

Stellingen behorende bij het proefschrift

**Gene Therapy for RAG-deficient Severe  
Combined Immunodeficiency**

Rotterdam, 21 november 2007

Karin Pike-Overzet

1. Het fenotypisch definiëren en scheiden van kleine (sub)populaties in de vroege humane T-celontwikkeling maakt het mogelijk om een parallel te trekken tussen T-celreceptor generschikkingspatronen van mens en muis.  
*Dit proefschrift, Hoofdstuk 2*
2. Retrovirale overexpressie van het *LMO2* oncogen heeft een remmende invloed op humane T-celontwikkeling; dit geldt niet voor retrovirale overexpressie van het therapeutische *IL2RG* gen.  
*Dit proefschrift, Hoofdstuk 3.1*
3. Het is mogelijk om RAG-deficiënties in de muis te corrigeren met behulp van een lentivirale 'self-inactivating' vector, waarmee het principe van dit soort gentherapie voor RAG-SCID wordt aangetoond.  
*Dit proefschrift, Hoofdstuk 4 en 5.1*
4. Geoptimaliseerd codon-gebruik van het *RAG1* gen leidt tot een hogere genexpressie per geïntegreerde vector, zodat er in principe minder geïntegreerde vectoren per cel nodig zijn voor afdoende *RAG1* expressie.  
*Dit proefschrift, Hoofdstuk 5.2*
5. Het gebruik van micro-array genexpressieprofielen wordt vaak gezien als een 'fishing expedition'. Door het combineren van een scherpe vraagstelling met een nauwkeurige definiëring van de te onderzoeken celpopulaties is het echter mogelijk om gerichte vragen te beantwoorden. Deze nauwkeurige definiëring maakt het bovendien mogelijk om andere vraagstukken op te lossen.  
*Dit proefschrift, Hoofdstuk 2 en 3*
6. Retrovirale gentherapie is succesvoller in het behandelen van geslachtsgebonden SCID dan hematopoïetische stamceltransplantatie.  
*C. Antoine et al. Lancet 2003; 361: 553-560*  
*M. Cavazzana-Calvo en A. Fischer. Journal Clin Invest 2007; 117: 1456-1465*
7. Locatie-specifieke integratie zou een goed alternatief kunnen zijn voor de ongecontroleerde insertie van virale vectoren, maar als 30% tot 50% van de integraties nog steeds willekeurig is, is de reductie in niet-specifieke integratie niet voldoende om de veiligheid te verhogen.  
*A. Recchia en F. Mavilio. Rejuvenation Res 2006; 9: 446-449*
8. De identificatie van kankercellen met stamcelcapaciteiten heeft een nieuw tijdperk ingeluid voor de ontwikkeling van gerichte kankertherapieën. Door gebruik te maken van de fysiologische verschillen tussen normale en kankerstemcellen, zou het uiteindelijk mogelijk kunnen worden om kanker volledig uit te roeien.  
*M.P. Buzzeo et al. Leukemia 2007; 21: 1619-1627*
9. Alu RNAs spelen een grote rol in posttranscriptionele regulatie van genexpressie door het beïnvloeden van translatie naar eiwit, alternatieve 'splicing' en mRNA stabiliteit. Dit illustreert dat het genoom succesvol is geweest in het hergebruiken van een deel van haar 'afval' DNA ('junk' DNA) ten behoeve van regulatoire functies.  
*J. Häsler et al. Cell Mol Life Sci 2007; 64: 1793-1800*
10. Extra onderzoek naar klimaatverandering resulteert niet in een substantiële reductie van de onzekerheid in de voorspellende waarde van de onderzoeksresultaten (*G.H. Roe and M.B. Baker. Science 2007; 318: 629-663*). Daarom kunnen de betreffende middelen beter worden aangewend voor onderzoek naar reductie van de CO<sub>2</sub>-uitstoot.
11. Ervaring is iets wat je pas krijgt vlak nadat je het nodig hebt.