

**IMMUNITEIT:
DE NOODZAAK VAN ZELFHERKENNING
VOOR ZELFBESCHERMING**

DR. R. BENNER

IMMUNITEIT:
DE NOODZAAK VAN ZELFHERKENNING
VOOR ZELFBESCHERMING

REDE

uitgesproken bij de openbare aanvaarding
van het ambt van gewoon hoogleraar
in de celbiologie, histologie en microscopische anatomie,
in het bijzonder de histofysiologie van het immuunsysteem,
aan de Erasmus Universiteit te Rotterdam
op woensdag 25 november 1981

door

Dr. R. Benner

*Ein organisiertes Produkt der Natur ist das, in welchem alles Zweck und wechselseitig
auch Mittel ist*

(Immanuel Kant: Kritik der Urteilskraft)

Mijnheer de Rector Magnificus,

Mijne Heren van het College van Bestuur,

Mijnheer de Secretaris van de Universiteit,

Dames en Heren Hoogleraren en Leden van de Wetenschappelijke Staf,

Dames en Heren Studenten,

en voorts U allen, die door Uw aanwezigheid blijk geeft van Uw belangstelling,

Zeer gewaardeerde toehoorders,

Het immuunsysteem is uniek door zijn vermogen tot het herkennen van een werkelijk onbeperkt aantal verschillende moleculen, zelfs van moleculen die in het laboratorium geproduceerd worden, en nooit eerder op aarde hebben bestaan. Het immuunsysteem maakt gebruik van dit vermogen om de aanwezigheid van virussen, bacteriën, parasieten en cellen die niet in het lichaam thuis horen, vast te stellen, om deze vervolgens te verwijderen. Hierdoor wordt het lichaam beschermd tegen bijvoorbeeld infectieziekten. Deze taak wordt uitgevoerd door *witte bloedcellen* en *antistoffen*, ook vaak *antilichamen* genoemd. Beide kunnen in vrijwel alle weefsels van het lichaam doordringen.

Het belang van het immuunsysteem blijkt het duidelijkst, wanneer het ernstig onderontwikkeld is. Eén van de voorbeelden, waarvan we er thans een groot aantal kennen, is de zogeheten ernstige gecombineerde immuun-deficiëntie, die bij ongeveer één op de 500.000 geboorten optreedt¹. Reeds snel na de geboorte treden dan gevaarlijke infecties op. Zo'n patiëntje kan alleen in leven blijven, wanneer het onafgebroken in een volledig steriele ruimte wordt gehouden, en alle voedsel, speelgoed, kleding en dergelijke wordt gesteriliseerd. Deze afwijking kan vaak met succes hersteld worden door beenmergcellen van een gezonde persoon te transplanteren. Uit de voorlopercellen in het getransplanteerde beenmerg kunnen dan nieuwe, functionele witte bloedcellen worden gevormd, die het kind beschermen tegen verdere infectieziekten².

Wanneer het immuunsysteem wel normaal is ontwikkeld, kan het desondanks voorkomen, dat de afweer tegen een ziekteverwekker te laat op gang komt. Er kan dan een ziekte optreden, waarbij een bepaald soort witte bloedcellen, de *lymfocyten*, de vreemde indringer herkennen, zich delen, en antilichamen produceren, om daarmee de indringer onschadelijk te maken. Ook cellulair verweer kan worden opgewekt. Wanneer de immunoreactie heftig genoeg verloopt, zal het lichaam de vreemde indringer alsnog verwijderen, en zal de patiënt herstellen. Tegelijkertijd wordt er voor de toekomst een staat van *immunititeit* opgebouwd. Immunititeit houdt in, dat bij een terugkerende infectie van dezelfde ziekteverwekker, deze snel en doeltreffend wordt bestreden, waardoor er nauwelijks of geen ziekteverschijnselen zullen optreden. Infecties met bepaalde ziekteverwekkers geven een levenslange immunititeit. Voorbeelden hiervan zijn kinderziekten zoals mazelen, rode hond en waterpokken. Bij veel andere infectieziekten duurt de immunititeit korter.

In de immunologie, de wetenschap die zich bezig houdt met immunititeit, wordt alles, wat een immunoreactie opwekt, een *antigeen* genoemd. Een antigeen zet lymfocyten dus aan tot deling en tot de produktie van antistoffen, en wekt daardoor beschermende immuniteit op die gericht is op vernietiging van het antigeen.

De bescherming door een eenmaal doorgemaakte infectieziekte ten aanzien van latere infecties met dezelfde ziekteverwekker is al in de Griekse oudheid door *Thucydides* opgemerkt. Hij beschrijft, hoe tijdens een pestepidemie in Athene, alleen mensen die al eerder deze ziekte hadden doorgemaakt, zonder gevaar voor eigen leven de zieken konden verplegen³. Er zijn echter geen aanwijzingen, dat dit inzicht vóór de achttiende eeuw algemeen ingang heeft gevonden.

De Engelse arts *Jenner* komt de eer toe de wetenschappelijke basis voor de immunologie te hebben gelegd. Tijdens een pokkenepidemie stelde hij vast, dat patiënten die vroeger koepokken hadden doorgemaakt, niet meer werden getroffen door de menselijke pokken. Dit beschermende effect toonde hij in 1796 aan door enkele gezonde mensen eerst te besmetten (of beter: te immuniseren) met extracten van koepokken, en enkele maanden later met extracten van menselijke pokken. Geen van zijn proefpersonen kreeg pokken. Dit was het begin van de vaccinatie. Een aarzelend begin, want de Royal Society in Londen weigerde de gegevens te publiceren. Zijn vakgenoten stonden er afwijzend tegenover, en vrijwilligers om aan het

onderzoek deel te nemen waren nauwelijks te vinden⁴.

Het door Jenner waargenomen verschijnsel berust op het feit, dat zijn koepokkenvirusextrakt voor de mens weinig schadelijk was, maar wèl beschermende immuniteit veroorzaakte, en dat deze immuniteit ook effectief was tegen het menselijke pokkenvirus. *Pasteur* toonde tachtig jaar later aan, dat een dergelijke vaccinatie ook toegepast kan worden voor andere microbiële infecties. Tegenwoordig speelt vaccinatie in grote delen van de wereld een belangrijke rol bij de preventie van infectieziekten. Zo wordt in ons land van overheidswege immunisatie van pasgeborenen tegen difterie, kinkhoest, tetanus, polio en mazelen gestimuleerd en gecoördineerd.

De celbiologische achtergrond van immuniteit is, dat bij een infectie het aantal lymfocyten en antistof-moleculen dat de betreffende ziekteverwekker, het antigeen, kan herkennen, toeneemt. Afhankelijk van het type antigeen is vóór immunisatie één op de vijftig tot één op de 100.000 nieuw gevormde lymfocyten in staat een antigeen te herkennen⁵⁻⁸. Deze lymfocyten hebben een korte levensduur, variërend van enkele dagen tot enkele weken^{9,10}. Als gevolg van de immunisatie gaan de lymfocyten, die het antigeen herkennen, zich delen, en wordt hun aantal tenminste tien maal zo groot^{11,12}. Deze laatste lymfocyten hebben een langere levensduur¹³, en spelen een belangrijke rol in de beschermende immuniteit. Nader onderzoek zal moeten uitwijzen, waarom sommige infecties een chronisch verloop hebben, andere tot een levenslange beschermende immuniteit leiden, en weer andere infecties slechts een tijdelijke staat van immuniteit veroorzaken.

De grote aantallen slachtoffers tijdens de epidemieën in de Middeleeuwen en thans nog in veel ontwikkelingslanden, illustreren, dat het immuunsysteem lang niet altijd voor een effectieve afweer tegen bacteriën, virussen en parasieten kan zorgen. Met het verbeteren van de kwaliteit van het drinkwater en de hygiënische voorzieningen wordt de kans op verspreiding van ziekteverwekkers kleiner.

De mogelijkheden tot effectieve behandeling van bacteriële infecties werden sterk uitgebreid door de ontdekking van penicilline in 1929¹⁴, en de daarna volgende ontwikkeling van klinisch bruikbare antibiotica.

Het voorgaande zou de indruk kunnen wekken, dat met het verbeteren van de preventie en het uitbreiden van de behandelingsmogelijkheden van

infektieziekten het vak immunologie aan betekenis inboet. Het tegendeel is het geval. Zonder twijfel is de immunologie de laatste twintig jaar één van de zich het snelst uitbreidende terreinen van medisch-biologisch onderzoek. Deze groei wordt weerspiegeld in de groei van het aantal internationale tijdschriften en review-series op het gebied van de immunologie: van 25 tot 80 gedurende de laatste tien jaar. Boze tongen beweren, dat dit komt, doordat dezelfde onderzoekers herhaaldelijk dezelfde resultaten publiceren, om zo met hun publikatielijsten indruk te maken bij organen die het wetenschappelijk onderzoek subsidiëren. Als immunoloog schrijf ik deze groei primair aan meer wezenlijke factoren toe. Ik noem U een aantal nauw met elkaar samenhangende redenen:

1. In het begin van de jaren '60 ontdekte Gowans, dat de *lymfocyten* de cellen zijn, die verantwoordelijk zijn voor immuunreacties¹⁵. Daardoor werd gericht onderzoek mogelijk naar de mechanismen van immuunreacties, naar de interne regulatie van het immuunsysteem, en naar de mogelijkheid om immuunreacties gericht te beïnvloeden.

2. Een aantal *technische* en *methodische* ontwikkelingen maakten het mogelijk om deze problemen diepgaand te analyseren. De belangrijkste daarvan zijn: methoden om de grote verscheidenheid van antilichamen te bestuderen¹⁶; methoden om afzonderlijke antilichaam-producerende cellen aan te tonen^{17,18}; methoden die het mogelijk maken om immuunreacties buiten het lichaam, in kweekschalmpjes, te bestuderen¹⁹⁻²¹ (gewoonlijk spreken we dan van *in vitro* kweeksystemen, in tegenstelling tot de situatie binnen het lichaam, de *in vivo* situatie); voorts is er apparatuur ontwikkeld die het mogelijk maakt om lymfocyten te scheiden in subpopulaties op basis van karakteristieke eigenschappen²²; en tenslotte zijn er moleculair-genetische methoden²³ ontwikkeld voor het bestuderen van de erfelijke eigenschappen die ten grondslag liggen aan immuniteit. Op enkele van de meest recente ontwikkelingen en het belang ervan voor het huidige en toekomstige immunologisch onderzoek, zal ik straks nader ingaan.

3. Vanuit de *celbiologie* is er grote belangstelling voor het immuunsysteem, omdat lymfocyten goed in het laboratorium gekweekt kunnen worden, en omdat zij gemakkelijk verkrijgbaar zijn, doordat zij in het bloed voorkomen. Lymfocyten vormen een goed modelsysteem voor het bestuderen van factoren die cellen aanzetten tot deling en het ontplooiën van allerlei activiteiten. Ook factoren die zulke processen remmen, kunnen goed bestudeerd worden bij lymfocyten.

4. De in de zestiger jaren in vele centra op gang gekomen *klinische nier-*

transplantatie heeft, samen met de ontdekking dat er verschillende groepen antigenen op de celmembraan van de witte bloedcellen van de mens voorkomen²⁴, het immunologisch onderzoek sterk gestimuleerd. Het is gebleken, dat de antigenen van de witte bloedcellen ook op veel andere weefsels voorkomen, en dat deze antigenen bij de ontvanger van een transplantaat een afweerreactie opwekken, waardoor het transplantaat wordt afgestoten. Onze landgenoten Van Loghem (Universiteit van Amsterdam) en Van Rood (Universiteit van Leiden) hebben een belangrijke bijdrage geleverd aan de ontwikkeling van de kennis van de menselijke transplantatie-antigenen.

5. Als laatste en zeker niet minst belangrijke reden moet genoemd worden, dat zich in de loop der jaren het inzicht heeft ontwikkeld, dat de activiteit van het immuunsysteem *niet beperkt* is tot de transplantaatafstoting en het zorgen voor bescherming tegen infectieziekten. Mede als gevolg van het terugdringen van infectieziekten en voedingsdeficiënties is de gemiddelde levensduur in de Westerse wereld aanzienlijk gestegen. De daarmee samenhangende gestegen frequentie van ziekten van de ouderdom heeft geleid tot meer fundamenteel onderzoek op dit terrein. Bij veroudering treedt functieverlies op in tal van orgaansystemen, zo ook in het immuunsysteem²⁵. Door deze leeftijdsafhankelijke immuundeficiëntie kan de normale immunoreactie ontregeld raken. Dit heeft niet alleen nadelige gevolgen voor de afweer bij microbiële infecties. Evenzeer kunnen ziekten ontstaan die in een eerdere fase van het leven slechts bij uitzondering voorkomen. Voorbeelden zijn de ziekten die een gevolg zijn van een "verkeerde" immunoreactie, gericht tegen eigen cellen en weefsels; bijvoorbeeld tegen bloedcellen, hormoon-producerende cellen, bindweefsels en zenuwweefsel. Dit zijn de zogeheten *autoïmmuunziekten*. Daarnaast is het mogelijk, dat de verhoogde kans op kanker op hogere leeftijd deels moet worden toegeschreven aan een te zwakke afweer tegen tumorcellen in het lichaam. Dit concept van "*immunosurveillance*" tegen kanker is, hoewel in een wat embryonale vorm, reeds in 1908 naar voren gebracht door Ehrlich²⁶, en uitgewerkt door Burnet in 1957²⁷. De experimenteel-wetenschappelijke ondersteuning van dit concept is nog steeds onvolledig. Wat ontbreekt is voldoende kennis van de verschillende typen immunoreacties tegen tumorcellen, en het bewijs, dat in ieder individu voortdurend nieuwe tumoren ontstaan, die dankzij het immuunsysteem steeds tijdig worden verwijderd.

Voor een goed begrip van het verschijnsel immuniteit is inzicht in het werkingsprincipe van het immuunsysteem nodig. In het navolgende zal ik daarom iets zeggen over de opbouw en fysiologie van het immuunsysteem, de grote verscheidenheid van antilichamen, en het vermogen van lymfocyten om “zelf” en “niet-zelf” te onderscheiden. “Zelf” is in dit verband een synoniem voor antigenen die van nature reeds in ons lichaam voorkomen; zij zullen onder normale omstandigheden geen immuunreactie opwekken. “Niet-zelf” zijn de antigenen die uit de buitenwereld ons lichaam binnendringen en die dus wèl een immuunreactie opwekken. Wat in ons eigen lichaam een “zelf”-antigeen is, is “niet-zelf” voor ieder ander, en kan dus bij die ander, bijvoorbeeld bij transplantatie van weefsel, een immuunreactie opwekken. Ik hoop in het verdere verloop van deze rede duidelijk te maken, dat de “zelf”-herkenning door ons immuunsysteem een voorwaarde is voor onze zelfbescherming tegen “niet-zelf”.

Het immuunsysteem van een volwassene bestaat uit ongeveer twee biljoen (2×10^{12}) lymfocyten en een nog veel groter aantal antilichaam-moleculen die door de lymfocyten worden geproduceerd en uitgescheiden²⁸. De meeste lymfocyten bevinden zich in de lymfoïde organen, zoals milt, lymfeklieren, tonsillen en thymus. Ook het beenmerg bevat een groot aantal lymfocyten.

Het immuunsysteem is *autonoom*. Dit houdt in, dat het zonder contact met andere orgaansystemen, zoals het zenuwstelsel, functioneel actief kan zijn. Dit wordt het duidelijkst geïllustreerd door het feit, dat lymfocyten buiten het lichaam, *in vitro*, in staat zijn tot een normale immuunreactie¹⁹. De fysiologische omgeving van lymfoïde organen is echter wel van belang voor de normale taakvervulling van het immuunsysteem, want tal van immunologische processen verlopen in het lichaam efficiënter dan *in vitro*.

Ongeveer een half procent van de lymfocyten en een groot deel van de antilichamen bevinden zich in het bloed. Veel lymfocyten verlaten zo nu en dan de bloedbaan om daarna via het weefselvocht en het lymfevatensstelsel weer terug te keren in het bloed^{29,30}. Zij zijn als het ware voortdurend aan het surveilleren, om bij een ontmoeting met een indringer, een antigeen, onmiddellijk een afweerreactie te ontwikkelen.

Het immuunsysteem vertoont een voortdurende afbraak en vernieuwing. Per seconde worden in ons lichaam ongeveer één miljoen lymfocyten en 10 biljoen (10^{13}) antilichaam-moleculen gevormd^{28,31}. Dit zou misschien nog niet zo verwonderlijk zijn, als al deze lymfocyten en al deze antilichamen

identiek zouden zijn; maar dat is niet het geval.

Tot ongeveer 1960 waren de immunologen ervan overtuigd, dat antigenen het immuunsysteem instrueerden om een passend antilichaam te maken. Men sprak van de *instruktietheorie*. Men veronderstelde, dat het antigeen de structuur van de antilichaam-moleculen kon beïnvloeden, en dat daardoor de verschillende soorten antilichamen ontstonden. Volgens deze gedachtengang pasten de antilichamen zich dus aan bij het antigeen, en waren daardoor in staat het antigeen te herkennen, te binden en te vernietigen³². In het begin van de jaren '60 werd door het bepalen van de chemische samenstelling van de antilichamen aangetoond, dat de specificiteit van een antilichaam wordt bepaald door zijn aminozuur samenstelling^{33,34}, en dus door het DNA*, de drager van de erfelijke eigenschappen in de celkern. Daarop werd de instruktietheorie verlaten.

Thans wordt de diversiteit van antilichamen verklaard vanuit de *klonale selectietheorie*³⁵. Deze theorie gaat uit van twee principes. Het eerste is, dat de antilichamen die door één lymfocyt geproduceerd worden, allemaal dezelfde specificiteit bezitten en dus allemaal hetzelfde antigeen kunnen herkennen. Het tweede principe is, dat alle dochtercellen van één lymfocyt, een zogeheten "kloon" lymfocyten, antilichamen produceren met dezelfde specificiteit. Volgens de klonale selectietheorie is het immuunsysteem dus opgebouwd uit een groot aantal groepen, of beter, klonen van lymfocyten, die alle voorbestemd zijn om antilichamen met een eigen, karakteristieke specificiteit te produceren.

De vraag rijst dan, hoe lymfocyten een antigeen herkennen. Hoe komt het, dat juist die lymfocyten reageren die, na een delings- en ontwikkelingsproces van één of enkele dagen, antilichamen produceren die specifiek zijn voor het antigeen? Dat komt doordat lymfocyten receptoren op hun celmembraan hebben met precies dezelfde specificiteit als de antilichamen, die zij en hun dochtercellen gaan produceren na stimulatie door een antigeen³⁶.

De klonale selectietheorie wordt ondersteund door experimenten die aantonen, dat het mogelijk is om de lymfocyten die een bepaald antigeen kunnen herkennen, te scheiden van de lymfocyten die dat niet kunnen. Wanneer in dergelijke experimenten aan beide subpopulaties lymfocyten hetzelfde antigeen wordt aangeboden, zal de ene populatie lymfocyten antilichamen produceren tegen dat antigeen, maar de andere niet. Deze

*DNA, deoxyribonucleïnezuur.

laatste lymfocyten kunnen echter wel antilichamen produceren tegen een geheel ander antigeen³⁷.

Omdat iedere kloon van lymfocyten antilichamen produceert met precies dezelfde specificiteit, moet het aantal verschillende klonen even groot zijn als het aantal verschillende antilichaamspecificiteiten. De grootte van dit *repertoire* is niet bekend, maar wordt geschat op ongeveer 10 miljoen^{8,38}. Dit roept de vraag op, of het immuunsysteem bestaat uit 10 miljoen onafhankelijk van elkaar funktionerende klonen, of dat deze klonen elkaar ook onderling beïnvloeden. Dit laatste is inderdaad het geval.

Antilichamen binden namelijk niet alleen antigeen; het deel van het antilichammolecuul waarmee antigeen wordt gebonden, fungeert zelf óók als antigeen^{39,40}. Antilichamen die geen deel uitmaken van een antigeen-antilichaam complex wekken dus zelf weer de vorming van anti-antilichamen op⁴¹⁻⁴³, waardoor het teveel aan antilichamen wordt geneutraliseerd en de immunoreactie uitdooft. Dit heeft *Jerne* gebracht tot het formuleren van zijn *netwerk-concept*⁴⁴. Hij beschouwt het immuunsysteem als een netwerk van miljoenen elkaar onderling beïnvloedende elementen. Elk element bestaat uit een kloon lymfocyten en de door hen geproduceerde antilichamen, met elk een eigen specificiteit. De verschillende specificiteiten kunnen daarbij geheel of gedeeltelijk complementair aan elkaar zijn. Dit netwerk-concept heeft grote invloed op het huidige immunologisch denken.

Het netwerk-concept kan onder andere verklaren, waarom het immuunsysteem altijd antilichamen produceert, ook wanneer er nog nooit antigene stimulatie vanuit de buitenwereld heeft plaatsgevonden. Dit is bijvoorbeeld het geval bij kiemvrije muizen die gevoed worden met een synthetisch dieet⁴⁵.

Het is moeilijk voor te stellen, dat iedere cel voor elk van deze miljoenen verschillende antilichammoleculen een afzonderlijk gen bezit. Als al die genen reeds in het DNA van een geslachtscel aanwezig zouden zijn, zou dat een relatief groot deel van de totaal aanwezige erfelijke informatie in beslag nemen. In werkelijkheid bevat een geslachtscel slechts een beperkt aantal genen dat codeert voor het antigeenbindende deel van antilichamen, waarschijnlijk ongeveer honderd⁴⁶. Dat het beschikbare specificiteitsrepertoire van antilichamen veel groter is dan honderd, komt, doordat er tijdens de produktie van lymfocyten mutaties en andere veranderingen optreden in het gedeelte van het DNA dat codeert voor het antigeenbindende deel van antilichamen. Het mechanisme waardoor het uiteindelijke repertoire van antilichaamspecificiteiten wordt opgebouwd uit het repertoire van genen zoals dat in de geslachtscellen aanwezig is, vormt een nieuw terrein van moleculair-genetisch en moleculair-immunologisch onderzoek. Dit terrein van onderzoek is belangrijk, omdat het inzicht zal geven in de meest karakteristieke eigenschap van het immuunsysteem, namelijk het vermogen

tot specifieke herkenning van zoveel verschillende moleculen.

Het tot dusver opgebouwde beeld van het immuunsysteem als een stelsel van 10 miljoen verschillende klonen lymfocyten en de door hen geproduceerde antilichamen is echter niet volledig. Slechts de helft van alle lymfocyten is in staat om antilichamen te produceren. Deze lymfocyten, die B lymfocyten worden genoemd, worden gevormd in het beenmerg⁴⁷. Alle andere lymfocyten zijn weliswaar ook uit het beenmerg afkomstig, maar zij maken, in tegenstelling tot de B cellen, een essentiële ontwikkelingsfase door in de thymus, een orgaan dat zich direct boven het hart bevindt. Zij worden T lymfocyten of T cellen genoemd. T lymfocyten kunnen weer worden onderverdeeld in een aantal verschillende subpopulaties, die elk zijn toegerust voor een andere functie^{48,49}. De belangrijkste zijn:

1. De *T "killer"-cellen*. Deze T cellen kunnen cellen lyseren die zijn geïnfecteerd door een virus. Ook de afstoting van transplantaten wordt voor een deel veroorzaakt door T "killer"-cellen.

2. *T helper-cellen*. T helper-cellen bevorderen de celdeling en uitrijping van antilichaamvormende cellen en van T "killer"-cellen. Bij afwezigheid van functionele T helper-cellen kunnen beide typen afweerreacties slechts zwak verlopen. Daarnaast kunnen T helper-cellen macrofagen activeren, zodat zij intracellulair levende bacteriën en parasieten kunnen doden.

3. *T suppressor-cellen*. T suppressor-cellen hebben een remmende invloed op immuunreacties en kunnen daardoor zorgen voor een herstel van het evenwicht.

Daarnaast zijn er de zogeheten "*natural killer*"-cellen. Deze lymfocyten zijn in staat om tumorcellen te doden⁵⁰. "Natural killer"-cellen worden niet in de thymus gevormd, maar hebben wel bepaalde eigenschappen gemeen met T lymfocyten⁵¹.

Hoewel B en T lymfocyten bij lichtmicroscopisch onderzoek niet van elkaar te onderscheiden zijn, hebben zij een zeer verschillende samenstelling van de celmembraan. Het is mogelijk om tegen deze membraancomponenten specifieke antilichamen te maken door een proefdier te immuniseren met gezuiverde B lymfocyten of gezuiverde T lymfocyten. Deze lymfocyten worden dan als antigeen gebruikt. Zo kunnen er ook specifieke antilichamen worden gemaakt tegen subpopulaties van T cellen. Sinds enkele jaren zijn er specifieke antilichamen beschikbaar die uitsluitend T helper-cellen herkennen, en andere die uitsluitend T "killer"-cellen en T suppressor-cellen herkennen^{52,53}. Aan de antilichamen kan een fluores-

cerende stof worden gekoppeld. Wanneer lymfocyten worden gemengd met zulke fluorescerende antilichamen, en worden belicht in een fluorescentie-microscop, zullen alleen de lymfocyten fluoresceren, die de betreffende antilichamen gebonden hebben. Antilichamen tegen subpopulaties lymfocyten spelen tegenwoordig een belangrijke rol in het immunologisch onderzoek en in de immundiagnostiek. Zo kan bijvoorbeeld bij immuun-deficiënties onderzocht worden, of er van één of meer subpopulaties lymfocyten te veel of te weinig cellen aanwezig zijn.

Fluorescerende antilichamen kunnen ook worden gebruikt om de lokalisatie van subpopulaties lymfocyten in lymfoïde organen te analyseren^{54,55}. De plaatsen waar de B en de T lymfocyten gelokaliseerd zijn, worden gekenmerkt door de aanwezigheid van bepaalde typen *stromale cellen*⁵⁶ die tot de structuur van het orgaan behoren, en als het ware fungeren als een micromilieu, een bedding voor lymfocyten. Dit suggereert, dat er een specifieke interactie plaatsvindt tussen de lymfocyten en het lokale micromilieu. Onderzoek naar factoren die het verschillende migratie- en lokalisatiegedrag van B en T lymfocyten in de lymfoïde organen bepalen, is nodig om meer inzicht te krijgen in de regulatie van immunoreacties *in vivo*.

Na deze beknopte uiteenzetting over het repertoire van antilichaamspecificiteiten en de opbouw en fysiologie van het immuunsysteem wil ik ingaan op de herkenning van antigenen door lymfocyten. Wij hebben reeds gezien, dat B lymfocyten antigenen herkennen met behulp van specifieke receptoren die zijn ingebouwd in de celmembraan. Na binding van een antigeen zal de B lymfocyt, al dan niet met behulp van een stimulerend signaal van T helper-cellen, uitgroeien tot een kloon antilichaamvormende cellen.

Bij T lymfocyten is de situatie complexer. De laatste tien jaar is duidelijk geworden, dat T lymfocyten bij hun antigeenherkenning sterk worden beïnvloed door het zogeheten "*major histocompatibility complex*"⁵⁷. Dit complex bestaat uit een groep genen die coderen voor een aantal belangrijke transplantatie-antigenen. Bij de mens wordt dit het HLA-complex* genoemd.

Het HLA-complex bestaat uit ten minste vijf verschillende plaatsen, loci genoemd. Op elke plaats ligt één van een groot aantal verschillende vormen van een bepaald gen, een zogenaamd allel. Door het grote aantal allelen⁵⁷ dat per locus mogelijk is, zijn er een groot aantal combinaties mogelijk voor de vijf loci. Zo zijn voor de mens, met de thans bekende allelen, bijna 70.000 verschillende combinaties mogelijk. Hiervan zijn er bij ieder mens slechts twee gerealiseerd. Dit maakt het moeilijk om bij orgaan- en weefseltransplantatie donor-ontvanger combinaties te vinden waarvan de transplantatie-antigenen voldoende sterk met elkaar overeenkomen om een afstotingsreactie tegen het transplantaat te voorkomen.

*HLA, human leukocyte antigen.

In tegenstelling tot B cellen kunnen T cellen met hun receptoren alleen een antigeen herkennen, als dit wordt aangeboden door een andere cel. Meestal is dat een macrofaag. De receptor van de T cel herkent dan het aangeboden lichaamsvreemde antigeen, het "niet-zelf", in combinatie met een transplantatie-antigeen op het oppervlak van de macrofaag, het "zelf"⁵⁸. Wanneer het antigeen wordt aangeboden door een macrofaag van een ander individu, met andere dan de eigen transplantatie-antigenen, kan de T cel het antigeen doorgaans niet herkennen, en wordt de T cel door het antigeen ook niet gestimuleerd⁵⁸. *De herkenning van "zelf" is dus noodzakelijk voor immuniteit.* De betekenis van de HLA-antigenen gaat daarom veel verder dan hun rol in de transplantaatafstoting.

Uit onderzoek met de muis, het proefdier dat door immunologen het meest gebruikt wordt, is gebleken, dat T lymfocyten gebruik maken van verschillende transplantatie-antigenen bij de herkenning van virussen en bacteriën, de Klasse I en de Klasse II antigenen*. T lymfocyten die tegen virussen reageren, maken gebruik van Klasse I antigenen⁵⁹, terwijl T lymfocyten die tegen bacteriële antigenen reageren, meestal gebruik maken van Klasse II antigenen als herkenningselement⁶⁰.

Als de bescherming tegen virale en bacteriële infecties wordt bepaald door de herkenning van verschillende transplantatie-antigenen door T cellen, dan komt de vraag op: Waarom worden virale infecties gecontroleerd door Klasse I antigenen en bacteriële infecties door Klasse II antigenen? Het *causale* verband is tot dusver nog onduidelijk. Een dergelijke vraag nodigt echter ook uit tot een *teleologische beschouwing***.

We hebben een paar gegevens nodig om tot het antwoord te komen. In de eerste plaats is bij virale infecties lysis van geïnfekteerde cellen nuttig, omdat daarmee de productie en/of assemblage van nieuwe virusdeeltjes wordt voorkomen. Bij bacteriën is de situatie anders. Lysis van geïnfekteerde cellen heeft niet de dood of inaktivatie van intracellulair levende bacteriën tot gevolg. De bacteriën zullen immers weer door andere cellen worden

*Klasse I omvat bij de muis de H—2K, H—2D en H—2L antigenen, terwijl Klasse II de H—2I antigenen vertegenwoordigt. Bij de mens vertegenwoordigen zij respectievelijk HLA—A,B,C en HLA—D/DR.

**Daarin gesterkt door de filosoof Kant, ben ik van mening dat de teleologische beschouwingwijze voor het begrijpen van levensverschijnselen wel degelijk bestaansrecht heeft naast de causale, al kan deze de causale verklaring natuurlijk nooit vervangen. Kant grijpt eigenlijk terug op Aristoteles, die vier elementen onderscheidde die van invloed zijn op processen in de natuur: de oorzaak, het doel, de vorm en de materie (*Physica*, boek 2, hoofdstuk 7 en 8).

opgenomen, en zich daar verder vermenigvuldigen.

Een ander belangrijk aspekt is, dat virussen een groot aantal verschillende celtypen kunnen infekteren. Daarom moeten T "killer"-cellen effectief kunnen optreden tegen alle met virus geïnfecteerde celtypen. Het voorkomen van Klasse I antigenen op alle cellen⁵⁷, maakt dit mogelijk.

Intracellulair groeiende bacteriën en parasieten kunnen daarentegen alleen worden opgenomen door fagocyterende cellen zoals macrofagen. Voor de afweer van T cellen tegen zulke intracellulair groeiende microörganismen behoeft het betreffende herkenningselement dan ook alleen op deze cellen voor te komen. Inderdaad is het wél voorkomen van Klasse II antigenen op macrofagen, en niet op de meeste andere celtypen^{57,61}, in overeenstemming met deze voorwaarde. De T cellen die door bacteriële of parasitaire antigenen geactiveerd zijn, zullen selectief de geïnfecteerde macrofagen herkennen. De macrofagen worden door deze geactiveerde T cellen niet gelyseerd, maar ze worden zodanig gestimuleerd, dat het dodend en verterend vermogen vergroot wordt. Als gevolg hiervan worden de microörganismen effectief geëlimineerd^{60,62}.

Door de noodzaak van zelfherkenning wordt voorkomen, dat geactiveerde T cellen hun effectief vermogen verbruiken in de afweer tegen slechts enkele vrij voorkomende virusdeeltjes en bacteriën. Hierdoor hebben transplantatie-antigenen een sturende invloed op de wijze waarop T lymfocyten infecties bestrijden.

Herkenning van lichaamsvreemde antigenen door antilichamen is niet afhankelijk van zelfherkenning. Antilichamen kunnen dus wél vrij voorkomende virusdeeltjes en bacteriën herkennen, binden en inaktiveren. Antilichamen en geactiveerde T cellen vullen elkaar dus aan in hun strijd tegen de verschillende microörganismen.

Het belang van de transplantatie-antigenen voor de bescherming van de mens tegen infectieziekten blijkt ook uit de waargenomen relatie tussen bepaalde transplantatie-antigenen en de *sterkte* van de immunoreactie tegen een aantal microörganismen en hun produkten^{63,64}. Onderzoek van De Vries en Van Rood heeft waarschijnlijk gemaakt, dat de HLA transplantatie-antigenen, al dan niet in samenhang met andere erfelijke factoren, óók van invloed zijn op de kans op overleving bij bepaalde epidemische infectieziekten⁶⁵. Zij onderzochten de HLA-antigenen bij de afstammelingen van 367 Nederlandse kolonisten die in 1845 naar Suriname gingen om zich daar als landbouwers op een verlaten plantage te vestigen. Twee weken na hun aankomst brak onder de kolonisten een epidemie uit,

waarschijnlijk tyfus, die iedereen trof⁶⁶. Na vier maanden was nog slechts de helft van de kolonisten in leven. Zes jaar later was een epidemie van gele koorts de doodsoorzaak van ruim 20% van de destijds in leven gebleven kolonisten⁶⁷. De meeste van de overlevenden en hun nakomelingen bleven in Suriname, en zochten hun huwelijkspartners binnen de groep. Van nakomelingen van deze kolonisten werden enkele jaren geleden de frequenties bepaald waarin de verschillende HLA-antigenen bij hen voorkwamen, en vergeleken met die van een Nederlandse controle-groep. Daarbij bleek dat bepaalde HLA-B-antigenen en enkele andere kenmerken, waarvoor door hetzelfde chromosoom wordt gecodeerd, bij de nakomelingen van de emigranten niet of veel minder voorkwamen, terwijl enkele andere kenmerken juist veel vaker voorkwamen. Een voor de hand liggende verklaring hiervoor is, dat deze eigenschappen een rol spelen in de immunologische afweer tegen tyfus en/of gele koorts. Emigranten die beschikten over "gunstige" transplantatie-antigenen zouden dan een betere afweer hebben gehad tegen tyfus en/of gele koorts, en daardoor van de ziekte hersteld zijn. Anderen, die "minder gunstige" transplantatie-antigenen hadden, zouden juist aan deze ziekte zijn overleden. Deze verklaring zou misleidend zijn, wanneer niet tevens de resultaten van dierexperimenteel onderzoek zouden worden vermeld. Het is namelijk aangetoond dat muizen, die tegen een bepaald antigeen niet kunnen reageren, omdat ze drager zijn van een bepaald transplantatie-antigeen, uitstekend kunnen reageren tegen andere antigenen, terwijl de situatie bij andere muizen, met andere transplantatie-antigenen, net andersom is⁶⁸. Het lijkt dus niet zo te zijn dat het bezit van bepaalde transplantatie-antigenen ervoor zorgt, dat het immuunsysteem in het algemeen slecht funktioneert. Nee, ieder organisme heeft naast zijn sterke, een aantal zwakke plekken in zijn zelfbescherming. Deze zwakke plekken kunnen bij verschillende organismen van dezelfde soort verschillende infectieziekten betreffen. In de natuur is op deze wijze dus een risicospreiding ingebouwd ter handhaving van de soort.

Dierexperimenteel onderzoek heeft ook aangetoond, dat een dergelijke slechte afweer van het immuunsysteem veroorzaakt wordt door het onvermogen van *T* lymfocyten om het betreffende antigeen te herkennen in combinatie met een bepaald transplantatie-antigeen. Het specificiteits-repertoire van B lymfocyten wordt niet beïnvloed door transplantatie-antigenen⁶⁸.

Naast de relatie tussen de HLA-antigenen en bepaalde infectieziekten is

er ook een relatie aangetoond tussen HLA en een aantal ziekten die niet door een infectie worden veroorzaakt, zoals enkele gewrichtsziekten, auto-immuunziekten, en enkele ziekten van endocriene organen^{57,69}. Voor het grootste deel betreft dit aandoeningen die pas op latere leeftijd optreden. De achtergrond van de relatie met de HLA-antigenen is vooralsnog onduidelijk. Niettemin is het vaststellen van dergelijke relaties van belang voor de diagnostiek en voor onderzoek naar de pathogenese van deze ziekten.

Het onderzoek van het immuunsysteem wordt bemoeilijkt door een belangrijke karakteristiek van het systeem, namelijk de *extreme heterogeniteit*. Deze heterogeniteit is aanwezig op verschillende niveaus. Zo kunnen lymfocyten worden onderverdeeld in subpopulaties op basis van levensduur, migratie-eigenschappen, functie, membraan-antigenen, en lokalisatie in lymfoïde organen, waarbij de aldus gedefinieerde subpopulaties elkaar vaak slechts ten dele overlappen. Daarnaast kunnen B en T lymfocyten worden onderverdeeld op basis van specificiteit voor antigeen. Zoals gezegd, omvat het B cel compartiment een repertoire van ongeveer 10 miljoen verschillende specificiteiten. Er zijn geen aanwijzingen, dat dit repertoire bij T cellen veel kleiner is. Deze heterogeniteit maakt onderzoek naar de werking van het immuunsysteem des te moeilijker, omdat de betrokken elementen elkaar onderling weer beïnvloeden. Verdieping van het inzicht in de fysiologie van het immuunsysteem zal daarom afhangen van het creëren van modelsystemen waarin deze heterogeniteit beperkt wordt. Enkele recente doorbraken op dit terrein zullen grote gevolgen hebben voor fundamenteel en toegepast immunologisch onderzoek:

1. Een belangrijke vooruitgang is de ontwikkeling van de "cell sorter". Dit is een apparaat waarmee cellen gesorteerd kunnen worden op basis van één of meer karakteristieke eigenschappen, bijvoorbeeld de grootte van de cel, en bepaalde membraan-antigenen. Deze laatsten worden dan tevoren met specifieke fluorescerende reagentia, meestal antilichamen, gekleurd. In het apparaat passeert elke cel een laserstraal, waarbij de mate van lichtverstrooiing en fluorescentie karakteristiek is voor de betreffende cel. Het apparaat is in staat om cellen die voldoen aan de door de onderzoeker gestelde criteria, in een apart reservoir op te vangen, met een minimale verontreiniging met andere, niet gewenste, cellen²². Voor immunologisch onderzoek biedt de "cell sorter" unieke mogelijkheden, omdat er voor een

aantal functioneel verschillende subpopulaties lymfocyten karakteristieke membraan-antigenen bekend zijn^{48,49}. Ook op tal van andere terreinen van onderzoek blijkt de "cell sorter" een uiterst waardevol instrument te zijn.

2. Een andere belangrijke doorbraak die het mogelijk maakt om de heterogeniteit te beperken, is de ontwikkeling van *hybridomen*. Een hybridoom is een kloon hybride cellen die gevormd is door een fusie van een antilichaamvormende cel en een tumorcel. Een hybridoom verenigt in zich de belangrijkste eigenschappen van beide oudercellen: ze produceert hetzelfde antilichaam als de antilichaamvormende oudercel, en ze kan, net als de andere oudercel, onbeperkt delen. Daarmee is een hybridoom een onuitputtelijke bron van antilichamen. Doordat een hybridoom één kloon cellen is, hebben deze antilichamen allemaal dezelfde specificiteit.

De methode van het maken van hybridomen werd in 1975 beschreven door Köhler en Milstein²⁰. Veel laboratoria produceren thans reeds monoklonale antilichamen, bijvoorbeeld tegen transplantatie-antigenen, cel-specifieke antigenen, allerlei produkten van lymfocyten, bacteriën, virussen, hormonen en enzymen. Door het onbeperkte delingsvermogen kan een eenmaal ontwikkeld hybridoom in een groot aantal centra gebruikt worden. Dit bevordert de standaardisatie in het wetenschappelijk onderzoek en de diagnostiek.

Monoklonale antilichamen zullen binnenkort in de kliniek ruime toepassing vinden⁷⁰, zoals in radioimmunoassays en vergelijkbare testsystemen, en voor de klassificatie van tumoren. Deze laatste toepassing kan van belang zijn voor de prognose van de aandoening, zoals reeds voor de acute lymfocyttaire leukemie is aangetoond⁷¹. Antilichamen tegen tumorantigenen zouden mogelijk ook nuttig kunnen zijn in de diagnostiek en de therapie. Voor de diagnostiek van tumoren zou men kunnen denken aan het toedienen van ¹³¹J-gelabelde antilichamen om door een scanning van radioactiviteit de tumor en eventuele metastasen te kunnen localiseren, zoals in proefdieren reeds is toegepast⁷². Eveneens in proefdieren zijn monoklonale antilichamen therapeutisch toegepast bij bepaalde tumoren^{73,74}. Over de toepassing bij patiënten met tumoren, zijn recent de eerste publikaties verschenen^{75,76}, maar de resultaten zijn nog weinig hoopgevend. Dit komt, omdat de tumorcellen onder invloed van de toegediende monoklonale antilichamen de betreffende membraanantigenen niet meer op hun celoppervlak tonen. Meer mogelijkheden biedt wellicht de toepassing van monoklonale antilichamen bij de behandeling van bepaalde infectieziekten. Zo zijn inmiddels hybridomen geproduceerd die menselijke antilichamen tegen het mazelenvirus produceren^{77,78}.

Versterking van de eigen immunologische afweer zou een geheel andere toepassing van hybridomen kunnen zijn, namelijk door het toedienen van monoklonale antilichamen tegen T suppressor-cellen. Verminderen van de T suppressor activiteit vergroot niet alleen bij proefdieren de afweer tegen bepaalde tumoren⁷⁹, maar ook bij patiënten met xeroderma pigmentosum. Xeroderma pigmentosum is een erfelijke ziekte die zich onder meer uit in de

vorming van een groot aantal huidtumoren. Wanneer patiënten met xeroderma pigmentosum worden behandeld met geneesmiddelen gericht tegen T suppressor-cellen, leidt dit tot een regressie van deze huidtumoren⁸⁰.

3. De heterogeniteit van T lymfocyten kan thans beperkt worden door de ontwikkeling van *T cel-klonen*. Sinds 1976 is het mogelijk om functioneel actieve T lymfocyten *in vitro* in continue groei te brengen^{21,81}. Zulke T cellijnen kunnen worden gekloneerd, zodat subpopulaties van geactiveerde T cellen worden verkregen die allemaal uit dezelfde T lymfocyt zijn ontstaan, en dus allemaal dezelfde specificiteit hebben. Thans zijn klonen van zowel actieve T helper-cellen als van T "killer"-cellen geïsoleerd in continue celkweek. Bij de muis zijn bovendien klonen van T suppressor-cellen en "natural killer"-cellen in continue groei verkregen⁸². In een aantal testsystemen blijken gekloneerde T cellen een ongeveer 1000 maal zo grote activiteit te vertonen als in het lichaam geactiveerde lymfocyten^{83,84}.

Het gebruik van T cel-klonen opent geheel nieuwe mogelijkheden voor onderzoek naar de regulatie van de genexpressie, het metabolisme, de verschillende producten die door T cellen worden uitgescheiden, en voor onderzoek van de verschillende functionele activiteiten van T cellen. Ook wordt onderzoek naar het specificiteits-repertoire van T cellen mogelijk, een onderzoek, dat met de tot dusver beschikbare methoden moeilijk te verrichten is.

Gekloneerde tumor-specifieke T "killer"-cellen, toegediend aan muizen met leukemie, geven een significante verbetering van de overleving^{81,85}. Deze recente resultaten zijn zo hoopgevend, dat verondersteld mag worden dat tal van onderzoekers zich op dit terrein zullen begeven.

4. Tenslotte zullen immunologisch belangrijke producten in de toekomst op grote schaal worden geproduceerd dankzij de *recombinant-DNA* technologie. Deze technologie maakt het mogelijk om fragmenten van de genetische informatie van bijvoorbeeld de mens te isoleren en te vermeerderen in een microorganisme. Hiermee kan een groot aantal copieën worden verkregen, die vervolgens op hun structuur en functie kunnen worden onderzocht²³. De laatste jaren heeft toepassing van deze techniek geleid tot inzicht in de moleculair-genetische basis van het specificiteits-repertoire van antilichamen^{46,86}.

Celsortering en de productie van monoklonale antisera behoren reeds tot de technische uitrusting van onze Vakgroep Celbiologie en Genetica. Binnenkort hopen wij hieraan de recombinant-DNA technologie en de T cel-klonering te kunnen toevoegen. Wij verwachten, dat de combinatie van

deze technieken een belangrijke stimulans zal betekenen voor het immunologisch onderzoek binnen onze instelling.

De beschikbaarheid van T cel-klonen en de recombinant-DNA technologie openen samen de weg om inzicht te verkrijgen in de aard en de structuur van de T cel-receptor voor antigeen. Uitgaande van gekloneerde T cellen zal het ook mogelijk zijn om de diverse lymfokinen* met behulp van de recombinant-DNA techniek op grote schaal, en met een hoge graad van zuiverheid te produceren. In de Verenigde Staten is men er enkele maanden geleden in geslaagd via de recombinant-DNA technologie het lymfokine γ -interferon te produceren⁸⁷. Van het γ -interferon wordt, naast de reeds bekende α - en β -interferonen, verwacht, dat het van therapeutisch belang kan zijn bij de behandeling van virale aandoeningen, en mogelijk ook bij de therapie van tumoren. De experimenten die hierin inzicht zullen geven, zijn thans gaande. Van het α -interferon is reeds aangetoond dat het een gunstig effect heeft op het papilloom dat op de stembanden van kinderen kan voorkomen, en op bepaalde door herpesvirus veroorzaakte infectieziekten^{88,89}.

In de aanvang van deze rede heb ik als duidelijkste voorbeeld van niet goed functioneren van het immuunsysteem de ernstige gecombineerde immuundeficiëntie genoemd, een afwijking die bij één op de 500.000 geboorten voorkomt. Nu ik voor U de complexiteit en heterogeniteit van dit systeem heb uiteengezet, zal het begrijpelijk zijn, dat een defekt in één of meer onderdelen van het systeem tamelijk vaak voorkomt. Meestal zijn de gevolgen dan minder ernstig. Dit is een gevolg van het feit, dat het immuunsysteem verschillende vormen van verweer, en verschillende interne regulatiesystemen heeft. Daardoor kan bij een defekt in één bepaald onderdeel de taak vaak min of meer door andere onderdelen worden overgenomen. Sommige defekten zullen zelfs nooit worden opgemerkt, tenzij de betreffende persoon onder omstandigheden komt waarin juist dat ontbrekende vermogen een beperkende factor wordt. U zag dat bij de groep Nederlanders die naar Suriname emigreerde.

Immuundeficiënties komen niet alleen, al dan niet erfelijk bepaald, al direkt bij de geboorte voor. Ook in latere fasen van het leven kunnen er afwijkingen ontstaan. Zowel te zwakke als te sterke immuunreacties op binnengedrongen antigenen kunnen dan het gevolg zijn. Zulke afwijkingen kunnen zich uiten in een veelvuldig voorkomen van bepaalde infectieziekten of in een overgevoeligheid voor bepaalde stoffen. Daarnaast kan het

*Lymfokinen zijn factoren die door bepaalde subpopulaties van lymfocyten worden geproduceerd, en de activiteit en functie van andere lymfocyten en van andere celtypen kunnen beïnvloeden.

vermogen tot het onderscheiden van "zelf" en "niet-zelf" verminderen, een verschijnsel dat bij veroudering vaak optreedt. Ook hierop richt zich het thema van deze rede, en het krijgt een bijzondere betekenis. Het is immers voor een organisme van het allergrootste belang, dat zijn immuunsysteem met grote nauwkeurigheid de vreemde, potentieel schadelijke elementen kan onderscheiden van alles wat van nature in het lichaam wèl thuis hoort. Zodra dit onderscheidend vermogen vermindert, wordt de kans groter dat een infektieus agens of een zich ontwikkelende tumor niet tijdig herkend wordt door het immuunsysteem, met als gevolg een geringere zelfbescherming van het individu. Een geringer vermogen tot het onderscheiden van "zelf" en "niet-zelf" kan echter ook in een ander opzicht de gezondheid bedreigen. Dat is het geval, wanneer het immuunsysteem cellen en stoffen die van nature deel uitmaken van het lichaam, als vreemd gaat herkennen, en daartegen een immuunreactie ontwikkelt. Het gevolg daarvan is, onder andere, de produktie van zogeheten auto-antilichamen. Zo heeft meer dan 20% van alle volwassenen antilichamen in het bloed tegen één of meer van de eigen weefselbestanddelen, een percentage dat toeneemt met de leeftijd⁹⁰. In een deel van de gevallen leidt dit tot een klinisch waarneembare autoïmmuunziekte.

Anno 1981 is het mechanisme dat ten grondslag ligt aan het optreden van autoïmmuunziekten nog steeds niet opgehelderd. Wèl is duidelijk dat er zowel erfelijke als milieu-invloeden zijn⁹¹, en dat er stoornissen zijn in de T cel-regulatie⁹². Een sluitende causale verklaring ontbreekt echter.

Tot dusver heeft de immunologie een aantal belangrijke bijdragen kunnen leveren aan de gezondheidszorg. Ik noem U de vaccinatie, waardoor gevreesde infectieziekten zoals pokken, rode hond en kinder-verlamming onder controle werden gebracht; de ontdekking van de bloed-groepen, waardoor complicaties bij bloedtransfusies kunnen worden vermeden; de passieve immunisatie, waardoor onder andere de rhesus-ziekte bij pasgeborenen een uitzondering is geworden; de ontdekking van het Australië-antigeen, wat van belang is voor de opsporing van personen die met hepatitis B-virus zijn besmet; en de identificatie van de transplan-tatie-antigenen, waardoor er grote vooruitgang kon worden geboekt bij de orgaan- en weefseltransplantatie. Daarnaast vonden tal van immunolo-gische technieken toepassing in andere vakgebieden.

Ook de lijnen naar de toekomst kunnen worden getrokken. Er ligt een fascinerend terrein van onderzoek open. Voor de exploratie daarvan zullen

de thans beschikbare materialen en methoden worden aangevuld met nieuwe, die een steeds nauwkeuriger analyse van de fysiologie van het immuunsysteem mogelijk zullen maken, en waardoor vooral de heterogeniteit van dit systeem beter geanalyseerd en beïnvloed zal kunnen worden. Daardoor zal het inzicht toenemen in met name ook de complexe stoornissen van het immuunsysteem, zoals chronische infectieziekten, overgevoeligheidsverschijnselen, reumatische aandoeningen en andere auto-immuunziekten, en bepaalde vormen van kanker. Ik verwacht dan ook, dat onderzoek van het immuunsysteem een bijdrage zal leveren aan de diagnostiek, de behandelingsmogelijkheden en de preventie van deze ziekten, die behoren tot de meest voorkomende en meest invaliderende in onze samenleving.

Aan het einde gekomen van deze rede, dank ik Hare Majesteit de Koningin voor mijn benoeming* tot hoogleraar aan de Erasmus Universiteit. Het bestuur van deze Universiteit dank ik, dat het mij voor deze benoeming heeft willen voordragen.

Voorts dank ik allen die aan mijn vorming en opleiding, of anderszins aan deze benoeming hebben bijgedragen. Naast mijn gezin, in het bijzonder mijn vrouw Diet, wil ik enkelen met name noemen.

Mijn ouders ben ik dankbaar voor hun geduld en de liefdevolle opvoeding. De aandacht die zij besteedden aan het stimuleren van gevoel voor perfectie en systematiek hebben aanzienlijk tot de reden van dit bijeekomen bijgedragen.

Waarde Willers, beste Jan,

Het was een groot genoegen onder jouw enthousiaste en stimulerende leiding met de immunologie te mogen kennismaken. Jou en je medewerkers ben ik dankbaar voor de training die ik als student in jouw laboratorium heb gekregen en voor de steun die ik ook na mijn afstuderen steeds heb ondervonden.

*Koninklijk Besluit no. 77 van 14 december 1979, no. 17 van 1 juli 1980, en no. 73 van 8 november 1980.

Waarde Vos, beste Otto,

Het is nauwelijks tien jaar geleden, dat ik als bijna afgestudeerde kwam vragen, of ik op jouw afdeling immunologisch onderzoek mocht doen. Er was toen geen vakature, maar werkruimte en materiaal was er in overvloed; toen nog wel. Ik beschouw het nog steeds als een voorrecht, dat ik de kans kreeg. Nu niet meer alleen, omdat ik daardoor in de gelegenheid werd gesteld om onderzoek te doen in een vakgebied dat mijn intense belangstelling had en heeft. Ik ben je vooral dankbaar voor alles wat ik van je heb mogen leren, op velerlei terrein. Ik hoop en vertrouw nog lang in je wijsheid, kennis en vriendschap te mogen delen.

Waarde Brocades Zaalberg, Hijmans en Radl,

Door de jaren heen heb ik nooit tevergeefs een beroep gedaan op U en Uw medewerkers. Uw steun op velerlei gebied is steeds van grote waarde geweest voor de voortgang en diepgang van ons onderzoek. Ik ben U daarvoor zeer erkentelijk.

Dames en Heren Hoogleraren en Leden van de Faculteit der Geneeskunde,

Vaak, maar zeker niet altijd, komen nieuwe concepten in de wetenschap tot stand via experimenteel onderzoek. Ook de immunologie illustreert dat. In de stormachtige ontwikkeling van dit vakgebied gedurende de laatste jaren blijken fundamenteel en klinisch immunologisch onderzoek steeds stimulerender op elkaar in te werken. Grenzen vervagen, ten gunste van patiënt en student. Graag wil ik de stimulerende samenwerking die ik de afgelopen jaren reeds met velen van U mocht hebben, voortzetten en uitbreiden.

Waarde medewerkers van de Vakgroep Celbiologie en Genetica,

Wij vormen met elkaar een veelkleurige afdeling. Ik zal niet proberen dit begrip veelkleurig uit te werken; vrijwel elke interpretatie is toepasbaar. Doordat bij een ieder van U gevoelens van respect en waardering tegenover Uw collega's centraal staan, werkt de veelkleurigheid uiterst positief uit op ons aller arbeid. Ik ben dankbaar, dat ik van dit geheel deel mag uitmaken, en zal van mijn kant mijn uiterste best doen daaraan een bijdrage te leveren die in overeenstemming is met mijn verantwoordelijkheid en mijn mogelijkheden.

Vrienden van de Immunologie-groep,

Ik realiseer mij heel goed, dat de overwegingen die geleid hebben tot mijn huidige benoeming, mede bepaald zijn door de kwaliteit van jullie werk en dat van jullie voorgangers. De sfeer van vriendschap, verantwoordelijkheidsgevoel en toewijding waarin jullie dagelijks bezig zijn, geeft het werk, althans voor mij, een feestelijke kleur.

Dames en Heren Studenten,

Tot dusver is er slechts geringe aandacht voor het onderwerp van deze rede in Uw curriculum. De plannen voor een nieuw curriculum, die thans in ontwikkeling zijn, zullen hierin verbetering kunnen brengen. U mag ervan verzekerd zijn, dat ik alles zal willen doen, om "afweer" tegen het fascinerende gebied van de immunologie te voorkomen.

Ik dank U voor Uw aandacht.

GERAADPLEEGDE LITERATUUR

1. O'Reilly, R.J. (1979) Severe combined immunodeficiency. In: *Birth Defects Compendium* (D. Bergsma, editor), 2e druk, p. 575—577, The MacMillan Press Ltd., Londen.
2. Vossen, J.M., de Koning, J., van Bekkum, D.W., Dicke, K.A., Eijvoogel, V.P., Hijmans, W., van Loghem, E., Radl, J., van Rood, J.J., van der Waaij, D. en Dooren, L.J. (1973) Successful treatment of an infant with severe combined immunodeficiency by transplantation of bone marrow cells from an uncle. *Clinical and Experimental Immunology* **13**, 9—20.
3. Thucydides, *Historiae*, boek 2, hoofdstuk 51, paragraaf 6.
4. Haines, R., Gethyn—Jones, E. en Sanderson, A.R. (1981) Edward Jenner. His life and work. *Immunology Today* **2**, VII—X.
5. Cosenza, H., Quintáns, J. en Lefkovits, I. (1975) Antibody response to phosphorylcholine *in vitro*. I. Studies on the frequency of precursor cells, average clone size and cellular cooperation. *European Journal of Immunology* **5**, 343—349.
6. Melchers, F., Andersson, J. en Phillips, R.A. (1976) Ontogeny of murine B lymphocytes: development of Ig synthesis and of reactivities to mitogens and to anti-Ig-antibodies. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology* **41**, 147—158.
7. Benner, R., Rijnbeek, A.-M., Schreier, M.H. en Coutinho, A. (1981) Frequency analysis of immunoglobulin V-gene expression and functional reactivities in bone marrow B cells. *The Journal of Immunology* **126**, 887—890.
8. Köhler, G. (1976) Frequency of precursor cells against the enzyme β -galactosidase. An estimate of the BALB/c strain antibody repertoire. *European Journal of Immunology* **6**, 340—347.
9. Miller, S.C. en Osmond, D.G. (1975) Lymphocyte populations in mouse bone marrow: quantitative kinetic studies in young, pubertal and adult C3H mice. *Cell and Tissue Kinetics* **8**, 97—110.
10. de Freitas, A.A. en Coutinho, A. (1981) Very rapid decay of mature B lymphocytes in the spleen. *The Journal of Experimental Medicine* **154**, 994—999.
11. Roelants, G., Forni, L. en Pernis, B. (1973) Blocking and redistribution ("capping") of antigen receptors on T and B lymphocytes by anti-immunoglobulin antibody. *The Journal of Experimental Medicine* **137**, 1060—1077.
12. Eichmann, K., Coutinho, A. en Melchers, F. (1977) Absolute frequencies of lipopolysaccharide-reactive B cells producing A5A idiootype in unprimed, streptococcal A carbohydrate-primed, anti-A5A idiootype-sensitized and anti-A5A idiootype suppressed A/J mice. *The Journal of Experimental Medicine* **146**, 1436—1449.
13. Elson, C.J., Jablonska, K.F. en Taylor, R.B. (1976) Functional half-life of virgin and primed B lymphocytes. *European Journal of Immunology* **6**, 634—638.
14. Fleming, A. (1929) On antibacterial action of cultures of penicillium. With special reference to their use in isolation of B. influenzae. *British Journal of Experimental Pathology* **10**, 226—236.
15. Gowans, J.L., McGregor, D.D., Cowen, D.M. en Ford, C.E. (1962) Initiation of immune responses by small lymphocytes. *Nature* **196**, 651—655.

16. Grabar, P. en Williams, C.A. (1953) Méthode permettant l'étude conjuguée des propriétés électrophorétiques et immunochimiques d'un mélange de protéines. Application au sérum sanguin. *Biochimica et Biophysica Acta* **10**, 193—194.
17. Coons, A.H., Creech, H.J. en Jones, R.N. (1941) Immunological properties of an antibody containing a fluorescent group. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* **47**, 200—202.
18. Jerne, N.K. en Nordin, A.A. (1963) Plaque formation in agar by single antibody-producing cells. *Nature* **140**, 405.
19. Mishell, R.I. en Dutton, R.W. (1966) Immunization of normal mouse spleen cell suspensions *in vitro*. *Science* **153**, 1004—1006.
20. Köhler, G. en Milstein, C. (1975) Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* **256**, 495—497.
21. Morgan, D.A., Ruscetti, F.W. en Gallo, R. (1976) Selective *in vitro* growth of T lymphocytes from normal human bone marrows. *Science* **193**, 1007—1008.
22. Herzenberg, L.A., Sweet, R.G. en Herzenberg, L.A. (1976) Fluorescence-activated cell sorting. *Scientific American* **234/3**, 108—117.
23. Williamson, R., editor (1981) *Genetic Engineering*, deel 1 en 2, Academic Press, Londen.
24. Dausset, J. en Brecy, H. (1957) Identical nature of the leucocyte antigens detectable in monozygotic twins by means of immune iso-leuco-agglutinins. *Nature* **180**, 1430.
25. Finch, C.E. en Hayflick, L., editors (1977) *Handbook of the Biology of Aging*, Van Nostrand Reinhold, New York.
26. Ehrlich, P. (1909) Ueber den jetzigen Stand der Karzinomforschung. *Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde* **1**, 273—290.
27. Burnet, F.M. (1957) Cancer — a biological approach. IV. Practical applications. *British Medical Journal* **1**, 844—847.
28. Jerne, N.K. (1973) The immune system. *Scientific American* **229/1**, 52—60.
29. Gowans, J.L. (1957) The effect of the continuous re-infusion of lymph and lymphocytes on the output of lymphocytes from the thoracic duct of unanaesthetized rats. *British Journal of Experimental Pathology* **38**, 67—78.
30. Gowans, J.L. (1959) The recirculation of lymphocytes from blood to lymph in the rat. *Journal of Physiology (London)* **146**, 54—69.
31. Jerne, N.K. (1978) Introduction to immunology. In: *Dimensions of Health Research: Source for the Medicines of Tomorrow*. (H. Weissbach en R.M. Kunz, editors) p. 95—101, Academic Press, New York.
32. Jerne, N.K. (1976) The common sense of immunology. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology* **41**, 1—4.
33. Porter, R.R. (1959) The hydrolysis of rabbit γ -globulin and antibodies with crystalline papain. *Biochemical Journal* **73**, 119—126.
34. Edelman, G.M. en Poulik, M.D. (1961) Studies on structural units of the γ -globulins. *The Journal of Experimental Medicine* **113**, 861—884.
35. Burnet, F.M. (1959) *The Clonal Selection Theory of Acquired Immunity*. Vanderbilt University Press, Nashville, Tennessee.
36. Melchers, F. en Andersson, J. (1973) Synthesis, surface deposition and secretion of immunoglobulin M in bone marrow-derived lymphocytes before and after mitogenic stimulation. *Transplantation Reviews* **14**, 76—130.

37. Lefkowitz, I. (1974) Precommitment in the immune system. *Current Topics in Microbiology and Immunology* **65**, 21—58.
38. Jerne, N.K. (1971) The somatic generation of immune recognition. *European Journal of Immunology* **1**, 1—9.
39. Oudin, J. en Michel, M. (1963) Une nouvelle forme d'allotypie des globuline y du serum de lapin, apparemment liée à la fonction et à la spécificité anticorps. *Comptes Rendus Hebdomadaires des Seances de l'Academie des Sciences (Paris)* **257**, 805—808.
40. Oudin, J. en Cazenave, P.A. (1971) Similar idiotypic specificities in immunoglobulin fractions with different antibody functions or even without detectable antibody function. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* **68**, 2616—2620.
41. Cosenza, H. (1976) Detection of anti-idiotypic reactive cells in the response to phosphorylcholine. *European Journal of Immunology* **6**, 114—116.
42. Reth, M., Kelsoe, G. en Rajewski, K. (1981) Idiotypic regulation by isologous monoclonal anti-idiotypic antibodies. *Nature* **290**, 257—258.
43. Kelsoe, G. en Cerny, J. (1979) Reciprocal expansions of idiotypic and anti-idiotypic clones following antigen stimulation. *Nature* **279**, 333—334.
44. Jerne, N.K. (1974) Towards a network theory of the immune system. *Annales d'Immunologie de l'Institut Pasteur* **125C**, 373—389.
45. Benner, R., van Oudenaren, A., Haaajman, J.J., Slingerland-Teunissen, J., Westmann, B.S. en Hijmans, W. (1981) Regulation of the "spontaneous" (background) immunoglobulin synthesis. *International Archives of Allergy and Applied Immunology* **66**, 404—415.
46. Tonegawa, S., Brack, C., Hozumi, N., Matthyssens, G. en Schuller, R. (1977) Dynamics of immunoglobulin genes. *Immunological Reviews* **36**, 73—94.
47. Osmond, D.G. (1980) The contribution of bone marrow to the economy of the lymphoid system. *Monographs in Allergy* **16**, 157—172.
48. Cantor, H. en Boyse, E.A. (1976) Regulation of cellular and humoral immune responses by T-cell subclasses. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology* **41**, 23—32.
49. Swain, S.L. en Dutton, R.W. (1980) Mouse T-lymphocyte subpopulations: relationships between function and Lyt antigen phenotype. *Immunology Today* **1**, 61—65.
50. Kasai, M., Leclerc, J.C., McVay-Boudreau, L., Shen, F.W. en Cantor, H. (1979) Direct evidence that natural killer cells in nonimmune spleen cell populations prevent tumor growth *in vivo*. *The Journal of Experimental Medicine* **149**, 1260—1264.
51. Herberman, R.B., Djeu, J.Y., Kay, H.D., Ortaldo, J.R., Riccardi, C., Bonnard, G.D., Holden, H.T., Fagnani, R., Santoni, A. en Puccetti, P. (1979) Natural killer cells: characteristics and regulation of activity. *Immunological Reviews* **44**, 43—70.
52. Micklem, H.S., Ledbetter, J.A., Eckhardt, L.A. en Herzenberg, L.A. (1980) Analysis of lymphocyte subpopulations with monoclonal antibodies to Thy—1, Lyt—1, Lyt—2, and ThB antigens. In: *Regulatory T Lymphocytes* (B. Pernis en H.J. Vogel, editors) p. 119—132, Academic Press, New York.
53. Reinherz, E.L. en Schlossman, S.F. (1981) The characterization and function of human immunoregulatory T lymphocyte subsets. *Immunology Today* **2**, 69—75.
54. Gutman, G.A. en Weissman, I.L. (1972) Lymphoid tissue architecture. Experimental analysis of the origin and distribution of T-cells and B-cells. *Immunology* **23**, 465—478.
55. van Ewijk, W., Rozing, J., Brons, N.H.C. en Klepper, D. (1977) Cellular events during the primary immune response in the spleen. A fluorescence-, light- and

- electronmicroscopic study in germfree mice. *Cell and Tissue Research* **183**, 471—489.
56. Veerman, A.J.P. en van Ewijk, W. (1975) White pulp compartments in the spleen of rats and mice. A light and electronmicroscopic study of lymphoid and non-lymphoid cell types in T and B areas. *Cell and Tissue Research* **156**, 417—441.
 57. Schwartz, B.D. en Shreffler, D.C. (1980) Genetic influences on the immune response. In: *Clinical Immunology* (C.W. Parker, editor) volume 1, p. 49—85, W.B. Saunders Company, Philadelphia.
 58. Miller, J.F.A.P. (1980) MHC restrictions in cellular co-operation. *Progress in Immunology* **4**, 359—374.
 59. Ada, G.L., Leung, K.-N. en Ertl, H. (1981) An analysis of effector T cell generation and function in mice exposed to Influenza A or Sendai viruses. *Immunological Reviews* **58**, 5—24.
 60. Zinkernagel, R.M., Althage, A., Adler, B., Blanden, R.V., Davidson, W.F., Kees, U., Dunlop, M.B.C. en Shreffler, D.C. (1977) H—2 restriction of cell-mediated immunity to an intracellular bacterium. Effector T cells are specific for *Listeria* antigen in association with H—2I region-coded self-markers. *The Journal of Experimental Medicine* **145**, 1353—1367.
 61. Clement, L.T. en Shevach, E.M. (1981) The chemistry of Ia antigens. *Contemporary Topics in Molecular Immunology* **8**, 149—185.
 62. Nogueira, N. en Cohn, Z.A. (1978) *Trypanosoma cruzi*: *in vitro* induction of macrophage microbicidal activity. *The Journal of Experimental Medicine* **148**, 288—300.
 63. van Rood, J.J., de Vries, R.R.P. en Munro, A. (1977) The biological meaning of transplantation antigens. *Progress in Immunology* **3**, 338—348.
 64. Dausset, J. en Contu, L. (1980) The MHC and immune response in man. *Progress in Immunology* **4**, 513—529.
 65. de Vries, R.R.P., Meera Kahn, P., Bernini, L.F., van Loghem, E. en van Rood, J.J. (1979) Genetic control of survival in epidemics. *Journal of Immunogenetics* **6**, 271—287.
 66. Tijdeman, F.W.L. (1860) Over de epidemie van typhus, geheerscht hebbende op het Etablissement voor de Europeesche kolonisatie in Suriname te Groningen aan de Saramacca in 1845. *Academisch Proefschrift*, A.W. Sijthoff, Leiden.
 67. Swellengrebel, N.H. en van der Kuyp, E. (1940) Health of white settlers in Surinam. *Colonial Institute at Amsterdam, special publication no. LIV*.
 68. von Boehmer, H. (1981) Role of histocompatibility antigens in cell-cell interaction. In: *Current Trends in Histocompatibility* (R.A. Reisfeld en S. Ferrone, editors) deel 2, p. 3—18, Plenum Press, New York.
 69. Svejgaard, A., Morling, N., Platz, P., Ryder, L.P. en Thomsen, M. (1980) HLA and disease. *Progress in Immunology* **4**, 530—540.
 70. McMichael, A.J. en Bastin, J.M. (1980) Clinical applications of monoclonal antibodies. *Immunology Today* **1**, 56—61.
 71. Greaves, M.F., Janossy, G., Peto, J. en Kay, H. (1981) Immunologically defined subclasses of acute lymphoblastic leukaemia in children: their relationship to presentation features and prognosis. *British Journal of Haematology* **48**, 179—197.
 72. Ballou, B., Levine, G., Hakala, T.R. en Solter, D. (1979) Tumor location detected with radioactively labeled monoclonal antibody and external scintigraphy. *Science* **206**, 844—847.
 73. Bernstein, I.D., Tam, M.R. en Nowinski, R.C. (1980) Mouse leukemia: therapy with

- monoclonal antibodies against a thymus differentiation antigen. *Science* **207**, 68—71.
74. Koprowski, H., Steplewski, Z., Herlyn, D. en Herlyn, M. (1978) Study of antibodies against human melanoma produced by somatic cell hybrids. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* **75**, 3405—3409.
 75. Miller, R.A., Maloney, D.G., McKillop, J. en Levy, R. (1981) *In vivo* effects of murine hybridoma monoclonal antibody in a patient with T cell leukemia. *Blood* **58**, 78—86.
 76. Ritz, J., Pesando, J.M., Sallan, S.E., Clavell, L.A., Notis-McConarty, J., Rosenthal, P. en Schlossman, S.F. (1981) Serotherapy of acute lymphoblastic leukemia with monoclonal antibody. *Blood* **58**, 141—152.
 77. Olsson, L. en Kaplan, H.S. (1980) Human-human hybridomas producing monoclonal antibodies of predefined antigenic specificity. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* **77**, 5429—5431.
 78. Croce, C.M., Linnenbach, A., Hall, W., Steplewski, Z. en Koprowski, H. (1980) Production of human hybridomas secreting antibodies to measles virus. *Nature* **288**, 488—489.
 79. Greene, M.I., Perry, L.L., Sy, M.-S. en Bromberg, J.S. (1981) The I-J subregion and surveillance. *Immunology Today* **2**, 23—25.
 80. Al-Saleem, T., Ali, Z.S. en Qassab, M. (1980) Skin cancers in Xeroderma pigmentosum: response to indomethacin and steroids. *Lancet* **2**, 264—265.
 81. Gillis, S. en Watson, J. (1981) Interleukin—2 dependent culture of cytolytic T cell lines. *Immunological Reviews* **54**, 81—109.
 82. Nabel, G., Fresno, M., McVay-Boudreau, L., Chessman, A., Bucalo, R. en Cantor, H. (1980) Generation and propagation of thymus-dependent lymphocytes in continuous culture: characterization of cloned populations bearing cell surface glycoproteins of immature and mature cells sets within the thymus-dependent lineage. *Progress in Immunology* **4**, 315—337.
 83. Schreier, M.H., Iscove, N.N., Tees, R., Aarden, L. en von Boehmer, H. (1980) Clones of killer and helper T cells: growth requirements, specificity and retention of function in long-term culture. *Immunological Reviews* **51**, 315—336.
 84. Bianchi, A.T.J., Hooijkaas, H., Benner, R., Tees, R., Nordin, A.A. en Schreier, M.H. (1981) Clones of helper T cells mediate antigen-specific H—2-restricted DTH. *Nature* **290**, 62—63.
 86. Mills, G.B., Carlson, G. en Pactkau, V. (1980) Generation of cytotoxic lymphocytes to syngeneic tumors by using co-stimulator (interleukin-2): *in vivo* activity. *The Journal of Immunology* **125**, 1904—1909.
 86. Tonegawa, S., Sakano, H., Maki, R., Traunecker, A., Heinrich, G., Roeder, W., Kurosawa, Y. (1980) Somatic reorganization of immunoglobulin genes during lymphocyte differentiation. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology* **45**, 839—858.
 87. Goeddel, D. (1981) *Second Annual International Meeting on Interferon*, San Francisco, persoonlijke mededeling.
 88. Merigan, T.C., Rand, K.H., Pollard, R.B., Abdallah, P.S., Jordan, G.W. en Fried, R.P. (1978) Human leukocyte interferon for the treatment of herpes zoster in patients with cancer. *The New England Journal of Medicine* **298**, 981—987.
 89. Sundmacher, R., Cantell, K. en Neumann-Haefelin, D. (1981) Evaluation of interferon

- in ocular viral diseases. In: *The Biology of the Interferon System* (E. de Maeyer, G. Galasso en H. Schellekens, editors) p. 343—350, Elsevier/North-Holland Biomedical Press, Amsterdam.
90. Hawkins, B.R., O'Connor, K.J., Dawkins, R.L., Dawkins, B. en Rodger, B. (1979) Autoantibodies in an Australian population. I. Prevalence and persistence. *Journal of Clinical and Laboratory Immunology* **2**, 211—215.
 91. Makinodan, T. (1979) Control of immunologic abnormalities associated with aging. *Mechanisms of Ageing and Development* **9**, 7—17.
 92. Talal, N., Roubinian, J.R., Shear, H., Hom, J.T. en Miyasaka, N. (1980) Progress in the mechanisms of autoimmune disease. *Progress in Immunology* **4**, 889—905.

