

Stellingen behorende bij het proefschrift

CYTOGENETIC AND MOLECULAR ANALYSIS OF
CHRONIC AND ACUTE LEUKEMIA

I

De cytogenetische classificatie van CML kan beter worden vervangen door een moleculaire classificatie, die gebaseerd is op aan of afwezigheid van *bcr-abl* recombinatie.
(*Dit proefschrift*).

II

Het aantonen van een ongebruikelijk breukpunt in het *bcr* of *abl* gen bij leukemie patienten is belangrijk voor de diagnostiek, maar heeft vooralsnog geen voorspellende waarde voor de overlevingsduur van de patient.
(*Dit proefschrift*).

III

Hoewel frequent bij high risk CML patienten meer dan één jaar na beenmerg transplantatie nog *bcr-abl* mRNA aantoonbaar is met behulp van de PCR techniek, is het niet mogelijk een uitspraak te doen over de voorspellende waarde van PCR positiviteit voor de kans op een recidief bij de individuele patient.
(*Hughes et al, Leukemia (1991), 5: 448-451*).

IV

De conclusie van Fialkow et al en Martin et al dat aktivatie van het *abl* oncogen door de Philadelphia translokatie niet de eerste stap in het ontstaan van Philadelphia chromosoom positieve leukemie is op grond van de door hen gepubliceerde onderzoeksgegevens niet te trekken, omdat in hun experimenten moleculair onderzoek naar *bcr-abl* recombinatie ontbreekt.
(*Fialkow et al, Blood (1981), 58: 158-163; Martin et al, Cancer Genet. Cytogenet. (1982), 6: 359-368*).

V

Diekmann et al suggereren dat verlies van een normaal *bcr* allel door de Philadelphia translokatie een verlaging in p21^{nc} GAP aktiviteit teweeg brengt, wat een belangrijke rol zou kunnen spelen bij het ontstaan van Philadelphia positieve leukemie. Deze bewering wordt niet ondersteund door experimenten van Daley et al en Heisterkamp et al met *bcr-abl* gen overdracht naar muizen, waarbij leukemie geïnduceerd wordt zonder verlies van *bcr* allelen
(*Diekmann et al, Nature (1991), 351: 400-402; Daley et al, Science (1990), 247:824-830; Heisterkamp et al, Nature (1990), 344: 251-253*)

VI

De uitspraak van Coebergh, dat de betrokkenheid van behandelende artsen bij de registratie van kanker niet alleen hun eigen relativerend vermogen vergroot, maar ook het doen van onderzoek door andere onderzoekers ten goede komt, is ook van toepassing op de betrokkenheid bij cytogenetisch en moleculair onderzoek van kanker.
(*Coebergh, proefschrift: Incidence and prognosis of cancer in the Netherlands: studies based on cancer registries, 1991*).

VII

Het stellen van prioriteiten in leukemie onderzoek is zonder landelijke registratie van leukemie bij volwassenen in Nederland even moeilijk als het controleren op betaling van motorrijtuigen belasting zonder kenteken registratie.

VIII

De publicatie van Wiernik et al over een patient met een promyelocyttaire blast crisis van CML zonder cytogenetisch waarneembare t(15:17), die na behandeling met all-trans-retinoic acid maturatie van de promyelocyttaire voorlopercellen vertoonde en een partiële remissie bereikte, is onvolledig, omdat niet onderzocht is of het RAR- α gen gerearrangeerd is. (Wiernik et al, *Leukemia* (1991), 5: 504-509; Biondi et al, *Blood* (1991), 77: 1418-1422).

IX

Het voorkomen van leucoderma ten gevolge van gestoorde migratie van melanocyten voorlopercellen bij mensen met piebald trait en muizen met mutaties van het W locus, coderend voor c-kit, samen met het feit dat bij mensen met piebald trait vaak deleties worden gevonden van chromosoom 4q12, een regio die homolog is met het muize W locus, suggereren dat mutaties of deleties in c-kit verantwoordelijk zouden kunnen zijn voor piebald trait.

(d'Auriol et al, *Hum. Genet.* (1988), 78: 374-376; Hoo et al, *Hum. Genet.* (1986), 73:230-231; Geissler et al, *Cell* (1988), 55:185-192).

X

Het is nog niet bewezen dat de vroegste hematopoietische stamcellen in de muis c-kit tot expressie brengen.

(Hirabashi et al and Okada et al, abstracts, *J. Exp. Hemat.* (1991), 19: 466; Ogawa et al, *J. Exp. Med* (1991) 174: 63-71).

XI

De beperkte junctional region diversiteit van de herschikte T celreceptor γ en δ genen in sarcoidose patienten vergeleken met normale proefpersonen, zoals beschreven door Tamura et al, is eerder toe te schrijven aan onderlinge contaminatie van enkele van de onderzochte monsters met PCR produkt, dan aan clonale proliferatie van lymfocyten.

(Tamura et al, *J. Exp. Hemat.* (1990), 172: 169-181).

XII

Voor PCR werk geldt dat niet alleen het Taq polymerase, maar ook de promovendus thermostabiel moet zijn.