

TOPsport op Gladde Bruggen

Prof dr. Cees van Kooten

Oratietekst 21 mei 2010

Mijnheer de Rector Magnificus, geachte Toehoorders

29 juni 1978 was een grote dag voor Leiden. Ondanks het slechte weer was de gehele stad uitgelopen, maar het was natuurlijk ook niet niks. Voor de 3^e keer in Nederland, waarbij alleen Amsterdam en Scheveningen waren voorgegaan, en Rotterdam zou nog 32 jaar moeten wachten. Toch liep dat wat zo mooi had kunnen zijn uit op een desillusie. Nee, de proloog van de Tour de France leverde niet het verwachte succes.

In het jaar 1978 was de Leidse organisatie trots dat de Tour in Leiden zou starten. We hadden toen nog kanshebbers met de lokale favoriet Joop Zoetemelk, en verder de TI Raleigh ploeg van Peter Post met daarin mannen als Jan Raas, Gerrie Kneteman en Henk Lubberding. Als Jan Raas met 6 min 38 de snelste tijd heeft, ondanks de regen, lijkt het feest compleet. De wedstrijdleiding ziet echter overal gevaar: “Sa glisse terriblement”, ofwel Gladde Bruggen. Monsieur Levitan besluit de wedstrijd ongeldig te verklaren en de gele trui wordt Raas niet gegund. Het is twijfelachtig of gevaar de reden was, en het ligt meer voor de hand dat de organisatie met onvoldoende geld over de brug wilde komen. De volgende dag wordt onaangekondigd een uur eerder vertrokken.

Waarom vertel ik u dit en wat hebben deze gebeurtenissen te maken met vandaag en de aanvaarding van mijn leeropdracht in de Experimentele Nefrologie, in het bijzonder de Immunologie van Transplantatie? Ik wil u vandaag meenemen op een Tour door het verleden en de toekomst van mijn vakgebied en hoop u duidelijk te maken dat dit verhaal aspecten bevat die ook voor mijn leeropdracht van belang zijn. Om alvast met goed nieuws te beginnen, Jan Raas was zo getergd dat hij ook de 1^e etappe won en alsnog de gele trui ontving.

De leerstoel

De naam van mijn leerstoel bevat 4 termen die enige uitleg behoeven. *Experimenteel* is gemakkelijk. Als onderzoeker is het doen van experimenten één van de belangrijkste activiteiten. Experimenteel is natuurlijk ook een term die aangeeft dat je bezig bent met zaken die nog niet volledig uitgekristalliseerd zijn en in een experimentele fase zitten. *Nefrologie* is het onderdeel van de interne geneeskunde dat zich bezig houdt met

nieraandoeningen en nierziekten. Hoewel aangesteld binnen de klinische afdeling Nierziekten, ben ik geen arts en zie geen patiënten. De term experimentele nefrologie probeert die nuance ook aan te geven. Toch zal ik in deze openbare les spreken over belang van mijn onderzoek voor de patiënt, en dat kan alleen doordat we als afdeling traditioneel een sterke verweving van basaal en klinisch onderzoek hebben.

En dan het bijzondere. *Immunologie* is het vakgebied waar ik in opgeleid ben en is de wetenschap die onderzoek doet naar het immuunsysteem, naar de afweermechanismen gericht tegen binnendringende micro-organismen of tegen vreemde stoffen of cellen. Dit laatste is dan van toepassing bij *transplantatie*, waarbij een niet functionerend orgaan vervangen wordt door een donororgaan.

Basale aspecten van het immuunsysteem

Het afweersysteem wordt onderverdeeld in een aangeboren en een verworven gedeelte. Onder de laatste categorie vallen de gespecialiseerde witte bloedcellen, T en B cellen, die zorgen voor celdoding en antistof productie. Zowel T als B cellen worden gekenmerkt door het hebben van heel specifieke receptoren, die vreemde structuren met een hoge affiniteit herkennen. Verder hebben deze cellen een geheugen functie die er voor zorgt dat bij een volgend contact sneller en heftiger gereageerd zal worden. Het concept van vaccinatie ter voorkoming van infectieziekten is hier volledig op gebaseerd.

Voor het immuunsysteem is het noodzakelijk om onderscheid te kunnen maken tussen vreemde structuren en eigen structuren. T en B cellen die eigen weefsel herkennen, zullen moeten worden uitgeschakeld, of in ieder geval in toom gehouden. Dit proces, tolerantie genaamd, wordt op meerdere niveaus gecontroleerd en werkt efficiënt, hoewel niet altijd feilloos. Het optreden van autoimmuunziekten, zoals reumatoïde artritis, multipele sclerose of type I diabetes zijn hier illustraties van.

Maar hoe zit het nu met het aangeboren immuunsysteem. We rekenen hiertoe zowel witte bloedcellen als monocyt en granulocyt, als ook eiwitten in ons bloedplasma zoals complement. Dit systeem, hoewel snel reagerend, is niet specifiek, heeft geen geheugen, en werd door menig immunoloog ook wel een beetje als saai beschouwd. Ik kan nu wel bekennen, toen mij eind jaren tachtig als AIO de fascinatie voor B en T cellen werd bijgebracht, dacht

ik er vergelijkbaar over. Het waren verschillende werelden, en de twee onderdelen, aangeboren en verworven, hebben jarenlang los van elkaar gefunctioneerd. Er zijn een aantal sleutel gebeurtenissen, vooral met betrekking tot het aangeboren immuunsysteem, die hier een belangrijke brug tussen geslagen hebben en die ook mijn richting van onderzoek duidelijk bepaald hebben.

Eind jaren 80, begin jaren 90, vond in een sneltreinvaart de identificatie plaats van cytokinen; kleine eiwitten die de communicatiemiddelen van het immuunsysteem vormen. Als AIO in het lab van Prof Lucien Aarden heb ik van dichtbij de karakterisatie van interleukine-6 meegemaakt, en ben ook nog getrouwd met degene die later betrokken was bij de klonering van IL-17.

Als post-doc in het laboratorium van Prof Jacques Banchereau ben ik in 1992 actief gaan werken aan het CD40 molecuul. Deze receptor, initieel beschrijven op B cellen en betrokken bij de interactie met T cellen, is gedurende vele jaren een leidraad geweest voor mijn werk. Naast een rol op B cellen is dit molecuul ook belangrijk op andere cellen, zoals dendritische cellen. Begin jaren 90 werd het met de juiste mix aan groeifactoren en cytokinen mogelijk deze cellen op grote schaal te genereren.

Halverwege de jaren 90 ontstond de TLR revolutie. De zogenaamde 'Toll' Receptor in het fruitvliegje *Drosophila* bleek betrokken bij de bescherming tegen schimmelinfecties. Kort daarna werd duidelijk dat dergelijke receptoren ook in zoogdieren voorkomen. Intussen zijn er meer dan 10 verschillende Toll Like Receptoren beschreven, allen in staat om specifieke structuren en patronen op pathogenen te herkennen, zoals celwandcomponenten, bacterieel DNA of viraal RNA; tezamen omschreven als PAMPS (pathogen associated molecular patterns).

Deze ontdekking werd vooral door Charley Janeway uitgewerkt als verklaring voor het bestaande dogma dat het immuunsysteem onderscheid moet maken tussen self en non-self. Het aangeboren immuunsysteem bleek dus wel degelijk een specificiteit te hebben. Echter waar T en B cellen heel specifieke details herkennen, gaat dit bij de TLR om het herkennen van patronen. Denk hierbij aan het volgende voorbeeld: iedereen die iets ziet vliegen zal aan de globale kenmerken herkennen of het gaat om een vlinder, een vogel of een vliegtuig, maar wat betreft het laatste zijn het alleen vliegtuigspotters die alle details zien en exact weten om welk model en toestel het gaat.

De laatste belangrijke gebeurtenis in deze periode, was de lancering van de 'danger hypothese'. In 1994 beschreef Polly Matzinger in de Annual Review of Immunology de stelling dat het doel van het immuunsysteem niet zozeer is om vreemd van eigen te onderscheiden, maar juist om gevaar te herkennen, of dit nu van buiten komt of van binnen. Het idee dat gevaar ook van binnenuit kan komen, en niet alleen van vreemden, sluit mooi aan bij de manier hoe tegenwoordig naar terreurdreiging gekeken wordt. Interessant genoeg werd transplantatie als één van die situaties aangedragen waarbij er wel heftige immuniteit kan optreden, zonder dat infectieuze pathogenen hierbij een rol spelen. In deze gevallen zijn het signalen van gestreste of beschadigde weefsels die de immunreactie aanzetten, factoren tegenwoordig omschreven als DAMPS (danger associated molecular patterns) en die ik de rest van het verhaal als gevaar zal benoemen.

Deze kennis nam ik als bagage mee toen ik in 1995 naar Leiden kwam en aan de nier ging werken

De nier

De nier is een fascinerend orgaan dat een belangrijke rol speelt in het normale functioneren van ons lichaam. Hoewel niet zo groot, ongeveer vuistgroot en 150 gram zwaar, bestaat het toch uit 1 miljoen eenheden, zogenaamde nefronen. Elke unit bevat een kleine kluwe bloedvaten, waar de filtratie van het bloed plaats vindt, gekoppeld aan een urinebuisje waar de geproduceerde voorurine weer geconcentreerd wordt, waar nuttige stoffen worden teruggeresorbeerd, terwijl afvalstoffen zullen worden uitgescheiden. Per dag produceren we gemiddeld wel 180 liter voorurine, terwijl dat tot enkele liters terug gebracht zal worden. Naast bloedzuivering is de nier belangrijk voor onze water en zouthuishouding, het reguleren van de bloeddruk en de aanmaak van het hormoon erythropoëitine, ofwel EPO. Dit hormoon, belangrijk voor de aanmaak van rode bloedcellen, werd in 1977 in urine ontdekt. Het is niet waarschijnlijk dat EPO al een rol speelde in de Tour van 1978, maar we kennen de furore die dit middel als bloed doping in de wielersport gemaakt heeft.

Patiënten met ernstige nierziekten zijn afhankelijk van nierfunctievervangende therapie. Hierbij bestaan twee opties, nierspoeling ofwel dialyse of niertransplantatie. De technologie van dialyse hebben we te danken aan het pionierswerk van Willem Kolff die in de oorlogsjaren in het ziekenhuis van Kampen een eerste vorm van een kunstnier ontwikkelde, een type badkuip waarvan een exemplaar nog te bezichtigen is in het Boerhave museum. Hoewel deze technologie, met al zijn verbeteringen, vele levens gered heeft en direct inzetbaar is bij acuut nierfalen, is de toepassing bij chronisch nierfalen verre van optimaal. De behandeling is intensief, duur, extreem belastend, terwijl de gemiddelde levensverwachting van patiënten met chronische dialyse minder dan 5 jaar is, en daarmee slechter dan die voor patiënten met verschillende vormen van kanker.

Niertransplantatie is om meerdere redenen dan ook de voorkeursbehandeling voor patiënten met eindstadium nierfalen.

Niertransplantatie

Een belangrijk deel van mijn leeropdracht is om onderzoek te doen naar mogelijkheden om de resultaten van niertransplantatie verder te verbeteren. Om dit te kunnen invullen moeten we eerst weten hoe de huidige resultaten zijn, wat de problemen zijn en waar verbeteringen gezocht moeten worden.

De eerste geslaagde niertransplantatie vond plaats in 1954 in Boston, en betrof een procedure tussen een ééneiige tweeling. Dit is een immunologisch unieke situatie, aangezien in dit geval donor en ontvanger genetisch volledig identiek zijn. Dit betekent dat de ontvanger het donororgaan niet als vreemd zal herkennen, en er zal geen afstoting plaats vinden. In alle andere gevallen vindt wel herkenning als vreemd wel plaats, en zijn afweeronderdrukkende medicijnen nodig om de afstoting te voorkomen. Pas na de ontwikkeling van dergelijke middelen werd transplantatie tussen niet identieke individuen mogelijk, en het duurde in Nederland tot 1966 voordat de eerste geslaagde Niertransplantatie, en wel in Leiden, plaats vond. Vandaag de dag kan gezegd worden dat zeker op korte termijn de resultaten zeer goed zijn. Afstotingsverschijnselen in de eerste weken tot maanden treedt nog maar op bij minder dan 15% van de patiënten en deze rejecties zijn goed te behandelen. Na 1 jaar heeft 95% van de patiënten nog een functionerend

orgaan en ook na 5 jaar is dit nog altijd 75%. Afgezet tegen de eerder genoemde klinische resultaten van dialyse, is duidelijk dat niertransplantatie gezien moet worden als een groot succes.

Dit gezegd hebbende zou de indruk kunnen ontstaan dat mijn opdracht al min of meer vervuld is en dat we te maken hebben met een overbodige leerstoel. Die conclusie zou ik graag willen nuanceren en ontkrachten.

Hoewel de resultaten op korte en middellange termijn goed zijn, is ook duidelijk geworden dat op lange termijn nog altijd organen verloren gaan. Een proces omschreven als chronische afstoting, waarbij de onderliggende moleculaire en cellulaire mechanismen minder goed bekend zijn. Patiënten die een getransplanteerd orgaan verliezen, vallen terug op dialyse en komen opnieuw op de toch al groeiende wachtlijst.

De wachtlijst problematiek en het tekort aan orgaan donoren is al op vele plaatsen en in meerdere oraties aan de orde gekomen. Toch wil ook ik op deze plaats een pleidooi houden voor een verandering van ons donatie systeem. Het al dan niet ja zeggen tegen donorschap staat iedereen vrij, maar op dit moment hebben, ondanks vele en dure campagnes, 7 miljoen mensen nog altijd niet de moeite genomen zich te laten registreren in het donor register. Als afdeling hebben we van dichtbij gezien hoe de leden van de commissie Terlouw heel veel energie gestopt hebben in het Masterplan Orgaandonatie. Hierin werd onder andere voorgesteld om het goedwerkende Belgische Geen Bezwaar systeem over te nemen. Iedereen is donor, tenzij hij of zij aangeeft daar bezwaar tegen te hebben. Juist dit onderdeel werd al voor de aanbidding van het advies in oktober 2008 door minister Klink terzijde geschoven. Was dit al onfatsoenlijk, slechts enkele weken later ontvingen we allemaal van dezelfde minister Klink een brief waarin aangekondigd werd dat van iedereen een Electronisch Patienten Dossier aangelegd zal worden, tenzij we daar bezwaar tegen maakten. Hoezo meten met twee maten. Gelukkig zijn er nog altijd verscheidene maatschappelijke organisaties, zoals de Nierstichting, druk doende om het onderwerp op de politieke agenda te houden.

Door het donortekort zijn de afgelopen jaren noodgedwongen nieuwe wegen gezocht om het aantal transplantaties toch op peil te houden. Denk hierbij aan levende donaties, zoals tussen partners, familie of goede vrienden, waar de weefselkenmerken minder goed overeen stemmen, of het gebruik van donororganen van donoren met een hartstilstand, welke in het verleden nog afgekeurd werden voor transplantatie. Deze laatste zullen meer schade vertonen en dus meer signalen van gevaar met zich meebrengen.

Ten slotte is er het punt van de bijwerkingen van de afweeronderdrukkende medicatie. Naast de toxische bijwerkingen op verschillende organen, inclusief de nier, werken deze middelen op een niet specifieke manier. Ofwel de taken die het immuunsysteem normaal heeft worden ook onderdrukt, en het optreden van infecties en tumoren is een steeds groter wordend probleem.

Kortom, voldoende redenen om te blijven streven naar verbeteringen in de procedure. Welke wegen moeten we in slaan en hoe kan dat bereikt worden? Het is mijn overtuiging dat we zullen moeten zoeken naar specifiekere vormen van behandeling en vooral nieuwe invalshoeken. In de komende etappes zal ik u een aantal richtingen presenteren van zaken waar we op dit moment actief onderzoek aan doen.

Een andere cel

De huidige immunosuppressieve medicatie is ontwikkeld en gevalideerd als middel ter onderdrukking van T cellen. Deze cellen hebben weefsel antigenen als doelwit en zijn inderdaad zeer belangrijk voor de afstoting van lichaamsvreemd weefsel. De ontdekking van deze weefselantigenen, genaamd MHC of in de mens HLA, en de kennis dat verschillen hiertussen ten grondslag liggen aan afstotingsreacties, leidde in 1967 tot de oprichting van Eurotransplant door (de hier aanwezige) Prof Jon van Rood. Door een ontwikkeld testsysteem ontstond de mogelijkheid om donor en ontvanger zodanig bij elkaar te zoeken, dat een verminderde immuunreactie zal optreden.

Naast doelwit, is hetzelfde MHC ook van belang om juist die T cellen te activeren die specifiek zijn voor het weefselantigeen. Dit gebeurt door professioneel antigeen presenterende cellen, zoals monocytten, en macrofagen, maar de grootste professional in deze is de dendritische cel.

Dendritische cellen komen voor in alle organen, en zitten daar als een netwerk verweven tussen de cellen van het weefsel. De belangrijkste rol lijkt daar te zijn om gevaar signalen op te pikken uit de omgeving (dit gevaar kan dus zowel van buiten als van binnen komen). Wanneer dergelijke signalen er zijn, raakt de cel geactiveerd en opgewonden, ook wel matuur genaamd. De cel gaat antigenen opnemen en ook weer stukjes presenteren aan het oppervlak. Daarnaast zullen deze cellen naar de bijbehorende lymfklieren gaan en daar die T cellen activeren die dit antigeen specifiek herkennen. Hier wordt dus de immuunreactie in gang gezet. U zult dit mogelijk herkennen. aangezien bijvoorbeeld infecties regelmatig gepaard gaan met opgezwollen en pijnlijke lymfklieren. Belangrijk om te onthouden is dus dat dendritische cellen aan het begin staan van deze reactie, en dat de dendritische cellen zeer sterk van functie veranderen als ze gevaar zien. Als ze van immatuur in matuur veranderen, ondergaan ze een echte metamorfose, te vergelijken met een zich vol etende rups die zich ontpopt als een rondvliegende vlinder.

Met dit in gedachten zijn we 10 jaar geleden met Andrea Woltman als toenmalig promovenda onderzoek gestart naar de mogelijkheid om deze activatie van de DC specifiek te remmen, om zo op een andere manier te voorkomen dat T cellen geactiveerd raken. We vonden hierbij dat corticosteroiden in staat zijn om DCs in een immatuur stadium te houden, welke gevaar signalen we er in de loop van de tijd ook op los gelaten hebben. Daarnaast was intussen duidelijk geworden dat deze immature DC ook zelf een interactie met T cellen aan konden gaan. De consequentie hiervan was echter totaal anders, de T cellen werden actief geremd, kwamen in een verlamde of anerge staat of ontwikkelden zich tot regulerende T cel. Dit zijn precies de karakteristieken die horen bij tolerantie.

Hierdoor heeft zich een nieuwe tak van sport ontwikkeld: de tolerogene DC. Dit veld van onderzoek staat in het middelpunt van onze belangstelling en we benaderen dit vanaf verschillende kanten. Nicole Schlagwein, Sylvia Kamerling en Karen Dixon onderzoeken momenteel de moleculaire mechanismen betrokken bij het ontstaan van tolerogene DCs en verschillende effector mechanismen van deze tolerogene cellen.

Intussen is duidelijk geworden dat ook andere myeloïde cellen, zoals macrofagen, als sensor van de omgeving kunnen optreden. Ook bij macrofagen bestaat een sterke specialisatie van functies in zowel pro als anti-inflammatoire cellen. Op dit moment kijken we in het onderzoek van Dr Kyra

Gelderman naar de immuunregulerende capaciteit van reactief zuurstof, ofwel ROS. We vonden dat ROS dat normaal vooral gekoppeld wordt aan ontstekingsreacties, van essentieel belang is voor de inductie van regulatoire T cellen door macrofagen. Het moleculaire mechanisme wordt op dit moment door haar als Kolff onderzoeker samen met Marina Kraai en Sandra van der Kooij verder onderzocht.

Door het verleggen van de aandacht van de T cel naar antigeen presenterende cellen zijn belangrijke nieuwe inzichten verkregen, en het is te verwachten dat er nog vele zullen volgen. Dit is ten slotte de brug tussen aangeboren en verworven immuniteit. De plaats waar bijna alle informatiestroom doorheen moet. In dendritische cellen zijn intussen naast Toll Like Receptoren ook Lectin like, NOD like en de RIG-I like receptoren beschreven. Allen met vergelijkbare functie; herkennen van gevaar en selectie aan de poort. We zullen er naar moeten streven om de tolerogene DC tot in alle details te leren kennen. Het is net als de Europese Airbus A380, het grootste passagiersvliegtuig ter wereld, dat pas met vertraging in 2007 de lucht in kon nadat alle 1 miljoen kabeltjes op de juiste manier verbonden waren.

Een andere richting

Informatie over de hierboven geschetste tolerogene DC, impliceert dat deze cellen in staat zouden moeten zijn om een immuunreactie, zoals tijdens transplantatie, actief te onderdrukken. Dit geeft een heel nieuwe richting aan het onderzoek, en wordt ook wel omschreven als negatieve vaccinatie.

Daarmee bedoel ik niet de negatieve geluiden die de afgelopen jaren rond vaccinatie zijn gaan klinken. Het staat buiten kijf dat vaccinatie tegen infectieziekten één van de grootste vooruitgangen in de medische geschiedenis is. Het kan u niet ontgaan zijn dat recent een uitbreiding van het rijksvaccinatieprogramma heeft plaats gevonden richting virusgeïnduceerde baarmoederhalskanker en de varkensgriep. Dit heeft de nodige discussie opgeleverd, niet alleen over politieke keuzes, commerciële belangen, intensieve veeteelt en de seksuele moraal van onze jeugd, maar ook bezwaren op medische gronden zoals, mijns inziens, indianenverhalen over ernstige bijwerkingen. Natuurlijk, vaccinatie is een actief proces waarbij een

immunoreactie in gang gezet moet worden en wat gepaard kan gaan met enig ongerief. Er zijn echter geen wetenschappelijk onderbouwde argumenten dat ook ernstige bijwerkingen kunnen optreden, De eerste keer sporten levert ook spierpijn op, maar meestal is dat geen reden hier tegen te ageren.

Opvallend in de discussie rond vaccinatie was dat de mening van een geïnteresseerde leek even zwaar leek te tellen als die van een inhoudsdeskundige, iets wat ook door de Rector Magnificus dit jaar in zijn diesrede is opgemerkt. Dit is een belangrijke constatering die we ons als wetenschapper moeten aantrekken. De klant is koning, en zelfs als we gelijk hebben is dat nog geen garantie dat we gelijk krijgen. We zullen actief moeten werken om de brug tussen wetenschap en maatschappij breed, stevig en minder glad te maken. Dit geldt waarschijnlijk voor alle onderzoekers, maar zeker ook voor immunologen. Binnen het bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Immunologie hebben we dan ook besloten om geld vrij te maken om de PR van ons vakgebied beter te verzorgen.

Terug naar negatief vaccineren. Ofwel, cellulaire therapie met cellen die in staat zijn om de immunoreactie actief en antigeen-specifiek richting tolerantie te sturen. In een experimenteel model van niertransplantatie in ratten, uitgevoerd door Karin Koekkoek, onderzoeken we op dit moment de therapeutische mogelijkheden van zo'n behandeling. Dergelijk proefdieronderzoek heeft al laten zien dat het onder specifieke condities inderdaad mogelijk is om de overleving van getransplanteerde organen te verlengen. Toch zijn er op dit moment nog maar een beperkt aantal klinische studies waarin tolerogene DC in patiënten bestudeerd worden.

Het is aannemelijk dat deze cellulaire therapie de meeste impact heeft op het moment dat de eerste aanraking met het donorantigeen plaats vindt. Kortom tijdens of kort voor de transplantatie. Maar dit is nu juist de periode dat de resultaten heel goed zijn en de grootste voorzichtigheid gepast is. Dit is anders bij het gebruik van DCs in anti-tumor therapie, waar deze experimentele behandeling gebruikt kan worden als laatste redmiddel, en intussen ook al uitgebreider klinisch getest wordt.

Dit in gedachten, zullen we in de transplantatie vooral op zoek moeten naar markers die betrouwbaar kunnen aangeven of patiënten in aanmerking komen voor een veilige vermindering van hun medicatie. De afgelopen jaren hebben

wij met Prof Frans Claas en Dr Dave Roelen van de afdeling IHB actief geparticipeerd in een Europees project genaamd 'Reprogramming the Immune System to Establish Tolerance' (RISET), die deze vragen als onderwerp had. In een gezamenlijk project werkt Eytan Breman momenteel aan nieuwe methoden om de antigeen presentatie door DCs, met name de zogenaamde indirecte route, beter te kunnen monitoren. Daarnaast hebben we een Nierstichting consortium gevormd met collega's uit Amsterdam en Nijmegen om de wederzijdse invloed van een immuunreactie tegen virus en tegen vreemd MHC te bestuderen.

Het induceren van tolerantie in de klinische transplantatie setting is vaak omschreven als een 'holy grail', en zeker vanuit klinisch oogpunt wordt er met terughoudendheid gekeken naar de haalbaarheid. Toch zijn het dit soort doelen die we moeten blijven nastreven. Dat wat met Icarus begon als mythe, vliegen, is via allerlei pionierswerk uitgegroeid tot de eerder genoemde A380. We kunnen nu vliegen wanneer we willen, even los van externe factoren als vulkaan.

Het LUMC is een plaats waar dergelijke doelen verwezenlijkt kunnen worden. Het heeft een uitgebreide faciliteit en expertise om therapeutische celproducten te produceren. Op dit moment loopt binnen de afdeling een fase 1 klinische trial van Prof Ton Rabelink, waarbij niertransplantatie patiënten behandeld worden met mesenchymale stamcellen verkregen vanuit het beenmerg van dezelfde patiënt. Ook van deze cellen is aangetoond dat ze een immuun onderdrukkende werking hebben, en in het onderzoek van Dr Marlies Reinders en Ellen Liewers hopen we deze mechanismen verder te ontrafelen.

Een ander proces

Naast zojuist genoemde processen betrokken bij de herkenning van een lichaamsvreemd orgaan, hebben we onze blik ook verruimd. Het tijdelijk onderbreken van de bloedstroom en daarmee van de zuurstof voorziening is een onontkoombaar proces ten tijde van orgaan transplantatie. Het orgaan moet ten slotte van de ene op de andere bloedsomloop aangesloten worden. Deze periode van zuurstoftekort, genaamd ischemie, is schadelijk voor het orgaan. Ondanks het belang van deze vroege gebeurtenissen, zijn er op dit moment geen erkende behandelingen die specifiek gericht zijn op het

voorkomen van deze schade. Wel loopt er op dit moment een klinische studie in transplantatie naar het weefselbeschermende effect van het eerder genoemde EPO.

Collega's de Vries en Schaapherder van de afdeling Heelkunde hebben recent aangetoond dat direct na transplantatie, het cytokine IL-6 bijna instantaan vrijkomt uit de nier. Als student heb ik aanwezigheid van dit cytokine aangetoond bij patiënten met urineweg infecties en sindsdien is IL-6 gevonden bij vele vormen van ontsteking. In het algemeen geldt hierbij: hoe ernstiger de ziekte, hoe meer IL-6. Een conclusie voor een schadelijke rol van IL-6 ligt dus voor de hand. In hun muismodel bleek het remmen van IL-6 echter juist te resulteren in een verergering van de nierschade. IL-6 heeft in deze situatie dus een beschermende rol. Deze schijnbaar tegenstrijdige rol is de afgelopen jaren voor vele immunologische factoren en cellen aangetoond. Er bestaat geen absoluut goed of slecht, maar alles is afhankelijk van de context, plaats en tijd.

Zo is ook al langer bekend dat het complement systeem betrokken is bij ischemische schade. Dit geldt niet alleen tijdens orgaantransplantatie, maar ook bijvoorbeeld tijdens een hart- of herseninfarct, situaties die ook gepaard gaan met zuurstoftekort en weefsel schade. Eerder onderzoek binnen onze groep van Dr Stefan Berger en Dr Anja Roos heeft aangetoond dat ontvangers met een mutatie in MBL, één van de startpunten van de complement cascade, op termijn een betere overleving vertoonden van het transplantaat. Gebruik makend van een antistof gericht tegen MBL heeft Pieter van der Pol, samen met Danielle van Gijlswijk, in een experimenteel rat model aangetoond dat remming van MBL een volledige bescherming geeft tegen het optreden van ischemische schade. Dit biedt nieuwe therapeutische perspectieven.

Verhaal rond zou je denken. Uit controle experimenten bleek echter dat het remmen van het complement systeem later in de cascade, zoals op het niveau van C3 en C5 helemaal geen bescherming gaf. Op dit moment hebben we twee mogelijke verklaringen die we actief bestuderen: enerzijds heeft MBL mogelijk een link met de bloedstolling en zou op die manier de schade kunnen verergeren. Anderzijds zijn er aanwijzingen dat MBL een rol heeft in het herkennen van schade. Dit laatste brengt ons volledig terug bij de kern van de danger hypothese.

De rol van het complement systeem in lokale ontsteking is traditioneel sterk gekoppeld aan de nier en heeft in de persoon van Prof Moh Daha een sterke traditie binnen onze afdeling. Dit niergeoriënteerde onderzoek wordt op dit moment actief voortgezet door Joseph O’Flynn en Ria Faber. Complement is ook één van de obstakels voor transplantatie tussen dier en mens, zogenaamde xenotransplantatie, en in het kader van een groot Europees onderzoek wordt dit bestudeerd door Moh Daha en Ngaisah Klar.

Andere metingen

Zojuist genoemde resultaten met IL-6 en MBL zijn voorbeelden dat het verzamelen van data alleen niet voldoende is om ook tot de juiste conclusie te komen. In de huidige tijd, met moderne high through-put technieken en rekenkracht van computers, bestaan ongekende mogelijkheden om grootschalig genetisch en epidemiologisch onderzoek te doen en te zoeken naar associaties tussen genen of genproducten en verschillende ziektebeelden. Dit is belangrijk werk om nieuwe inzichten te krijgen en is hypothese genererend. Maar deze resultaten kunnen op zichzelf niet gebruikt worden in discussies wat betreft oorzaak en gevolg. Hoewel niemand er moeite mee heeft om het aantal waargenomen ooievaars en het geboortecijfer los van elkaar te zien, lijkt het in andere takken van de biologie vaak lastiger om niet te snel tot conclusies te komen. Dit moet dan ook gezien worden als een sterk pleidooi voor het doen van mechanistische studies.

Toch zijn technologische ontwikkelingen van groot belang om ons onderzoek verder te brengen. Als op 3 juli aanstaande de proloog van de Tour in Rotterdam van start gaat zullen belangrijke seconden winst gehaald worden met de modernste fiets, gemaakt van hyperlicht koolstof, met verlaagd stuur en dichte wielen. Als de renners op 14 juli aan hun bergetappe beginnen zullen ze weer gebruik maken van het degelijke bekende materiaal. Dit illustreert dat we op elk moment de juiste technologie moeten kiezen om onze problemen te benaderen. Helaas lijkt er een trend te bestaan om simpele vragen met te ingewikkelde methoden te willen beantwoorden. Gelukkig is het nog altijd niet zo dat degene met de duurste fiets ook automatisch wint. Ondanks deze kanttekening, wil ik niets afdoen aan het enorme belang om te blijven investeren in technologische vernieuwing. Recent zijn we in de

lopende onderzoekslijn van prof Hans de Fijter, een samenwerking gestart met Prof Andre Deelder en Dr Rawi Ramautar van de afdeling Parasitologie. Gebruikmakend van NMR en Massaspectrometrie, de modernste technologie op het gebied van 'metabolomics', zijn zij in staat om in één enkele stap een groot aantal componenten van een complexe vloeistof, zoals urine, direct in kaart te brengen. In een eerste pilot experiment hebben we een vergelijk gemaakt tussen urine, verzameld 6 maanden na transplantatie, en een gelijktijdig afgenomen nierbiopt. We waren in staat om onderscheid te maken tussen urineprofielen van patiënten met normale histologie en patiënten met tekenen van immunologische activiteit. Dit is veelbelovend omdat dit de mogelijkheid lijkt te gaan bieden om een beeld te krijgen van de gebeurtenissen in de nier zonder dat hier een biopt voor nodig is.

Immunologische activiteit in de nier heeft onze volle aandacht. De afgelopen jaren hebben we met het onderzoek van Kim Zuidwijk veel energie gestoken in het identificeren, kwantificeren en karakteriseren van dendritische cellen in humane nierbiopten. Zelfs een gezonde nier vertoont een uitgebreid netwerk van immature DCs, en dit aantal neemt sterk toe tijdens afstoting, inclusief het verschijnen van mature DCs. Ik ben blij dat we dit programma de afgelopen jaren gezamenlijk met de afdelingen Pathologie en IHB hebben kunnen opzetten en hoop dat we hier nog veel van zullen leren.

Interesse naar de distributie van dendritische cellen is breed aanwezig binnen het LUMC. Interessant hierbij is onze samenwerking met Dr Sicco Scherjon van de afdeling Verloskunde. Zwangerschap is voor transplantatie immunologen altijd al een inspirerende situatie geweest. Een kind bestaat immers voor de helft uit weefselantigen van de vader. Toch zal de moeder, in ieder geval voor een periode van 9 maanden, haar kind niet afstoten. Zowaar een voorbeeld van tolerantie waar we in de transplantatie van kunnen leren.

De toekomstige samenhang

Hoewel ik zojuist een aantal verschillende richtingen geschets heb, wil ik niet pretenderen dat daarmee alle problemen opgelost zullen worden, en vele aspecten zijn onbesproken gebleven. Daarnaast ben ik in dit verhaal niet in staat geweest om te refereren aan het onderzoek wat plaats vindt aan verschillende vormen van nierziekten. Begrip en behandeling van deze ziekten kunnen er voor zorgen dat patiënten het eindstadium nierfalen niet

bereiken. De immunologie speelt een belangrijke rol bij nierziekten als diabetische nefropathie, lupus nefritis en IgA-nefropathie, en vele promovendi hebben de afgelopen jaren bijgedragen aan ons begrip over deze ziekten en vooral over de immunologische processen die hier een rol spelen. Ik ben verheugd dat ik binnenkort samen met dr Wei Xu het werk aan IgA weer zal voortzetten.

Niertransplantatie is een voorbeeld van een multidisciplinair proces, waar één enkele patiënt vele afdelingen met elkaar verbindt, en die gezamenlijk een verantwoording dragen. Ik zie het als een uitdaging en als mijn opdracht om ook aan de onderzoekskant tot een dergelijke samenhang te komen. Belangrijke stappen hierin zijn de afgelopen jaren al gezet. Generatiegenoten die de TI Raleigh ploeg uit 1978 nog kennen weten dat zij expert waren op het gebied van de ploegentijdrif, en geroemd werden om snelheid en samenwerking. Ik hoop dat we in onze T I rallies, de Transplantatie Immunologie en de Tolerantie Inductie, hetzelfde kunnen bereiken.

In mijn verhaal is u mogelijk al opgevallen dat ik naast transplantatie en de nier, ook regelmatig gesproken heb over infecties, tumoren of autoimmuunziekten. Immunologie zit volledig verweven door deze disciplines, en dat betekent ook dat er een enorme meerwaarde bestaat om vragen vanuit deze verschillende richtingen te belichten. Het Leiden Institute For Immunology, LIFI, in eerste instantie opgezet samen met Amsterdam als onderzoeksschool ALIFI, functioneert al vele jaren succesvol en er liggen kansen om al bestaande samenwerking verder uit te bereiden. Verschillende modellen liggen hiervoor op tafel, zoals het definiëren van thema's en aandachtsgebieden, het runnen van gezamenlijke projecten of misschien zelfs het integreren van laboratoria. Dit alles om snelheid en kwaliteit van het onderzoek te verhogen en zo voor iedereen te komen tot een hogere H factor. Deze H factor is een tegenwoordig veel gebruikte maat om het succes van onderzoek of onderzoeker te meten en zegt iets over het aantal publicaties en het aantal citaties. Om tot dit succes te komen zullen ook andere factoren zoals de F- en G-factor van belang zijn. Focus en Financiële ondersteuning van het onderzoek wordt natuurlijk door iedereen gezien als essentiële randvoorwaarden. Toch ook niet onbelangrijk is mijns inziens de G- of Gun-factor. Alleen in die situaties dat er een persoonlijke band en wederzijds vertrouwen is zal dit leiden tot langdurige en vruchtbare samenwerking. Het

zal een uitdaging zijn om in de steeds grootschaliger wordende subsidies, zoals die bijvoorbeeld vanuit innovatiegelden gehonoreerd worden, deze F en G factor goed in balans te houden.

Binnen het laboratorium van de afdeling Nierziekten zijn wij de afgelopen jaren door fasen van uitbreiding en integratie gegaan. De komst van de onderzoeksgroep van Prof Anton Jan van Zonneveld, en zijn werk toegespitst op vasculaire biologie en microRNAs, heeft een verbreding gegeven van het interessegebied van onze afdeling. Mede gestuurd door de sociale samenhang binnen het lab, zijn we er gezamenlijk in geslaagd om een structuur neer te zetten die aanvullend en synergistisch is. Meer recent heeft het klinische programma van Dr Eelco de Koning, betreffende isolatie en transplantatie van eilandjes van Langerhans als behandeling bij type 1 diabetes, een experimentele onderzoekslijn binnen het lab gekregen. Naast allerlei specifieke aspecten, gelden vandaag besproken immunologische regels ook voor deze vorm van transplantatie, en zijn er vele mogelijkheden om ook hier bruggen te slaan.

De nieuwe lichting

Hoewel in mijn verhaal regelmatig het verleden aan de orde gekomen is, moeten we natuurlijk naar de toekomst blijven kijken, en wat is er belangrijker voor de toekomst dan onze studenten.

Leiden heeft een unieke situatie in de zin dat de studies geneeskunde en biomedische wetenschappen in één faculteit zitten. Sinds de nieuwbouw is dit zelfs letterlijk onder één dak, en de drie kerntaken van het LUMC, kliniek onderzoek en onderwijs, zijn allen met loopbruggen met elkaar verbonden.

Het feit dat de BW en geneeskunde studie naast elkaar plaatsvinden, biedt al langer de mogelijkheid om deze in een dubbeltraject te combineren. Het is verheugend dat de afgelopen jaren via preMaster en zij-instroom deze mogelijkheid tot combinatie verder is uitgebreid. Deze vermenging valt zeer toe te juichen, aangezien die meehelpt aan het creëren van personen die de brug tussen onderzoek en kliniek kunnen blijven vormen.

In de organisatie van het onderwijs gaat terecht veel aandacht naar deze kopgroep. Denk hierbij ook aan het 'excellent student traject' en 'MD-PhD programma'. Het vinden van docenten, mentoren en begeleiders voor deze

groep is meestal niet moeilijk. Dat ligt anders voor het onderwijs in de breedte. Het valt niet altijd mee om kleinschalig onderwijs (bijvoorbeeld werkgroepen van 12-15 personen) te combineren met grote studentenaantallen. Denk hierbij in geval van het LUMC aan 315 1^e jaars geneeskunde studenten. Toch moeten we ons ook blijven inzetten voor onderwijs in de breedte. Ook hierbij is een vergelijk met de ploegentijdrif op zijn plaats; het is niet alleen de tijd van de snelste die telt, maar zeker ook de tijd dat de gehele groep over de streep komt is van belang. Deze uitdaging zal nog groter worden als de aangekondigde plannen van afschaffing van de numerus fixus doorgaat en de aantallen nog verder zullen toenemen.

We zullen er dan niet aan ontkomen om de vorm en organisatie van het onderwijs opnieuw tegen het licht te houden. Oplossingen als meer frontaal onderwijs naast de werkgroepen, andere vormen van selectie aan de poort, bredere erkenning van de onderwijstaken, of een differentiatie in twee typen geneeskundeopleiding zijn hier voorbeelden van.

Hoe het ook wordt, het blijft onze taak als docent en mentor om kennis, enthousiasme, liefde voor het vak en oog voor detail over te brengen. Als ik denk aan de mentoren die belangrijk zijn geweest voor mijn eigen ontwikkeling zie ik dat als gemeenschappelijke factor terug.

resume

Voor de mensen die een stukje van deze lange uitzending gemist hebben, herhaal ik graag nog even de hoogtepunten. De titel is TOPsport op gladde bruggen. Wetenschappelijk is op dit moment de brug tussen aangeboren en verworven immuniteit, en de manier hoe gevaar herkend wordt, een hoogtepunt dat veel relevante informatie, ook voor de transplantatie immunologie, zal opleveren. Daarnaast zijn bruggen belangrijk om verbinding te leggen tussen laboratorium en kliniek, tussen docent en student en tussen wetenschap en maatschappij. Ik heb proberen te schetsen dat hoewel ook hier gevaren om de hoek liggen, we er gezamenlijk voor kunnen zorgen dat we er niet vanaf glijden.

Het uitoefenen van wetenschap is vaker vergeleken met topsport. Ik heb mijn verhaal parallel laten lopen met ontwikkelingen in de Tour. Het is goed hier te melden dat, hoewel misschien geen fanatiek fietser, ik wel iets heb met TOPsport. Sport bij TOP is voor mij namelijk een ideale mix van inspanning en ontspanning.

dankwoord

Bij de finish aangekomen wil ik graag een aantal woorden van dank uitspreken.

Mijnheer de Rector Magnificus, leden van het College van Bestuur van de Universiteit Leiden en leden van de Raad van Bestuur van het Leids Universitair Medisch Centrum.

Veel dank voor het in mij gestelde vertrouwen.

Tijdens mijn wetenschappelijke carrière zijn een aantal mensen als mentor van groot belang geweest om mij te maken tot wie ik nu ben.

Hooggeleerde Aarden en Hooggeleerde van Oers, beste Lucien en Rien, Tijdens mijn promotie waren jullie mijn begeleiders en grondleggers van de solide basis waar de rest op gebouwd is. Lucien, jouw brede interesse, kennis en integriteit zijn een groot voorbeeld. Rien, jij vormde als arts niet alleen de brug tussen AMC en CLB, maar toonde ook hoe onderzoek op de juiste route te houden.

Hooggeleerde Banchereau, dear Jacques,

The two years in your lab in Lyon were very productive and showed an optimal balance between the F-, G- and H-factor. The organization of your current Institute in Dallas, completely devoted to human immunology, serves as an example for me.

En plus, je voudrais bien remercie Francine Briere, qui est ici aujourd'hui et qui etait mon soutien a partir du premier jour.

Hooggeleerde Daha, beste Moh,

De 15 jaar dat ik al met je samenwerk zijn mij zeer dierbaar. Ik kreeg de vrijheid om mijn eigen wetenschappelijke interesses te ontwikkelen. Dat wat begon als een door jou omschreven groentetuintje, is een eigen leven gaan leiden. Ik dank je voor alle steun die ik heb gekregen, en de vele wijze lessen wat betreft het aansturen van een laboratorium, het functioneren binnen een grote organisatie en het streven om er altijd voor iedereen te zijn. Gezien de energie die je nog altijd uitstraalt hoop ik dat we nog geruime tijd in het huidige format verder kunnen.

Tijdens mijn aanstelling bij de afdeling Nierziekten heb ik het plezier gehad om met drie verschillende afdelingshoofden te kunnen werken.

Hooggeleerde van Es, Paul en Rabelink, Beste Bob, Leen en Ton,
Met 3 verschillende expertisegebieden hebben jullie alle drie op eigen wijze leiding en richting gegeven aan zo'n complexe afdeling als de Nierziekten. Het is een voorrecht dat ik van jullie een maximale ondersteuning heb gekregen om van UD, via UHD door te kunnen groeien tot Hoogleraar, en ik waardeer de energie die hier ingestopt is.

Beste Ton, op dit moment ben jij onze leider in woelige tijden. Hoewel je noodgedwongen soms op de achtergrond acteert, weet ik dat je volledig staat voor de belangen van iedereen. Onze discussies leveren altijd nieuwe inzichten en ideeën op, en ik hoop dat we daar nog veel profijt uit kunnen halen.

Hooggeleerde de Fijter, beste Hans,
Als hoofd van het transplantatieprogramma, beschouw ik je als mijn klinische wederhelft en sparringpartner. Onze samenwerking gaat terug tot het allereerste moment dat ik bij de Nierziekten kwam. In je eigen oratie zei je al dat we samen konden lezen en schrijven. Ik weet dat we nog veel meer samen kunnen.

Medewerkers laboratorium Nierziekten

In mijn betoog heb ik werk van jullie al genoemd. Toch was dit nog maar een fractie van de verschillende bijdragen die iedereen levert. Post-docs, AIOs, analisten en studenten, van heden en verleden, iedereen heeft zijn steentjes bijgedragen. Ik sta hier op het podium, maar geloof mij, voor mij is het een ploegentjedit en echt een team prestatie.

Ik bedank ook alle medewerkers van de Vasculaire en Eilandjes groep voor de gezamenlijke inspanningen om het nierziekten lab te maken tot 'the place to be'. Verder veel dank aan alle medewerkers van de afdeling Nierziekten, de mensen van de staf, alle artsen en assistenten, andere medewerkers en natuurlijk de ondersteuning van het secretariaat. Gezamenlijk vormen we de club.

Niet onvermeld mag blijven de prettige en loyale werksfeer die op de D3 vloer bestaat, waarbij Reuma Long en Nier in één adem genoemd worden. Verder dank aan alle genoemde en niet genoemde samenwerkingsverbanden in het LUMC, in Nederland en daarbuiten.

Ten slotte een persoonlijke noot.

Lieve Pa en Ma

Zonder jullie enorme inzet, werklust en steun vanaf het allereerste begin, had ik nooit zo ver kunnen komen. Jullie kunnen er met recht trots op zijn.

Lieve Kim en Bram

Hopelijk hebben jullie een idee gekregen waar ik mijn tijd zoal aan spendeer. Jullie hebben de toekomst voor je, en steeds vaker zullen jullie keuzes zelf moeten maken. Doe met enthousiasme waar je goed in bent, volg je gevoel en maak er het beste van.

Lieve Corien

Jij bouwt bruggen. Je bent architect, aannemer, uitvoerder en steunpilaar. Zonder jou was er veel minder van dit bouwwerk terecht gekomen.

Ik heb gezegd