

Prof.dr. C.H. Hokke

Verbindende suikerverbindingen



Universiteit
Leiden

Bij ons leer je de wereld kennen

Verbindende suikerverbindingen

Oratie uitgesproken door

Prof.dr. C.H. Hokke

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar op het gebied van
Glycobiologie van Gastheer-pathogeen Interactie
aan de Universiteit Leiden
op maandag 16 oktober 2017



**Universiteit
Leiden**

Mijnheer de Rector Magnificus, leden van de Raad van Bestuur, zeer gewaardeerde toehoorders,

Een kleine drie weken geleden, zo ongeveer op het moment dat de voorbereiding van deze oratie in een kritieke fase kwam, bevond ik mij hoestend en proestend, draaiërig en met hoofdpijn achter mijn laptop. Er moest nog heel wat gebeuren, zoals het bedenken van een pakkend begin en de beschrijving van praktijkvoorbeelden uit mijn vakgebied; dit was niet het juiste moment om ziek te worden. Er was duidelijk een gevecht aan de gang tussen de gastheer en een ziekteverwekker, de pathogeen, die met mij een interactie was aangegaan. Aangezien de vermoedelijke boosdoener een doodnormaal verkoudheidsvirus was, bestond het initiële contact op moleculair niveau uit de verbinding van virusdeeltjes met moleculen op oppervlak van de epitheelcellen van mijn luchtwegen. Het heeft bijna een week geduurd tot mijn afweersysteem de indringer had verdrongen. Het verlies van die voorbereidingsdagen leverde enige stress op. En een openingsparagraaf.

Al eerder was ik tot de conclusie gekomen dat de titel van mijn leerstoel niet de makkelijkste is om tegenover een goed opgeleid maar breed publiek in één of twee zinnen te verklaren. Daar neem ik nu eerst graag even de tijd voor.

Gastheer-pathogeen interactie

Ik zal beginnen met het eenvoudigst uit te leggen deel van *Glycobiologie van gastheer-pathogeen interactie*. We hebben allemaal voortdurend te maken met pathogenen die proberen binnen te dringen in ons lichaam. Het afweersysteem probeert de indringers tegen te houden, maar veel pathogenen hebben manieren gevonden om ons toch voor kortere of langere tijd te infecteren, zodat ze zich kunnen vermenigvuldigen. Soms merken we daar relatief weinig van; we voelen ons hooguit niet helemaal top, maar soms ook kan een infectie heftig en ziekmakend verlopen en, in het ergste geval, tot de dood leiden. Pathogenen bestaan in allerlei soorten en maten: van de kleinste

voor het blote oog onzichtbare micro-organismen als virussen, bacteriën, schimmels en eencellige parasieten, tot de grootste parasitaire macro-organismen als leverbotten of lintwormen, waarvan de laatste meer dan een meter lang kunnen worden. In Nederland is de infectieziekte met de meeste impact op ons dagelijks bestaan de griep, veroorzaakt door het influenzavirus. Daarnaast kunnen we in Nederland als gevolg van de blootstelling aan allerlei andere pathogenen nog tientallen andere soorten infectieziekten oplopen. Sommige komen vaak voor, zoals maagdarminfecties die over het algemeen geen ernstige klachten veroorzaken. Tetanusinfecties daarentegen, die in Nederland gelukkig zelden voorkomen, leiden juist weer tot relatief veel sterfgevallen. Een gezondheidsmaat die deze aspecten van ziekten combineert, is de *Disability Adjusted Life Year* (de DALY): de totale hoeveelheid jaren die mensen niet meer in goede gezondheid doorbrengen vanwege een ziekte. De gemiddelde jaarlijkse infectieziektelast voor de totale Nederlandse bevolking was de laatste jaren het hoogst voor griep (>8500 DALY's/jaar).¹ Dat de ziekte van de meest dodelijke infectie het laagst is, komt in belangrijke mate door de toepassing van een effectief vaccin. Op mondiaal niveau liggen de verhoudingen echter heel anders. Bij tuberculose, malaria, AIDS, en een grote groep zogenaamde verwaarloosde tropische infectieziekten lopen de DALY's in de tientallen miljoenen.² In veel gevallen zijn er geen vaccins, geen goede preventie- of behandelingsstrategieën, of geen adequate diagnostische methoden voorhanden.

De manieren waarop de vele soorten infecties tot stand komen lopen op z'n zachtst gezegd nogal uiteen. De interacties tussen de pathogeen en de gastheer zijn extreem divers. Talloze soorten virussen, bacteriën, schimmels en parasieten hebben allemaal hun biologische specialiteiten en moleculaire trucjes om ons te kunnen infecteren. Onze afweer, het immuunsysteem, werpt een scala aan biologische en moleculaire barrières op om de indringers buiten de deur te houden. Dat immuunsysteem is vrij ingewikkeld te noemen. Om ook de niet-experts voldoende houvast te bieden voor de rest van mijn

verhaal zou de volgende computeranalogie kunnen werken. Een deel van het immuunsysteem vormt de *firewall* die algemene kenmerken van binnendringende pathogenen en andere gevaren herkent. Een voorbeeld hiervan zijn de receptoren op patrouillerende immuuncellen die moleculen van pathogenen herkennen en vervolgens vertellen of er gevaar dreigt of niet, en zo ja, wat voor soort gevaar. Een micro-bacterie moet door andere takken van het immuunsysteem onder controle worden gehouden als een macro-parasiet. Daarnaast hebben we nog een soort *virusscanners*, of in dit geval pathogeenscanners, die als hun definities goed zijn *ge-update* het type en serienummer van de pathoogeen herkennen. Dan kan er gericht een succesvolle aanval met pathoogeen-specifieke afweercellen of antilichamen worden uitgevoerd. Antilichamen zijn eiwitten van het afweersysteem die heel specifiek eiwitten of suikers van de pathoogeen herkennen daarmee verschillende soorten aanvalsmechanismen in werking kunnen zetten. Zo'n herkenning treedt bijvoorbeeld op als ik nog eens aan precies hetzelfde virus wordt blootgesteld als een paar weken geleden, of als het immuunsysteem door vaccinatie al met specifieke onderdelen of moleculen van de pathoogeen heeft kennis gemaakt.

Mijn studies beogen vooral op dat moleculaire niveau te begrijpen hoe bepaalde infecties tot stand komen en wat daar de reacties van de gastheer op zijn. Welke moleculen van de pathoogeen en welke moleculen en mechanismen in de gastheer zijn bij de reactie en interactie betrokken?

Maar wat ik verder om te beginnen natuurlijk duidelijk wil maken, is dat de bestudering van gastheer-pathoogeen interactie vrijwel onlosmakelijk verbonden is met de glycobiologie. Glycobiologie is de biologie van suikers en suikerverbindingen, die verwijzend naar het Engelse woord *glycan*, tegenwoordig in het Nederlands meestal glycanen worden genoemd. Deze glycanen worden door beide partijen - gastheer en pathoogeen - ingezet in de moleculaire wapenwedloop om te overleven.

Voordat ik specifiek de verbindingen tussen glycobiologie en

gastheer-pathoogeen interactie ga bespreken wil ik eerst de glycobiologie *an sich* wat verder introduceren.

Suikers en suikerverbindingen

Suikers kennen de meesten van u vooral in het kader van voedingsmiddelen. U vermijdt ze misschien zoveel mogelijk door *diet coke* of koffie zonder suiker te drinken. Of u neemt juist regelmatig een appel of een bord spaghetti, zodat u er vol energie weer tegenaan kunt. Suikers, en uit ketens van suikers opgebouwde macromoleculen zoals zetmeel, zijn belangrijke energieleveranciers voor mens en dier. Weer andere suikerketens zoals cellulose en chitine zorgen er respectievelijk voor dat bomen overeind blijven staan en dat insecten en schaaldieren een stevig exoskelet hebben. Dit soort suikers en suikerverbindingen komen vandaag niet aan de orde.

De suikers die de hoofdrol spelen in mijn vakgebied zijn vooral de verbindingen van glycanen met eiwitten (de glycoproteïnen) en vetzuren (de glycolipiden), die met een verzamelnaam glycoconjugaten worden genoemd. Glycanen en glycoconjugaten bepalen de moleculaire buitenkant van de cellen van ieder organisme; plant of dier, bacterie of worm. De eiwitten die cellen en organen uitscheiden en die in ons bloed circuleren, zijn vrijwel allemaal glycoproteïnen. Ook binnenin iedere cel waaruit een organisme is opgebouwd, spelen glycoconjugaten een rol in de machinerie van het leven. Kortom, geen biologie zonder glycobiologie. Glycanen van eukaryoten, zoals mens, dier, plant en parasiet, bevatten een relatief beperkt aantal suikerbouwstenen, waaronder bijvoorbeeld mannose, galactose, fucose, en *N*-acetylgalactosamine. Prokaryoten, zoals bacteriën, zijn vele malen meer divers in hun glycaan-repertoire en maken gebruik van honderden soorten suikerbouwstenen. Deze kunnen lineaire of vertakte verbindingen vormen in verschillende stereo-chemische configuraties. Iedere bouwsteen kan daarbij nog een verscheidenheid aan substituenten als sulfaat, fosfaat, methyl- en acetylgroepen bevatten. Daarnaast is de sequentie van een glycaan niet direct in het genoom vastgelegd, zoals dat bij de aminozuurvolgorde van proteïnen wel het geval is.

Glycaanbiosynthese is namelijk het gevolg van een complex samenspel van enzymen die de glycaanvorming katalyseren. In combinatie met de multivalente verbindingen die glycanen met eiwitten of in glycolipide membranen kunnen vormen, is daarom het aantal variaties in de glycosylering niet te bevatten. Kortom, een ongekeerde complexiteit is gegarandeerd.

Glycobiologie en de biomedische wetenschap

Hoe is het vakgebied dat deze complexe glycanen bestudeert eigenlijk tot stand gekomen? In 1930 ontving Karl Landsteiner de Nobelprijs voor geneeskunde voor zijn ontdekking van de humane bloedgroepen. Die ontdekking zouden we wat mij betreft best als begin van het vakgebied van de glycobiologie mogen markeren. Zo'n typering is natuurlijk aanvechtbaar, en misschien zullen sommige collega's een later tijdstip aanwijzen, zoals bijvoorbeeld 1970, toen Luis Leloir de Nobelprijs voor de chemie kreeg voor de ontdekking van suikernucleotiden en hun rol in de biosynthese van suikerketens. Of sommigen zullen misschien memoreren aan het moment dat professor Raymond Dwek uit Oxford de Engelse term *glycobiology* introduceerde voor het wetenschappelijke veld, waarin glycanen en glycoconjugaten in hun biologische context worden bestudeerd.³ In dat jaar, 1988, richtte hij ook het Oxford Glycobiology Institute en de eerste glyco-biotechnologie start-up OxfordGlycoSciences op. In dezelfde tijdperiode bloeide aan de Universiteit van Utrecht een succesvolle glycoconjugaten onderzoeksgroep. Daar deed ik onder begeleiding van de hoogleraren Vliegthart en Kamerling als promovendus onderzoek naar de glycosylering van één van de eerste therapeutische recombinant glycoproteïnen, het alom bekende EPO, waarvoor interessante toepassingen in de wielrennerij bleken te zijn. Voor mij persoonlijk begon toen de glycobiologische reis die deze oratie als tussenstation heeft.

Dat ik er voor gekozen heb om juist Landsteiner's ontdekking van de bloedgroepen aan te stippen als een goed glycobiologisch startpunt, heeft een aantal specifieke redenen.

Ten eerste worden de humane bloedgroepen A, B en O met nog een aantal andere bloedgroepen op moleculair niveau bepaald door glycanen. Mensen met bloedgroep O dragen op hun rode bloedcellen glycanen met aan het uiteinde een specifieke verbinding tussen galactose en fucose. Bij mensen met bloedgroep A is daar een *N*-acetylgalactosamine aan toegevoegd en bij bloedgroep B een tweede galactose.⁴ Die aan- of afwezigheid van een bepaalde bouwsteen, of een klein verschil in hoe suikerbouwstenen met elkaar verbonden zijn maken op moleculair niveau een wereld van verschil. Bloedgroep A en B glycanen lijken wel een beetje op elkaar, maar zijn toch totaal verschillend.

Ten tweede, de persoon die suikerverbinding A draagt heeft in zijn of haar bloed antilichamen tegen verbinding B, en andersom. Antilichamen kunnen lichaamsvreemde moleculen en organismen herkennen en een afweerreactie daartegen op gang brengen. Het is belangrijk om u te realiseren dat antilichamen dus ook tegen stukjes vreemd glycaan gericht kunnen zijn. Dat principe ligt ook ten grondslag aan een succesvolle beschermende afweerreactie na een infectie of een vaccinatie waarbij glycanen op de buitenkant van bijvoorbeeld een bacterie wordt herkend. Succesvolle en veelgebruikte vaccins zoals tegen *Haemophilus influenzae* of meningokokken zijn opgebouwd uit bacteriële glycoconjugaten. Ook bij de recent voorgestelde aanpassing aan het meningokokken C vaccin in het Rijksvaccinatieprogramma spelen die een rol. De aanpassing is nodig om tegen andere in Nederland voorkomende meningokokken variaties bescherming te bieden.⁵ Die variaties, serotypen, die we ook glycotypen zouden kunnen noemen, brengen net iets andere glycanen tot expressie waardoor antilichamen opgewekt door vaccinatie met serotype C niet reageren tegen bijvoorbeeld A, W en Y.⁶ Glycanen en anti-glycaan antilichamen zijn dus specifiek, en die laatste spelen een belangrijke rol in ons afweersysteem.

De derde reden dat ik het bloedgroepvoorbeeld aanhaalde, is dat een specifiek stukje glycaan op het celoppervlak bepa-

lend kan zijn voor een succesvolle interactie van infectieuze organismen met hun beoogde gastheer. Uropathogene *E. coli* bacteriën koloniseren onze blaas door hun glycaan-bindende adhesines aan mannose glycanen op glycoproteïnen van de blaaswand te hechten.⁷ En een infectie met het humane influenzavirus is het gevolg van de binding van virusdeeltjes aan onze glycanen met eindstandige *N*-acetylneuraminezuren. Dat is een vreemde naam voor een suiker, maar de manier waarop neuraminezuren aan onze glycanen zijn verbonden bepaalt mede dat een vogelgriepvirus vogels infecteert en niet mensen.⁸

Mijn leerstoel richt zich dus op moleculaire verbindingen van suikers die een rol spelen in de biologie en de immunologie met betrekking tot infecties met pathogenen.

Parasitaire wormen

6 Het zal voor velen van u bekend zijn dat in het afgelopen decennium het glycobioologisch onderzoek bij de afdeling Parasitologie van het Leids Universitair Centrum zich met name heeft gericht op parasitaire wormen. De afdeling neemt in Nederland een unieke positie in als het gaat om de verscheidenheid van wormeninfecties die we bestuderen, alsmede vanwege de breedte van het onderzoek dat basale moleculaire aspecten combineert met populatiestudies en infectiemodellen. Dat doen we niet zomaar. Chronische infecties met wormen, waarvan de meesten tot de verwaarloosde tropische infectieziekten behoren, veroorzaken verzwakking en ziekte in honderden miljoenen mensen wereldwijd en dan met name in degenen die op of onder de armoedegrens leven.² In veel gevallen zijn behandelingsmogelijkheden voor dit soort infecties niet toereikend of raakt men na behandeling snel opnieuw geïnfecteerd. Een deel van onze onderzoeksprogramma's richt zich daarom op de ontwikkeling van anti-wormen vaccins.

In een groot deel van de moderne wereld, inclusief de verstedelijkte gebieden in de minder ontwikkelde landen, behoren door verbetering van leefomstandigheden wormen gelukkig

nauwelijks meer tot het normale pathogeenspectrum. Echter, we moeten ons realiseren dat de mens tienduizenden jaren als gastheer van deze grotendeels ongewenste wormen heeft gediend. Het wegvallen van die co-evolutionaire factor heeft consequenties voor de ontwikkeling en activatie van ons immuunsysteem.^{9,10} Dit is daarom ook een belangrijk onderzoeksveld binnen onze afdeling. Het wordt steeds duidelijker dat een afname van wormeninfecties in een populatie geassocieerd is met een toename van niet-overdraagbare ontstekingsziekten zoals allergische astma, inflammatoire darmziekten, en type-2 diabetes. Wat doen wormen met ons, wat is daar slecht aan, maar ook wat is daar goed aan? Aan dit onderzoeksveld zitten net als aan de bestrijding van parasitaire infecties onmiskenbare glycobioologische aspecten.

Als kader om voorbeelden te schetsen van de glycobioologie van gastheer-pathogeen interacties en hoe de opgedane kennis kan worden vertaald in bruikbare oplossingen in pre-klinisch en klinische onderzoek zal ik nu schistosomiasis (*Bilharzia*) introduceren. Als het gaat om het verlies van gezonde levensjaren (DALYs) wereldwijd is deze infectieziekte de belangrijkste die door wormen wordt veroorzaakt.²

Schistosomiasis

Neem in gedachten een plek in Afrika, laten we zeggen aan oevers van het Victoriameer of het meer van Malawi. Tussen de wuivende rietkragen huizen grote aantallen slakken die een parasiet genaamd *Schistosoma mansoni* bij zich dragen. Iedere morgen na zonsopkomst kruipen grote aantallen schistosoomlarven, cercariën genaamd, uit hun tijdelijke slakkenonderkomen. Een enkele gelukkige cercarie komt al zwemmend in contact met de huid van de schoolkinderen die in het water aan het spelen zijn, van de vissers die hun netten uitwerpen, of van een nietsvermoedende toerist die aan het pootje baden is. Binnen een paar minuten zijn die cercariën, nu nog een fractie van een millimeter groot, de huid binnengedrongen. Ze werpen daarbij hun zwemstaart af en scheiden een flinke dosis enzymen uit die hen in staat stellen om zich verder door

de huid een weg naar binnen te banen. Tegelijkertijd worden door de parasiet immuun-modulerende glycoconjugaten en andere moleculen uitgescheiden waarop het afweersysteem van de nieuwe gastheer zal reageren. De larven passen zich van binnen en van buiten aan hun nieuwe omgeving aan, waarbij de glycocalyx, de dikke laag glycanen op het oppervlak, wordt aangepast. Een 6 weken durende reis door het lichaam eindigt als volwassen worm van circa 1 cm lengte in de aderen rond de dunne darm. Daar gaan de mannetjesparasieten over tot een innige omhelzing van de vrouwtjes. Ieder paartje wormen gaat vanaf nu dagelijks vele eitjes produceren terwijl ze zich ondertussen tegoed doen aan een dieet van rode bloedcellen. De eitjes banen zich een weg naar buiten via het intestinale weefsel en de uitwerpselen. Als die in het water terecht komen waarin de slakken leven, zullen de larfjes die uit het ei komen zich in de slak nestelen. Na een efficiënte, klonale vermenigvuldiging in de slak vormt zich een nieuwe generatie van duizenden nakomelingen per wormpaar.

Dit verhaal illustreert zelfs zonder dat ik moleculaire details invul, dat deze parasiet met zijn gastheer op verschillende plaatsen en in verscheidene gedaantes interacties aan gaat. Bij veel van deze interacties spelen de verbindende suikerverbindingen die centraal staan in dit betoog een essentiële rol.

Glycobiologie van schistosomiasis

Mijn onderzoeksgroep heeft in de afgelopen 10 jaar zowel de glycanen van de zojuist beschreven levensstadia van de schistosoom als verschillende interacties van die glycanen met de gastheer in groot detail in kaart gebracht. Zogenaamde glycomics studies die het totale repertoire van schistosoomglycanen hebben geïdentificeerd, hebben ons geleerd dat schistosomen een extreem complex assortiment produceren.¹¹ Enerzijds zitten er glycanen bij die ook in de gastheer of in andere organismen voorkomen; een multicellulaire wormparasiet lijkt moleculair biologisch gezien best veel op ons. Maar anderzijds zitten er glycanen of glycoconjugaten tussen die volstrekt uniek zijn voor deze parasiet. Die verschillende smaken glycanen

hebben daarom de potentie om het normale evenwicht in ons lichaam te beïnvloeden, maar ook om specifieke immuunreacties reacties teweeg te brengen.

Om met dat laatste te beginnen: tegen de meeste schistosoomglycanen worden in de gastheer antilichamen gemaakt. Daarom dringt zich de vraag op in hoeverre die bij een effectieve afweerreactie betrokken zijn. In het specifieke geval van de schistosoom is die vraag moeilijker te beantwoorden dan in het eerdere voorbeeld van de bacteriële glycoconjugaten. Weerstand tegen een schistosomeninfectie wordt ook nadat de worm met medicijnen is verdreven niet snel opgebouwd, zoals dat bij bacteriën en virussen meestal wel het geval is. Dat heeft veel te maken met de mechanismen die parasieten in huis hebben om het immuunsysteem te ontwijken of te moduleren. Op de vraag of bepaalde parasiet-specifieke glycanen de basis voor anti-wormen vaccins kunnen zijn, wordt in mijn onderzoeksgroep momenteel een antwoord gezocht. De reactiviteit van de antilichamen die we hebben bepaald in diermodellen voor schistosoominfecties en in humane cohorten uit endemische gebieden in Afrika, geven aan dat bepaalde gefucosyleerde glycanen een potentieel doelwit zijn.^{12,13} Deze glycanen die op het oppervlak van de schistosoomlarven in de eerste dagen na infectie tot expressie komen, bevatten unieke α 1-2 gebonden fucoses. Of immunisatie met synthetische verbindingen van deze glycanen een afweerreactie opwekt die de nog jonge wormpjes kan doden, wordt op dit moment in een pre-klinisch model voor vaccinatie tegen schistosomiasis onderzocht.

Een tweede en zeer directe en succesvolle toepassing van schistosoomglycanen is in de diagnostiek. Omdat hun digestieve systeem wel een ingang maar geen uitgang heeft, spugen de wormen regelmatig onverteerbare resten van rode bloedcellen uit. Daarbij secreteren ze ook glycanen die in de wormmaag worden aangemaakt. Die glycanen, of stukken ervan, komen daardoor in het bloed en de urine van de gastheer terecht. Op basis van langdurig onderzoek van prof. Deelder en dr. Van Dam is een methode ontwikkeld die de schistosoomglycanen

in urine kan aantonen. Deze zogenaamde point-of-care test die in het veld kan worden gebruikt is inmiddels op grote schaal verkrijgbaar en aanbevolen door adviseurs van de Wereldgezondheidsorganisatie.¹⁴ Het mag duidelijk zijn dat we de mogelijkheid onderzoeken om ook voor andere wormeninfecties waarvoor de huidige diagnostiek nog ontoereikend is, glycanen als doelwit te gebruiken.

Een derde onderzoeklijn bij de afdeling waar glycanen belangrijke puzzelstukjes vormen is die naar de immuun-modulerende eigenschappen van wormen. De worm heeft tijd nodig om zich voort te planten en daarvoor is een chronisch en relatief ongestoord verblijf in een levende gastheer nodig. Epidemiologische, en recentelijk ook steeds meer mechanistische studies, laten zien dat worminfecties en wormmoleculen, veelal glycoconjugaten, het immuunsysteem van hun gastheer min of meer onder controle houden. De worm wordt dan niet, of in elk geval niet te snel, opgeruimd en de gastheer bezwijkt niet of niet te snel aan ontstekingen die gepaard zouden gaan met de infectie. Het potentieel gunstige bijproduct is dat ook andere ontstekingsreacties in een geïnfecteerde gastheer worden onderdrukt. Een moleculair bijzonder gedetailleerde studie naar de structuur en effecten van schistosoommoleculen heeft onder meer geleid tot de ontdekking van het glycoproteïne omega-1. Immunologisch onderzoek *in vitro* en *in vivo* heeft laten zien dat glycanen op omega-1 essentieel zijn in de aansturing van immuuncelfunctie via glycaan-herkende receptoren op die cellen.¹⁵ Het moleculaire onderzoek naar de structuur en immunologische activiteit van een breder spectrum aan glycoproteïnen van wormen vormt nu in projecten van dr. Smits, dr. Guigas en dr. Everts de basis voor de ontwikkeling van nieuwe therapeutica ter bestrijding van ontstekingsziekten als allergische astma en type-2 diabetes.

Overigens legt dit onderzoek nog een andere belangrijke kant van de glycobioïlogie bloot. Immuncellen staan bol van de glycaanreceptoren die onderscheid kunnen maken tussen glycaanpatronen van onze eigen moleculen en cellen en die

van gevaarlijke of ongevaarlijke indringers. Een beter begrip van hoe deze receptoren bepalend zijn voor de vervolgreactie op de glycanen van verschillende soorten pathogenen is nodig. We zouden glycoconjugaten bijvoorbeeld kunnen aanwenden als adjuvant voor de verbetering van de effectiviteit van vaccins of als basis voor het rationele ontwerp van immuunmodulators. De biologie van deze glycaanreceptoren is net zo complex als die van de glycanen en hun interacties zijn zo mogelijk nog complexer. Via deze receptoren hebben de glycanen waaraan wij worden blootgesteld een richtinggevend invloed op ons immuunsysteem en gezondheid.

Glycanen en evolutie

Inmiddels over de helft van dit betoog is een interessante vraag die zich nu toch wel op zou moeten dringen, de vraag waarom ieder organisme zijn eigen repertoire aan glycanen maakt. Een bekende uitspraak van een mijn Amerikaanse collega's prof. Ajit Varki is 'niets in glycobioïlogie is logisch, behalve in het licht van de evolutie'.¹⁶ Deze uitspraak is zeker op zijn plaats in het kader van de interacties tussen gastheer en pathogeen.

Alle organismen, zowel één- als meercellig, gebruiken dezelfde genetische code. Echter, de universele glycaancode bestaat niet. Ook al weten we voor de meeste organismen weinig tot niets over hun zogenaamde *glycome* (het totale glycaan repertoire), het is duidelijk dat er een enorme verscheidenheid aan suikerbouwstenen en glycanen wordt gebruikt door verschillende organismen. Glycanen van bacteriën vertonen maar weinig overeenkomsten met die van meercelligen als een worm of een mens. Desalniettemin zijn alle cellen van alle organismen omgeven door een laagje glycanen. Enerzijds volgen glycaanstructuren phylogenetische lijnen, anderzijds komt er ook veel discontinuïteit voor waarbij bepaalde suikers of bepaalde verbindingen verdwijnen en ergens anders als gevolg van convergente evolutie weer worden geherintroduceerd. Zelfs op een relatief korte phylogenetische afstand zoals tussen schistosomen en de leverbot *F. hepatica*, beide behorend tot stam van de platwormen, zien we grote verschillen. Terwijl de leverbot nauwelijks

gefucosyleerde glycanen produceert, is er blijkbaar een reden geweest dat in schistosomen de fucosylering een grote expansie heeft ondergaan.

Uit glycomics studies blijkt dat glycosylering die in de cel een rol speelt, sterk is geconserveerd, maar glycanen aan de oppervlakte zijn onderhevig aan veranderingen in hun structuur die niet kunnen worden verklaard door een normale genetische drift. Veranderingen in glycosylering aan het celoppervlak of in secreties zijn dan ook het best verklaarbaar vanwege de evolutionaire wapenwedloop tussen gastheer en pathogeen.¹⁷ In het geval van de schistosomen moeten we daarbij overigens niet vergeten dat zij zelf ook weer door microben kunnen worden aangevallen, en dat zij behalve een mens ook nog een slak als gastheer kunnen infecteren.

Pathogenen misbruiken dus onze glycanen om ons te kunnen infecteren en wij gebruiken pathogeen glycanen om hen te kunnen identificeren en aanvallen. Zo'n 2 miljoen jaar geleden, nog voor dat de moderne mens tot ontwikkeling kwam, is in onze verre voorouders een gen gemuteerd dat codeerde voor het enzym dat *N*-glycolylneuraminezuur maakte uit *N*-acetylneuraminezuur. Genetisch onderzoek en het gegeven dat een deel van de populatie toen is uitgestorven maken het aannemelijk dat deze mutatie werd veroorzaakt door virussen die wel aan *N*-glycolyl- maar niet aan *N*-acetylneuraminezuur konden binden. Het *N*-glycolylneuraminezuur komt nu niet meer voor op humane glycoconjugaten, maar nog wel op die van de andere zoogdieren, met uitzondering van de mensapen.¹⁸

Een ander voorbeeld van evolutionaire glyco-diversiteit is dat wij geen zogenaamde α -galactose (α -gal) structuren op onze glycanen meer maken, maar wel antilichamen daartegen. Vele andere organismen, inclusief sommige parasieten, insecten en de meeste zoogdieren (inclusief die waar de niet-vegetariërs onder ons het vlees van eten) hebben wel α -gal. Mogelijk bieden de anti- α -gal antilichamen in ons bloed bescherming tegen overdracht van virussen uit andere zoogdieren, omdat

die virussen het α -gal suikerlaagje van hun gastheer meekrijgen. Fascinerende recente ontdekkingen in dit kader zijn ook de observaties dat het immunoglobuline E (IgE) antilichamen tegen α -gal, opgewekt door tekenbeten, geassocieerd is met een allergie tegen rood vlees.¹⁹ Of dat IgM tegen α -gal bescherming tegen de malariaparasiet kan bieden.²⁰ En de glycaanstructuren van veel plantenallergenen waartegen sommigen van ons IgE maken, zijn dezelfde als die van het eerder besproken omega-1 molecuul uit schistosomen. Er is dus een connectie tussen kruisreactieve antilichamen tegen vergelijkbare glycanen, maar van verschillende micro- en macro-organismen, inclusief vectoren als muggen en slakken. Hoogst interessant is hierbij de samenhang met het anti-glycaan antilichaam repertoire in ons bloed. Dit kan sterk verschillen per persoon en lijkt deels een afspiegeling te vormen van de glycanen waaraan ons immuunsysteem is blootgesteld.²¹ Dit kan zijn in de context van een infectie, van voeding, of van andere mogelijke bronnen zoals allergenen, insectenbeten, en de microbiota.

9

Het onderzoeken van de impact van anti-glycaan reacties op infectie en gezondheid is een veld met toekomst. Deze studies, waarvoor nieuwe glycaan-microarray technologie de deur heeft opgezet, worden mede mogelijk gemaakt door de grootschalige immuno-epidemiologische projecten in Europa, Afrika en Indonesië die door prof. Yazdanbakhsh en haar medewerkers zijn ontwikkeld.

De evolutie heeft bepaald welke organismen zich met elkaar verbinden, symbiotisch of parasitair, en dit voor een groot deel gebaseerd op suikerverbindingen.

Glycobiologie gereedschap

Geen van de eerdergenoemde moleculaire studies zou mogelijk zijn zonder over een goede technologische 'gereedschapskist' te beschikken. De samenwerking met dr. Codée en collega's op het Leids Instituut voor Chemie is cruciaal om de beschikking te hebben over gedefinieerde synthetische glycaan antigenen die we nu testen in pre-klinische immunisatiemodellen. Net

zo cruciaal is de samenwerking met de plantenonderzoeksgroep onder leiding van dr. Schots aan de Universiteit van Wageningen. Dat is op het eerste gezicht een onwaarschijnlijke verbinding tussen vakgebieden. Maar planten, waarvan de glycanen elementen bevatten die we ook in wormen terug zien, blijken een ideaal en manipuleerbaar productiesysteem voor recombinant worm glycoproteïnen met specifieke functionele glycanen, zoals in het geval van het eerder genoemde omega-1. Steeds meer voorbeelden komen ook aan het licht, bijvoorbeeld in het kader van het Europese Paravac consortium waaraan ik deelnam, waarbij wormenvaccins gebaseerd op het natieve gezuiverde glycoproteïnen goede protectie bieden, maar recombinant glycoproteïnen geproduceerd in een cellijn zoals HEK- of CHO-cellen niet. Die cellijnen, van humaan of zoogdierorigine, maken zoogdierglycanen en dat doen pathogenen juist niet. Of het nu om vaccins, immuunmodulators, recombinante antilichamen of andere farmaceutische en therapeutische glyconconjugaten gaat, zonder de juiste suikers kan het een bittere teleurstelling worden.

De juiste gereedschapskist zal ook noodzakelijk zijn om de stap te kunnen maken naar de bestudering van wormglycosylering in de context van een infectie. Genetische modificatie van bacteriën, schimmels en virussen biedt met de huidige beschikbare gen-manipulatie technieken eindeloze mogelijkheden. Echter, zelfs met de nieuwste CRISPR-CAS9 gebaseerde technologie is het genetisch manipuleren van multicellulaire parasieten met hun complexe levenscycli niet eenvoudig. Aanpassing van hun glycosylering - die alleen indirect door genexpressie wordt bepaald - is op z'n zachtst gezegd een uitdaging. Maar zo'n fundamentele aanpak kan ons uiteindelijk wel vertellen welke type glycaan de sleutel tot succes of tot falen van een infectie bevat. Recent heb ik tijdens een verblijf aan de Universiteit van Aberystwyth in Wales mogen parasiteren op de kennis in het laboratorium van mijn gastheer prof. Hoffmann om eerste stappen in deze richting te zetten. Ik kijk er naar uit om in dit internationale verband en samen met collega's bij Parasitologie deze onderzoekslijn van functionele glycobioïlogie verder uit te bouwen.

Glycomics technologie

In het kader van de gereedschapskist wordt het de hoogste tijd enige woorden te besteden aan glycomics. Glycomics is de technologische benadering om complexe mengsels of grotere aantallen glycanen te identificeren en te onderzoeken. Identificatie en structuurbevestiging van glycoconjugaten die betrokken zijn bij gastheer-pathogeen interacties is onmogelijk zonder de juiste faciliteiten voor glycomics, en de combinatie daarvan met proteomics en andere -omics technologie. Glycomics is grotendeels gebaseerd op de analytische techniek die massaspectrometrie (MS) heet. Binnen het LUMC is de massaspectrometrie ondergebracht in het Centrum voor Proteomics en Metabolomics (CPM). Een voorloper van het CPM was onderdeel van de afdeling Parasitologie. Die verbintenis was minder onlogisch dan het lijkt. Tijdens een van mijn eerste gesprekken met prof. Deelder, toenmalig afdelingshoofd, die als glyco-parasitoloog *avant-la-lettre* terdege al de potentie van de glycobioïlogie had ingezien, stelde hij mij de vraag of er nog bijzondere apparatuur nodig zou zijn voor dit type werk. Dit was in 1999 en mijn antwoord was: een massaspectrometer. Ik had toen niet voorzien dat dit het zaadje zou zijn waar uiteindelijk de LUMC massaspectrometriefaciliteit en het CPM uit zouden ontstaan. Om specifiek bij de glycomics te blijven, de laatste tien jaar zijn toepassingen in het veld van de host-pathogeen interacties bij de afdeling Parasitologie verder doorontwikkeld. De aanverwante techniek van de glycaan-microarrays is door dr. van Diepen dusdanig verder ontwikkeld dat er grootschalig anti-glycaan antilichaam profielen in sera kunnen worden geanalyseerd. Deze microarrays zijn breed toepasbaar gebleken in het onderzoek naar de associatie van anti-glycaan antilichamen met infecties en allergie. Het glycomics specialisme heeft sterk bijgedragen aan de internationale bekendheid en impact van ons glycobioïlogisch onderzoek en het vormt de basis voor talloze internationale samenwerkingsverbanden. In zulke internationaal gefinancierde projecten hebben we inmiddels de glycosylering van een groot aantal parasitaire wormen in kaart gebracht. De meeste hiervan horen bij de verwaarloosde tropische infectieziekten, zoals *Onchocerca volvulus* en *Schisto-*

soma haematobium, of hebben belangrijke veterinaire en zoonotische implicaties zoals *Haemonchus contortus* en *Fasciola hepatica*. Deze basale glycomics studies hebben we vervolgens zonder uitzondering geïntegreerd in programma's die glycanen onderzoeken in het kader van de ontwikkeling van vaccins en diagnostica om deze infecties en daaraan gerelateerde ziekten te bestrijden en onder controle te krijgen.

De breed toepasbare glycomics technologieën op het LUMC zijn in de beginjaren voor een groot deel samen met prof. Wuhrer, toen nog bij Parasitologie, gestalte gegeven. Het technologieplatform CPM garandeert nu onder zijn leiding de verdere ontwikkeling van hoogstaande en op MS-gebaseerde glycomics en glycoproteomics technieken, toepasbaar in een breed scala aan fundamenteel en translationeel onderzoek binnen- en buiten het LUMC. Het is misschien niet te verwachten dat glycosyleringsanalyses met MS ooit net zo algemeen en makkelijk toepasbaar kunnen worden als DNA sequencing of eiwitidentificatie. Daarvoor is de complexiteit en variatie bij glycosylering veel te groot. Het is in ieder geval wel prima mogelijk dat high-throughput- en standaardprocedures worden ontwikkeld voor specifieke toepassingen zoals dat binnen het CPM al met succes is gedaan voor serum glycanen of de glycosyleringsanalyse van immuunglobulines en andere specifieke glycoproteïnen.²² Het inpassen van glycomics methodologie voor de beantwoording van biomedische onderzoeksvragen vergt optimale communicatie en verbinding tussen de technologische, biologische en medische expertises. Samen met de andere glyco-groepen in Leiden hebben we een virtueel expertisecentrum dat zowel methodologisch als conceptueel veel potentie in huis heeft. Ik hoop dat deze rede meehelpt bij ons een zoete inval van glyco-geïnteresseerden te stimuleren.

Onderwijs en voorlichting

Veel wat ik hierboven over glycanen heb verteld is al jaren bekend. Daarom is het zo verbazingwekkend dat glycobiologie nog steeds als een relatief onbekende, maar veelbelovende en innovatieve tak van wetenschap wordt beschouwd. Veel we-

tenschappers die aan gastheer-pathogeen interacties of andere biologische en medische problemen werken, hebben glycosylering en het bestuderen ervan nog niet in hun standaardpakket zitten.

Dat glycobiologie onderdeel van veelbelovende innovatieve wetenschap vormt, is goed nieuws. Het vakgebied is duidelijk in een stroomversnelling gekomen door het beschikbaar komen van nieuwe technologische mogelijkheden. Maar dat glycosylering in de biomedische wetenschap nog niet veelvuldig als aangrijpingspunt voor het zoeken naar moleculaire oorzaken en oplossingen van belangrijke medische en biomedische problemen wordt gezien is eigenlijk dramatisch. We vinden het heel normaal dat studenten moleculaire en medische wetenschappen precies weten hoe DNA werkt, hoe eiwitten worden opgebouwd, uit welke compartimenten een cel bestaat en hoe het immuunsysteem werkt, maar het is ongebruikelijk dat men goed op de hoogte is van glycanen en glyconjugaten, hoe ze er uit zien, waar ze vandaan komen en vooral ook wat ze doen.

We moeten er naar streven dat iedere afgestudeerde biowetenschapper een solide basiskennis over glycosylering als post-translationele modificatie heeft. Diegenen die, zoals ik, als chemicus zijn opgeleid, zullen weten dat de fucose in Lewis X, ook een bloedgroepglycaan, een 6-deoxy-L-galactopyranose is, maar voor de meesten is een fucose een rood driehoekje, net zo goed als mannose een groen rondje is, in plaats van de C-2 epimeer van glucose, wat overigens het blauwe rondje is. Belangrijke resultaten kunnen zeker worden geboekt zonder die specifieke moleculaire kennis, met name bij samenwerking tussen groepen met complementaire expertise, maar het leidt onherroepelijk tot spraakverwarringen.

Onderwijs en voorlichting zijn uiteraard de beste manieren om daar wat aan te doen. Nationale en internationale initiatieven waaronder de diverse 'glyco' symposia zijn daarbij behulpzaam. Binnen de Europese Initial Training Networks is er een verscheidenheid aan 'glyco' trainingsprojecten te vinden (Glyco-

Vax, GlycoPar, GlycoHIT, GlycoPharm enz.), en het is belangrijk dat die vaak gericht zijn op de valorisatie van technologie, en de samenwerkingen met innovatieve industrie stimuleren. Maar het bereik zal gelimiteerd blijven als de glycobio­logie niet kan integreren in de grote medische en biomedische thema's. Als voorzitter van de Nederlandse Vereniging voor Glycobio­logie heb ik me destijds hard gemaakt die onder te brengen in de Nederlandse Vereniging voor Biochemie en Moleculaire Biologie, wat de mogelijkheid biedt een breder publiek en met vooral fundamenteel wetenschappelijke interesse te bereiken. Wat betreft de glycobio­logie binnen infectieziekten, immunologie, kanker, hart- en vaatziekten, is het van belang dat ook vanuit die thema's zelf de verbinding met de glycobio­logie wordt gezocht. Dichter bij de basis stel ik daarom voor leerdoelen met een glycobio­logisch aspect in te bedden in het regulaire onderwijs voor studenten biomedische wetenschappen en geneeskunde, waaronder bijvoorbeeld de cursussen *Infectious agents & immunity*, de half minor *Infections in disease & health* en de MSc track van het medische onderzoeksprofiel *Immunity, Infection & Tolerance* van het LUMC. In samenwerking met andere betrokken onderzoeksleiders binnen het LUMC en de Universiteit Leiden zouden initiatieven zoals een *Frontiers of Science* cursus *Medical glycobiology* en een internationale *Summerschool* met als thema 'Glycobio­logie van infectie & immuniteit' ontwikkeld moeten worden.

Inbedding en de toekomst van het vakgebied

Het is duidelijk dat ik een bijzondere fascinatie voor de glycobio­logie van wormeninfecties heb ontwikkeld. Een glycobio­loog kan zich uitleven op de eindeloze reeks wetenschappelijke vragen die bij deze infecties worden opgeroepen. Maar belangrijk is ook ons te realiseren dat er veel translationele mogelijkheden aan de glyco-wetenschappen zitten die voorspelbaar tot nieuwe therapeutica en diagnostica kunnen leiden. Veel van de kennis die we op doen bij de bestudering van parasitaire wormen is valoriseerbaar in bredere kaders. Vrijwel zonder uitzondering worden bij de infectie met een pathogeen, of het nu een virus, een schimmel, een bacterie of een parasiet is,

glycoconjugaten ingeschakeld. Deze vormen de sleutel, of in ieder geval één van de sleutels tot het succes van de infectie, en daarmee ook de sleutel tot de bestrijding ervan.

Het is een enerverende tijd om aan gastheer-pathogeen interacties te werken. Ik zie het als een mooie opdracht om mijn kennis en methodologische expertise uitbreider in te zetten in het Centrum voor Infectieziekten (CID) waar de afdeling Parasitologie onderdeel van uitmaakt. Overkoepelende CID thema's en initiatieven bieden ongekende mogelijkheden om nieuwe glycobio­logische kennis op te doen, of juist om de beschikbare expertise als een verbindende factor te implementeren. Opkomende infectieziekten zoals veroorzaakt door het zikavirus of zoonotische pathogenen maken ook weer gebruik van glycanen die het probleem kunnen helpen verklaren en bestrijden. Gecontroleerde humane infecties, zoals nu al met schistosomen en mijnwormen bij onze afdeling worden uitgevoerd, geven ons de mogelijkheid de anti-glycaan immuunreactie in mensen te volgen en daar diagnostische of therapeutische middelen op te baseren. Het microbioomprogramma en de daarmee samenhangende glycobio­logie is nog grotendeels onontgonnen. Zou het niet fascinerend zijn om verder uit te zoeken hoe het microbioom het individuele anti-glycaan antilichaam repertoire dat ieder van ons met zich meedraagt beïnvloedt? Zulke studies kunnen als onderdeel van de *big data* verzameling waarin ook genomische, metabole, immunologische en demografische gegevens zijn opgenomen, een bijdrage leveren aan het begrijpen van de moleculaire interacties tussen de mens, haar omgeving, haar voeding, haar pathogenen en haar commensalen, en ons in staat stellen beter te begrijpen hoe een gezonde balans behouden of teruggewonnen kan worden.

Slotwoord

Verbindingen. Ik heb het woord vandaag in meerdere soorten context gebruikt. Dat suikerverbindingen in allerlei soorten en maten een rol spelen in de interactie tussen pathogeen en gastheer is evident. Dat glycanen verbindingen tussen organismen kunnen faciliteren zal ook duidelijk zijn geworden.

Soms dienen zich verassend simpele mogelijkheden aan: *E. coli* bacteriën in de blaas kunnen gewoon worden weggespoeld met suikerwater gemaakt van mannose.⁷ En antilichamen die ontstaan bij bepaalde schimmelinfecties zijn te detecteren met het eenvoudige monosacharide galactofuranose. Desalniettemin is glycosylering meestal een zeer complex gegeven in de moleculaire biowetenschappen, en dat heeft soms een afschrikkende werking.

Het is daarom geweldig om te constateren hoe bij de afdeling Parasitologie in de afgelopen jaren een situatie is ontstaan waarbij veel studenten, promovendi, post-docs en groepsleiders, de complexiteit van glycosylering hebben omarmd en glycobiologie zien als een logisch onderdeel van hun moleculaire, cellulaire of immunoepidemiologische onderzoek. Glycobiologie verbindt vakgebieden, onze eigen afdeling is daar het bewijs van, en moge nog vele anderen volgen.

Ik hoop dat u met mij de conclusie trekt dat de glycobiologie oplossingen kan bieden voor belangrijke problemen in de biomedische en medische wetenschap. Misschien zal mijn betoog nieuwe vragen hebben oproepen, maar hopelijk heeft het vooral een professionele of gewoon gezonde nieuwsgierigheid naar de bijzondere biologische aspecten en eigenschappen van glycoconjugaten aangewakkerd. Laat ik nog een keer benadrukken dat in alle belangrijke gebieden van de geneeskunde, zoals kanker, ontstekingsziekten, metabole stoornissen en de infectieziekten, glycoconjugaten een rol spelen in de oorzaak of de oplossing van het probleem.

Tot slot, wat betreft de schistosomen die voor het overgrote deel van de aanwezigen niet direct persoonlijk relevant lijken, nog een kleine suggestie om straks bij de borrel over te praten. Zwemmersjeuk, het fenomeen van rode bultjes op de huid dat zich in Nederland vooral in de zomer voordoet bij mensen die in opgewarmde meertjes hebben gezwommen, wordt veroorzaakt door de vogelschistosoom *Trichobilharzia ocellata*. Die komt voor in allerlei soorten en maten van Oost- tot West-Europa en van Spanje tot IJsland. Deze schistosoom

is compatibel met een andere slak dan de Afrikaanse variant waar ik het eerder over had, en met een andere gastheer dan de mens, in dit geval de eend. Recent hebben we met glycomics aangetoond dat de glycanen van de eendenschistosoom net iets anders zijn dan die van de mensenschistosoom en ook andere reacties opwekken in een eend dan een mens. Het zou me niet verbazen als we het aan een glycobiologisch mechanisme te danken hebben dat de vogelschistosoom bij een poging tot infectie van een mens gelukkig niet veel verder komt dan de huid, en dan het loodje legt.

Dankwoord

Mijnheer de Rector Magnificus, leden van de Raad van Bestuur, zeer gewaardeerde toehoorders, graag sluit ik mijn rede af met een dankwoord.

Het College van Bestuur van de Universiteit Leiden en de Raad van Bestuur van het Leids Universitair Medisch Centrum ben ik dankbaar voor het vertrouwen dat u met mijn benoeming in mij en mijn vakgebied heeft gesteld.

Velen hebben een onmisbare en onmiskenbare rol gespeeld in de totstandkoming van mijn vakgebied, mijn leerstoel, en mijn persoonlijke wetenschappelijke ontwikkeling. Ik dank uw allen, en enkele personen en groepen van personen wil ik graag specifiek noemen.

De hoogleraren Kamerling en Vliegenthart, Hans en Hans, die mij een gedegen opleiding en moleculaire kennis van suikers en suikerverbindingen hebben meegegeven. In die tijd was fucose nog geen rood driehoekje, maar gewoon 6-deoxy-L-galactose.

Hooggeleerde André Deelder, die eerder nog dan voor proteomics en metabolomics, de waarde van glycomics voor de parasitologie en het LUMC al inzag. Dank dat ik nadat ik een aantal jaren met plezier de ene helft van mijn tijd aan proteomics en glycomics en de andere helft aan schistosomiasis had besteed,

de ruimte heb gekregen full-time mijn eigen onderzoekslijnen binnen de parasitologie te ontwikkelen.

Hooggeleerde Maria Yazdanbakhsh, afdelingshoofd Parasitologie. Maria, jouw tomeloze energie en inspirerende persoonlijkheid zijn soms bijna overweldigend. Ze vormen samen met je wetenschappelijke visie essentiële factoren in de optimale mix waarin mijn leerstoel en ikzelf zich verder kunnen ontwikkelen.

Hooggeleerde Manfred Wuhrer, zeer bedankt voor de grote bijdragen aan de ontwikkeling van de glyco-massaspectrometrie en haar toepassingen, vooral in de tijd dat we allebei nog bij de afdeling Parasitologie zaten. We zijn nu verschillende glycotypes, maar ik kijk er naar uit om in samenwerking belangrijke doelen op het gebied van de glycobiologie na te blijven streven.

14 De studenten, analisten, promovendi, post-docs, gasten, junior- en senior groepsleiders en andere medewerkers van de Afdeling Parasitologie bedank ik voor hun eindeloze lijst kleine en grote bijdragen, zowel met betrekking tot de parasitologie als de glycobiologie. Bedankt, Alexandra, Koen, Marike, Marjolein, promovendi en glycoparasitologen van het eerste uur. Bedankt, Moniek, Bart, Niels, Nicole, Michele, Fabrizio, Linh, Ferry, Laudine en Angela voor alles wat daarna kwam. Bedankt, Janneke en Dieuwke voor de goede verzorging van de schistosomen en de slakken.

Mijn internationale collega's, waaronder die van de TheSchistoVac, Paravac en RADIO consortia. Samen met andere collega's uit Leiden en tot ver daarbuiten hebben zij niet alleen bijgedragen aan mijn wetenschappelijke carrière, maar ook vorm gegeven aan een divers netwerk dat mij de kans heeft geven naar plekken te reizen en mensen te ontmoeten die ik anders niet had gekend. De invloed daarvan is zeer motiverend geweest.

Many thanks also to professor Karl Hoffmann from Aberystwyth University UK, who since 10 years has been one of my

main collaborators in the field of schistosomiasis, and the host of my recent sabbatical. Great synergistic collaboration is even greater between good friends.

De Ranch House Favorites, de enigen die mij ooit hebben zien twifelen of ik niet een heel ander carrièrepad moest gaan bewandelen, en tegelijkertijd de reden waren dat ik dat toch maar niet heb gedaan.

Lieve Nicole. De suikerverbindingen hebben ook ons verbonden. Je hebt de academische wereld al een aantal jaren geleden de rug toegekeerd, en nu je in een meer commerciële omgeving carrière maakt mag je me daarom weinig inhoudelijks meer over je dagelijkse werk vertellen. Gelukkig blijven er voor ons nog zo veel andere dingen over om te delen.

Lieve ouders, als laatste wil ik graag kwijt dat jullie twee de enigen zijn die echt aan mijn gehele studie en loopbaan hebben bijgedragen. Nooit door me te vertellen wat ik wel of niet moet doen, maar altijd door mijn keuzes te respecteren en maximaal ondersteunen. Zonder jullie opvoeding en ondersteuning had ik nu niet hier gestaan.

Ik heb gezegd.

Referenties

- 1 http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Wetenschappelijk/Rapporten/2016/juli/State_of_Infectious_Diseases_in_the_Netherlands_2015.
- 2 Hotez PJ, et al. The Global Burden of Disease Study 2010: Interpretation and Implications for the Neglected Tropical Diseases. *PLoS Negl Trop Dis*. (2014) 8(7): e2865.
- 3 Blow, N. Glycobiology: A spoonful of sugar. *Nature* (2009) 457: 617-620.
- 4 Stanley P, Cummings RD. In: *Essentials of Glycobiology* 3rd edition. Editors Varki A. et al. Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2015-2017. Chapter 14.
- 5 [http://rijksvaccinatieprogramma.nl/De_vaccinaties/Men_C.Geraadpleegd op 9 oktober 2017](http://rijksvaccinatieprogramma.nl/De_vaccinaties/Men_C.Geraadpleegd%20op%209%20oktober%202017).
- 6 Gasparini R, Panatto D. Meningococcal glycoconjugate vaccines. *Hum Vaccin*. (2011) 7(2): 170-82.
- 7 Mydock-McGrane LK, Hannan TJ, Janetka JW. Rational design strategies for FimH antagonists: new drugs on the horizon for urinary tract infection and Crohn's disease. *Expert Opin Drug Discov*. (2017) 12(7): 711-731.
- 8 De Graaf M, Fouchier RA. Role of receptor binding specificity in influenza A virus transmission and pathogenesis. *EMBO J*. (2014) 33(8): 823-41.
- 9 Wammes LJ, Mpairwe H, Elliott AM, Yazdanbakhsh M. Helminth therapy or elimination: epidemiological, immunological, and clinical considerations. *Lancet Infect Dis*. (2014) 14(11): 1150-1162.
- 10 Maizels RM, McSorley HJ. Regulation of the host immune system by helminth parasites. *J Allergy Clin Immunol*. (2016) 138(3): 666-675.
- 11 Smit CH, Van Diepen A, Nguyen DL, Wuhrer M, Hofmann KF, Deelder AM, Hokke CH. Glycomic Analysis of Life Stages of the Human Parasite *Schistosoma mansoni* Reveals Developmental Expression Profiles of Functional and Antigenic Glycan Motifs. *Mol Cell Proteomics*. (2015) 14(7): 1750-69.
- 12 Yang YY, Li XH, Brzezicka K, Reichardt NC, Wilson RA, Van Diepen A, Hokke CH. Specific anti-glycan antibodies are sustained during and after parasite clearance in *Schistosoma japonicum*-infected rhesus macaques. *PLoS Negl Trop Dis*. (2017) 11(2): e0005339.
- 13 Van Diepen A, Smit CH, Van Egmond L, Kabatereine NB, Pinot de Moira A, Dunne DW, Hokke CH. Differential anti-glycan antibody responses in *Schistosoma mansoni*-infected children and adults studied by shotgun glycan microarray. *PLoS Negl Trop Dis*. (2012) 6(11): e1922.
- 14 http://www.who.int/neglected_diseases/NTD_STAG_report_2015.pdf
- 15 Everts et al. Schistosome-derived omega-1 drives Th2 polarization by suppressing protein synthesis following internalization by the mannose receptor. *J Exp Med*. (2012) 209(10): 1753-67, S1.
- 16 Varki A. Nothing in glycobiology makes sense, except in the light of evolution. *Cell*. (2006) 126(5): 841-5.
- 17 Springer SA, Gagneux P. Glycomics: revealing the dynamic ecology and evolution of sugar molecules. *J Proteomics*. (2016) 135: 90-100.
- 18 Chou HH, Hayakawa T, Diaz S, Krings M, Indriati E, Leakey M, Paabo S, Satta Y, Takahata N, Varki A. Inactivation of CMP-N-acetylneuraminic acid hydroxylase occurred prior to brain expansion during human evolution. *Proc Natl Acad Sci U S A*. (2002) 99(18): 11736-41.
- 19 Steinke JW, Platts-Mills TA, Commins SP. The alpha-gal story: lessons learned from connecting the dots. *J Allergy Clin Immunol*. (2015) 135(3): 589-96.
- 20 Yilmaz B et al. Gut microbiota elicits a protective immune response against malaria transmission. *Cell*. (2014) 159(6): 1277-89.
- 21 Muthana SM, Gildersleeve JC. Factors Affecting Anti-Glycan IgG and IgM Repertoires in Human Serum. *Sci Rep*. (2016) 6: 19509.
- 22 Shubhakar A, Reiding KR, Gardner RA, Spencer DI, Fernandes DL, Wuhrer M. High-Throughput Analysis and Automation for Glycomics Studies. *Chromatographia*. (2015) 78(5-6): 321-333.

PROF.DR. C.H. HOKKE



- 1983-1989 Studie Scheikunde aan de Universiteit Utrecht
- 1989-1993 Promotieonderzoek aan de Universiteit Utrecht
- 1994-1999 Post-doc onderzoeker, Afdeling Medische Chemie, Vrije Universiteit Amsterdam
- 1999-2006 Universitair Docent, Afdeling Parasitologie, Leids Universitair Medisch Centrum
- 2007-2017 Universitair Hoofddocent, Afdeling Parasitologie, Leids Universitair Medisch Centrum
- 2017-heden Hoogleraar Glycobiologie van Gastheer-Pathogeen Interactie, Afdeling Parasitologie, Leids Universitair Medisch Centrum

Complexe suikerverbindingen (glycanen) zijn betrokken bij de interactie tussen ziekteverwekkende organismen en hun gastheer. Ons afweersysteem reageert op glycanen van bijvoorbeeld bacteriën en parasieten, en sommige virussen gebruiken de glycanen op onze cellen om aan te hechten. Glycanen spelen daarmee een belangrijke rol in infecties, en ze vormen belangrijke aangrijpingspunten voor de ontwikkeling van therapeutica. In deze oratie staat het onderzoeksveld dat zich hiermee bezighoudt centraal: de glycobiologie van gastheer-pathogeen interactie.



Universiteit
Leiden