskens EA, Diks A, Neirinck J, ..., **Hofmans M**, ... et al. Improved Standardization of Flow Cytometry Diagnostic Screening of Primary Immunodeficiency by Software-Based Automated Gating. Frontiers in Immunology, 2020
- Zubovic L, Piazza S, Tebaldi T, ... **Hofmans M**, ... et al. The altered transcriptome of pediatric myelodysplastic syndrome revealed by RNA sequencing. Journal of Hematology and Oncology, 2020
- Depreter B, De Moerloose B, Vandepoele K, ..., **Hofmans M**, ... et al. Clinical significance of TARP expression in pediatric acute myeloid leukemia. HemaSphere, 2020
- **Hofmans M**, Schröder R, Lammens T, et al. Noonan syndrome-associated myeloproliferative disorder with somatically acquired monosomy 7: impact on clinical decision making. Br J Haematol, 2019
- **Hofmans M**, Suci S, Ferster A et al. Results of successive EORTC-CLG 58 881 and 58 951 trials in paediatric T-cell acute lymphoblastic leukaemia (ALL). Br J Haematol, 2019
- **Hofmans M**, Lammens T, Helsmoortel HH, et al. The long non-coding RNA landscape in juvenile myelomonocytic leukemia. Haematologica, 2018
- De Koninck AS, Cnops L, **Hofmans M**, et al. Diagnostic performance of the loop-mediated isothermal amplification (LAMP) based illumigene® malaria assay in a non-endemic region. Malaria, 2017
- **Hofmans M**, Oyaert M, De Schrijver P, et al. Clinical laboratories have a critical role in test strip lot management in glucose point-of-care testing. CCLM, 2016.



Promotoren

Prof. dr. Barbara De Moerloose
Vakgroep Inwendige ziekten en Pediatrie, Universiteit Gent, België

Prof. dr. Jan Philippé
Vakgroep Diagnostische Wetenschappen, Universiteit Gent, België

Prof. dr. Tim Lammens
Vakgroep Inwendige ziekten en Pediatrie, Universiteit Gent, België



Leden van de examencommissie

Prof. dr. Joris Delanghe (voorzitter)
Vakgroep Diagnostische Wetenschappen, Universiteit Gent, België

Dr. Bram De Wilde (secretaris)
Vakgroep Inwendige ziekten en Pediatrie, Universiteit Gent, België

Prof. dr. Bart Vandekerckhove
Vakgroep Diagnostische Wetenschappen, Universiteit Gent, België

Prof. dr. Steven Goossens
Vakgroep Diagnostische Wetenschappen, Universiteit Gent, België

dr. Filip Matthijssens
Vakgroep Diagnostische Wetenschappen, Universiteit Gent, België

Prof. dr. Veerle Labarque
Centrum voor Moleculaire en Vasculaire Biologie, KU Leuven, België

Dr. Miriam Erlacher
Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, University Medical Center Freiburg, Germany

"Research is formalized curiosity. It is poking and prying with a purpose."

Zora Neale Hurston

DANK AAN



UNIVERSITEIT
GENT



Stichting
tegen Kanker



CONTACT

Vakgroep Pediatrie hematolo-oncologie en
stamceltransplantatie

Onderzoeksgroep prof. B. De Moerloose
&

Vakgroep Diagnostische wetenschappen
Onderzoeksgroep prof. J. Philippé

Mattias.hofmans@ugent.be

T +32 9 332 06 31

www.ugent.be

