

Prof.dr. René R.P. de Vries

# Immunogenetica en ziekte: waar is dat goed voor?



Universiteit Leiden

# Immunogenetica en ziekte: waar is dat goed voor?

Rede uitgesproken door

**Prof.dr. René R. P. de Vries**

ter gelegenheid van zijn afscheid als hoogleraar in de

Immunogenetica,

in het bijzonder de Erfelijke Predispositie voor Auto-immuun- en Infectieziekten

aan de Universiteit Leiden

op vrijdag 21 oktober 2011



**Universiteit Leiden**



## Inleiding

Ruim 20 jaar geleden aanvaardde ik het hoogleraarschap in de “Immunogenetica, in het bijzonder de erfelijke predispositie voor auto-immuun- en infectieziekten” aan wat toen nog de Rijksuniversiteit te Leiden heette met een oratie getiteld “Immunogenetica en ziekte”.<sup>1</sup> Ik vroeg mij toen af wat voor nut mijn onderzoek kon hebben en voorspelde dat dit niet alleen zou bijdragen aan de ontwikkeling van een effectief vaccin tegen lepra maar ook aan de ontwikkeling van nieuwe behandelingen en mogelijk zelfs de preventie van reumatoïde artritis en type 1 diabetes. Mijn laatste zin luidde: “Ik ben zeer benieuwd wat ik daarover in mijn afscheidscollege te vertellen zal hebben!”. Het uur der waarheid is dus aangebroken!

Mijn **zwanenzang** bestaat uit drie delen. Deze worden voorafgegaan door een inleiding en afgerond met een aantal conclusies. Ten slotte wil ik nog een aantal mensen bedanken. In de inleiding zal ik vooral voor de niet-vakgenoten eerst uitleggen waar “Immunogenetica en Ziekte” over gaat. Vervolgens zal ik u vertellen waar dat onderzoek goed voor is. In feite is dat een samenvatting van het eerste deel van het symposium van vanmiddag waar mijn drie opvolgers u de stand van zaken en hun visie op de toekomst hebben gepresenteerd. Het thema van dit eerste deel van mijn college is hetzelfde als de subtitel van mijn oratie, die luidde: “van epidemiologie tot immunotherapie”. Het thema van de laatste twee delen is: “Terug naar Af”, namelijk de epidemiologie. In het tweede deel stel ik de vraag of we met DNA-onderzoek het risico op een ziekte als reumatoïde artritis kunnen voorspellen en zal die negatief beantwoorden. In het derde en laatste deel vraag ik me af of we met DNA-onderzoek een epidemie die meer dan anderhalve eeuw geleden heeft gewoed kunnen diagnosticeren. Het antwoord daarop weet ik nog niet, maar ik zal u duidelijk maken dat voor mij de cirkel van zowel mijn medische als mijn wetenschappelijke carrière daarmee rond is. Ik besluit met een aantal conclusies van 20 jaar onderzoek en onderwijs in de immunogenetica en last but not least een dankwoord.

**Immunogenetica** heeft natuurlijk iets met immuniteit te maken. Niet iedereen is of wordt immuun voor alle infectieziekten. Erfelijke factoren spelen daarbij een belangrijke rol en het vakgebied dat zich daarmee bezig houdt heet immunogenetica. Immuniteit is gedeeltelijk aangeboren maar wordt in belangrijke mate verworven. Dat gebeurt door zogenaamde antistoffen en bepaalde bloedcellen (de witte bloedcellen) die een specifieke structuur (antigeen) op een bacterie of virus herkennen. Zoals met veel goede dingen in het leven krijgen we die verworven immuniteit niet voor niets, althans niet iedereen. Behalve dat antistoffen en witte bloedcellen immuniteit kunnen verschaffen, kunnen ze ook schade aan de eigenaar berokkenen. Als bepaalde antistoffen bijvoorbeeld tegen zoets onschuldigs als graspollen gericht zijn doen ze meer kwaad dan goed. Iemand die deze antistoffen maakt krijgt hooikoorts, een zogenaamde allergische ziekte. Antistoffen of witte bloedcellen kunnen ook tegen antigenen van ons eigen lichaam, zogenaamde autoantigenen, gericht zijn. Dat kan dan een auto-immuunziekte veroorzaken. Voorbeelden daarvan zijn reumatoïde artritis, een chronische gewrichtsontsteking, en een bepaalde vorm van suikerziekte, type 1 diabetes, die ontstaat doordat de insuline producerende betacellen in de alvleesklier door ons immuunsysteem worden gedestruëerd. Immunogenetica werd in 1900 geboren toen Landsteiner de ABO bloedgroepen ontdekte. Bloedgroepen zijn genetisch bepaald. Ruim 50 jaar later ontdekten mijn leermeester Jon van Rood (hij is vandaag aanwezig!), Jean Dausset, en Rose Payne dat bloedgroep antigenen behalve op rode ook op witte bloedcellen kunnen voorkomen. Zij noemden deze antigenen HLA antigenen. Door donor en ontvanger voor deze HLA antigenen te matchen wordt een getransplanteerd orgaan niet of minder snel afgestoten. Maar... het HLA type van een individu bleek ook gevoeligheid voor allergische en auto-immuun ziekten te beïnvloeden! Dat zit zo: de witte bloedcellen van ons immuunsysteem kunnen alleen een antigeen van bijvoorbeeld een influenzavirus herkennen als dat door een HLA antigeen wordt gebonden en gepresenteerd en het HLA antigeen van u kan dat bijvoorbeeld wel maar dat van mij niet. Ik heb in mijn jonge

jaren aangetoond dat natuurlijke selectie van bepaalde HLA antigenen door een infectieziekte kan optreden en ben daar in mijn oratie uitvoerig op ingegaan. Infectieziekten hebben waarschijnlijk een belangrijke rol gespeeld bij de evolutie van het HLA systeem. Ons immuunsysteem is zó geëvolueerd dat niemand immuun tegen alle ziekteverwekkers kan zijn omdat we dan dood zouden gaan aan allergische en auto-immuunziekten. Het HLA systeem kan dus beschouwd worden als een collectieve levensverzekering en wel tegen vroegtijdige dood door infectieziekten. De premie voor deze verzekering wordt betaald door diegenen onder ons die lijden aan met HLA antigenen geassocieerde allergische en auto-immuunziekten.

### **Immunologische ziekten genezen en voorkómen?**

Na deze inleiding kan ik nu de vraag “immunogenetica en ziekte: waar is dat goed voor?” proberen te beantwoorden. In feite is dat eerder deze middag al gedaan door mijn opvolgers: Tom Ottenhoff, Bart Roep en René Toes. Niet iedereen was daarbij dus ik zal dat nog eens kort samenvatten. Ik hou daarbij de volgorde van het symposium aan: eerst vaccinontwikkeling en dan immunotherapie van achtereenvolgens type 1 diabetes en reumatoïde artritis.

**Lepra** is een klassiek voorbeeld van een infectieziekte die wordt veroorzaakt door de afweer van de gastheer tegen de op zichzelf nauwelijks gevaarlijke leprabacterie. Het is dus eigenlijk vooral een allergische ziekte. De ziekte presenteert zich als een spectrum van klinische verschijnselen dat fraai gecorreleerd is met de afweerreactie van de gastheer die op zijn beurt geassocieerd is met bepaalde HLA types. De verklaring die wij hiervoor gegeven hebben is dat individuen met bepaalde HLA types bepaalde antigenen van de leprabacterie aan functioneel verschillende witte bloedcellen presenteren. Het resultaat is meestal immuniteit maar soms allergische reacties tegen de bacterie die resulteren in de verschillende vormen van lepra. Er is geen effectief vaccin tegen lepra en wij dachten dat we daar met deze kennis wat aan zouden kunnen doen. Allereerst moest een effectief vaccin alleen immuniteit opwekkende en

geen ziekte-inducerende antigenen bevatten en bovendien moesten we dan nog rekening houden met het feit dat waarschijnlijk niet iedereen een bepaald immuuniteit inducerend antigeen kan herkennen. Met andere woorden, wij wilden een vaccin maken dat bij iedereen immuniteit zou opwekken en bij niemand allergie.

Helaas besloot de WHO een andere koers te varen. Zij lanceerde een grootschalige campagne om lepra met behulp van antibiotica als wereldgezondheidsprobleem van de agenda te kunnen schrappen. Een vaccin zou dan niet meer nodig zijn en in ieder geval kregen wij geen geld meer om daar aan te werken. Daarom besloten wij toen om ons te gaan richten op de ontwikkeling van een vaccin tegen tuberculose, een ziekte die wordt veroorzaakt door een bacterie die erg veel lijkt op de leprabacterie. Vorig jaar kregen bijna 10 miljoen mensen tuberculose en overleden er 1,5 miljoen aan deze ziekte. Zoals u vanmiddag van Tom Ottenhoff heeft kunnen horen gaat het de goede kant op met een vaccin tegen tuberculose en ons immunogenetisch onderzoek heeft daaraan een belangrijke bijdrage geleverd. Niet rechtstreeks door de ontrafeling van het mechanisme van de associaties met bepaalde HLA types (daar waren de associaties te zwak voor) maar indirect doordat het wegen heeft geopend naar nieuwe cellulair-immunologische en genetische strategieën.

Zoals ik al eerder zei is **type 1 diabetes** het gevolg van een auto-immuunziekte die wordt veroorzaakt door witte bloedcellen die de insuline producerende betacellen in de alvleesklier destrueren. (Voor de goede orde: de meest voorkomende vorm van diabetes is type 2 diabetes en die heeft een heel andere oorzaak.) De behandeling van type 1 diabetes is symptomatisch (insuline). Om type 1 diabetes te genezen of te voorkómen moet in ieder geval het ontstekingsproces dat leidt tot de destructie van de betacellen worden gestopt en dat is tot nu toe nog niet echt gelukt. Sommige HLA types zijn geassocieerd met gevoeligheid voor en andere met bescherming tegen de ziekte. Hoewel sommige van deze associaties behoorlijk sterk zijn weten we ondanks jaren onderzoek het mechanisme ervan

nog niet. Dit onderzoek heeft wél een aantal betacel antigenen opgeleverd die als doelwit kunnen dienen voor betacel specifieke cellulaire immunotherapie. Deze is erop gericht tolerantie tegen de betacellen te induceren en als dat werkt dan is het in principe ook mogelijk om type 1 diabetes te voorkómen. Bart Roep zal in zijn afscheidscollege vertellen of dat gelukt is. Een belangrijke spin-off van zijn onderzoek is dat hij de immunoreactiviteit tegen betacellen kan meten wat onder andere van groot belang is voor het evalueren van klinische trials.

**Reumatoïde artritis** is ook een auto-immuunziekte. In dit geval hebben de witte bloedcellen het gemunt op onze gewrichtskapsels wat leidt tot een chronische artritis. Sinds mijn oratie is reumatoïde artritis veranderd van een ziekte die alleen symptomatisch behandeld kon worden tot een goed behandelbare aandoening. Bij de helft van de patiënten kan tegenwoordig een remissie van de ziekte worden bereikt, onder andere met zogenaamde biologicals zoals anti-TNF. Weliswaar komen die biologicals uit een immunologische koker maar niet die van mij. Ik hoop dat mijn onderzoek nog iets voor die andere helft van de patiënten die niet in remissie komt kan gaan betekenen. Reumatoïde artritis (RA) is ook geassocieerd met een bepaald HLA type en wij hebben ontdekt dat dit alleen geldt voor patiënten die een bepaalde autoantistof (zogenaamde ACPA) hebben, ongeveer twee derde van alle RA patiënten. Zoals een aantal van u eerder van hem hebben kunnen horen, is René Toes een heel eind op weg met de opheldering van het mechanisme van die associatie. Zijn hypothese heeft duidelijke implicaties voor specifieke immunotherapie en preventie van RA en ik ben ook benieuwd wat hij daar in zijn afscheidscollege over kan vertellen.

A totally different approach was pursued by me for some years following a sabbatical with Irun Cohen at the Weizmann Institute in Rehovot, Israel. I am very happy that he and his wife Yael are with us today. The so-called T-cell vaccination developed by him is, as the name says, a cellular vaccination with attenuated pathogenic white blood cells aimed at indu-

cing immunity against these cells. The resulting collaboration was both scientifically and socially extremely rewarding but T-cell vaccination against Rheumatoid Arthritis appeared too difficult for us.

Aan het slot van dit eerste deel wil ik een paar woorden wijden aan het succesvolle **coeliakie** onderzoek van Frits Koning en zijn groep. Voor de goede orde: mijn rol bij dat onderzoek beperkte zich tot stimuleren, faciliteren en discussiëren. Coeliakie is een chronische darmonsteking veroorzaakt door allergie tegen gluten, een tarwe-eiwit. De ziekte heeft een sterke associatie met HLA. Frits en de zijnen hebben met elegant en sophisticated (bio-)chemisch onderzoek het mechanisme van deze associatie, namelijk preferentiële binding van een glutenfragment aan het met de ziekte geassocieerde HLA antigeen, opgehelderd. Daarmee is voor het eerst overtuigend de moleculaire basis van de associatie tussen HLA en een ziekte aangetoond. Overigens heeft dit (nog?) niet tot een directe toepassing (blokkering van de bindingsplaats) geleid maar wél zijn en worden er met succes een aantal interessante indirecte toepassingen ontwikkeld.

Immunogenetica en ziekte is dus wel degelijk ergens goed voor maar het is moeilijker en duurt langer dan ik had gedacht. Daarom heb ik geïnvesteerd in uitstekende opvolgers die het werk kunnen afmaken. Het lepraonderzoek heb ik al 10 jaar geleden aan Tom Ottenhoff overgedragen. Bart Roep heeft een paar jaar later het diabetesstokje gekregen en weer een paar jaar later heeft René Toes het RA stokje overgenomen.

13 jaar geleden heb ik de stap genomen van bijna fulltime onderzoeker naar een dubbelfunctie waarbij ik minstens de helft van mijn tijd aan patiëntenzorg, namelijk de Bloedtransfusiedienst, moest besteden. Ik heb toen gezocht naar een niche waar ik parttime leuk onderzoek kon doen en die gevonden in de genetische epidemiologie, in het bijzonder die van de relatie tussen HLA en reumatoïde artritis (RA).

### Ziekterisico voorspellen via DNA-onderzoek?

Bij mijn benoeming ruim 20 jaar geleden was de conclusie van het tot dan verrichte genetisch-epidemiologisch onderzoek naar HLA en ziektegevoeligheid dat dit geen/weinig nut voor het voorspellen van ziektes (zogenaamde genetic screening) zou hebben. Enthousiast geworden door het tempo waarin het menselijke genoom werd ontrafeld maar vooral ook door resultaten van mijn eigen onderzoek veranderde ik ongeveer 5 jaar geleden van mening. Mede door de resultaten van mijn verdere onderzoek ben ik nu weer teruggekeerd naar mijn oude standpunt. In dit tweede deel van mijn afscheidscollege zal ik u uitleggen waarom.

6 Zoals de meeste vaak voorkomende ziektes is reumatoïde artritis (RA) een multifactoriële ziekte. Dat betekent dat verschillende factoren, zowel genetische als omgevingsfactoren, bijdragen aan het ontstaan van de ziekte. Onze genetische informatie is vastgelegd in meer dan 20.000 genen. 99.5 % van die genetische informatie is voor alle mensen gelijk maar van sommige genen bestaan varianten die een beetje verschillen tussen individuen zoals de eerder genoemde ABO bloedgroep- en de HLA genen. Een variant van een gen die bij minstens 1 op de 100 mensen voorkomt noemen we een allel. Of een bepaald allel bijdraagt aan ziektegevoeligheid kunnen we onderzoeken in families of in populatiestudies, waarbij patiënten met gezonde controles worden vergeleken.

Mijn genetisch-epidemiologisch onderzoek naar de relatie tussen HLA en RA samen met de afdeling Reumatologie had 5 jaar geleden geresulteerd in een aantal interessante ontdekkingen: allereerst hadden wij ontdekt dat de associatie van HLA met RA beperkt is tot een subgroep met autoantistoffen (ACPA) die specifiek zijn voor de ziekte. Deze subgroep wordt ook wel ACPA positieve RA genoemd. Ongeveer 2/3 van de RA patiënten is ACPA positief.<sup>2,3</sup>

Een tweede belangrijk resultaat was de bevestiging van een eerder gevonden associatie van een ander HLA type met **bescherming** tegen RA.<sup>4</sup> Het in het eerste deel van mijn college

genoemde onderzoek van René Toes is hierop gebaseerd.

De derde ontdekking was dat ook niet-overgeërfde HLA antigenen van de moeder met bescherming tegen RA geassocieerd kunnen zijn. Hoe zo? Ik had toch gezegd dat HLA antigenen bloedgroepen waren en erfelijk bepaald? Dat vereist dus enige toelichting.

Meer dan 50 jaar geleden ontdekte Owen dat blootstelling van het immuunsysteem van een kind aan niet overgeërfde bloedgroepantigenen van zijn of haar moeder gedurende de zwangerschap, bevalling en borstvoeding levenslange consequenties kan hebben voor de immunoreactiviteit van het kind tegen die bloedgroepantigenen. Deze niet overgeërfde antigenen van de moeder worden ook wel NIMA genoemd (non-inherited maternal antigens). Deze ontdekking had weinig impact maar Jon van Rood blies het interessante concept ongeveer 25 jaar geleden samen met Frans Claas nieuw leven in op basis van onderzoek bij orgaantransplantaties. Wij vroegen ons af of dit fenomeen ook bij RA zou kunnen spelen en dat was het geval. Een moeder met het HLA type dat geassocieerd is met bescherming tegen RA kan deze bescherming aan haar kind kan overdragen zonder dat het beschermende allel door dat kind wordt geërfd!<sup>5</sup>

Met deze kennis gewapend gaan we weer terug naar de vraag of we met genetisch onderzoek kunnen voorspellen dat iemand RA zal krijgen. De bijdrage van genetische variabiliteit aan het risico op het krijgen van RA was eerder geschat op 60%. Ik noem dat verder voor het gemak erfelijkheid. Laten we eens aannemen dat dit ook geldt voor ACPA positieve RA. Hoeveel daarvan kunnen wij dan verklaren met bekende genetische factoren? Ik begin met de situatie vóór ons onderzoek in 2007. Vrouwen krijgen 2-3 maal zo vaak RA als mannen en sekse levert dus zeker een bijdrage aan de erfelijkheid van RA. HLA is waarschijnlijk de belangrijkste genetische factor. De bijdrage van HLA was ruim 20 jaar geleden geschat op 37% van de erfelijkheid. Dat getal was ongeveer 10 jaar geleden een belangrijke stimulus om naar andere genetische factoren te gaan zoeken. Vijf jaar geleden had deze zoektocht 4 nieuwe gevoeligheidsge-

nen opgeleverd. De associaties van deze genen met RA waren echter aanzienlijk zwakker dan die van HLA en sekse. Maar ook deze nieuwe genen waren vooral geassocieerd met de ACPA-positieve vorm van RA.

Op grond van onze recente resultaten (HLA alleen en dus sterker geassocieerd met ACPA positieve RA en bovendien ook met bescherming) dacht ik in een enthousiaste bui dat we nu misschien wel het merendeel van de genetische factoren die bijdragen aan de erfelijkheid van RA wisten!

Tot voor kort was roken de enige duidelijk vastgestelde niet-genetische factor die bijdraagt aan gevoeligheid voor RA: rokers hebben bijna 2 x zo veel kans als niet-rokers om RA te krijgen. We hadden een nieuwe belangrijke omgevingsfactor (NIMA) geïdentificeerd. Daarom dacht ik dat we nu mogelijk veel beter dan tot nu toe zouden kunnen voorspellen of iemand ACPA positieve RA zal krijgen.

Met deze verwachting en een subsidie van het Reumafonds gingen we aan de slag.

Allereerst vonden Diane van der Woude en Jeanine Houwing in een tweelingonderzoek dat de erfelijkheid van ACPA positieve RA even sterk was als die van de autoantistof negatieve vorm van de ziekte en iets sterker dan eerder geschat, namelijk 2/3.<sup>6</sup>

Toen kwam de grote tegenvaller: de HLA types die met gevoeligheid voor en weerstand tegen RA geassocieerd waren konden slechts 20% hiervan verklaren in plaats van de 60% die ik op basis van eerder gepubliceerd onderzoek en ons eigen nieuwe data had verwacht! De bijdrage van sekse moeten we nog uitrekenen maar die heb ik ook maar even naar beneden bijgesteld.

Intussen waren er meer dan 30 (!) non-HLA genen geïdentificeerd die bijdragen aan het risico om RA te krijgen. Bij elkaar is de bijdrage van die > 30 genen aan de erfelijkheid echter slechts hoogstens 5%!

Dus we kunnen op dit moment slechts ruim 1/3 van de erfelijkheid van RA verklaren!!!

Dit is minder dan is berekend voor type 1 diabetes maar meer

dan voor een aantal andere frequente multifactoriële ziektes zoals kanker, hart- en vaatziekten, dementie en depressie. In ieder geval betekent dit dat we hier niet veel aan hebben om het risico op het krijgen van RA of andere frequente multifactoriële ziektes te voorspellen.

De bijdrage van (roken en) NIMA aan de omgevingsvariantie heb ik ook naar beneden bijgesteld. Dus het plaatje anno 2011 ná ons onderzoek van de afgelopen paar jaar ziet er aanzienlijk minder rooskleurig uit dan mijn verwachting vóór het onderzoek in 2007.

Als ik me dan beperk tot de erfelijke factoren, verwacht ik ook niet dat het op een overzienbare termijn veel beter zal worden. In het bijzonder verwacht ik niet veel van het zoeken naar nieuwe genen die met RA geassocieerd zijn in peperdure associatiestudies met steeds groter wordende steekproefomvang en omdat de bijdrage van de te ontdekken genen aan het risico op ziekte steeds minder zal worden. Dus zou ik willen concluderen dat we aan het begin van het einde van de genetische epidemiologie van ACPA positieve RA zijn gekomen, in ieder geval “for the time being”<sup>7,8</sup>

Deze conclusie heeft twee belangrijke consequenties:

1. Als je meer genen wil vinden die er toe doen voor het risico om RA te krijgen moet je in ieder geval veel tijd, geld en geduld hebben, stoppen met de steeds meer geld verslindende associatiestudies en investeren in grootschalige DNA-sequencing studies van goed geselecteerde patiënten en controles.
2. Ik heb echter een beter advies: gebruik de beschikbare genetische informatie om functionele studies te doen en zo het mechanisme van de nu bekende associaties op te helderen. De ervaring met HLA leert overigens dat je hier ook geduld voor moet hebben. Genetisch-epidemiologische ondersteuning van deze studies blijft nodig en dat is het laatste stukje van mijn onderzoeksactiviteiten dat ik onlangs heb overgedragen en wel aan Bart Roep, die dat samen met René Toes van de afdeling Reumatologie en Jeanine Houwing van de afdeling Medische Statistiek zal gaan doen.



Nogmaals: deze conclusie en de genoemde consequenties gelden mijns inziens niet alleen voor reumatoïde artritis maar ook voor andere frequente multifactoriële ziektes kanker, hart- en vaatziekten, dementie en depressie.

Dit betekent overigens ook - om het in een nog breder perspectief te plaatsen - dat het laten verrichten van (commerciële) DNA-analyses om je risico op het krijgen van allerlei (multifactoriële) ziektes te weten geen zin heeft.

### Terug naar Groningen

“In het midden van de 19de eeuw vertrokken 50 Nederlandse boeren met hun gezinnen per zeilboot naar Suriname. Zij wilden laten zien dat zij zonder slaven in de tropen de landbouw konden beoefenen. De verlaten plantage “Voorzorg” aan de benedenloop van de rivier de Saramacca tegenover de eveneens verlaten militaire post Groningen was voor dit project uitgekozen omdat de kolonisten daar niet in aanraking zouden komen met de “door lepra en allerlei ondeugden besmette bevolking”. Dat liep echter mis: toen de kolonisten te Voorzorg arriveerden, waren daar nog 150 “negerslaven” aan de slag om het terrein voor hen enigszins bewoonbaar te maken. Na twee weken werden de eerste Nederlanders ernstig ziek: een “epidemie van typhus” was uitgebroken! Toen deze na 3 maanden was uitgewoed waren er 180 van de 367 kolonisten overleden, dus bijna de helft.”

Zo begon ik ruim 20 jaar geleden mijn oratie. Diegenen die er toen ook bij waren en goed hebben opgelet kunnen zich mogelijk nog herinneren hoe ik aan dit verhaal kwam. Voor de overige aanwezigen: bijna 40 jaar geleden ben ik in Groningen (in Suriname dus) mijn medische carrière als huisarts begonnen. Wekelijks speelde ik daar een partijtje voetbal. Toen ik een keer met een rood hemd aan op het voetbalveld verscheen werd ik vriendelijk doch dringend verzocht wat anders aan te trekken want rood gaf ongelukken omdat “ze daar niet van hielden”. Ze bleken de overleden kolonisten van de tyfus/epidemie te zijn die volgens de dorpelingen onder het voetbalveld

lagen begraven. Ik heb vervolgens via bloedonderzoek bij de afstammelingen van de kolonisten die de epidemie overleefd hadden gevonden dat een bepaald HLA type vaker voorkwam en een ander frequent HLA type helemaal ontbrak.<sup>9,10</sup> Dat betekende dat natuurlijke selectie van bepaalde HLA types door een infectieziekte plaats kan vinden. En dat ondersteunde weer de inmiddels algemeen geaccepteerde hypothese dat infectieziekten een belangrijke rol hebben gespeeld bij de evolutie van het HLA polymorfisme. Wat mij betreft was het verhaal daarmee rond.

Verschillende onderzoekers hebben later door mij keurig bewaarde monsters van de afstammelingen van de overlevenden van de tyfusepidemie onderzocht op nieuw ontdekte genetische polymorfismen. Eén van die onderzoekers was Jaap van Dissel, hoofd van de afdeling Infectieziekten van ons ziekenhuis, die onder andere een expert op het gebied van buiktyfus is. Ruim 10 jaar geleden was ontdekt dat het gen dat taaislijmziekte veroorzaakt bescherming biedt tegen het binnendringen van de tyfusbacil door de darmwand en daardoor tegen tyfus.<sup>11</sup> De verwachting was dat de afstammelingen van de kolonisten die `mijn` tyfusepidemie overleefd hadden een verhoogde frequentie van dit gen moeten hebben en dat bleek niet het geval te zijn! Was het dan misschien géén tyfus geweest?

De diagnose (buik-)tyfus was gesteld door collega Tydeman, die in 1845 arts was van een op een paar uur varen van Voorzorg gelegen gouvernementsplantage en die bij het uitbreken van de epidemie te hulp was geroepen. Zijn diagnose was voornamelijk gebaseerd op de klinische verschijnselen die hij bij de kolonisten had waargenomen maar hij verrichtte ook een paar obducties. Hippocrates wist al dat bij sommige koortsende ziekten het bewustzijn beneveld kan raken (tufos=bedwelming). Epidemieën van “typhus” teisterden Europa al vele eeuwen maar pas in 1826 werd voor het eerst een vorm van tyfus beschreven met karakteristieke darmlaesijs: buiktyfus, kortweg: tyfus. De verwekker van deze ziekte (*Salmonella typhi*) zou pas in 1880 worden ontdekt. Dat Tyde-

man de diagnose tyfus in 1845 in Suriname stelde was dus vrij bijzonder. Hij is er dan ook in 1854 op gepromoveerd.<sup>12</sup> Zijn samenvatting van de obductiebevindingen doet vermoeden dat hij de klok wel had horen luiden (darm-ulcera bij tyfus) maar niet wist waar de klepel hing (lymfatisch weefsel van het terminale ileum). Met andere woorden dat hij het pathologisch-anatomisch verschil tussen tyfus en dysenterie niet kende.<sup>13</sup> Niettemin heb ik hem bij het schrijven van mijn artikel in 1979 het voordeel van de twijfel gegund en zijn diagnose overgenomen.

Van Dissel pakte het veel serieuzer aan. Hij stopte onder andere leeftijd, geslacht, incubatietijd, ziektebeloop en ziekte duur van alle kolonisten in zijn computer en vergeleek deze gegevens met die van meer dan 100 andere tyfusedemieën die al in zijn computer zaten. Onder andere op grond van het feit dat vooral jonge kinderen aan de epidemie waren overleden was zijn conclusie heel duidelijk: de epidemie te Voorzorg was géén tyfusedemie geweest!

Maar wat dan wél? Hij dacht aan een bacillaire dysenterie (*Shigella*) en hij vond dat we dat moesten gaan onderzoeken. Als uit DNA-onderzoek van een 3300 jaar oude mummie vastgesteld kon worden dat Toetanchamon aan hersenmalaria is overleden dan moesten wij door DNA-onderzoek van de “slechts” ruim anderhalve eeuw geleden begraven kolonisten toch de verwekker van die epidemie kunnen vaststellen! Zo gezegd, zo gedaan!

De eerste vraag was waar de aan de epidemie overleden kolonisten begraven waren. Onder het voetbalveld dus zult u met mij zeggen. Maar volgens Jaap van Dissel waren dat skeletten van koeien en wij verwachtten ook niet dat we makkelijk toestemming zouden krijgen om het zeer populaire voetbalveld om te spitten. Er waren twee andere opties: de sinds de epidemie weer verlaten plantage Voorzorg en de huidige begraafplaats waar een graf van de weduwe van de dominee en leider

van het project was. Onze eerste expeditie was naar Voorzorg omdat als we daar graven zouden vinden die vrijwel zeker van overleden kolonisten zouden zijn. Gelukkig vonden we in dit moerassige terrein dat inmiddels weer bos was geworden absoluut niets wat op een graf leek of wees. Door minutieus doorpluizen van allerlei archiefstukken vond Jaap van Dissel een aantal aanwijzingen die sterk in de richting van de huidige begraafplaats wezen. Dáár zouden wij dus gaan graven! Wij? Nee, daar hadden we dus een archeoloog voor nodig en we vonden er zelfs twee: Eveline Altena die precies de expertise had die we zochten en haar vriend Axel Muller met ruime ervaring in het Caribische gebied. Philip Pieterse, een enthousiaste amateurarcheoloog van de afdeling Intensive Care compleeteerde het team. Uiteraard moesten we van allerlei instanties toestemming hebben en dat lukte allemaal, tot die van de president van Suriname aan toe. Toen ook nog een subsidie-aanvraag bij het Kassenaarfonds werd gehonoreerd stond er niets meer onze genetisch-archeologische expeditie in de weg. Begin vorige maand was het zover. Met een graafmachine werd een aantal proefsleuven gegraven. Het was meteen raak! Na enkele minuten hadden we al 5 graven gelokaliseerd en na een paar uur meer dan 50! Waarschijnlijk hadden we er nog wel meer kunnen vinden maar van te voren hadden we al gezegd dat we materiaal van 15-20 overledenen zouden proberen te verkrijgen. Dat moest heel nauwkeurig gebeuren en daar zijn we dan ook nog wel bijna 2 weken mee bezig geweest. Tot dusver was deze expeditie dus heel succesvol verlopen! Ik kan u nog geen resultaten van het DNA-onderzoek melden, dat moet nog gebeuren. Maar ik vond de cirkel van mijn medische en onderzoekscarrière hiermee rond genoeg om u dit verhaal als derde en laatste deel van mijn afscheidscollege te vertellen. Wij hebben de begraafplaats van de Nederlandse kolonisten gevonden en daar zijn niet alleen wij maar ook de nazaten van de overlevenden ook heel blij mee. Rood mag weer op het voetbalveld en het blijft nog even spannend wat voor epidemie het dan wel geweest is.

## Conclusies

Ik besluit met een aantal algemene conclusies na een hoogleeraarschap van ruim twee decennia in de immunogenetica en begin maar meteen met het beantwoorden van de vraag “Immunogenetica en ziekte: waar is dat goed voor?”.

- Mijn onderzoeksgebied is geen nieuw vak of specialisme geworden en ik verwacht ook niet dat het dat zal worden. Dat is ook niet erg want ik heb wél minstens 3 stokjes doorgegeven aan opvolgers die dezelfde kant opgaan als ik had voorspeld en ook ben gestart, namelijk cellulaire immunologie en immunotherapie.
- Het duurt iets langer dan ik had gedacht maar ik geloof nog steeds dat de door mij voorgestelde benadering kan bijdragen aan het ontwikkelen van effectieve vaccins en immunotherapieën voor infectieziekten zoals lepra en tuberculose en auto-immuunziekten zoals diabetes en reumatoïde artritis.
- Er is ook een “negatieve” conclusie, namelijk dat je met DNA-onderzoek niet het risico op het ontwikkelen van multifactoriele ziektes zoals reumatoïde artritis kan voorkomen.

Tot zover mijn conclusies wat betreft de toepassing van de kennis die mijn onderzoeksgebied heeft gegenereerd.

Ik ben me daarnaast ook altijd blijven interesseren voor de fundamentele aspecten van de immunogenetica en de nieuwe vragen die het onderzoek oproepen. Terugkijkend ben ik eigenlijk bijna 40 jaar bezig geweest met wat tegenwoordig wel “evolutionaire of Darwiniaanse geneeskunde” heet. Evolutionaire geneeskunde houdt zich niet zozeer bezig met de vraag HOE maar WAAROM ziektes ontstaan: we kunnen leren van het verleden. Zo kan bijvoorbeeld de huidige obesitas epidemie verklaard worden als een dysbalans tussen onze huidige omgeving en ons in een heel andere omgeving geëvolueerd genoom.<sup>14</sup> In feite berust mijn meer dan 30 jaar geleden gelanceerde idee van het HLA polymorfisme als een collectieve levensverzekering tegen vroegtijdige dood door infectieziekten inclusief het premiestelsel op dezelfde gedachte.

Een belangrijke conclusie van het laatste gedeelte van dit college is dat onderzoek in het algemeen en in de immunogenetica in het bijzonder gewoon ontzettend leuk is, zeker als je dat met slimme, enthousiaste en gezellige collega's kan doen. Ik voel me dan ook bijzonder bevoorrecht dat ik dat het grootste deel van mijn leven heb mogen doen.

Ik heb trouwens enorm geboft dat ik meer dan 30 jaar als arts en onderzoeker op het gebied van de immunogenetica/immunologie bij de afdeling Immunohematologie en Bloedtransfusie van het LUMC heb mogen werken! Deze tak van wetenschap was echt “booming business” en ik mocht meespelen in een echte “top club”.

Bij gelegenheden als deze eindigt de hooggeleerde vaak met het geven van niet onderbouwde adviezen voor de verdere ontwikkeling van zijn vakgebied of nog erger: daarbuiten. Daar heb ik de afgelopen 20 jaar ruim de gelegenheid voor gehad en dat zal ik nu dus verder **niet** meer doen.

Ik sluit af met een uitspraak die ik een paar maanden geleden in de krant las en die ik voor vandaag erg toepasselijk vind: “**de kunst van het leven is de kunst van het verliezen**”.<sup>15</sup>

En dan bedoel ik zowel verliezen **bij** het spel (bijvoorbeeld in het tweede en waarschijnlijk ook het derde deel van mijn zwanenzang) als ook het verliezen **van** mijn vakgebied (dat ik heb overdragen aan uitstekende opvolgers).

## Ten slotte

Ik wil eerst een paar woorden zeggen tot drie leermeesters Twee ervan zijn vandaag aanwezig.

De eerste is natuurlijk Jon van Rood. Jon: je ging 2 maanden na mijn oratie met emeritaat. Eerlijk gezegd had ik niet gedacht dat je je zo goed aan de spelregels van de “good old man” op afstand zou houden, maar ook in die rol was je briljant. Ik heb je een paar keer om raad gevraagd en heb daar telkens wat aan gehad. Hoewel je nu kleiner bent dan ik kijk ik nog steeds met plezier naar je op!

After my return from Surinam and my training in internal medicine (also in Leiden) I have always worked at the same place only with the exception of two short sabbatical leaves in '84 and '85. The first one, which also had by far the deepest impact, was with Irun Cohen at the Weizmann Institute in Rehovot, Israel. Irun, you are a genius and I am proud and happy that I could become part of your scientific family and a friend. Thank you and also your fantastic wife Yael!

De derde is 3 weken geleden overleden, 3 dagen voordat bekend werd gemaakt dat hem de Nobelprijs was toegekend. Ik bedoel Ralph Steinman, de ontdekker van de dendritische cel. In de paar maanden dat ik op zijn lab werkte ben ik geen echte cellulair immunoloog geworden maar ik heb andere belangrijke dingen van hem geleerd zoals timing van publicaties en geduld.

Ik kijk grotendeels met genoegen en plezier terug op ruim twee decaden hoogleraarschap aan de Universiteit Leiden en het LUMC. In de eerste plaats wil ik daar haar bestuurders voor bedanken. Ik wens u een goede vaart in het momenteel best wel zware weer en hoop dat de koers nog meer dan in de periode dat ik aan boord was op kwaliteit gericht zal zijn.

Ferry Breedveld: bij mijn oratie (3 dagen vóór die van jou) zei ik dat we samen in het diepe van de immunotherapie van RA waren gedoken en dat we er samen uit zouden komen. Dat is dus anders gelopen. Ik ben teruggekeerd naar de epidemiologie en jij bent fulltime gaan besturen. We hebben een mooie tijd gehad zowel onder als boven water en we zijn nog steeds vrienden.

Zoals ik al zei: ik heb geboft dat ik meer dan 30 jaar heb mogen werken in de uiterst stimulerende omgeving van de Afdeling IHB (Immunohematologie en Bloedbank, later Bloedtransfusie). In die tijd heb ik drie bazen gehad: Jon van Rood, Cees Melief en Wim Fibbe. Hoewel jullie ieder je eigen stijl hadden begrepen jullie alle drie heel goed dat je om goed onderzoek te

doen goede onderzoekers moet aantrekken, ervoor moet zorgen dat ze het naar hun zin hebben en dat je ze zoveel mogelijk hun gang moet laten gaan.

Ik wil alle collegae van de afdeling hartelijk danken voor de prettige samenwerking zowel bij het onderzoek en het onderwijs als bij het bestieren van de afdeling.

Mijn drie opvolgers (Tom Ottenhoff, Bart Roep en René Toes) heb ik al bedankt voor hun bijdrage aan het symposium en ik heb ze ook al het allerbeste toegewenst voor de komende jaren maar ik wil ze nog eens speciaal danken voor de geweldige samenwerking al die jaren.

Buiten de afdeling heb ik in het LUMC vooral samengewerkt met de afdeling Reumatologie, eerst met Ferry Breedveld en later met Tom Huizinga. Die samenwerking is altijd een feest geweest, niet in het minst door de kwaliteit van de jonge dokters die ik mocht begeleiden. Buiten het LUMC noem ik Hergen Spits (Amsterdam) die ons leerde hoe je T-cellen moet kloneren en Mu Bruining uit het Sofia Kinderziekenhuis in Rotterdam die op dit moment in Miami een life time achievement award van de kinderdiabetici krijgt. De meeste buitenlandse contacten liepen de laatste jaren via Tom, Bart en de afdeling Reumatologie en dat ging meestal prima.

Medisch wetenschappelijk onderzoek in een universitair medisch centrum is onmogelijk zonder subsidies. NWO, collectebusfondsen, Europese Commissie, overige subsidiegevers en last but NOT least het Kassenaarfonds: hartelijk dank!

Ik heb in nogal wat besturen en commissies gezeten. Daarvan heb ik al afscheid genomen of dat zal nog apart gebeuren.

Tot zover mijn woorden van dank als hoogleraar in de immunogenetica. Vandaag neem ik echter ook afscheid als hoofd van de Bloedtransfusiedienst van de Afdeling IHB en het LUMC. Daar wil ik apart een paar woorden van dank aan wijden.

Mark Harvey: bijna een kwart eeuw heb je op je eigen bijzondere wijze ingezet voor het Bloedtransfusielaboratorium. Daar wil ik je ook vandaag nog eens nadrukkelijk voor bedanken

Ingrid de Groot, Karin Prinsen en Pavlos Emmanouilidis: behalve Mark waren jullie mijn belangrijkste gesprekspartners én de belangrijkste uitvoerders van de beleidsveranderingen die ik heb geïntroduceerd. Bovendien hebben jullie ervoor gezorgd dat de tent ondanks alle stormen gewoon goed door bleef draaien. Heel hartelijk dank voor de goede samenwerking. Ga zo door!

Alle medewerkers van het Bloedtransfusielab: hartelijk dank voor jullie geweldige inzet en professionaliteit! Gelukkig is de sfeer weer beter. Houden zo en jullie zullen ook de operatie concentratie laboratoria goed overleven!

12 Anneke Brand is er niet want haar Rien houdt nu zijn afscheidscollege in Amsterdam. Van haar heb ik het vak transfusiegeneskunde geleerd en bovendien was ze een geweldige collega.

Jaap Jan Zwaginga: je hebt de borst al nat gemaakt, het uur nul is nu zo ongeveer aangebroken. Je gaat het anders doen dan ik maar ik heb er het volste vertrouwen in dat je het met hulp van Tanja goed gaat doen!

Medewerkers van het Stamcelcentrum, de Hemaferese en de Sanquin Bloedbank Zuidwest: als dienstdoende dokter en als hoofd van de Bloedtransfusiedienst heb ik altijd prima en plezierig met jullie samengewerkt!

Alle collega's van de afdelingen in het LUMC die bloedproducten gebruiken: ik hoop dat jullie mijn rapportages, indicatoren en soms interventies hebben kunnen waarderen. Ook dat het elektronisch aanvragen van bloedproducten snel gerealiseerd wordt want dat zal de kwaliteit van de aanvragen nog verder verbeteren.

Van mijn collega's van alle bloedtransfusieclubs en -commissies waar ik in heb gezeten heb ik al afscheid genomen of dat gaat nog gebeuren.

Voor iemand zoals ik, die vooral achter zijn bureau zit, vergaardt of op reis is, zijn secretaresses de belangrijkste medewerkers. Ik heb er als hoogleraar zeven gehad en ze waren allemaal voortreffelijk. In mijn huidige secretaresse, Cynthia Crul, wil ik al die feeën heel hartelijk danken.

Lieve Annemarie: bij het bereiken van deze mijlpaal wil ik je allereerst bedanken voor wat je allemaal in de afgelopen meer dan 25 jaar hebt gedaan zodat ik kon doen wat ik vanmiddag verteld heb. We gaan een nieuw leven beginnen: we hebben er allebei zin in maar het is ook eigenlijk wel spannend hoe dat zal gaan. We gaan er vast weer iets moois van maken! Maaike, Paulien, Clemens, Max en Hans Pieter: ik krijg nu ook meer tijd om vader en opa te zijn. Ik moet nog veel leren maar met jullie hulp moet dat lukken.

Ten slotte wil ik u allen danken voor Uw aanwezigheid bij dit belangrijk moment in mijn leven. Het leek me leuk u behalve de gebruikelijke tekst van dit afscheidscollege ook nog iets speciaals als aandenken aan deze dag te geven. Een paar jaar geleden werd ik er op geattendeerd dat een voorvader van mij in de 18<sup>de</sup> eeuw in Leiden geneeskunde had gestudeerd en was gepromoveerd. Het betreffende familielid, Michael Jacob de Vries, bleek weliswaar een broer van mijn voorvader en in Utrecht gepromoveerd te zijn maar mijn belangstelling was gewekt. Ik liet het in het Latijn geschreven proefschrift vertalen en van het een kwam het ander. Uiteindelijk is er begin deze week een prachtig boekje bij mij bezorgd dat ik u bij mijn afscheid als hoogleraar aan deze universiteit cadeau wil geven. U krijgt dat over een paar weken samen met de tekst van mijn afscheidscollege toegestuurd.

Ik heb gezegd.

## Referenties

- 1 De Vries RRP. Immunogenetica en ziekte: van epidemiologie tot immunotherapie. Oratie Rijks Universiteit Leiden, 26 februari 1991.
- 2 Huizinga TWJ, Amos CI, Van der Helm-van Mil AHM, Van Gaalen FA, Jawaheer D, Schreuder GMT, Wener M, Breedveld FC, Ahmad N, Lum RF, De Vries RRP, Gregersen PK, Toes REM, Criswell LA. Refining the complex rheumatoid arthritis phenotype based on specificity of the HLA DRB1 shared epitope for antibodies to citrulinated proteins. *Arthritis & Rheumatism* 2005; 52: 3433-8.
- 3 Van der Helm-van Mil AHM, Verpoort KN, Breedveld FC, Huizinga TWJ, Toes REM, De Vries RRP. The HLA DRB1 shared epitope alleles are primarily a risk factor for anti-cyclic citrulinated peptide antibodies and are not an independent risk factor for development of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2006; 54: 1117-21.
- 4 Van der Horst-Bruinsma IE, Visser H, Hazes JMW, Breedveld FC, Verduyn W, Schreuder GMT, De Vries RRP, Zanelli E. HLA-DQ associated predisposition to and dominant HLA DR associated protection against rheumatoid arthritis. *Human Immunology* 1999; 60: 152-8.
- 5 Feitsma AL, Worthington J, Van der Helm-van Mil AHM, Plant D, Thomson W, Ursum W, Van Schaardenburg D, Van der Horst-Bruinsma IE, Van Rood JJ, Huizinga TWJ, Toes REM, De Vries RRP. Protective effect of non-inherited maternal HLA DR antigens on Rheumatoid Arthritis development. *Proc Natl Acad Sci, USA* 2007; 104: 19966-70
- 6 Van der Woude D, Houwing-Duistermaat JJ, Toes REM, Huizinga TWJ, Thomson W, Worthington J, Van der Helm-van Mil AHM, De Vries RRP. Quantitative heritability of ACPA-positive and ACPA-negative rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 60(4): 916-923
- 7 De Vries RRP, Van der Woude D, Houwing JJ, Toes REM. Genetics of ACPA-positive rheumatoid arthritis: the beginning or the end? *Ann Rheum Dis* 2011; 70 (Suppl): 51-54.
- 8 De Vries RRP. Genetics of rheumatoid arthritis: time for a change! *Current Opinion in Rheumatology* 2011; 23: 227-232.
- 9 De Vries RRP, Meera Khan P, Bernini LF, Van Loghem E, Van Rood JJ. Genetic control of survival in epidemics. *J Immunogenet* 1979; 6: 271-287.
- 10 De Vries RRP, Schreuder GMTh, Naipal A, D'Amaro J, Van Rood JJ. Selection by typhoid and yellow fever epidemics witnessed by the HLA DR locus. In: Dupont B (ed.) *Immunobiology of HLA, Vol. 2 "Immunogenetics and Histocompatibility"*, New York: Springer Verlag, 1989: 461-462.
- 11 Pier GB, Grout M, Zaidi T et al. *Salmonella typhi* uses CFTR to enter intestinal epithelial cells. *Nature* 1998 ; 393 : 79-82.
- 12 Tydeman FWL. Over de epidemie van typhus geheerscht hebbende op het Etablissement voor de Europeesche kolonisatie in Suriname te Groningen aan de Saramacca in 1845. Proefschrift Leiden 1854.
- 13 De Vries RRP. De epidemie te Voorzorg. *Ned T Geneesk* 1978; 122: 1851-1853.
- 14 Kuipers LS, Luxwolda MF, Muskiet FA. Geneeskunde volgens Darwin. *Medisch Contact* 2010; 65: 96-98.
- 15 Van der Gees S. Wijsheid komt niet met de jaren. *NRC Handelsblad* 2011.

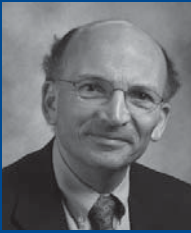








## PROF.DR. RENÉ R.P. DE VRIES (BANDJERMASIN, 1946)



- 1964-1971 Studie geneeskunde Rijksuniversiteit Leiden
- 1972-1973 Huisarts, Groningen, Suriname
- 1974-1975 Interne Geneeskunde, Academisch Ziekenhuis Paramaribo, Suriname
- 1975-1977 Promotieonderzoek Afdeling Immuno hematologie en Bloedbank, Academisch Ziekenhuis Leiden (AZL)
- 1977-1981 Specialisatie Interne Geneeskunde, AZL
- 1979 Promotie "HLA and Infectious Diseases"
- 1981-2011 Afdeling Immunohematologie en Bloedtransfusie, LUMC
- 1984 ZWO-fellowship Weizmann Institute, Rehovot, Israel
- 1985 ZWO-fellowship Rockefeller University, New York, USA
- 1990 Koninklijke/Shell Prijs
- 1990-2011 Hoogleraar Immunogenetica Universiteit Leiden
- 1991 Mack Forster Award, European Society for Clinical Investigation
- 1998-2011 Hoofd Bloedtransfusiedienst, Afdeling IHB, LUMC

- 2000-2011 Voorzitter Bestuur Nederlandse Hemovigilantie Stichting TRIP
- 2006-2011 President van het European/International Haemovigilance Network (EHN/IHN)
- 2007 Nederlandse Reumatologiepenning

Mijn afscheidscollege bestaat uit drie delen. Deze worden voorafgegaan door een inleiding en afgerond met een aantal conclusies. Ten slotte bedank ik nog een aantal mensen. In de inleiding leg ik uit waar "Immunogenetica en Ziekte" over gaat. Vervolgens vertel ik waar dat onderzoek goed voor is. Het thema van dit eerste deel van mijn college is hetzelfde als de subtitel van mijn oratie, die luidde: "van epidemiologie tot immunotherapie". Het thema van de laatste twee delen is: terug naar de epidemiologie. In het tweede deel stel ik de vraag of we met DNA-onderzoek het risico op een ziekte als reumatoïde artritis kunnen voorspellen en zal die negatief beantwoorden. In het derde en laatste deel vraag ik me af of we met DNA-onderzoek een epidemie die meer dan anderhalve eeuw geleden heeft gewoed kunnen diagnosticeren. Het antwoord daarop weet ik nog niet maar ik zal u duidelijk maken dat de cirkel van zowel mijn medische als mijn wetenschappelijke carrière daarmee rond is.

