

IMMUUN ETIQUETTE:
OMGANG MET VORM IN CONTEXT

Oplage 1000
Omslagfoto Levien Willemse, Rotterdam
Ontwerp Ontwerpwerk, Den Haag
Drukwerk Demmenie Grafimedia, Alphen aan den Rijn

IMMUUN ETIQUETTE: OMGANG MET VORM IN CONTEXT

REDE

Uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt
van bijzonder hoogleraar Immuneunregulatie
aan het Erasmus MC, faculteit van de
Erasmus Universiteit Rotterdam
op vrijdag 12 mei 2006

door

JON D. LAMAN

ISBN 90-77906-00-2

© Jon D. Laman, oratiereeks Erasmus MC
12 mei 2006

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd zonder voorafgaande toestemming van de auteur.

Voorzover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van art. 16h t/m 16m Auteurswet 1912^j. Besluit van 27 november 2002, Stb. 575, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoeding te voldoen aan de Stichting Reprorecht te Hoofddorp (Postbus 3060, 2130 KB).

*Geachte Rector Magnificus,
Geachte leden van de Raad van Bestuur,
Geachte aanwezigen,*

Introductie en stellingname

Mijn eerste kennismaking met de immunologie, de leer van het afweersysteem, was als student Medische Biologie aan de VU in Amsterdam. Ik kreeg colleges in dit keuzevak van professor Henk Langevoort. Hij was een uitstekend docent en bovendien viel mij sterk op hoe hij als voorzitter bij lezingen ook als een beminlijk soort wetenschappelijk gastheer optrad en zo de discussie stimuleerde. Dat sprak mij wel aan, zo een hoogleraar te zijn, als ver en onbereikbaar ideaal.

Histofysiologie van de immuunrespons

histo	weefsel
fysiologie	werking
immuunrespons	afweerreactie

Langevoort was een van de grondleggers van de Nederlandse traditie *Histofysiologie van de immuunrespons*. Dat laat zich kort omschrijven als: hoe werken de afweerreacties in de intacte weefsels. Vandaag zal ik u onder meer tonen hoe die traditie in het werk van onze groep wordt voortgezet.

De immunologie als vakgebied is voortgekomen uit een groot en overrompend succes, namelijk effectieve vaccinatie die beschermt tegen tal van infectieziekten zoals polio en pokken. Jaarlijks worden miljoenen levens gered door toepassing van

een immunologisch principe, ontwikkeld nog lang voor het vak zelf bestond. Maar immunologen kunnen niet zelfgenoegzaam achterover leunen: veel belangrijke vaccins zijn in feite empirisch tot stand gekomen, tastend in het duister op iets bijzonders stuiten. We doorgronden het afweersysteem nog onvoldoende om het effectief te kunnen controleren en sturen. Zo weerstaat het aidsvirus, HIV, al meer dan 20 jaar alle pogingen een vaccin te ontwikkelen. Ook op het gebied van chronische ontsteking en autoimmuunziekten valt nog veel te winnen, waarbij multiple sclerose, MS, mijn speciale belangstelling heeft.

Op de recente open dag van onze afdeling Immunologie vroeg een vriendelijke dame met MS mij of we nu al wat opgeschoten waren sinds de vorige open dag vier jaar eerder. Zeker wel, maar lang niet zo veel als zij en wijzelf hadden gewild. De afstand van waar u gezeten bent tot aan de horizon is ongeveer vijf jaar. Want vijf jaar is de duur van de periode die onderzoekers zoals immunologen publiekelijk noemen als benodigd om hun bevinding om te zetten in een geneesmiddel dat van waarde is voor patiënten. Dat is zonder enige twijfel te optimistisch, want de ontwikkeling van een geneesmiddel kost gemiddeld tien jaar.

Voor de zeer talrijke ziekten waarbij het immuunsysteem een rol speelt, is er een zeer groot probleem: de pijn van nieuwe geneesmiddelen stroomt niet, die pijn drupt, het proces is te traag^{1,2}. Er is daarom grote behoefte aan allerlei creatieve manieren om het onderzoek te versnellen en te verdiepen.

Mijn rede vandaag is dan ook gestoeld op de volgende stellingnames:

Premissen

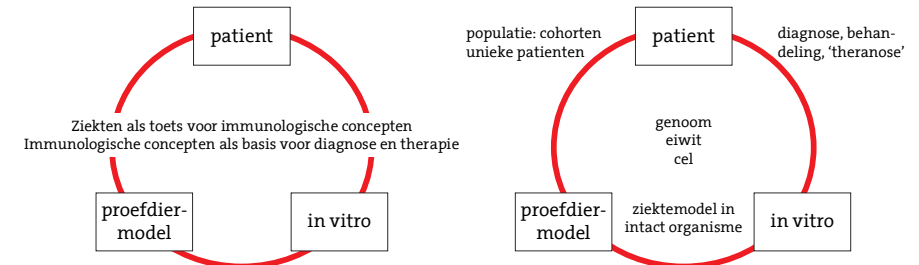
- Ontsteking centraal in vele ziekten
 - Winst door parallele bestudering
 - Aangedaan orgaan in samenhang met lymfeklier
 - Rol 'goede' microben en ziekteverwekkers (pathogenen) en componenten daarvan (antigenen)
 - De context bepaalt hoe het immuunsysteem met een vorm omgaat: immuunregulatie
-

Ontsteking teweeggebracht door de afweer speelt een centrale rol in vele ziekten, naast de genoemde infectie- en ontstekingsziekten ook in kanker. Er valt grote winst te behalen door binnen één en dezelfde onderzoeksgroep diverse ontstekingsziekten in parallel te bestuderen. De afweermechanismen die aan de ziekte ten grondslag liggen zijn vaak analoog, en met regelmaat identiek³. Indachtig de term histofysiologie is mijn stelling dat het ontstoken orgaan steeds in samenhang met de drainerende lymfeklieren en milt geanalyseerd moet worden. Want het is op die ontmoetingsplaatsen dat de witte bloedcellen een eerste activatie ondergaan.

De laatste overkoepelende premisse verklaart ook de titel van mijn rede - die u hopelijk intrigerend, maar mogelijk ook bijzonder cryptisch vond. Hoe het

afweersysteem omgaat met vormen, structuren van het lichaam zelf en structuren afkomstig van ziekteverwekkers, wordt in hoge mate bepaald door de context in het weefsel: wat er ter plaatse gaande is bepaalt hoe het immuunsysteem reageert. Deze zeer gevoelige afstemming van de afweer komt terug in de naam van mijn bijzondere leerstoel, Immuunregulatie.

Uitgangspunten Immuunregulatie

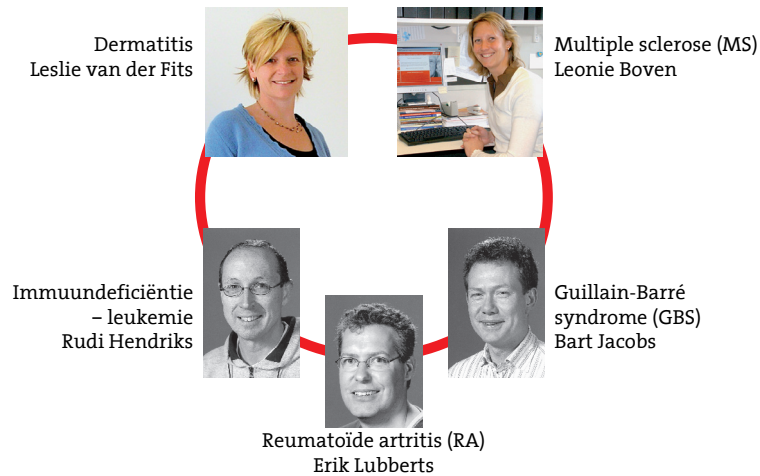


Immuunregulatie is tevens de naam van onze unit binnen de afdeling Immunologie. Achter mij ziet u de filosofie van onze unit: boven de patiënten en ziektes die we benutten als toets voor onze immunologische concepten. Onder de experimentele aanpak waarmee we immunologische concepten toepassen voor nieuwe diagnose en therapie.

Hoe streven we die doelen na, op wat voor niveaus doen we ons onderzoek? Linksboven ziet u de patiëntengroepen, en bovendien de individuele patiënt die ons veel inzicht kan verschaffen. Rechts diagnostiek, wat mankeert iemand, en nieuwe behandeling, maar ook 'theranose': bepalingen die inzicht bieden in de effecten van een nieuwe therapie. In het midden staan het genetisch materiaal, eiwitten en intacte cellen die we in het laboratorium zowel van patiënten als van proefdiermodellen analyseren.

Hoewel wij in het laboratorium met menselijk materiaal werken en de donoren niet zelf ontmoeten, zijn we ons er overigens terdege van bewust dat het steeds individuen betreft, allen met zeer persoonlijke kwaliteiten.

Werkgroepen unit Immuunregulatie



En welke gezichten en namen horen bij de onderwerpen die we parallel bestuderen in de unit? Het zijn deze onderzoekers met hun werkgroepen die met volle inzet werken aan: middenonder reuma, chronische ontsteking van het bewegingsapparaat, linksmidden immuundeficiëntie, tekortkoming van het immuunsysteem, onder andere leidend tot leukemie, linksboven huidontsteking zoals psoriasis, rechtsboven MS, en rechtsmidden het Guillain-Barré syndroom.

Compare and contrast

Die laatste twee aandoeningen gebruik ik graag als voorbeeld om mijn premissen verder uit te duiden.

	MS versus	Guillain-Barré syndroom
Schade	ontsteking afbraak myeline	ontsteking afbraak myeline
Lokatie	centraal	perifeer zenuwstelsel
Oorzaak	onbekend	infectie meerdere microben
Mechanisme	onbekend	kruisreactieve antistoffen door moleculaire mimicry

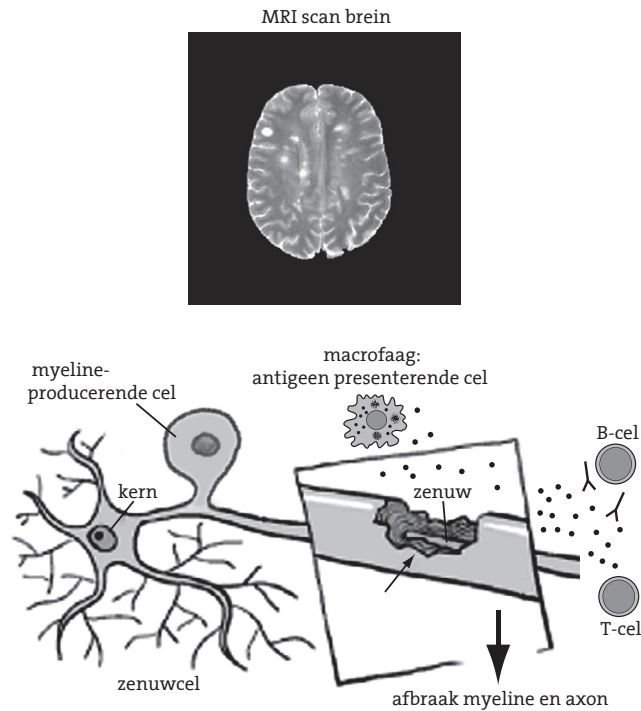
MS en GBS: waarom is het vruchtbaar deze twee ziektes met elkaar te contrasteren? Boven de stippellijn ziet u de overeenkomsten: beide worden gekenmerkt door ontsteking, en door afbraak van de isolatielaag rond zenuwen, myeline geheten. Maar onder de streep ziet u de verschillen: MS speelt zich af in hersenen en ruggenmerg, terwijl in GBS zenuwen daarbuiten beschadigd worden, dus bijvoorbeeld romp en ledematen. Ondanks meer dan een halve eeuw onderzoek moeten we het antwoord schuldig blijven op de vraag hoe MS ontstaat. Veel beter is de situatie voor GBS: onder meer door Rotterdams onderzoek is duidelijk dat infecties door minstens vier verschillende pathogenen de oorzaak zijn. De betrokken Rotterdammers zijn onder meer hooggeleerden van der Meché en van Doorn, en in het laboratorium mensen als Anne Tio, Wouter van Rijs, Wim Ang en Bart Jacobs. Terwijl we bij MS het onderliggende afweermecanisme nog steeds niet kennen, staat voor GBS vrijwel vast dat het immunologische proces van moleculaire mimicry tot ziekte leidt, een sterke gelijkenis tussen ziekteverwekker en gastheerweefsel. Door het parallel bestuderen van deze aandoeningen worden over en weer nieuwe onderzoeksvragen geformuleerd, en kunnen experimentele benaderingen gedeeld worden.

Ontsteking volgens Celsus

		MS
		brein en ruggenmerg gevoelloos en ingepakt
tumor	zwellung	nee
rubor	roodheid	nee
calor	warmte	nee
dolor	pijn	beperkt
functio laesa	uitval	mild - ernstig

Wat is ontsteking? De definities uit de oudheid van Celsus en nog steeds bruikbaar en de symptomen, stelt u zelf eenvoudig vast bij een ontstoken oog: zwellung, roodheid, warmte, pijn en functieverlies. Het is interessant te zien dat het bij MS iets anders ligt: omdat brein en ruggenmerg goed verpakt zitten in botten van schedel en wervelkolom kunnen we zwellung, roodheid en warmte alleen met moderne technieken vaststellen.

MS: chronische ontsteking brein en ruggenmerg

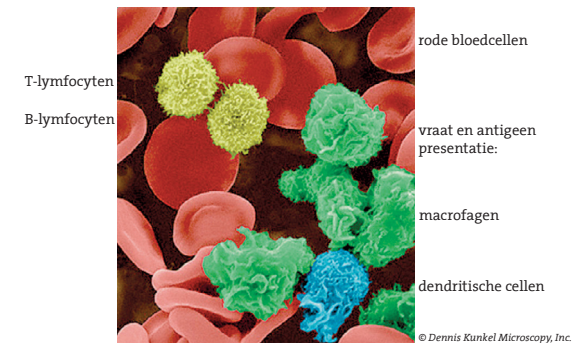


Links ziet u daarvan een voorbeeld: met de MRI is het brein van een MS patiënt in beeld gebracht, en de ronde witte plekje zijn aangedane gebieden. Meerdere, dus multiple, en sclerose, want littekenachtig. Als we zo'n lesiegebied sterk vergroten dan zijn van links naar rechts zenuwcellen zichtbaar, cellen die de isolerende myeline laag produceren, maar ook cellen van het immuunsysteem. De immuuncellen gaan zowel de isolerende myelinelaag als de zenuwceluitlopers die daaronder liggen te lijf.

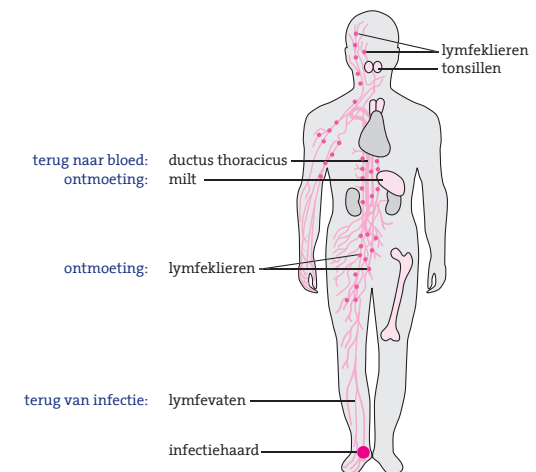
Immuunsysteem: migratie en herkenning

Hoe bereiken witte cellen, leukocyten, het brein en ruggenmerg? Logischerwijs via het bloed. In het rood de rode bloedcellen. Met kunstmatige kleuren zijn de witte bloedcellen, de leukocyten, hier van elkaar onderscheiden: de T- en B-lymfocyten zijn de sponsje linksboven in het geel. In het groen in de vorm van kroppen sla de cellen die ziekteverwekkers letterlijk opvreten en daaruit deeltjes (antigenen) presenteren aan de lymfocyten. Ook de dendritische cellen, te zien in het blauw met armachtige uitlopers, dendrieten, kunnen deeltjes van ziekteverwekkers presenteren.

Leukocyten in het bloed



Witte bloedcellen komen via bloed en lymfe overal



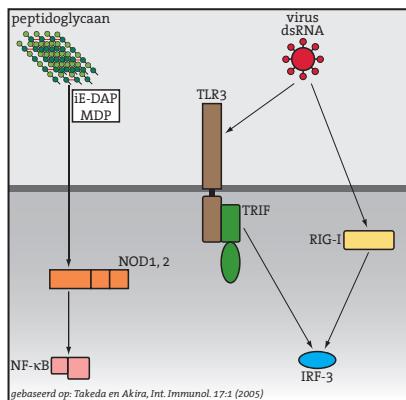
Vanuit het bloed komen witte bloedcellen overal, bijvoorbeeld bij een infectiehaard in de voet. Met informatie uit de context van het weefsel ter plekke kunnen witte bloedcellen terug door de lymfevaten en ontmoeten elkaar in de lymfeklieren. Vervolgens gaan ze terug naar bloed en milt, zodat ze opnieuw door het hele lichaam op patrouille kunnen gaan.

Weten waar te gaan



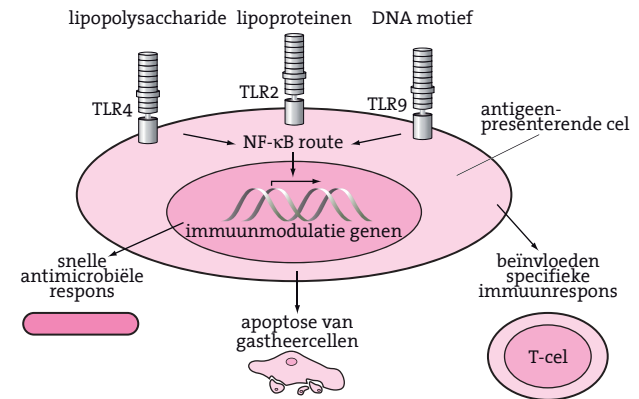
Hiermee lijkt alles dus prima voor elkaar: leukocyten weten klaarblijkelijk waar ze naartoe moeten en wanneer, het verkeer is goed geregeld en de routes zijn duidelijk. Mocht op vakantie een muskiet u de huid doorboren en een malariaparasiet inspuiten dan liggen er grote eters, macrofagen klaar om parasiet of bacterie of virus direct op te nemen, te doden en af te breken.

Receptoren voor pathogenen op en in de cel



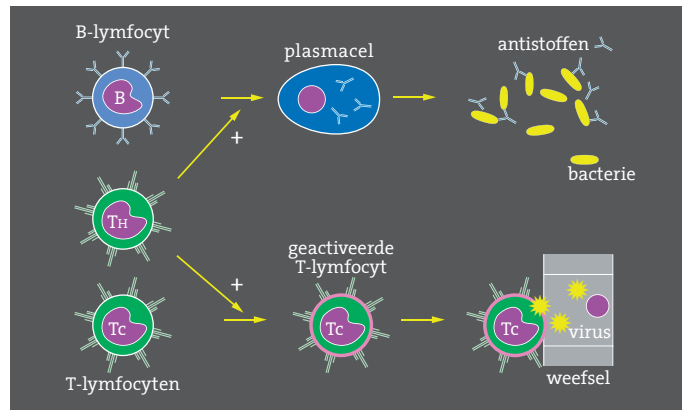
Een vraag is natuurlijk wel hoe de leukocyt beslist wat op te nemen, en wat te negeren. Hoe maakt een cel dat onderscheid? Cellen kennen geen bewustzijn om beslissingen te nemen en moeten het dus hebben van hun uitrusting. Voor herkenning van ziekteverwekkers zijn ze daarom uitgerust met antennes, receptoren, die karakteristieke moleculen van ziekteverwekkers herkennen. Zulke antennes zitten op het celoppervlak, om pathogenen in het externe milieu te identificeren, en ook binnen in de cel om waar te nemen - in een soort braille te voelen als het ware - of de ziekteverwekker al binnen is¹⁴⁻⁷. Links ziet u receptoren betrokken bij herkenning van een bacterieel celwand product, peptidoglycaan, waarop ik later terugkom, en rechts twee receptoren om genetisch materiaal van virussen te herkennen.

Leukocyten: allerlei receptoren voor microben



Die receptoren zijn talrijk, tientallen verschillende, en in het midden ziet u de leden van slechts één zo'n familie van receptoren, die verschillende componenten van ziekteverwekkers kan herkennen, bovenin weergegeven. Dat leidt vervolgens tot activatie van de cel en een ontstekingsrespons. Omdat de code voor deze receptoren compleet en in een geheel klaarligt in ons DNA, kunnen cellen bijzonder snel reageren op een infectie, binnen seconden tot uren.

Specifieke immuniteit: slim, sterk, geheugen, maar traag



Bovendien zijn we in staat om een specifieke immunerespons op te zetten, door T en B lymfocyten. Door een gewiekst systeem van door elkaar gooien van stukken DNA en het opnieuw combineren daarvan kunnen nieuwe receptoren worden gemaakt voor elke denkbare structuur. B cellen, bovenin getoond, produceren antistoffen waarmee pathogenen onschadelijk worden gemaakt. Killer T-cellen, onderin, kunnen middels de specifieke receptor op hun oppervlak vaststellen of een lichaamscel is geïnfecteerd, en die vervolgens doden. Dit systeem stelt ons dus in staat om specifieke afweer te ontwikkelen tegen wat voor molecuul dan ook: mocht er een virus van Saturnus arriveren, dat in de evolutie nooit eerder op aarde was, dan toch kunnen specifieke T- en B-cellen ontstaan. Echter, alles heeft zijn prijs, dit systeem is traag: het recombineren van DNA stukken, en het expanderen van de lymfocyten kosten tijd, dagen tot weken. Daarom zouden we zonder de snelle en wat minder specifieke afweer middels klaarliggende receptoren niet lang kunnen overleven.

Dus samengevat, wat doet de afweer? Leukocyten patrouilleren voortdurend door de gehele stad en kijken van huis tot huis of alles in orde en rustig is, of cellen en weefsels zich gezond gedragen...

Onraad openbaart zich door kleine veranderingen



... en slechts aan een heel klein signaal of verandering hebben leukocyten genoeg om te weten dat er iets loos is, een indringer, een infectie, een ontsporing.

Zelf versus niet-zelf	Binnen versus buiten
lichaam	lichaam
lichaamscel levend	longen darmen
lichaamscel dood	lucht
bacterie van flora	voedsel
zwangerschap	

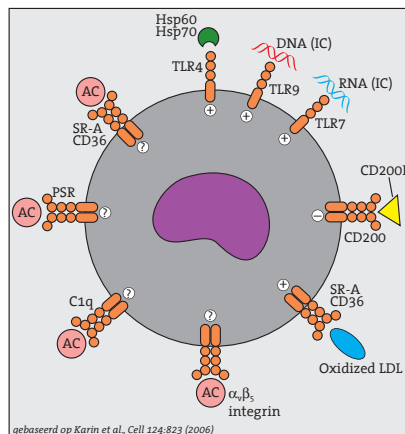
Hier ontstaat echter een groot probleem: friend or foe? Hoe te weten wat een indringer is, een ongerechtigheid? Het onderscheid tussen zelf en niet-zelf lijkt eenduidig: het lichaam en de levende lichaamscellen zijn vast en zeker zelf⁸. Maar hoe zit het met dode lichaamscellen? Dagelijks raken we een paar ons dode cellen kwijt, afgedankt zelf zouden we dat kunnen noemen. En de bacteriën van de flora op onze slijmvliezen en met name de darm zijn zeker zelf. Tenslotte is er bij zwangerschap sprake van een (meestal) gewenste 50% vreemdeling, die na 9 maanden gezond moet vertrekken. Ook binnen en buiten is niet eenduidig: lichaam longen en darmen zijn duidelijk binnen, maar lucht en voedsel van buiten zijn essentieel.

Onze kleine vrienden van de bacterieflora

darm	800 soorten bacteriën pakweg kilo pakweg onsje peptidoglycaan
100 triljoen stuks	10 maal meer dan cellen in lichaam 100 keer meer genen dan ons eigen DNA
functies voor host	verteren voedsel maken bouwstenen vrij verschaffen energie
mutualistisch: beide partners betere fitness	

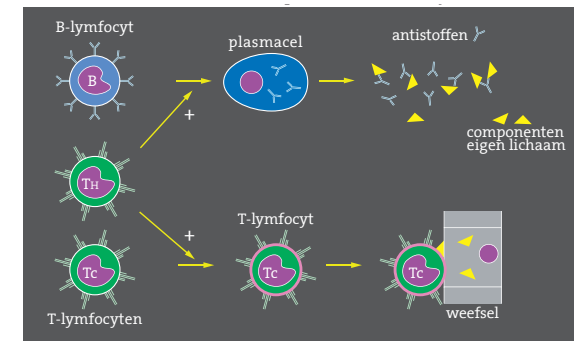
Wat meer over de bacteriën in de gezonde darm⁹⁻¹¹. Zo'n 800 bacteriesoorten zijn nu bekend, een volwassene draagt pakweg een kilo bacteriën mee en daarmee grofweg zo'n ons peptidoglycaan. Die bacteriën zijn zo klein en talrijk dat zij met 10 maal meer cellen zijn dan u zelf. Hun metabole activiteiten zijn essentieel voor ons eigen bestaan, en wij zijn dat andersom voor hen. Hoewel darmbacteriën vaak als commensalen worden benoemd, 'mee-etters' of 'aan-tafel-zitters', is er eigenlijk sprake van een mutualistische relatie, waarin gastgever en bacterie een verhoogde evolutionaire fitness hebben, meer kans op overleving en veel nakomelingen. Dat roept enigszins filosofische vragen op. John Steinbeck¹² verwoordde het zo: *"I am much more than the sum of my cells, and, for all I know, they are much more than the division of me."*

Receptoren voor zelfcomponenten



Afweercellen kunnen niet literair kijken naar zelf versus niet-zelf, en roeien dus met de riemen die ze hebben. De complicatie is dan ook dat ze kunnen reageren op zelf-componenten met een ontstekingsreactie. Enkele voorbeelden zijn DNA en RNA, en heat shock eiwitten die het lichaam produceert onder condities van fysiologische stress. En we zien dat leukocyten uitstekend zijn toegerust om de dode lichaamscellen af te voeren, hier met AC aangegeven voor apoptotische cel. Ook vetten uit het bloed, rechtsonder, beïnvloeden leukocyten, cruciaal in de ontwikkeling van hart- en vaatziekten.

Autoimmuuniteit: rol specifieke immuunsysteem



Zoals genoemd kan de specifieke afweer in principe alle vormen herkennen, en dus ook componenten van het eigen lichaam. Dit proces heet autoimmuuniteit, zelf-afweer, en ziektes als reuma en MS worden gedacht autoimmuunziekten te zijn waarbij gewrichten of brein worden aangetast.

Immuun etiquette

Dit alles brengt me op het punt van immuun etiquette: vorm-omgang-context¹⁵. In het bovenstaande beeld zijn de vorm en functie duidelijk: een vlinder die foerageert op een bloem. De context echter verandert zodra de roofspin evident wordt die een hongerige poot uitstrekt.

Vorm, functie, context

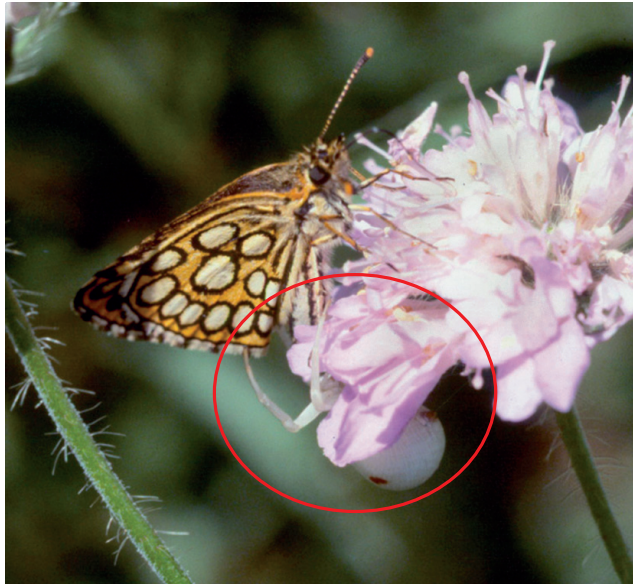
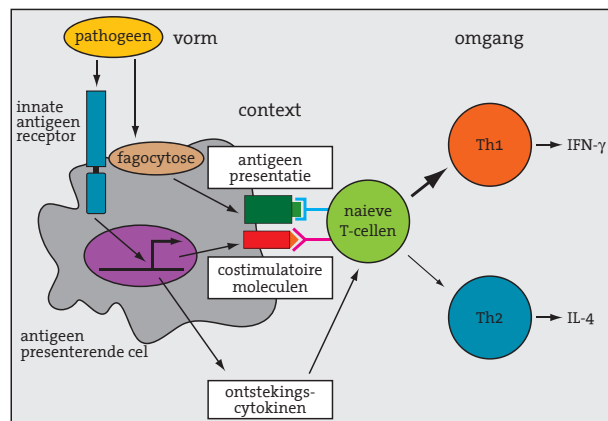


foto C. Zonneveld (www.corzonneveld.nl)

Vorm uit pathogeen: context, omgang

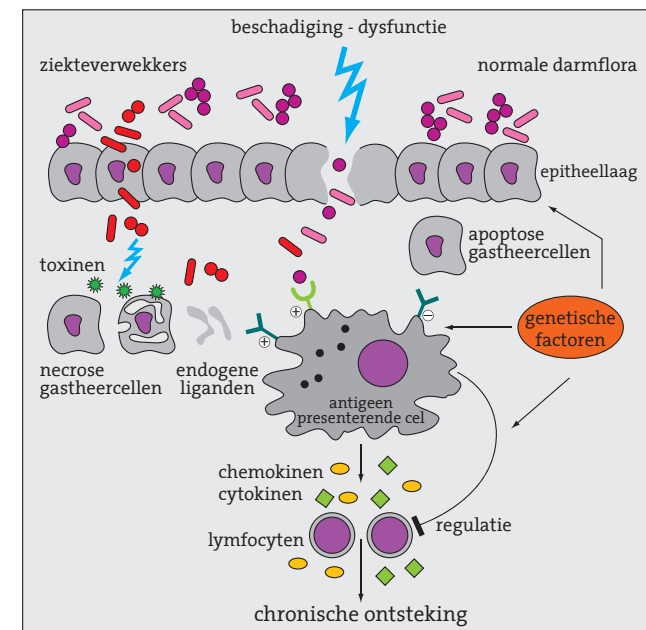


gebaseerd op: Takeda en Akira, *Int. Immunol* 17:1 (2005)

In de afweer is de vorm de ziekteverwekker of de lichaamscomponent. De context is hierbij onder meer de manier waarop deze vormen worden gepresenteerd in termen van costimulatoire moleculen op het celoppervlak, en ontstekingscytokines, signaalstoffen. De uiteindelijke uitkomst, de omgang met de vorm, de etikette - hier de verschillende typen T-cellen, wordt dus sterk door de context bepaald^{16,17}.

Een dendritische cel zwaait voortdurend zijn armen ofwel dendrietten om zich heen op zoek naar lymfocyten met de juiste receptor. Bij een innige omhelzing van de cellen verschiet de cel van kleur, wordt geactiveerd, door de juiste combinatie van vorm en context.

Immuunregulatie bepaalt omgang met vormen van buiten-binnen



gebaseerd op: Karin et al., *Cell* 124:823 (2006)

Vanuit de buitenwereld, bijvoorbeeld de darmwand, staan we voortdurend bloot aan zowel nuttige als gevaarlijke microben met een barrière van slechts 1 cel dik voor goede uitwisseling van stoffen. Leukocyten worden geconfronteerd met zelf en niet-zelf deeltjes, en immuunregulatie bepaalt of de noodzakelijke afweer optreedt, of schadelijke autoimmuniteit. Ontstekingsziekten zijn daarmee de prijs die we betalen

voor onze uiterst effectieve afweer^{18,19}. Nu laat recent onderzoek zien dat dendritische cellen de inhoud van de gezonde darm scannen op goede en slechte bacteriën, door hun uitlopers tussen de dekcellen van de barrière door te steken, als een periscoop. Een close up van de darminhoud bespaar ik u, maar het is helder dat de dendritische cel daar een uiterst complex milieu aantreft van bacteriën, voedsel en slijm. Tegen die complexe achtergrond moet de afweer in staat zijn om juist die ene afwijkende vorm te vinden die mogelijk kwaad in de zin heeft, en die vervolgens onschadelijk te maken.

Adequate metaforen

oorlogsmetaforen	... minstens zo adequaat
the wars within us	dagelijkse kost, daily routine
invasie	sifting through the cargo
legers, soldaten	diensten: politie, douane, VN
wapentuig	gereedschap
destructie	opruimen, reconstructie
	fibrosering - astrocytose

Beschrijvingen van het immuunsysteem nodigen klaarblijkelijk onweerstaanbaar uit tot het gebruik van oorlogsmetaforen: soldaten en legers, kanonnen en vlammenwerpers. Ik ontken het gebruik van geweld door het immuunsysteem geenszins, maar het doet aanzienlijk meer, juist afhankelijk van de signalen in het weefsel. Hoewel minder spectaculair, zijn er andere beelden die ook adequaat zijn. De afweer is elk moment van de dag en de nacht bezig met het scheiden van kaf en koren, van goed en kwaad. Daarbij kan weefselschade ontstaan, en daarom is het immuunsysteem ook betrokken bij wederopbouw. Leukocyten maken in de juiste context ontstekingsremmers en groeifactoren. Juist omdat ze via het bloed in alle weefsels kunnen komen zijn ze de perfecte douane, en wegwerkers en monteurs in één. Veelbelovend onderwerp van onderzoek is hoe het komt dat die herstelwerkzaamheden wel de rust herstellen - homeostase - maar dat het nieuw aangelegde weefsel niet identiek is aan het vorige tapijt: zo ontstaat bij tal van aandoeningen fibroserend bindweefsel, en worden MS lesies opgevuld met astrocyten in plaats van het oorspronkelijke weefsel.

Binaire termen te beperkt

nul	een
zwart	wit
ja	nee
republikein	democraat
rechts	links
dextra	sinistra
man	vrouw
goed	fout
T-helper 1	T-helper 2
rustend	geactiveerd



Zoals oorlogsmetaforen de zaak niet altijd recht doen, zo is ook onze natuurlijke neiging tot binair denken dikwijls een beperking. Deze lijst van zwart-wit termen vult eenieder van u zelf moeiteloos aan met meer voorbeelden. De onderste twee binaire termen zijn zeer populaire begrippen bij immunologen.

Complexiteit door emergent properties

Maar dat er maar twee kanten aan een parameter zouden zijn is vaak te simpel. Kijkt u in de volgende beelden eens speciaal naar de wat oudere heer en zijn gezelschap in dit stadion, middenonder in beeld.

Deze populatie van supporters die de Mexican wave doet²⁰, hier gebruikt als model voor een populatie witte bloedcellen, is als geheel duidelijk geactiveerd: die activatiegolf trekt door het hele vak. Maar sommigen doen niet mee, zoals de heer in het midden, en anderen wat halfslachtig, soms onder invloed van hun omgeving. Er zijn dus allerlei gradaties in activatie.

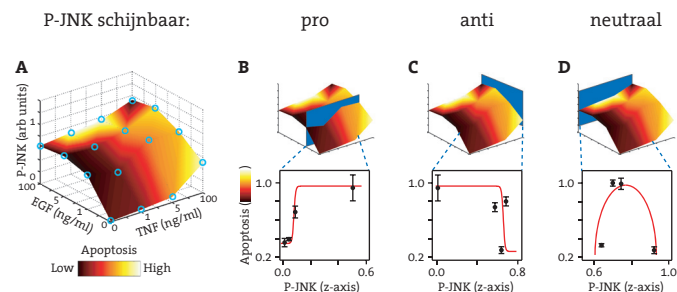
Emergent properties

Op basaal niveau eenvoudig ...
opstaan of zitten, rustend of geactiveerd

... maar complex in uitwerking:
functie van de populatie als geheel

Daarmee heeft de populatie als geheel ‘emergent properties’. Van de individuele persoon of cel kunnen we iets zeggen over activatiestaat, maar de uiteindelijke functie, de uitwerking, is een eigenschap van de populatie als geheel. Die uitwerking kan zeer complex zijn. Om dat te doorgronden zijn combinaties van experimenten en zeer grondige theorie en mathematische modelbouw nuttig^[21-23].

Celdood door slechts twee tegengestelde factoren is complex



from Janes et al., A systems model of signaling identifies a molecular basis set for cytokine-induced apoptosis. Science 310:1646 (2005). Reprinted with permission from AAAS.

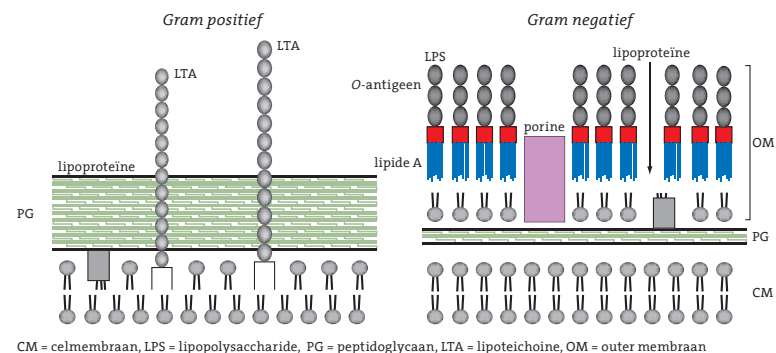
Ik wil daarvan één aansprekend voorbeeld geven zonder u met details te overladen. In een recent artikel werd een mathematisch model beschreven om apoptose, celdood, te analyseren. Uit echte experimenten werden 8.000 metingen van intracellulaire signaling gekoppeld aan zo'n 1.500 respons metingen. De claim van deze studie is dat rigoureuze combinatie van theorie en experiment ons in staat stelt systeemmodellen te bouwen om nieuwe biologische mechanismen te voorspellen, en die vervolgens te toetsen. In de woorden van de auteurs: mathematical formalism to reveal new biological mechanisms.

De figuur hier weergegeven benadrukt dat celdood in de context van slechts twee tegenwerkende factoren al zeer complex is. In figuur A staan op de X en Y-as deze twee cytokinen, namelijk TNF dat celdood stimuleert en EGF dat celdood remt. Door deze factoren in verschillende concentraties toe te voegen aan cellen in een kweekplaat ontstaat het gekleurde landschap, waarbij geel staat voor veel celdood, en rood voor weinig. Op de Z-as staat de factor van interesse, gefosforyleerd janus-kinase, P-JNK: is die nu wel of niet betrokken bij celdood? In Figuur B, C en D staan drie dwarsdoorsneden van dat landschap A. Uit B zouden we concluderen dat factor P celdood bevordert, uit C dat factor P celdood remt, en uit D dat P geen rol speelt.

Vijf voorbeelden uit lopend onderzoek

Na dit pleidooi voor nuance wil ik uit ons eigen recente werk graag vijf voorbeelden kort bespreken die mijn premissen ondersteunen. Het eerste voorbeeld betreft het reeds genoemde peptidoglycaan uit de bacteriële celwand, hier in rood weergegeven. Betrokkenen bij dit werk zijn onder anderen Marie-José Melief, Jane Voerman en voorheen Ingrid Schrijver en Lizette Visser.

Peptidoglycaan is belangrijke component van bacterie celwand



CM = celmembraan, LPS = lipopolysaccharide, PG = peptidoglycaan, LTA = lipoteichoïne, OM = outer membraan

Peptidoglycaan vormt een sterk vertakte netwerkstructuur, essentieel voor vorm en stevigheid van alle bacteriën. Voortbouwend op werk van mijn voorganger, Hazenberg, hebben wij ons de vraag gesteld of peptidoglycaan van de slijmvliezen verslept kan worden naar ontstekingshaarden in het brein, dus bij MS, en of het daar ontsteking stimuleert.

Als we dunne coupes MS brein van overleden donoren kleuren met antistoffen specifiek voor peptidoglycaan, dan zijn er rode cellen zichtbaar die uit het bloedvat in het midden zijn gekomen en het brein in lijken te reizen.

Dat zien we niet alleen in het echte MS brein, maar ook in diermodellen waarin we de ziekte nabootsen in samenwerking met dr. Bert 't Hart. Afhankelijk van de ernst van de ontsteking zien we meer of minder PG binnenkomen. In de diermodellen kunnen we cruciale ingrepen doen die in de mens onmogelijk zijn.

Dit proces van verslepen van peptidoglycaan is te verduidelijken aan het volgende ongewone beeld, een vliegtuig in de gracht, op transport naar het luchtvaartmuseum in Lelystad.

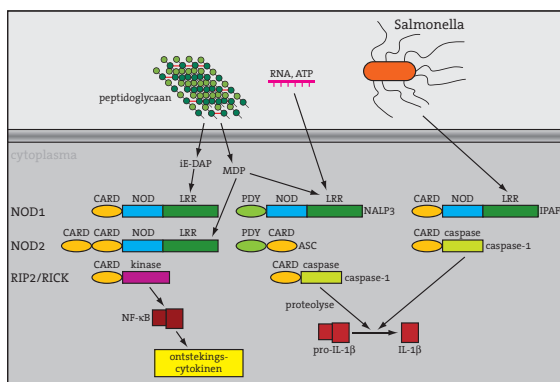
Transport van bacterie componenten



foto: www.fotonova.nl

In de beeldspraak is de gracht de bloedbaan, de boten zijn antigeen presenterende cellen die aan de slijmvliezen met bacteriën in contact staan. De Boeing zonder vleugels of inhoud is de lege peptidoglycaan huls van een dode bacterie, die dus niet meer kan delen, en die ook niet makkelijk wordt afgebroken door de cel. Via de bloedbaan kan transport naar ontstoken organen plaatsvinden. Het peptidoglycaan is afkomstig van zowel ziekteverwekkers als de gezonde bacterieflora.

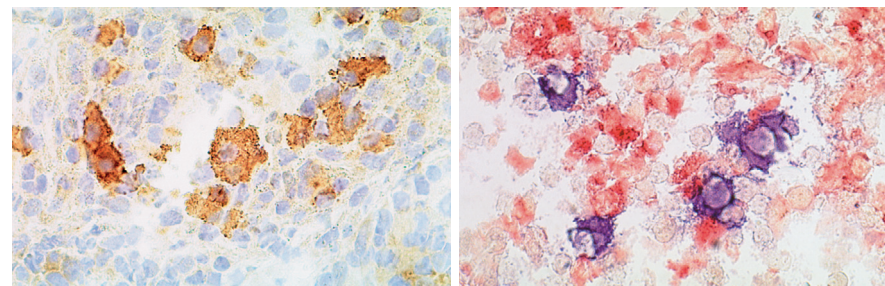
Nieuwe signaling moleculen voor peptidoglycaan fragmenten



gebaseerd op: Akira et al., Cell 124:783 (2006)

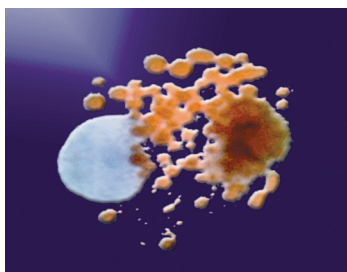
Zeer recente studies van andere groepen hebben nieuwe intracellulaire receptoren voor fragmenten van peptidoglycaan geïdentificeerd zoals de NOD receptoren en NALP3. In de komende jaren hopen we op te helderen hoe deze betrokken zijn bij MS.

Breincomponenten in lymfeklier

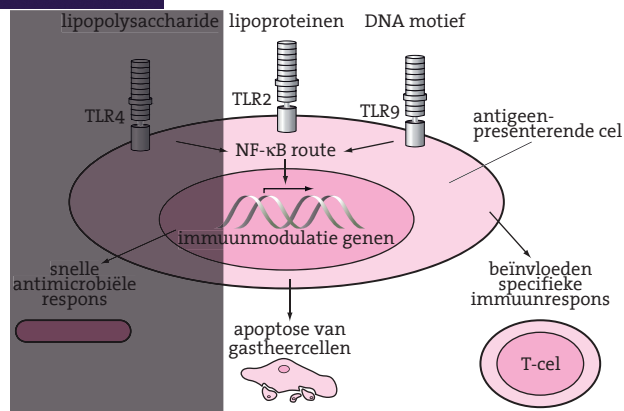


Een tweede voorbeeld onderstreept mijn stelling dat het ontstoken orgaan altijd in relatie tot de drainerende lymfeklieren en milt geanalyseerd moet worden. Onderzoek met menselijk weefsel is alleen maar mogelijk door grote inspanningen van de Nederlands Hersenbank, onder andere dr. Rivka Ravid en de neuropathologen, die weefsel verzamelen en karakteriseren. Het brein wordt gedraineerd door lymfeklieren in de nek-hals regio. Werk van onder meer Alex de Vos, Marloes van Zwam, Annet Wierenga en Marjan van Meurs toont aan dat brein componenten in de drainerende lymfeklieren belanden in immuuncellen. We richten ons nu op het ontrafelen van de weefselcontext, dus of die aanwezigheid leidt tot immunactivatie, of juist regulatie, dus beperking van ontsteking.

Schuimcellen reageren niet meer op microbiëel product



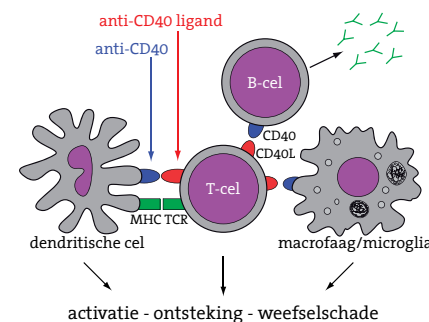
impressie foamcellen door Frank van der Panne



Een derde voorbeeld benadrukt de weefselcontext en immunoreactiviteit, werk van onder meer Leonie Boven, Eveline de Geus en Karin Assink. Wat u hier linksboven ziet is niet Karel Appel, maar wel degelijk een vette klodder.

In MS lesies nemen macrofagen namelijk grote hoeveelheden vet op uit de isolerende myeline schede dat ze maar moeizaam en traag kunnen verwerken. Daardoor krijgen deze cellen een sterk opgeblazen voorkomen en heten schuimcellen. Als we deze cellen daarna blootstellen aan sterke ontstekingsignalen van bacteriën, namelijk lipopolysaccharide, dan reageren ze daarop in het geheel niet meer. De vetcontext bepaalt dus mede de immunofunctie, en deze macrofagen zijn daardoor potentieel betrokken bij het beperken en herstellen van weefsel schade.

MS therapie: antistoffen tegen CD40 ligand en CD40



Een vierde voorbeeld zijn onze bijdragen aan ontwikkeling van antistoffen voor behandeling van MS en andere chronische ontstekingsziekten. Met onder meer Randy Noelle, Eric Claassen, Koen Gerritse en Marc Schellekens werkten we aan preklinische ontwikkeling van antistof tegen CD40-ligand op geactiveerde T-cellen om zo ontsteking te remmen. In samenwerking met Louis Boon en hooggeleerde Mark de Boer, die een antagonist antistof tegen CD40 op antigeen presenterende cellen ontwikkelden, en met onder meer Herbert Brok toonden wij in diermodellen aan dat deze antistof op meerdere punten ingrijpt in de immunoreactiviteit en zo MS-achtige ziekte tegengaat. Deze antistof heeft succesvol een eerste clinical trial doorstaan en is in verdere ontwikkeling, waarbij uiteraard nog grote hordes te nemen zijn.

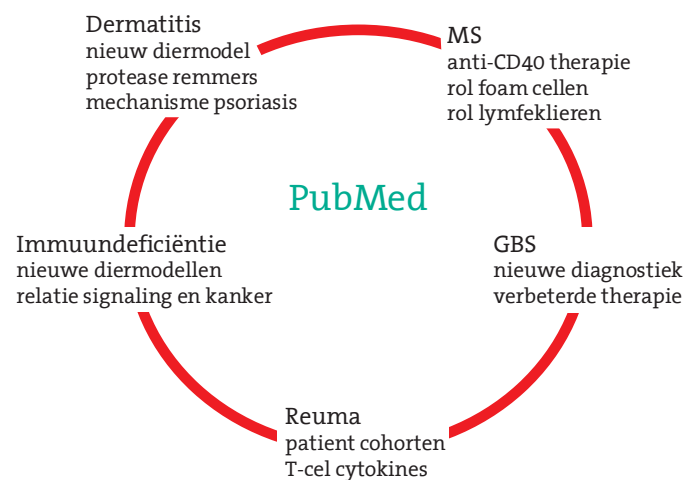
Remmers van enzymen die huid doen ontsteken



foto: Margret Tielemans

Een vijfde en laatste voorbeeld is in mijn ogen uniek: collega's Johanneke van Embden en Leo van Lieshout ontwikkelden een originele benadering voor het remmen van huidontsteking die ontstaat wanneer blootstelling aan eiwitsplitsende enzymen van het eigen lichaam de huid aantast. Dit treedt bijvoorbeeld op bij stomadragers door de proteolytische enzymen uit de darm. Dit onderzoek voldoet aan veel eisen van deze tijd, want het leverde een potentiële nieuwe therapie op gebruikmakend van een natuurlijk product uit aardappels, een A-publicatie, een patent, en een spin-off life science bedrijfje. Hoewel de weg van patent en bedrijf naar patiënt lang blijkt, hopen we op afzienbare termijn met dit product de kliniek te bereiken.

Recente bijdragen werkgroepen



Voor meer voorbeelden van aansprekende studies uit onze werkgroepen verwijs ik u verder graag naar het internet, dat ook voor de wetenschap een sterk democratiserende werking heeft. Anders dan vroeger kunnen u en de patiënt nu zelf, direct van de computer thuis door even te 'Goochelen' naar PubMed de Engelstalige samenvattingen lezen van de meer dan 150 wetenschappelijke artikelen die onze vijf werkgroepen de afgelopen acht jaar publiceerden, ondersteund door belastinggeld en uw bijdragen aan de diverse collectebusfondsen.

Waar worden grote ontwikkelingen verwacht

- grotere onderzoeksteams versus 1 onderzoeker, 1 gen, 1 eiwit
- internationale populatie studies
- genoombrede datasets
- mathematische modellen biologische systemen
- samenstelling en functie darmflora
- ontsteking in kanker en hart- en vaatziekten
- moleculaire imaging in vivo en vitro
- barrière functie van epitheel (deklaag)
- proteomics en genomics in cohorten, zoals zwangerschap RA en MS
- rationeel ontwerp vaccins

Waar verwacht ik grote ontwikkelingen? In feite overal in de biologie: ik onderschrijf de stelling dat de huidige eeuw die van de biologie is, zoals de vorige die van de natuurkunde en die daarvoor van de chemie. Uit de lijst hierboven noem ik het idee dat er grote veranderingen zijn in teams en technologie die het voorgaande model van 1 gen 1 eiwit 1 onderzoeker minder dominant zullen maken, en de verstrekkende implicaties van genoombrede analyse middels microarray.

Kennis van de darmflora zal aanzienlijk toenemen²⁴, zoals ook onderstreept door een studie die vorige week liet zien hoe belangrijk de allereerste kolonisatie met bacteriën direct na de geboorte is²⁵.

Met betrekking tot immuniteit zal er sterke voortgang zijn in kennis van ontsteking in kanker en atherosclerose. Onze vruchtbare samenwerking met Rob Krams, Pieter Leenen en Rini de Crom alhier, en met hooggeleerde Pasterkamp uit Utrecht op het gebied van atherosclerose zal verder worden uitgebreid. Het Erasmus MC investeert terecht sterk in moleculaire imaging van cellen en van intacte organismen. Een veelbelovend veld is ook hoe defecten in de barrière functie van epitheel-deklagen ontstekingsziekten beïnvloeden. En tenslotte, om de cirkel rond te maken naar vaccins, door het sterk toegenomen begrip van immuniteit wordt de rationele ontwikkeling van nieuwe vaccins versterkt.

Dierexperimenteel onderzoek

*“Animal research is evil, but a necessary evil
in view of the benefits that accrue”*

Colin Blakemore, neurobioloog
Medical Research Council, Engeland

Dat de pijn van nieuwe medicijnen druppelt in plaats van stroomt wordt onder meer veroorzaakt door het beperkte aantal goed voorspellende modellen. Adequate proefdiermodellen zijn en blijven daarom van cruciaal belang, zowel voor basale vraagstellingen als modellen voor ziekten. Hoewel in vitro systemen en computersimulaties ook grote waarde hebben, en steeds meer, is de complexiteit van een intact organisme nog lang niet betrouwbaar te modelleren. Proefdiermodellen versnellen de ontwikkeling van inzichten en nieuwe therapie aanzienlijk. Bovendien stellen ze ons dikwijls, maar niet altijd, in staat gevaarlijke bijverschijnselen te identificeren, en zijn dus een belangrijke noodrem. Het ware te wensen dat de discussie over proefdieren op grond van feiten wordt gevoerd, en dat emoties – hoewel erkend en gerespecteerd – niet de overhand nemen. Een open discussie wordt niet bepaald gestimuleerd door bedreiging en vernieling. Extremisme houdt niet op bij de eerste concessie maar eist altijd meer.

Een Brit verbruikt in een mensenleven

8	koeien
36	varkens
36	schapen
550	kippen
630	totaal
en 4	proefdieren

Enkele feiten: een Engelsman eet gedurende zijn leven 630 dieren. Op datzelfde mensenleven worden 4 proefdieren verbruikt: dit om de zaken wat in perspectief te zetten²⁶. Verfijningen in proefdiergebruik zijn volop in ontwikkeling, zoals verbetering van de moleculaire imaging in vivo. Sommige Nederlandse collectebusfondsen nemen afstand van proefdieronderzoek. Zij kiezen daarmee dus bewust voor het toenemen van risico's voor patiënten, en het vertragen van de ontwikkeling van nieuwe

diagnostiek en therapie. Gelukkig hebben collectebusfondsen elders zoals in Engeland heldere richtlijnen, en zijn ook Nederlandse patiëntverenigingen zeer realistisch over proefdieronderzoek (zie ook websites bij Referenties).

Training en onderwijs

*The land of ever-diminishing
expectations and requirements*

Met betrekking tot onderwijs lijkt Nederland vaak het land van de immer neerwaarts bijgestelde verwachtingen. Desondanks ben ik optimistisch dat de ondergang van het avondland ver af is: er zijn namelijk tal van positieve ontwikkelingen die in de toekomst kunnen leiden tot een overheid die de Nederlandse spelling niet nodeloos verwacht, met ministers van Onderwijs en Wetenschap die het verschil kennen tussen wetenschap en design, en met scholieren die de minister niet hoeven smeken om behoud van het aantal uren wiskunde.

En nu dan in ernst, en dichter bij huis: er zijn op het Erasmus MC diverse zeer goede ontwikkelingen met betrekking tot het onderwijs. Het programma Erasmus arts 2007 heeft een belangrijke en noodzakelijke slag gemaakt in de onderwijskwaliteit. Daarbij is de nadruk op de patiënt en ziekte als integrerende principes wel ten koste gegaan van basiskennis als zinvol middel tot integratie. Het grotendeels verdwijnen van het vak weefselleer, histologie, uit het curriculum wekt her en der bevreesdheid. Het is een onderschatting van onze studenten te denken dat zij niet intellectueel gegrepen worden door het denken in concepten van de basisvakken, en door het denken in meer abstracte termen dan enkel klacht-diagnose-behandeling. Nog afgezien van de culturele en esthetische kant ervan, is de abstractere manier van denken onontbeerlijk voor creatief onderzoek. Onlangs vertelde een uitstekende 3e jaars geneeskundestudent mij: “Pas in mijn 2e jaar kreeg ik door dat je in het lichaam en de organen steeds dezelfde laagjes tegenkomt”. Wat basale histologie had deze student veel functioneel inzicht verschaft.

Gelukkig is de Raad van Bestuur zich van deze situatie bewust. Ik onderschrijf daarom ten volle de doelstelling van meer vaardigheidsonderwijs in het curriculum²⁷ en onze afdeling werkt daar actief en met plezier aan mee. Andere uitstekende ontwikkelingen zijn de Master of Research opleiding, waar uitmuntende studenten zich bekwamen in het doen van onderzoek, en de actieve onderzoeksschool Molecular Medicine. Door inspanningen van onder meer Frank van Vliet is er een continue stroom van cursussen en symposia van het hoogste niveau, waarbij onze jonge mensen in direct persoonlijk contact komen met onderzoekers van wereldfaam. De Raad van Bestuur heeft ook als concrete doelstelling de klinisch onderzoeker in staat te stellen daadwerkelijk de benodigde tijd te investeren. Dat is een noodzakelijk voorwaarde voor

het translationele onderzoek zoals onze groep dat bedrijft. Ik heb groot respect voor de manier waarop onze klinisch onderzoekers goede patiëntenzorg terecht steeds voorop stellen en bovendien op hoog niveau onderzoek doen.

“Nothing in biology makes sense except in the light of evolution”

Dobzhansky, 1973

Nothing in medicine makes sense except in the light of evolution

A medicine curriculum lacking evolution makes no sense

It makes sense to teach evolution in the medicine curriculum

Als laatste punt over onderwijs, stel ik vandaag een concrete innovatie van het geneeskunde curriculum voor en dus ook de training van onderzoekers. Mijn permutaties van dit roemruchte citaat van Dobzhansky²⁸ zijn: Nothing in medicine makes sense except in the light of evolution. En daarom: A medicine curriculum lacking evolution makes no sense. En dus: It makes sense to teach evolution in the medicine curriculum.

Kennis evolutie direct waardevol voor medici Evolutionair inzicht ondersteunt begrip

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ■ hyperspecialisatie werkt beperkend ■ raamwerk voor een zijloen arbitraire feiten ■ ordening in de chaos die medische educatie is | <p>Algemeen</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ waarom is baren moeilijk ■ waarom zijn we steeds dikker ■ hoe handhaaft bijziendheid zich |
| <ul style="list-style-type: none"> ■ waarom is het lichaam niet perfect? ■ trade-offs verklaren fysiologie en gedrag ■ doorzien misconcepties en drogredeneringen | <p>Afweer</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ waarde van koorts, hoesten en diarree ■ co-evolutie host en pathogeen: resistentie ■ microbe (6 uur) wint het niet van mens (20 jaar) ■ waarom komen nieuwe infecties vaak uit China |
-

Nee, dit is niet het pleidooi van een medisch bioloog die het overvolle curriculum wil belasten met een biologenhobby. Mijn premisse is juist dat evolutionaire inzichten zodanig zijn voortgeschreden dat artsen en onderzoekers er zeer concreet baat bij hebben²⁹⁻³³. Kennis van evolutie is een uiterst behulpzaam raamwerk om de talloze feiten van de geneeskunde te plaatsen en zo meer rationele ordening aan te brengen. Waarom is het lichaam niet perfect, en kwetsbaar voor tal van insulpen?

Hoe beïnvloeden trade-offs de fysiologie en het gedrag? Met een zeer beperkte en overzichtelijke studiebelasting kan een belangrijke wetenschappelijk-didactische slag worden geslagen, twee dagen in het basisprogramma, en een week keuzeonderwijs. Wat voor concrete vragen helpt evolutionair inzicht te beantwoorden? Hier slechts enkele voorbeelden uit een lange lijst: baren is onder andere moeilijk omdat we tweevoeters zijn; we zijn steeds dikker omdat ons genenpakket is geselecteerd op een dieet van jagers-verzamelaars, en niet op onze huidige obesogene wereld. En met betrekking tot de afweer: hoe kan het dat microben met een generatietijd van 6 uur het niet winnen van de mens?³⁴ Ik ben bijzonder optimistisch over de toekomst van onze Rotterdamse universiteit, om vele redenen, maar hier nu met name met het oog op diversiteit. We kunnen de eerste ‘gekleurde universiteit’ van Nederland worden, en dat is tegelijkertijd belangrijk en totaal irrelevant. De werkelijke waarde ligt uiteraard niet in het kleurtje of het denken in groepen, maar in de grote diversiteit aan talenten van de individuen. Recent haalde professor Splinter, verantwoordelijk voor curriculum Erasmus arts 2007, op positieve wijze de voorpagina van de NRC met zijn duidelijkheids-offensief over religie, kleding en de geneeskunde opleiding. Zijn visie dat we geen katholieke of moslimartsen opleiden, maar artsen *per se*, met alle eisen die professioneel aan dat beroep gesteld kunnen worden, werd zonder veel controverse aanvaard.

Samentrekkingen bevorderen stempel-denken

- | | |
|------------|------------------------|
| moslima | |
| christina | |
| agnostica | |
| catholica | |
| atheistica | ... alcoholica |
| | ... crimineel |
| | ... belastingontduiker |
| christen | leraar |
| moslim | student |
| boeddhist | postdoc |
| ietsist | analist |
| hindoe | promovenda |
-

Mij komt dan ook voor dat het klakkeloos toevoegen van de geloofsovertuiging aan allerlei hoedanigheden een bijzonder ongelukkige Nederlandse praktijk is die groepsdenken in de hand werkt: hoe ongelukkig wordt al gauw duidelijk in combinatie met negatieve hoedanigheden.

Religie is serieus te nemen, maar vormt slechts een van de vele kwaliteiten van het individu. De Erasmus Universiteit is in een unieke positie om een zeer breed spectrum

van die kwaliteiten aan te boren en tot volle wasdom te laten komen, en heeft daarmee gouden kansen in Nederland en mogelijk zelfs in Europa. Als tenslotte dan ook in de politiek voor eens en voor altijd het besef postvat dat een elite universiteit niet een universiteit voor de elite is, dan staan ons nog mooiere tijden te wachten.

Dankwoord

An het eind van deze rede woorden van dank:

Ik dank u allen voor uw komst op deze dag. De Decaan, de Rector, de Raad van Bestuur alsmede de Vereniging Trustfonds ben ik buitengewoon erkentelijk voor het mogelijk maken van deze bijzondere leerstoel, en het in mij gestelde vertrouwen. De Stichting MS Research en dus de donoren ondersteunen ons MS werk al vele jaren, grote dank daarvoor.

Hooggeleerde Benner, werkend in jouw afdeling sinds '97 leer ik nog met grote regelmaat van je zorgvuldige en trouwe omgang met medewerkers, je uitzonderlijke loyaliteit naar de organisatie, en je grote onderwijshart. De grote waardering die voor je leeft bleek recent nog weer extra duidelijk door de manier waarop je medewerkers zelf trots ontlenen aan jouw koninklijke onderscheiding.

Hooggeleerden Van der Meché, Sillevius Smitt en Benner dank ik voor de visie die ten grondslag ligt aan de zeer goede en productieve samenwerking tussen de afdelingen Neurologie en Immunologie, al meer dan 10 jaar. Onderdeel van die visie was het aantrekken van dr. Rogier Hintzen als uitmuntend MS neuroloog en immunoloog. Zeergeleerde Hintzen: door jouw tomeloze energie, diepgravende kennis, en niet in de minste mate door je gevoel voor humor maakt het MS Centrum ErasMS een voorspoedige ontwikkeling door. Ook de samenwerking met Bert 't Hart van het BPRC in dat Centrum waardeer ik bijzonder.

Ik dank evenzeer de hooggeleerden Hazes van de Reumatologie, Neumann en Prens van de Dermatologie, en Van Doorn van de Neurologie voor de uitstekende samenwerking waarbij jullie laboratoriummedewerkers tot grote tevredenheid volledig deel uitmaken van het wetenschappelijke milieu binnen de afdeling Immunologie. Onze mogelijkheden worden verder vergroot door de voortreffelijke samenwerkingen met Edward Nieuwenhuis, Peter Hermans en met de hooggeleerden Lambrecht, Van Belkum, Kuiken, Osterhaus en De Groot.

Vele mensen uit het laboratorium liet ik tot nu ongenoemd, promovendi, studenten, voormalige medewerkers. Ik bedank hier als *pars pro toto* met grote nadruk Marjan van Meurs, Marc Schellekens, Jane Voerman en Marie-José Melief. Jullie leveren een cruciale bijdrage aan de opleiding van vele onderzoekers, en aan de continuïteit en leefbaarheid van de groep.

Mijn eerste wetenschappelijke mentor, Georg Kraal, vandaag in Japan, strekt mij al 20 jaar tot voorbeeld door zijn grondige en creatieve wetenschappelijke methode en bescheiden opstelling.

Ook een keuzevak onder begeleiding van Ivo Claassen in het lab van professor Ab Osterhaus, toen nog op het RIVM, heeft grote invloed op me gehad.

Zeergeleerde Van Rooijen, ik stak veel op van jouw unieke en licht excentrieke manier van wetenschap bedrijven. Wim Boersma, mijn co-promotor, en wijlen Joost Haaijman, mijn promotor, wiens toga nu de mijne is, speelden een belangrijke rol tijdens mijn promotie.

Als postdoc onderzoeker in het lab van Randy Noelle in New Hampshire midden

jaren '90 kreeg ik uiterst waardevolle wetenschappelijke training waarvan ik de vruchten tot heden pluk.

In Rotterdam werk ik in de wetenschappelijke nalatenschap van dr. Maarten Hazenberg. Zijn grondige, heldere en kort-van-stof benadering van onderzoek en medewerkers is een heilzaam voorbeeld.

Hooggeleerde Claassen, van mijn wetenschappelijke mentors ben jij de meestbepalende. Met je bescheidenheid kan ik je niet complimenteren, maar wel met talloze andere uitstekende eigenschappen: je creativiteit, voortvarendheid, afrondingsdrang en persoonlijke betrokkenheid. Moge mijn benoeming je in enigermate een eer zijn, en tot genoeg strekken.

Tot slot dank ik mijn ouders, hier te zien in de lang vervlogen zwart-wit tijden van de jaren '70, voor hun niet eenvoudig in woorden te vatten amalgaam van opgewekt kerkloos calvinisme en progressiviteit, van afspraak is afspraak, van rekening houden met anderen, van grote vrijheid en nuttige begrenzing.

Mijn vader beleeft deze dag met zijn vrouw vanuit huis vanwege beperkte mobiliteit, maar is mentaal zo scherp als altijd, en doet u hartelijk groeten. Als wiskundedocent in ruste, zal hij deze rede na terugzien op DVD ongetwijfeld van een ongezouten recensie voorzien.

Mijn broer en twee zussen, en hun gezinnen, zijn van onschatbare betekenis, en pas recent geef ik me er rekenschap van dat onze bijzondere band mogelijk meer uitzondering dan regel is.

Van één persoon kon ik me drie jaar terug onmogelijk voorstellen dat ze hier vandaag moet ontbreken, onze moeder, Hanneke Parmentier.

Daarentegen had ik me van een andere persoon, Annelies, slechts twee jaar geleden niet kunnen voorstellen dat ze hier naast me aanwezig zou zijn en daarover prijs ik me uitzonderlijk gelukkig.

Ik heb gezegd.

Referenties

- ¹ Horrobin DF. Modern biomedical research: an internally self-consistent universe with little contact with medical reality? *Nat Rev Drug Discov.* 2:151-154 (2003)
- ² Lewis S. Arrowsmith. New York, Collier (1925)
- ³ Molberg Ø, Sollid LM. A gut feeling for joint inflammation - using coeliac disease to understand rheumatoid arthritis. *Trends Immunol.* 27:188-194 (2006)
- ⁴ Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell* 124:783-801 (2006)
- ⁵ Karin M, Lawrence T, Nizet V. Innate immunity gone awry: linking microbial infections to chronic inflammation and cancer. *Cell* 124:823-835 (2006)
- ⁶ Vivier E, Malissen B. Innate and adaptive immunity: specificities and signaling hierarchies revisited. *Nat Immunol.* 6:17-21 (2005)
- ⁷ Takeda K, Akira S. Toll-like receptors in innate immunity. *Int Immunol.* 17:1-14 (2005)
- ⁸ Pearce AM, Swift K. Transmission of devil facial-tumour disease. *Nature* 439:549 (2006)
- ⁹ Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, Gill SR, Nelson KE, Relman DA. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 308:1635-1638 (2005)
- ¹⁰ Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science* 307:1915-1920 (2005)
- ¹¹ Ley RE, Peterson DA, Gordon JI. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell* 124:837-848 (2006)
- ¹² Ainsworth C. The story of i. *Nature* 440:730-733 (2006)
- ¹³ Feldmann M, Steinman L. Design of effective immunotherapy for human autoimmunity. *Nature* 435:612-619 (2005)
- ¹⁴ Goodnow CC, Sprent J, Fazekas de St Groth B, Vinuesa CG. Cellular and genetic mechanisms of self tolerance and autoimmunity. *Nature* 435:590-597 (2005)
- ¹⁵ Simon C. *Kijk de mens. Filosofische etiquette.* Amsterdam: Prometheus, 2006. ISBN: 9-04460-741-3
- ¹⁶ Kalinski P, Moser M. Consensual immunity: success-driven development of T-helper-1 and T-helper-2 responses. *Nat Rev Immunol.* 5:251-260 (2005)
- ¹⁷ McKenzie BS, Kastelein RA, Cua DJ. Understanding the IL-23-IL-17 immune pathway. *Trends Immunol.* 27:17-23 (2006)
- ¹⁸ Serhan CN, Savill J. Resolution of inflammation: the beginning programs the end. *Nat Immunol.* 6:1191-1197 (2005)
- ¹⁹ Henson PM. Dampening inflammation. *Nat Immunol.* 6:1179-1181 (2005)
- ²⁰ Farkas I, Helbing D, Vicsek T. Mexican waves in an excitable medium. *Nature* 419:131-132 (2002)
- ²¹ Nicholson JK, Holmes E, Lindon JC, Wilson ID. The challenges of modeling mammalian biocomplexity. *Nat Biotechnol.* 22:1268-1274 (2004)
- ²² Bornholdt S. Less is more in modeling large genetic networks. *Science* 310:449-451 (2005)
- ²³ Janes KA, Albeck JG, Gaudet S, Sorger PK, Lauffenburger DA, Yaffe MB. A systems model of signaling identifies a molecular basis set for cytokine-induced apoptosis. *Science* 310:1646-1653 (2005)
- ²⁴ Mazmanian SK, Liu CH, Tzianabos AO, Kasper DL. An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system. *Cell* 122:107-118 (2005)
- ²⁵ Lotz M, Gütle D, Walther S, Ménard S, Bogdan C, Hornef MW. Postnatal acquisition of endotoxin tolerance in intestinal epithelial cells. *J Exp Med.* 203:973-984 (2006)
- ²⁶ van 't Hoog A. Dubbele moraal. *Bionieuws.* 17 februari 2006
- ²⁷ Onderwijsinstituut Erasmus MC. *Onderwijscontract.* 2006
- ²⁸ Dobzhansky T. Nothing in biology makes sense except in the light of evolution. *The American Biology Teacher* 35:125-129 (1973)
- ²⁹ Downie JR. Evolutionary biology. *Lancet* 363:1168 (2004)
- ³⁰ Nesse RM, Stearns SC, Omenn GS. Medicine needs evolution. *Science* 311:1071 (2006)
- ³¹ Nesse RM, Williams GC. Evolutionary biology in the medical curriculum-what every physician should know. *BioScience* 47:664-666 (1997)
- ³² Nesse RM, Williams GC. *Evolution and Healing: the new science of Darwinian medicine.* London: Weidenfeld and Nicolson (1995)
- ³³ Benedictus R. Waarom we nog steeds een blinde darm hebben. *Bionieuws.* 12 mei 2006
- ³⁴ Cooper MD, Alder MN. The evolution of adaptive immune systems. *Cell* 124:815-822 (2006)

Websites

www.immunologie.nl
www.erasmusmc.nl/mscentrumrotterdam
www.EvolutionAndMedicine.org
www.molmed.nl
www.MSResearch.nl
www.informatiedierproeven.nl
www.med.rug.nl/nvvi
www.rds-online.co.uk
www.fbresearch.org
www.medicalprogress.org
www.ebra.org
www.researchamerica.org
www.pubmed.gov

Afdeling Immunologie, Erasmus MC
MS Centrum ErasMS, Rotterdam
Resource over evolutie en geneeskunde
Postgraduate School Molecular Medicine, Erasmus MC
Stichting MS Research
Stichting Informatie Dierproeven
Nederlands Vereniging Immunologie
Research Defense Society
Foundation for Biomedical Research
Coalition for Medical Progress
European Biomedical Research Association
Research!America
PubMed

De auteur is Wendy Netten, Tar van Os en de afdeling Communicatie zeer erkentelijk voor opmaak van tekst en figuren.