

Beter weten, beter worden

Rede uitgesproken door

Prof. dr. Tom H.M. Ottenhoff

bij het aanvaarden van het ambt van hoogleraar
op het vakgebied van de immunologie,
in het bijzonder de afweer tegen mycobacteriën
aan de Universiteit Leiden op vrijdag 17 mei 2002.

“Beter weten, beter worden”

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

1. Oratie nieuwe stijl

U heeft vandaag geluk. Vandaag is er een oratie. Het is immers de vraag of de eeuwenoude traditie van de openbare les in staat zal zijn te overleven nu overal drastische onderwijs-vernieuwingen plaatsvinden. Als ik deze les zou indelen volgens de richtlijnen onderwijs-nieuwe-stijl zou mijn aandeel maar heel gering zijn, namelijk een inleiding van 5 tot 10 minuten. Vervolgens gaat u een half uur actief zelf aan de slag met zelfstudie-opdrachten leerboek, laptop en internet. Ter afsluiting komt u dan bijeen in kleine werkgroepjes, waar u uw bevindingen bespreekt, onder begeleiding van enthousiaste docenten.

U heeft vandaag dubbel geluk. Want deze laatsten zijn vandaag in grote getale komen opdagen zoals u ziet. Maar voordat u, en wellicht vooral zij, nerveus worden, laat ik u gerust stellen: dit is voor vandaag nog een brug te ver. Het wordt vanmiddag een ouderwetse openbare les.

Ik wil het daarin met u hebben over infectieziekten, in het bijzonder over de rol van het afweersysteem in de interactie tussen de menselijke gastheer en de wereld vol met microörganismen. Een interactie van levensbelang, want zonder immuunsysteem overlijdt men snel aan allerlei soorten infecties. Maar ook een interactie met vele onbeantwoorde vragen, en daarmee een boeiend, uitdagend en belangrijk onderwerp van studie zoals ik u vandaag wil duidelijk maken.

2. Infectieziekten: een oud en nieuw probleem.

Maar, hoor ik u denken, infectieziekten, dat is toch een bijna opgelost probleem? Er zijn toch goede vaccins en antibiotica? Een dergelijk optimistisch denken kenmerkte ook de tweede helft van de vorige eeuw. De tijd van de grote middeleeuwse epidemieën in Europa, zoals de pest, de pokken, de syfilis en de cholera was immers voorbij en men nam aan dat de resterende problemen konden worden bedwongen door vaccinatie, antibiotica en goede hygiënische maatregelen. Men had zelfs de hoop dat een aantal infectieziekten geheel kon worden uitgeroeid, zoals dat gebeurde met de pokken. De hoogste inspecteur van de volksgezondheid in Amerika suggereerde in 1967 nog dat de strijd tegen infectieziekten zo goed als gewonnen was.

Deze visie kreeg echter desastreuze gevolgen: wereldwijd werd het onderzoek aan infectieziekten uitgebouwd en werd de aandacht verlegd naar andere gebieden. Het is

dan ook geen toeval dat het enige vaccin tegen tuberculose, *M. bovis* BCG, al bijna een eeuw oud is. Hoewel het weinig effectief is, zijn er nauwelijks pogingen ondernomen om een beter vaccin te ontwikkelen, vanuit de gedachte dat tuberculose wel bedwongen zou worden.

Al eerder, aan het einde van de 19^e eeuw, heerste eenzelfde optimisme: Louis Pasteur en Robert Koch hadden juist ontdekt dat infectieziekten werden veroorzaakt door ziektekiemen of microorganismen. Tot dan toe werden deze ziekten toegeschreven aan magische factoren, kwade dampen of slechte sociale omstandigheden. Het werk van Pasteur en Koch betekende een absolute doorbraak. Deze kwam echter niet zomaar uit de lucht vallen: zoals zo vaak in de wetenschap stoelde deze doorbraak op voorafgaande belangrijke ontdekkingen. Eén daarvan werd in 1683 gedaan in Delft door Antoni van Leeuwenhoek: met zijn zelfgemaakte microscoop nam deze gedreven onderzoeker voor het eerst *animalculae* of kleine diertjes waar, bacteriën in vuil regenwater en in allerlei hier niet nader te noemen eigen lichaamsmaterialen. Daarmee werd hij de grondlegger van de huidige microbiologie. Wat hij echter nog niet deed was een verband leggen tussen microorganismen en menselijke infectieziekten. Dat deden twee eeuwen later Pasteur en Koch wél.

Pasteur realiseerde zich het enorme belang van zijn ontdekking, en deed in 1890 al de uitspraak dat “het boek over ziekten kon worden gesloten nu het in het vermogen van de mens lag infectieziekten van de aardbodem te doen verdwijnen”. De Duitser Koch, die met zijn Franse rivaal Pasteur tijdens congressen soms op genante wijze in de clinch lag, wilde uiteraard niet achterblijven en stelde dat tuberculose kon worden bedwongen door revolutionaire nieuwe therapieën.

Slechts weinigen weten dat het niet Koch was die in 1882 als eerste een bacterie als oorzaak van een menselijke infectieziekte aantoonde, ook al kreeg hij in 1905 de Nobelprijs. In werkelijkheid was het Gerhard Henrick Armauer Hansen die al 9 jaar eerder in Noorwegen met eindeloos geduld onder zijn microscoop bacteriën waarnam in besmette weefsels van leprapatiënten¹. Echter, waar Koch zijn werk snel publiceerde en wereldwijd furore maakte, schreef Hansen slechts een klein stukje in een schlemielig Noors blad. Vandaag de dag zou zulk een nalatigheid een onderzoeker zijn baan kosten. Gelukkig liep het voor Hansen beter af, hij miste slechts een mogelijke Nobelprijs. Hierbij moet wel worden vermeld dat Hansen de handicap had dat de leprabacterie niet gekweekt kon worden. We weten nu dat dit waarschijnlijk komt doordat het erfelijke materiaal -ofwel het genoom- van de leprabacil sterk gedege-neerd is in vergelijking met dat van zijn bloedverwant de tuberkelbacil: van de ongeveer 4000 TB genen zijn er bij de leprabacterie nog maar 1600 over², dat is minder dan de helft. Als Armauer Hansen de schlemiel der onderzoekers is, dan lepra ook maar de schlemiel der infectieziekten.

Ik had het net met u over dat optimisme en die zelfgenoegzaamheid. Deze staan in scherp contrast met de harde werkelijkheid van vandaag: jaarlijks sterven er meer dan 15 miljoen mensen aan infectieziekten, dat is meer dan twee keer zoveel als aan alle vormen van kanker bij elkaar³. Malaria, tuberculose en AIDS vormen steeds grotere problemen, vooral in Afrika. Eén derde van de wereldbevolking is besmet met de tuberkelbacil, en elk jaar sterven 2 miljoen mensen alleen al aan TB. Dat betekent dat er 200 mensen overlijden aan TB tijdens deze oratie. In 1993 riep de World Health Organization groot alarm af voor tuberculose, de enige ziekte waarvoor dit ooit is gebeurd.

Ook een ziekte als lepra blijft een hardnekkig probleem ondanks inspanningen van de WHO om lepra te elimineren.

Het zal u duidelijk zijn dat niet alleen in arme, maar ook in meer ontwikkelde landen infectieziekten een toenemend probleem zijn. Denkt u bijvoorbeeld aan allerlei recente infectie uitbraken bij mens en dier, aan de besmetting van voedselketens, de snellere verspreiding van infectieziekten door reizen en migratie en de opkomende resistentie tegen belangrijke antibiotica.

Daarnaast zijn er ook aanwijzingen dat microörganismen, waaronder ook mycobacteriën, een rol spelen bij het ontstaan of het verergeren van chronische ziekten zoals hart- en vaatziekten, reuma, diabetes of de ziekte van Crohn. Ook weten we nu dat bepaalde vormen van kanker worden veroorzaakt door virussen en daarmee in feite een infectieziekte zijn, bijvoorbeeld baarmoederhalskanker.

Wat ik u met deze inleiding duidelijk wil maken is dat ons denken over infectieziekten de afgelopen decennia sterk is veranderd. De wereld van de microörganismen zit vol onbekende of nog niet opgeruimde explosieven. Deze kunnen kleinere of grotere rampen veroorzaken, of doen dit al, zoals de dodelijke combinatie van HIV en TB. Bestrijding van microörganismen en onderzoek naar hun rol bij ziekteprocessen blijven uitermate actueel. Het is dan ook toe te juichen dat de Nederlandse overheid en de Europese Commissie nieuwe initiatieven willen ontplooiën op het gebied van infectieziekten.

3. De rol van het menselijk afweersysteem in de afweer tegen mycobacteriën.

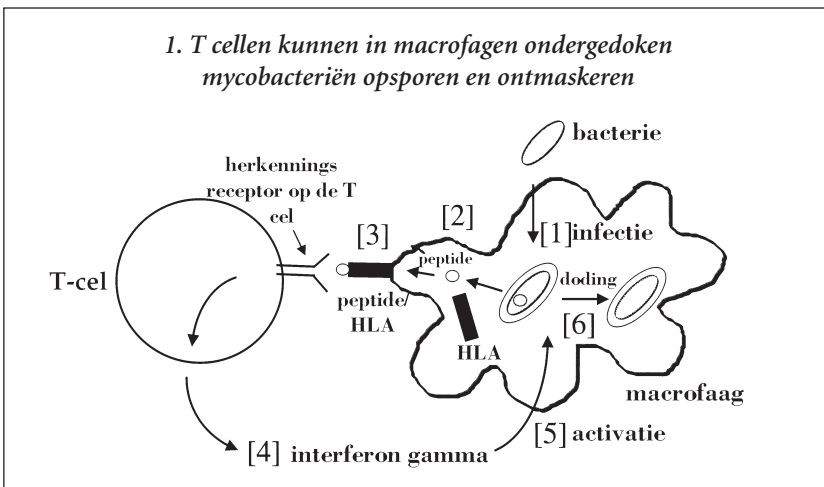
De leeropdracht die ik gekregen heb, luidt: “Immunologie, in het bijzonder de afweer tegen mycobacteriën”.

Wat zijn mycobacteriën? Tot de mycobacteriën behoren onder andere de verwekkers van lepra en tuberculose, maar daarnaast zit onze omgeving stampvol met allerlei andere, veelal goedaardige soorten mycobacteriën. Mycobacteriën zijn de rare jongens onder de bacteriën: ze zien er vreemd uit, omhuld door een dikke, beschermen-

de vetlaag. Ze gedragen zich ook vreemd, want ze zijn vaak moeilijk te kweken en groeien ergerlijk traag. In klinisch opzicht zijn het eveneens opmerkelijke bacteriën, omdat ze vaak langdurige infecties veroorzaken, soms zelfs levenslang.

Daaruit blijkt meteen al dat het immuun systeem kennelijk niet, of in elk geval niet altijd, in staat is om mycobacteriën adequaat op te ruimen. Je kunt dit ook anders zeggen: mycobacteriën hebben zich blijkbaar goed aangepast aan de mens en zijn aldus in staat te ontsnappen aan het afweersysteem. Hoe doen ze dat? Mycobacteriën laten zich eerst als een paard van Troje binnenhalen in het hol van de leeuw, namelijk in de macrofaag, één van de belangrijkste cellen van het afweersysteem. In die macrofaag is de bacterie afgeschermd tegen de antistoffen die het lichaam opwekt tegen vreemde indringers. Echter, naast antistoffen is er een tweede belangrijk systeem voor het opsporen en ontmaskeren van indringers, namelijk de zogenaamde T cellen. Dit is een soort ME-brigade van het menselijk lichaam. T cellen zijn witte bloedcellen die erop getraind zijn de inhoud van alle eigen lichaamscellen te scannen op indringers en ongerechtigheden⁴.

De manier waarop T cellen binnen in eigen lichaamscellen kunnen kijken is ingenieus zoals u kunt zien in figuur 1: door een proces van natuurlijke recycling worden in elke lichaamscel voortdurend eiwitten afgebroken tot kleine fragmenten, die we peptiden noemen. Deze peptiden binden in de cel aan een speciaal type drager moleculen dat bij de mens “humaan leucocyten antigeen” of HLA wordt genoemd. Deze door mijn promotor Jon van Rood ontdekte HLA moleculen dragen de peptiden naar het oppervlak van de cel, zodat aan de buitenkant van de cel voortdurend te zien is wat er in de cel zit en wat er in de cel gebeurt.



Dat geldt óók voor cellen die zijn geïnfecteerd door virussen of bacteriën: virale of bacteriële eiwitten worden in de cel afgebroken tot peptiden, en deze worden door HLA molekulen naar het oppervlak van de cel gebracht en aldaar zichtbaar gemaakt voor T cellen. T cellen zijn gespecialiseerd in het herkennen van deze HLA gebonden peptides van virale of bacteriële origine.

U kunt die HLA molekulen ook vergelijken met een one-way screen in de verhoorkamer van de verdachte, in dit geval de tuberkelbacil: door dit one-way screen kan de T cel van buitenaf de verdachte ontmaskeren als een gevaarlijke crimineel, zodat deze bestreden kan worden. Een van de voornaamste wapens die een T cel heeft om herkende criminelen te bestrijden is het aanmaken van de agressieve signaalstof interferon-gamma. Dit interferon-gamma zet namelijk de macrofaag aan om de bacterie het leven letterlijk zuur te maken en deze te doden⁴.

Zo is de cirkel rond zoals u ziet in de figuur: wanneer een mycobacterie-specifieke T cel op het macrofaag oppervlak een HLA gebonden peptide vindt dat afkomstig is van een mycobacterie weet hij dat de cel geïnfecteerd is, en begint interferon-gamma te maken. Dit interferon activeert dan weer de macrofaag, hetgeen leidt tot remming van de infectie.

Dit is een fraai, maar ook kwetsbaar systeem. Bij tumoren en virale infecties spelen T cellen ook een belangrijke rol, maar daarvan weten we al dat de tumor of het virus vaak weet te ontkomen aan herkenning door T cellen. Een virus infectie wordt daardoor chronisch, een kwaadaardig geworden lichaams cel kan daardoor uitgroeien tot een tumor. Voor mycobacteriën geldt hetzelfde, zoals ik al zei. Hoewel de principes hierbij waarschijnlijk dezelfde zijn als bij virussen en kanker, weten we echter nog heel weinig over hoe precies mycobacteriën onderduiken en ontsnappen aan de afweer. Wereldwijd wordt hier momenteel intensief onderzoek naar gedaan.

Samen met Sjaak Neefjes van het Nederlands Kanker Instituut bestuderen wij in onze groep hoe mycobacteriën de macrofaag kunnen manipuleren ten gunste van hun eigen overleving door de communicatie tussen T cel en macrofaag te verstoren. Zij doen dit bijvoorbeeld door de presentatie van peptiden via HLA aan T cellen te remmen. Het one-way screen wordt dan als het ware geblokkeerd zodat de T cel de bacil niet meer kan ontmaskeren. Mycobacteriën kunnen de communicatie tussen T cel en macrofaag ook verstoren door ervoor te zorgen dat de macrofaag niet goed meer kan reageren op interferon-gamma en de bacterie aldus uit de armen van justitie blijft.

Willen we de tuberkelbacil werkelijk bestrijden dan moeten we diep in zijn criminele netwerk infiltreren om dit van binnenuit te kunnen ontmantelen. Pas dan kunnen we onze afweer helpen zijn werk weer effectief te doen, namelijk het opruimen van de bacterie. Dit onderzoek is basaal van aard, maar allerlei toepassingen zijn denkbaar.

Ik geef u één voorbeeld: onlangs werd ontdekt dat de TB bacil niet meer kan overleven in de macrofaag wanneer bepaalde stukken erfelijk materiaal of genen van de TB bacil worden uitgeschakeld⁵. Dit soort genen zijn daarmee de Achilles hiel van de bacterie, en vormen ideale doelwitten voor het ontwikkelen van nieuwe antibiotica en vaccins. Dit soort vaccins kan wellicht ook latente infectie haarden in het lichaam helpen opruimen en zo reeds geïnfecteerde individuen beschermen tegen reactivatie van TB later in het leven.

Antibiotica resistentie is een groot probleem: meer dan 50 miljoen mensen zijn besmet met TB stammen die ongevoelig zijn voor de meeste antibiotica. Bijna de helft van de TB patiënten die zijn geïnfecteerd met dit soort stammen overlijdt. Daarmee is het sterftecijfer weer even hoog als voor de tweede wereldoorlog en zijn we op dit punt weer terug in het tijdperk van vóór de antibiotica.

4. Erfelijk bepaalde gastheer gevoeligheid voor infectieziekten.

Toch wordt niet iedereen ziek na een infectie met mycobacteriën: bij tuberculose wordt 5-10% van de besmette individuen ziek, bij lepra is dat 0,1-1 %. Deze getallen doen een belangrijke vraag rijzen, namelijk: worden infectieziekten wel veroorzaakt door bacteriën? Als het antwoord ja zou zijn, zou iedereen die besmet is, ziek worden, maar dat is niet het geval. Bacteriën zijn meestal niet de oorzaak van een infectieziekte, maar slechts een noodzakelijke deelloorzaak: er is immers ook een gevoelige gastheer nodig. Hetzelfde geldt ook voor (vooral chronische) infecties veroorzaakt door virussen of parasieten. Dat doet meteen een tweede vraag rijzen: waarom is dan de één wel gevoelig en de ander niet? Hierbij spelen uiteraard omgevingsfactoren een belangrijke rol, denkt u aan voedings toestand, algemene hygiëne, leefpatronen, eerdere vaccinaties etcetera. Maar vooral bij chronische infecties als tuberculose en lepra zijn er aanwijzingen dat ook erfelijke factoren een rol spelen bij deze verschillen in ziektegevoeligheid.

Voordat Hansen de leprabacterie ontdekte werd zelfs gedacht dat lepra een erfelijke ziekte was¹. De Noor Danielssen was een bekend voorvechter van deze theorie. Pikant is dat hij de schoonvader was van Hansen, en men kan zich hun heftige discussies goed voorstellen. Hansen schreef in 1890 koeltjes: “Lepra is een besmettelijke ziekte, louter en alleen besmettelijk en niet erfelijk”. Met de wind in de rug van Koch en Pasteur leek dit de doodsteek voor de protagonisten van de erfelijkheidsleer.

Het duurde dan ook bijna een eeuw voordat de rol van erfelijk bepaalde gastheerfactoren weer in beeld kwam. Mijn co-promotor René de Vries bestudeerde een populatie van Nederlandse boeren die naar Suriname geëmigreerd was en daar werd getroffen door allereerst een tyfus- en daarna een gele koorts-epidemie. Hij vond dat

de nazaten van diegenen die de twee epidemieën overleefd hadden duidelijk andere, erfelijk bepaalde types HLA molekulen hadden dan de in Nederland achtergebleven bevolking⁶. Dit wijst erop dat de uitgeselecteerde HLA types van de overlevers voor de T cel betere one-way screens waren om het verdachte microorganisme te ontmaskeren dan de HLA types van de niet-overlevers.

Ook bij lepra en tuberculose weten we dat erfelijk bepaalde gastheerfactoren, waaronder HLA, een rol spelen bij ziektegevoeligheid.

Een dramatisch verhaal uit 1927 illustreert dit: in Lübeck worden tweehonderd vijftig babies per ongeluk ingespoten met levende tuberkel bacillen in plaats van met het BCG vaccin. Er zijn enorme verschillen in reactie op de infectie: één derde van de kinderen wordt ernstig ziek of overlijdt aan tuberculose, maar de rest overleeft, veelal zonder ernstige ziekteverschijnselen. Ook hier blijken grote verschillen te bestaan in ziektegevoeligheid onder identieke infectiedruk en vergelijkbare omstandigheden.

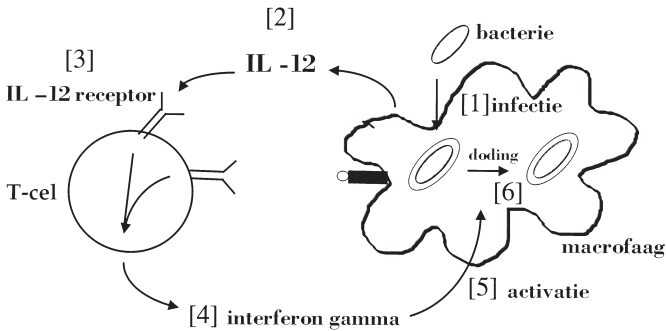
In ons eigen laboratorium vonden we onlangs een extreem voorbeeld van genetisch bepaalde gevoeligheid. Met Rolien de Jong, Frank Kroon en Jaap van Dissel bestudeerden we een patiënte die in haar jeugd ernstige infecties had doorgemaakt met een relatief onschuldige *Salmonella* bacterie, een broertje van de tyfus-bacil. Op 22-jarige leeftijd kwam zij in de kliniek met een zeer ernstige infectie door *Mycobacterium avium*, een verwant van de TB bacil die normaal gesproken zelden infecties veroorzaakt. Spoedig kwamen daar andere patiënten bij, die allen leden aan ernstige infecties met *M.avium* en *Salmonella*, of zelfs met de verzwakte vaccin-stam BCG. Verschillende patiënten overleden.

Wat was de oorzaak dat deze patiënten deze vrij onschuldige bacteriën niet konden bedwingen? Nader onderzoek leerde dat zij één verrassend kenmerk gemeen hadden: de T cellen (en voor de fijnproevers onder u: ook de NK cellen) van deze patiënten waren niet in staat om interferon-gamma te maken. Het gevolg was een ernstige communicatie-stoornis tussen T cel en macrofaag.

Dit verschoof echter het probleem, want waarom konden zij geen interferon-gamma maken? In die tijd werd juist bekend dat de productie van interferon-gamma wordt aangestuurd door een andere belangrijke signaalstof die interleukine-12 wordt genoemd. Zoals u kunt zien in figuur 2 wordt dit interleukine-12 gemaakt door geïnfecteerde macrofagen, en bindt dan op het oppervlak van de T cel aan een receptor eiwit, de IL-12 receptor. Dit is voor de T cel het sein om snel en veel interferon-gamma te maken. Ik vertel u dit ingewikkelde verhaal omdat hierin de sleutel tot de oplossing lag: we vonden namelijk dat al deze patiënten hun IL-12 receptor misten, iets wat tot dan toe nog niet beschreven was⁷. Dit werd veroorzaakt door schadelijke mutaties in het IL-12 receptor gen doordat één DNA bouwsteentje of base niet op de goede plek zat.

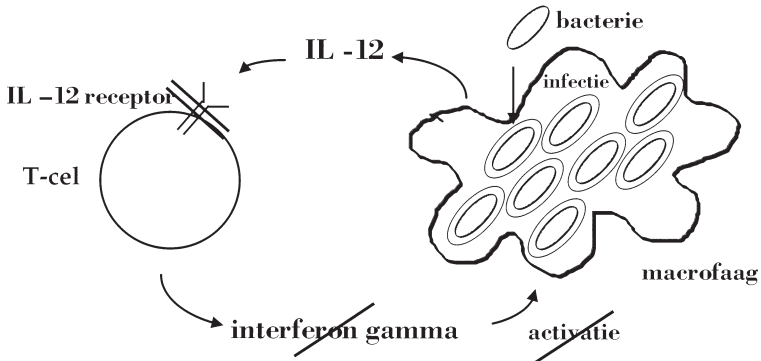
Resumerend: doordat de T cel zijn IL-12 receptor mist, kan hij het noodsignaal

2. Rol van het interleukine-12/interferon gamma systeem in de afweer tegen mycobacteriën



IL-12 van de macrofaag niet verstaan, wordt daardoor zelf niet aangezet om interferon-gamma te maken, en kan op zijn beurt de macrofaag niet aanzetten om de bacterie te doden (zie figuur 3). Eén minimale verandering in het DNA van deze individuen had dus fatale gevolgen, zelfs bij infectie door normaal gesproken onschuldige mycobacteriën of salmonella bacteriën. Een dramatisch voorbeeld van erfelijk bepaalde gevoeligheid voor infecties.

3. Defecten in het interleukine-12 / interferon gamma systeem, zoals afwezigheid van de IL-12 receptor, leiden tot ernstige stoornissen in de afweer tegen mycobacteriën



Van deze zeldzame experimenten van de natuur kunnen we veel leren over de werking van het afweersysteem. Maar ook voor de patiënten zelf zijn deze bevindingen relevant: zij kunnen nu worden behandeld met interferon-gamma en via gen-therapie of gen-correctie kunnen in de toekomst dit soort defecten wellicht hersteld worden.

De belangrijke vraag waar ik mee begon echter, is welke genen precies een rol spelen bij gevoeligheid voor ziekten als tuberculose, lepra of tyfus op het niveau van de bevolking. Dit soort gevoeligheidsgenen kunt u beschouwen als de zwakke plekken die deze criminele microorganismen gebruiken om hun infectieuze en subversieve netwerk op te bouwen en in stand te houden. Het is waarschijnlijk dat erfelijk bepaalde variaties in het IL-12 / interferon-gamma systeem daarbij een rol spelen⁸, maar er zijn zeker ook andere genen in het spel, zoals HLA^{9,10}. Toch lijkt hun bijdrage aan overall ziektegevoeligheid tot dusver beperkt. Wat echter wel opvalt is dat veel van deze genen òf de T cel, òf de macrofaag, òf de communicatie tussen T cel en macrofaag beïnvloeden. Samen met het Centrum voor Humane en Klinische Genetica van het LUMC willen wij nu op jacht gaan naar de hoofdrol- genen door verder te zoeken in het T cel-macrofaag systeem. Op die manier hopen we als het ware de broedplaatsen voor criminaliteit in beeld te krijgen. Met microarray- en DNA-chip-technieken is het nu mogelijk op breed niveau te bepalen welke genen worden aangeschakeld in cellen of weefsels gedurende infectie.

Wat zijn de belangrijkste vernieuwingen die we hiermee willen bereiken? Ik noem u er drie:

-*ten eerste* willen we er op die manier achter komen welke genen essentieel zijn in de afweer tegen mycobacteriën, naast uiteraard het IL-12 / interferon-gamma systeem en HLA; en vooral ook: waarin gevoelige en resistente individuen precies van elkaar verschillen. Inzicht in waar de afweer tekort schiet bij gevoelige individuen zal nieuwe mogelijkheden kunnen bieden om juist deze mensen beter te beschermen.

-*ten tweede* kunnen we via deze aanpak leren hoe bacterie en afweersysteem elkaar beïnvloeden en welke trucs mycobacteriën gebruiken om onder te duiken voor het afweersysteem. De ontmanteling van deze strategieën zal aanknopingspunten bieden voor het ontwikkelen van nieuwe soorten antibiotica en vaccins.

-*ten derde* leren we hierdoor beter in te spelen op nieuwe pathogenen of nieuwe varianten van oude pathogenen, zoals virulentere TB stammen. Ook dit kan leiden tot betere preventie en interventie.

5. Lepra

Hoe liggen deze zaken bij lepra? Lepra is en blijft een belangrijke infectieziekte. Het aantal nieuwe gevallen neemt niet af en het aantal patienten met levenslange complicaties is aanzienlijk. In termen van veroorzaakte ziektelast is de leprabacterie misschien niet zo'n zware jongen als de TB bacil, maar toch zeker geen kleine vis. Deze maand werd in het toonaangevende blad Science gepubliceerd dat de leprabacil zelf tast-zenuwen kan beschadigen door de daaromheen gerolde myeline bescherm-

laag af te breken. Dit verklaart waarschijnlijk waarom bij vrijwel alle leprapatienten zenuw schade optreedt¹¹.

Daarnaast is er bij lepra echter een tweede belangrijk mechanisme dat ziekteverschijnselen veroorzaakt en dat is ironisch genoeg de afweerreactie zelf. Het afweersysteem kan om onbekende redenen ineens overreageren en daarbij ernstige weefselschade veroorzaken zoals acute zenuwontsteking bij leprareacties. Ons eigen werk heeft laten zien dat T cellen in hun enthousiasme om de bacterie op te ruimen, ook zenuwcellen kunnen aanvallen en beschadigen, en wij denken dat dit het reeds bestaande proces van zenuwbeschadiging acuut kan versnellen¹².

Kunnen we lepra de wereld uithelpen? De vraag is of dit ooit lukt want de leprabacil is hardnekkig. We weten een heleboel niet van lepra, bijvoorbeeld hoe lepra uit Europa verdwenen is, hoe precies transmissie -of overdracht- plaatsvindt en waarom de één wel en de ander niet gevoelig is of complicaties ontwikkelt.

Misschien doen we er beter aan lepra de wereld in te helpen door op bevolkingsniveau de ziektelast beheersbaar te maken door betere diagnostiek en behandeling. Vroege opsporing en behandeling van besmettelijke individuen is een hoeksteen in het doorbreken van de infectieketen en daarmee ook in het voorkómen van complicaties. Wij zijn zelf bezig met het ontwikkelen van nieuwe tests voor een betere opsporing van lepra en lepra complicaties, samen met het Koninklijk Instituut voor de Tropen en de afdelingen Dermatologie van het LUMC en het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam.

Door nauwkeurig het genoom van de lepra bacil te vergelijken met dat van andere bacteriën zoals de TB bacil, kunnen we de eiwitten vinden die uniek zijn voor de leprabacterie. Via een bloed of huidtest op basis van deze eiwitten kunnen we dan besmetting met de leprabacil specifiek helpen vaststellen.

Maar we moeten ook lepra de wereld in helpen door de ziektelast van het individu, de leprapatient zelf, draaglijker te maken door hem of haar een betere plek in onze wereld te helpen vinden, door revalidatie, socialisatie, scholing en reïntegratie.

6. Toekomst perspectief.

Mijnheer de rector magnificus, leden van de Raad van Bestuur van het LUMC, waarde toehoorders: wat betekent dit alles, wat mag u van mij en van ons als team verwachten de komende 10 jaar?

Om te beginnen, dat wij lepra de wereld in helpen door bij te dragen aan betere diagnostiek van lepra en lepra complicaties. Ditzelfde doen we ook bij tuberculose, want ook daar zijn nieuwe diagnostica van groot belang. Op het gebied van TB diagnostica lopen we meer dan 100 jaar achter: de aloude Mantoux huidtest werd nog ontwikkeld door Robert Koch.

Ten tweede willen wij beter begrijpen hoe precies de afweer tegen mycobacteriën is gereguleerd: wat bepaalt nu exact waarom iemand beschermd is of ziek wordt en waarom ontwikkelen sommige patienten wel en andere geen complicaties? Zulke inzichten kunnen we gebruiken voor betere behandeling en preventie, denk bijvoorbeeld aan een vaccin dat lepra of zenuwschade helpt voorkomen.

Betere vaccins tegen TB zouden zelfs geweldige winst betekenen. Wij werken daar hard aan samen met meer dan dertig Europese laboratoria. In Leiden zoeken wij onder andere uit welke eiwitten van de TB bacil het afweersysteem van de mens het beste aan kunnen zetten om de TB bacterie op te ruimen. Deze vaccins zullen zo goed als zeker ook effectief zijn tegen lepra, en het is in mijn visie dan ook zaak dat lepra- en TB-onderzoekers zeer nauw met elkaar gaan samenwerken.

U mag van ons ook nieuwe inzichten verwachten op het gebied van erfelijk bepaalde verschillen in ziektegevoeligheid. Op basis daarvan zal het mogelijk worden ziekten beter te behandelen of te voorkomen.

Een laatste, nieuw en belangrijk onderwerp dat ik u noem is de interactie tussen verschillende microorganismen. Bacteriën, ook ziekteverwekkende, komen nooit geïsoleerd voor maar maken deel uit van een enorme biomassa van goedaardige bacteriën die we in en op ons lichaam mee dragen: bij elkaar zo'n 1 tot 2 kilo van uw totale gewicht. Bacteriën wisselen allerlei stukjes DNA uit of veranderen hun eigen DNA waardoor zij zich razendsnel kunnen aanpassen aan nieuwe omstandigheden. Dit kan resulteren in verhoogde aanvalskracht of resistentie tegen antibiotica. Ook kunnen deze interacties belangrijke gevolgen hebben voor infectie, afweer en het succes van vaccinatie, zoals voor mycobacteriën net werd beschreven in de Lancet. Dit soort verstorende interacties hopen we te onderzoeken met een alliantie van Europese laboratoria, tenminste wanneer de EU daar geld voor over heeft.

7. Slotopmerkingen

Mijnheer de rector magnificus, leden van de Raad van Bestuur van het LUMC: u weet nu wat u van mij mag verwachten, maar wat verwacht ik eigenlijk van u?

Ten eerste, dat u als universiteit en als LUMC al het mogelijke zult doen de doelen en de ambities die ik net noemde mee te helpen verwezenlijken. Ook willen wij met uw steun infectieziekten verder de wereld in helpen door deze een prominenter plaats te geven in ons onderwijs, zeker nu we ons onderwijs aan het LUMC verder willen internationaliseren.

Dankzij uw steun kunnen wij de komende jaren ons onderzoek verder versterken en uitbouwen. Dat heeft echter wel als gevolg dat we op onze afdeling nu zeer krap behuisd zitten, maar ik heb het volste vertrouwen dat we ook dit knelpunt met u zullen kunnen oplossen.

Ik wil met u tegen de stroom op roeien. In Nederland daalt het percentage van het bruto binnenlands product dat wordt besteed aan onderzoek en onderwijs nog steeds: we zitten nu in de staartgroep van de EU en blijven ver achter bij de VS en Japan. Dit zeer kortzichtige beleid staat haaks op de visie “Nederland kennisland” en moet snel gekeerd! Onze meest talentvolle en gemotiveerde onderzoekers en docenten zullen anders steeds vaker een andere carrière kiezen of naar het buitenland vertrekken. We hebben juist hen nodig om onze vragen te beantwoorden en te vertalen in effectievere bestrijding van infectieziekten.

En, waarde toehoorders, wat verwacht ik eigenlijk van u?

Ik verwacht van u dat u zich realiseert dat infectieziekten een belangrijk en urgent probleem zijn dat geenszins is opgelost, integendeel.

Ik verwacht ook van u dat u er zich van bewust bent dat de problemen elders in onze *global village* ook onze problemen zijn.

We leven met een enorme paradox: meer dan 90% van alle ziekten doen zich voor buiten het westen terwijl daar nog geen 10% van alle geld voor gezondheids-onderzoek heen gaat. En naar die infectieziekten, die samen meer dan een vijfde deel van de wereldwijde ziektelast veroorzaken, gaat minder dan 1% van alle middelen. In deze categorie vallen onder meer tuberculose en malaria. Wij moeten ons ernstig afvragen of deze verdeling rechtvaardig en verstandig is.

Ik heb de recente verkiezingsprogramma's van de grootste partijen erop nageslagen, maar daarin is nauwelijks tot geen aandacht te vinden voor dit belangrijke probleem. Ook is er schrikbarend weinig aandacht voor, en visie op het belang van onderzoek voor onze maatschappij. Wij moeten als onderzoekers dat allereerst onszelf aanrekenen en daarvoor op de bres springen. Overigens -en dat wil ik u niet onthouden- kwam ik hilarisch genoeg ook tegen dat een grote partij als één van haar kernambities aangaf dat leerstoelen voor hoogleraren moeten worden afgeschaft. Dat zal vast de reden zijn geweest dat deze partij eergisteren een gevoelig verlies heeft moeten incasseren!

Wat betreft die 90/10 paradox ontstaat er gelukkig zowel in publieke als private instellingen een groeiend besef van de onrechtvaardige verdeling van middelen. Er worden nu initiatieven ontplooid, onder andere door Kofi Annan, ter bestrijding van deze armoedeziekten. Ook stelde Bill Gates onlangs bijna een miljard dollar ter beschikking voor de bestrijding van ziekten als malaria, AIDS en tuberculose. Een voorbeeld dat hopelijk navolging af zal dwingen, bijvoorbeeld bij de farmaceutische industrie en bij andere belangrijke organisaties.

Onvoldoende oog voor wat elders gebeurt kan leiden tot het niet onderkennen van opkomende criminaliteit en terroristische organisaties. Waakzaamheid, voortdurende infiltratie in dreigende netwerken en effectieve preventie zijn van levensbelang. Laten wij onze les uit de geschiedenis leren en niet de strijd tegen infectieziekten verontachtzamen zoals gebeurde in de vorige eeuw. Opdat anderen er beter van worden nu wij beter weten.

8. Dankwoord

Aan het einde van deze les gekomen, wil ik graag mijn dank uit spreken aan diverse mensen die voor mij belangrijk zijn.

Mijnheer de Rector magnificus en College van Bestuur van de Universiteit,

Ik dank u hartelijk voor het in mij gestelde vertrouwen, dat u met deze benoeming toont. Ik hoorde laatst iemand zeggen: “Een hoogleraar is iemand die een veelbelovende carrière achter de rug heeft”. Ik beloof u dat ik zal mijn uiterste best zal doen niet in deze categorie te vallen.

Leden van de Raad van Bestuur van het LUMC,

Ook u ik ben zeer erkentelijk voor uw steun in deze. U heeft visie en durf getoond met de oprichting van het Centrum voor Infectieziekten. Ik vind het een eer daarin te mogen werken, mede omdat u daarmee hebt beoogd bij te dragen aan de bestrijding van belangrijke armoede ziekten.

Hooggeleerde De Vries, beste René,

Ik heb veel aan je te danken. Van het begin af aan heb je mij altijd zeer veel ruimte en vertrouwen gegeven. Jouw scherpe blik, steun en trouw waardeer ik enorm.

Hooggeleerde Melief, beste Kees,

Ook jou wil ik graag bedanken voor je vertrouwen en steun. Met jou wil ik ook de andere IHB-ers, en de leden van DB en BOS toespreken, in de hoop dat we gezamenlijk met groot enthousiasme topwerk kunnen blijven afleveren in onderzoek en onderwijs.

Hooggeleerde Van Rood, beste Jon,

Jouw onderzoek, gedrevenheid, en inspiratie zijn het die mij in de wetenschap hebben doen stappen. Dank voor jouw altijd wijze raad en aandacht.

Hooggeleerde Van Dissel, beste Jaap,

Inderdaad: de kracht van T cellen en macrofagen ligt niet zozeer in hun individuele bestaan maar in hun vele mogelijkheden tot nauwe en effectieve samenwerking. Alleen dan gebeuren er echt belangrijke dingen. Ik sluit me geheel aan bij jouw eerdere wens op eenzelfde wijze nauw, effectief en plezierig te blijven samenwerken.

Hooggeleerde Spaan, Deelder, Wiertz, Goossens, beste Willy, André, Emmanuel en Herman,

Ik ben blij met jullie deel uit te maken van het Centrum voor Infectieziekten en zie ernaar uit verder te kunnen samenwerken in de breedste zin van het woord.

We waren hier vandaag niet geweest zonder de Nederlandse Leprastichting. Leden van het Bestuur en van de Kommissie Wetenschappelijk Onderzoek, ik wil u hartelijk danken voor uw grote vertrouwen en steun.

Hooggeleerde Daha, waarde Hiemstra en Van Tol, beste Moh, Pieter en Maarten,

Jullie zijn geweldige collega blokcommissie leden. Met jullie is het een plezier het nieuwe curriculum immunologie vorm te hebben kunnen geven.

Beste Annemieke, Frank, Marieke, Brigitte, Sandra, Esther, Elianne, Riny en in julië ook andere wetenschappelijk medewerkers en ex-medewerkers van onze twee afdelingen,

Jullie zijn een geweldig team om mee samen te kunnen werken. Jullie kennis, kunde, enthousiasme en inzet zijn alom bekend. We hebben jullie kwaliteiten meer dan nodig om onze vragen te beantwoorden en onze doelen te bereiken.

Beste Krista, Kees, Tjitske, Linda,

Jullie zijn de pijlers waar ons lab en werk echt op steunt. Jullie zijn fantastisch als mens en als medewerkers. Dennis, Maaik: jullie zijn er pas kort maar we hebben ook van jullie hoge verwachtingen!

Lieve ouders,

Toen jullie vandaag precies 46 jaar geleden trouwden hadden jullie vast niet gedacht dat je nu hier naar mijn oratie zou luisteren. Mijn wegen in het onderzoek zijn van huis uit zowel genetisch als omgevings bepaald. Ik ben trots op jullie en ben jullie dankbaar voor al wat jullie mij meegaven.

Broer, zussen, schoonouders, zwagers, schoonzussen,

Dankt voor jullie altijd hartverwarmende interesse in en zorg voor ons gezin, waar ook ter wereld!

Dames en Heren studenten,

Een kort en welgemeend advies: volg uw hart als onderzoek u trekt, laat u die uitdaging niet ontnemen.

Lieve Matthije, Janna en Max,

Ik ben trots ook op jullie. Jullie hebben me vandaag nog niet eens uitgelachen om mijn jurk met pet en zelfs drie kwartier lang naar mij geluisterd! Ik zou zeggen, ga vooral zo door!

Tenslotte jij, lieve Marleen,

Je weet dat ik jouw kritische gedachten en wijsheid geweldig waardeer. Ook bij het voorbereiden van deze oratie heb ik daar ruimschoots van mogen profiteren. Verder is er niets dat ik liever doe dan jou vertellen wat jij voor mij betekent, maar ik volg graag het advies van de treinconducteur, die toen hij ons een keer in een coupé betrapte, opmerkte: “daar zijn betere gelegenheden voor!”

Ik dank u allen hartelijk voor uw belangstelling.

Ik heb gezegd.

Referenties:

1. Armauer Hansen, G.H. Spedalskhedens Årsager. Norsk Magazin Laegervidenskaben 4: 76-79 (1874); en: Armauer Hansen, G.H. en Hoof, C. Leprosy: in its clinical and histopathological aspects (vertaald door N. Walker). Bristol, Wright and co. 1895 (reprinted 1973).
2. S. Cole et al. Massive gene decay in the leprosy bacillus. Nature (2001) 409: 1007-1011.
3. <http://www.who.int>
4. T.H.M. Ottenhoff. Immunologie en immunogenetica van tuberculose: op weg naar nieuwe effectieve vaccins? Neds. Tijdschr. Med. Microbiol. (2002) 10: 11-16.
5. J. McKinney et al. Persistence of *Mycobacterium tuberculosis* in macrophages and mice requires the glyoxylate shunt enzyme isocitrate lyase. Nature (2000) 406: 735-738.
6. R.R.P. de Vries. De epidemie te Voorzorg. Neds. Tijdschr. Geneesk. (1978) 122: 1851-1853.
7. R. de Jong et al. Severe mycobacterial and *Salmonella* infections in Interleukin-12 receptor deficient patients. Science (1998) 280: 1435-1438.
8. T.H.M. Ottenhoff et al. Novel human immunodeficiencies reveal the essential role of type -I cytokines in immunity to intracellular bacteria. Immunology Today (1998) 19: 491-494; en: T.H.M. Ottenhoff et al. Genetics, cytokines and human infectious disease: lessons from poorly pathogenic mycobacteria and salmonellae. Nature Genetics, in press (2002).
9. A.V.S. Hill. The immunogenetics of human infectious diseases. Annu. Rev. Immunol. (1998) 16: 593-617.
10. J.L. Casanova en L. Abel. Genetic dissection of immunity to mycobacteria: the human model. Annu. Rev. Immunol. (2002) 20: 581-620.
11. A. Rambukkana et al. Contact-dependent demyelination by *Mycobacterium leprae* in the absence of immune cells. Science (2002) 296: 927-931.

12. H.T. Spierings et al. *Mycobacterium leprae*-specific, HLA class II-restricted killing of human Schwann cells by CD4+ Th1 cells: a novel immunopathogenic mechanism of nerve damage in leprosy. *J. Immunol.* (2001) 166: 5883-5888.

