



Universiteit
Leiden

The Netherlands

Op de juiste plaats en op het juiste moment

Trouw, L.A.

Citation

Trouw, L. A. (2024). *Op de juiste plaats en op het juiste moment*. Leiden. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3714674>

Version: Publisher's Version

License: [Leiden University Non-exclusive license](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3714674>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Prof.Dr. Leendert A. Trouw

Op de juiste plaats en op het juiste moment



Universiteit
Leiden

Bij ons leer je de wereld kennen

Op de juiste plaats en op het juiste moment

Oratie uitgesproken door

Prof.Dr. Leendert A. Trouw

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar

Immunologie

aan de Universiteit Leiden

op vrijdag 2 februari 2024



Universiteit
Leiden

Mevrouw de Rector Magnificus, geacht faculteitsbestuur, zeer gewaardeerde toehoorders.

Complement

Het feit dat wij vandaag gezond genoeg waren om naar deze oratie te komen hebben we voor een groot deel te danken aan een goed werkend immuunsysteem. Het immuunsysteem is gemakshalve te verdelen in een cellulair deel en een niet-cellulair deel, of in een aangeboren en een verkregen deel, maar voor een goed werkend immuunsysteem is het essentieel dat deze verschillende onderdelen goed samenwerken en elkaar van de juiste informatie voorzien. Een krachtig onderdeel van het aangeboren en niet-cellulaire deel van onze afweer is het complement systeem. Het doorgronden van de rol van het complement systeem in gezondheid en bij ziektes is essentieel bij het voorkomen en genezen van veelvoorkomende ziektes en zeldzame aandoeningen.

Ik neem u mee naar het einde van de 19e eeuw, een tijd waarin grote ontdekkingen gedaan zijn betreffende de elementen van het immuunsysteem. In deze periode werden experimenten gedaan waarin werd aangetoond dat micro-organismen zoals bacteriën gedood konden worden door ze te mengen met bloed. Later werd bewezen dat als het bloed gescheiden wordt in cellen en serum, dat dan het cel-vrije serum ook het vermogen heeft om bacteriën te doden. Belangrijke proeven lieten zien, dat deze dodende eigenschap van serum verdween, als het serum was opgewarmd tot boven de 55°C. Deze hitte gevoelige factor in serum kreeg de naam Alexis – wat grofweg beschermen betekend.

De ‘ontdekking’ van het complement systeem wordt toegeschreven aan de Belgische onderzoeker Bordet, die in 1895 de essentiële proef deed waaraan het complement systeem zijn naam dankt. Hij immuniseerde proefdieren met bacteriën, waarna het serum van deze dieren nu in staat was de bacteriën te doden. Na hitte inactivatie van dit serum, was het bacterie dodend vermogen weer verdwenen. Maar door dit nu inactieve

serum te mengen met vers serum van niet geïmmuniseerde dieren, kon het vermogen tot het doden van de bacteriën worden hersteld. Hij concludeerde hieruit dat er na immunisatie een hitte stabiele factor was ontstaan, en dat er in serum altijd een hitte instabiele factor aanwezig was die uiteindelijk de cel dood veroorzaakte. Natuurlijk kennen wij nu in 2024 deze hitte stabiele factor als antilichamen en hitte instabiele factor als complement. Het complement systeem heet dus complement omdat het de functie van antistoffen complementeerde. Voor de ontdekking van het complement systeem kreeg Bordet in 1919 de Nobel prijs voor geneeskunde.

Toen de Duitse wetenschapper Ehrlich serum biochemisch scheidde in twee temperatuur gevoelige fracties, bleek dat beide fracties noodzakelijk waren voor complement functie. Dit betekende dat complement niet één enkele factor was, maar bestond uit meerdere componenten. Met de opkomst van telkens meer geavanceerde technieken werd het mogelijk de individuele componenten van het complement systeem te identificeren. Zo werd in 1907 het eerste onderscheid gemaakt tussen C1 en C2. Ten tijde van de eerste wereldoorlog ontdekte twee onderzoeksgroepen dat het incuberen van serum met gist cellen of met het gif van cobra's resulteerde in depletie van een essentiële complement component, die zij C3 noemden. Weer tien jaar later werd elders in de wereld op basis van ammonium extractie een andere factor geïdentificeerd, die niet C1, C2 of C3 was en deze werd toen maar C4 genoemd. Het ontrafelen van een systeem met een snelheid van 1 eiwit per 10 jaar klinkt wellicht niet zo indrukwekkend, maar gegeven de destijds beschikbare technologie geeft het blijk van groot inzicht en een enorme volharding.

Tijdens de volgende periode was de vooruitgang in het begrip van complement beperkt en verschoof het onderzoek van Europa naar de Verenigde Staten, waar na veel geruzie uiteindelijk de correcte volgorde van de reactie kwam vast te staan, C1, C2, C4 en dan C3. Onze huidige studenten vinden het maar lastig, maar deze onlogische volgorde is eigenlijk een blijvend eerbetoon aan de biochemici die dit deel van de complement cascade hebben opgehelderd. Met nog meer

geavanceerde technieken kon complement eiwit C3 gezuiverd worden door Müller-Eberhard en konden specifieke antistoffen gemaakt worden gericht tegen C3. Hierdoor was het nu mogelijk om de circulerende levels van C3 in sera te bepalen, maar ook om in weefsels C3 depositie zichtbaar te maken. Deze methode werd snel overgenomen door andere groepen waardoor een groot aantal additionele complement factoren werd geïdentificeerd, nu gelukkig wel in de logische volgorde: C5, C6, C7, C8 en C9.

Rond 1950 identificeerde de wetenschapper Pillemer een nieuwe factor die een belangrijke rol speelt in het complement systeem. Zijn bevindingen werden gehyped in de media en verschillende complement wetenschappers, voerden een niet op de inhoud maar op de persoon gerichte aanval uit op Pillemer. Na jaren van frustratie en buitensluiting overleed Pillemer als het gevolg van zelfdoding, volgens de overlevering als gevolg van het drinken van barbituraat, triest genoeg, een essentieel onderdeel van buffers voor complement onderzoek. Later bleek dat Pillemer wel degelijk gelijk had, properdin bestond echt wel en er was ook een tweede complement activatie route, de alternatieve route die een plaats kreeg naast de klassieke route. De eiwitten van deze route werden in de jaren 70 nu razendsnel geïdentificeerd en helaas voor onze studenten, kregen die weer net andere namen zoals Factor B en Factor D. Met de identificatie van de collectines, zoals Mannose Binding Lectin, werd de derde route van complement activatie een feit; we kennen deze route nu als de lectine route.

Reeds tijdens de identificatie van deze drie activatie routes, beschreven wetenschappers ook lichaamseigen complement remmers. Deze remmers, aanwezig in het serum en ook op het oppervlak van cellen, bleken een essentiële rol te spelen in het voorkomen van spontane activatie van complement en bij het beperken van weefselschade als er wel complement activatie gewenst is.

Nu in 2024 kijken we naar het complement systeem als een complex netwerk van eiwitten, activatie routes, remmers en cellulaire receptoren. Belangrijk is ook het inzicht dat verschil-

lende complement eiwitten een functie hebben zowel binnen de complement cascade als ook een andere functie hebben als individueel eiwit buiten de cascade. Dit is wellicht het beste te begrijpen vanuit evolutionair perspectief. Sommige complement eiwitten zijn evolutionair gezien heel oud, meer dan 1000 miljoen jaar oud, 500 miljoen jaar ouder dan het verkregen immuunsysteem. Zo is C3 al beschreven bij primitieve levensvormen zoals koraal en zeeanemonen, maar dan in de afwezigheid van andere complement eiwitten. C1q is evolutionair gezien zelfs al aanwezig ruim voordat de C1q liganden zoals antilichamen ontstaan zijn. Vanwege dergelijke bevindingen is het complement veld steeds meer aandacht gaan geven aan de rol van complement eiwitten buiten de cascade, zelfs buiten het serum, in de weefsels en meer recentelijk ook binnen de cel.

De initiële nadruk op de rol van complement als mediator van lysis, het doden, van bacteriën doet eigenlijk geen recht aan de veelheid en de complexiteit van de functies van complement. Na de focus op het doden van bacteriën volgde een periode waarin veel onderzoek gedaan werd gebaseerd op de lysis van rode bloedcellen. Dit was een gemakkelijk uitlees-systeem omdat de rode bloedcellen na lysis hun rode kleur vrij laten komen, wat met eenvoudige methodes goed te kwantificeren was. Opnieuw dus een nadruk op lysis als belangrijkste functie van complement. Tegenwoordig weten we dat de relatieve bijdrage van complement gemedieerde lysis eigenlijk heel beperkt is; andere functies van complement, zoals het starten van een ontstekingsreactie, blijken veel belangrijker. Het relatieve belang van de verschillende complement factoren is vooral duidelijk geworden door de nauwkeurige analyses van personen die genetisch een van de complement eiwitten missen. Van vrijwel alle complement eiwitten zijn al deficiënties beschreven. Mensen zonder circulerend C3 hebben last van terugkerende levensbedreigende infecties. Mensen zonder C9, het eiwit verantwoordelijk voor de directe celdood van bacteriën, hebben eigenlijk geen verhoogd risico op de meeste infecties met uitzondering van die met *Neisseria*. Blijkbaar kunnen we heel goed bacteriën doden met behulp van complement zonder deze lysis stap. Deze klinische observatie onderstreept

het belang van de functie van complement om ontsteking te stimuleren en de verkregen immuunreactie te starten.

Daarnaast is gebleken dat complement een essentiële rol speelt bij het afvoeren van afval en dode cellen. Deze wellicht niet al te sexy functie van afvalverwerking, blijkt wel essentieel in het voorkomen van autoimmunititeit. Dit bleek uit de analyse van patiënten deficiënt voor de eiwitten van het begin van de klassieke route; zonder C1q is er een zeer grote kans om de autoimmuun ziekte SLE te ontwikkelen.

Samenvattend zien wij hier dus een bijzonder potent systeem wat ons beschermt tegen infecties, wat zorgt voor fysiologische processen en autoimmunititeit voorkomt door klaring van afval. Geen vuiltje aan de lucht zou u wellicht denken. Helaas is het zo dat dit potentieel agressieve systeem zich ook tegen het lichaam zelf kan keren. Dezelfde processen van ontsteking en lysis worden dan losgelaten op lichaamseigen cellen en weefsels met desastreuze gevolgen.

Immunopathologie van complement activatie

Complement activatie wordt waargenomen bij veel humane ziektes. Maar of de waargenomen complement activatie nu de oorzaak is voor deze immunopathologie, of dat het alleen bijdraagt aan immunopathologie veroorzaakt door een andere reden is onduidelijk. Daarnaast is het goed mogelijk dat er slechts complement activatie is, in het kader van het opruimen van beschadigd weefsel. Met gedetailleerd proefdier onderzoek is komen vast te staan wat de relatieve bijdrage van complement is in modellen voor humane ziektes. Met het beschikbaar komen van een breed arsenaal aan knock-out muizen, die specifieke complement factoren missen, kon in detail worden uitgezocht of complement belangrijk was en via welke route dit gebeurde. Daarnaast hebben ontwikkelingen binnen de diagnostiek het mogelijk gemaakt om door het meten van specifieke complement activatie biomarkers een duidelijker beeld te krijgen van welke ziektes nu wel of niet gekenmerkt worden door substantiële complement activatie.

Op basis van dergelijk proefdier onderzoek en de observaties betreffende complement activatie in patiënten, is de industrie geïnteresseerd geraakt in het therapeutisch remmen van complement activatie. Het complement systeem, met zijn verschillende enzymatische cascade reacties leent zich bijzonder goed voor farmacologische interventie. Complement kan geremd worden op verschillende niveaus en het is mogelijk specifiek één van de drie routes te remmen. Daarnaast kunnen veel verschillende technieken worden toegepast. Er zijn tegenwoordig, functie blokkerende antistoffen, small molecules, peptides, siRNA's en nog veel meer experimentele benaderingen. Gevoelsmatig bereikte het complement veld een nieuw niveau van volwassenheid toen de eerste complement remmende biological werd goedgekeurd voor toepassing in mensen. Er werd al veel jaren gebruik gemaakt van C1-inhibitor preparaten als therapeuticum, maar dit werd niet gevierd als complement remming omdat C1-inhibitor ook een belangrijke functie heeft in het contact systeem. Pas met de goedkeuring van Eculizumab, een blokkerende antistof op het niveau van C5, was voor veel complementologen de cirkel rond. Eindelijk hoorde het complement veld er ook echt bij, want we hadden de mogelijkheid om complement in patiënten te remmen. Ik wil eigenlijk ook niets af doen aan het moment van euforie, het middel werkte bijzonder goed in de daarvoor geselecteerde patiënten. Het was een verschil van dag en nacht. Placebo gecontroleerde studies waren bijna onmogelijk want de patiënt wist al heel snel hoe de vlag er bij hing. Deze revolutie heeft grote impact gehad op het veld, het was duidelijk: het is echt mogelijk om een geneesmiddel op de markt te brengen, en het was nog heel effectief ook; de selecte groep patiënten waren echt geholpen. Dit heeft heel veel farmaceuten aangezet om ook hun complement remmer programma's verder te intensiveren. Het leverde zoveel interesse op om al die nieuwe remmers te testen, dat er op sommige momenten te weinig van deze unieke geselecteerde patiënten waren voor de verschillende trials. Het heeft ons in 2024 gebracht naar een situatie waarin er gelukkig een aantal verschillende complement remmers beschikbaar zijn, met andere werkingsmechanismen en met andere doelgroe-

pen. Maar de toepassing is nog steeds beperkt tot een selectieve set van zeldzame aandoeningen.

Het is naar mijn mening heel belangrijk om vanuit het translationele onderzoek te blijven vragen, wat willen we nu echt bereiken met complement remming? Wie willen we nu behandelen? Wanneer willen we hen behandelen?, hoe lang willen we hen behandelen? en hieraan dus heel duidelijk gekoppeld, wanneer gaan we weer stoppen met complement remmen? Deze vragen zouden niet zo relevant zijn als het zou gaan om paracetamol, wat u voor minder dan 1 euro bij de drogist kunt halen met ook nog eens een bijzonder gunstig profiel van bijwerkingen. Deze complement remmende medicijnen zijn echter tegen extreme prijzen in de markt gezet. De reden, logica en ethiek hierachter zal ik niet behandelen in deze rede. Maar het is duidelijk dat voor een goede toepassing van dergelijke medicijnen er dus veel keuzes gemaakt moeten worden. Het optimaal gebruik van biomarkers is mijns inziens van uitermate groot belang om geïnformeerde keuzes te maken betreffende start en stop van deze medicatie. Verdere ontwikkeling van informatieve biomarkers, zoals gedaan wordt in het LUMC maar vooral ook door centrale instituten zoals Sanquin zullen het mogelijk moeten maken, persoonlijke en tijdsgebonden informatie te verschaffen om op het juiste moment de medicatie te kunnen starten en stoppen. Daarnaast hoop ik dat u uit mijn betoog heeft onthouden dat het klakkeloos compleet remmen van complement niet zonder consequenties kan blijven. Complement deficiënte mensen hebben ten slotte een groot risico op het ontwikkelen van infecties. Inderdaad werd dit ook de black-box warning bij het gebruik van dit eerste middel: een verhoogd risico op het ontwikkelen van infecties, in het bijzonder met *Neisseria*. Tegenwoordig worden de patiënten gevaccineerd en gemonitord en is het wellicht geen groot acuut klinisch probleem. Maar voor de meer recent ontwikkelde remmers die op eerdere stappen van de complement cascade ingrijpen zal de impact op infectie en fysiologie nog moeten worden vastgesteld.

De tot nu toe ontwikkelde complement remmers hebben echter, naar mijn mening, allemaal een belangrijke zwakte, ze wer-

ken systemisch: ze werken door het gehele lichaam. Gezien het feit dat verreweg de meeste complement gemedieerde ziektes zich lokaal in één orgaan, één weefsel op één celtype afspelen ben ik met mijn onderzoeksgroep aan de slag gegaan om lokale complement remming mogelijk te maken.

Op de juiste plaats

Door alleen op de juiste plaats te remmen, willen we het lokale weefsel beschermen tegen complement gemedieerde schade, maar belangrijker, we willen de rest van het complement systeem beschikbaar houden om gewoon zijn normale taken uit te voeren en te beschermen tegen infecties. Er zijn verschillende technische oplossingen om therapeutica naar een specifieke locatie te brengen. Wij hebben gekozen voor een benadering waarin we gebruik maken van bi-specifieke antistoffen. Normaal gesproken bestaan antistof moleculen uit twee identieke armen die beide hetzelfde antigen herkennen, maar door een speciale procedure ontwikkeld door collega Parren en zijn team destijds bij Genmab, kunnen we nu antistoffen maken waarbij de armen elk een ander antigen binden. Binnen de huidige onderzoekslijn is mijn groep nu bezig om een set aan bi-specifieke antistoffen te maken, die met één arm een weefsel-specifiek antigen kunnen binden en met de andere lokale complement remming bewerkstelligen door een lichaamseigen complement remmer te kunnen oppakken en lokaal vasthouden. Ik ben van mening dat een dergelijke manier van complement remming alleen op de juiste plaats, bijzonder waardevol kan zijn voor een groot aantal complement gedreven aandoeningen, zoals verschillende vormen van ontsteking van de huid, van het gewricht, van de nier en bij transplantaat afstoting. In het laboratorium hebben we nu duidelijk laten zien dat deze methode werkt voor model antigenen en nu zijn wij de vertaalslag aan het maken naar ziekte-specifieke en weefsel-specifieke antigenen. Daarnaast worden nu *in vivo* proeven voorbereid om de effectiviteit van deze benadering te toetsen. Omdat wij van mening zijn dat deze bevindingen daadwerke-

lijk in de kliniek toegepast kunnen gaan worden, hebben we een patent aanvraag ingediend. Hierdoor is het mogelijk de producten verder te optimaliseren en vervolgens de verdere klinische ontwikkeling met een farmaceut te organiseren. Zonder een dergelijk patent zou geen farmaceut er zijn vingers aan willen branden en zou een mooi product wellicht nooit zijn weg naar de kliniek vinden. Recent kreeg ik de resultaten te zien van de eerste priority search, waarin gekeken is of anderen niet al iets vergelijkbaars hebben gedaan. Tot mijn grote verbazing noemde men hier een stuk geschreven door mijn vrouw Kyra Gelderman over bi-specifieke antistoffen. Zij had reeds in 2004 bij collega Gorter bi-specifiek antistoffen gemaakt, zij het dan met een totaal andere functie. De technologische vooruitgang in de tussenliggende periode is enorm; waar zij weken bezig waren om dergelijke bi-specifieken te maken, doen we dat tegenwoordig op een regenachtige maandagmiddag. Het dappere pionier werk van destijds is bijzonder waardevol gebleken. Samen met collega Zauner-Koudelka van het technologie-transfer bureau LURIS bespreken we nu met externe partijen de mogelijkheden om deze nieuwe lokale complement remmers verder richting de kliniek te ontwikkelen.

Op het juiste moment

De tweede grote onderzoekslijn van het team betreft precies het omgekeerde fenomeen van de eerder beschreven lokale complement remming. In deze onderzoekslijn willen we namelijk heel lokaal complement juist activeren. Deze complement activatie willen we gebruiken om specifieke cellen te doden, zoals tumor cellen of immuun cellen als voorbehandeling bij een stamcel transplantatie. Ook hier gebruiken wij weer antistoffen om complement alleen op de juiste plaats te laten activeren. Wij zijn zeker niet de eerste met dit idee, er is reeds een heel scala aan therapeutische antilichamen in de kliniek, die complement gemedieerde cel lysis als belangrijk effector mechanisme hebben. Het inzicht in hoe dergelijke antistoffen complement activeren, is de laatste jaren enorm toegenomen

door het werk van collega's Parren en Gros, die met hun teams lieten zien dat antistoffen het best complement activeren, als ze een ring van zes antistoffen vormen, de zogenoemde hexameren. Dit inzicht heeft het mogelijk gemaakt nieuwe generaties therapeutica nog weer net betere biochemische eigenschappen te geven die dit proces stimuleren. Toch zie ik nog een aantal gebieden waar verdere verbetering noodzakelijk is. Ik zal er drie uitlichten waarvoor mijn onderzoeksgroep nu actief is om verbetering te realiseren. Het gaat specifiek om; 1) gebrekkige hexameer vorming op sommige tumoren, 2) het ontstaan van complement resistente tumor klonen en 3) te langdurige cellulaire depletie.

Hexameer vorming.

In het traditionele model van antilichaam gemedieerde complement activatie, hechten antilichamen zich aan hun antigen op het tumor cel oppervlak, vormen dan een hexamere ring. C1q zal hier aan binden, wat de activatie van de complement cascade tot gevolg heeft. Als dergelijke antigenen te ver van elkaar af staan, of niet voldoende kunnen bewegen, dan wordt een hexamere ring niet gevormd en kan dit proces dus geen doorgang vinden. We testen nu samen met collega Beurskens van de farmaceut Genmab mijn hypothese, dat het ook mogelijk moet zijn om via bi-specifieke antistoffen C1q te dwingen om aan het antigen van keuze te binden en zo toch complement activatie tot stand te brengen op plaatsen waar C1q dit spontaan nooit gedaan zou hebben, omdat er geen hexameer vorming mogelijk was.

Complement resistentie.

Voor de kankerpatiënten die na een eerste effectieve anti-tumor behandeling toch weer een opleving van de ziekte doormaken, is het vooruitzicht vaak ongunstig. De tumor cellen die weer terug gekomen zijn hebben zich aangepast. Ze zijn daardoor nu niet meer gevoelig voor de therapie waarmee de eerste tumor is behandeld. Vanuit de biologie en op basis van natuurlijke selectie is dit wellicht goed te begrijpen. In een groot deel van de gevallen komt deze resistentie door een sterk

verhoogde aanwezigheid van complement remmende eiwitten. Deze complement remmers, waar ik eerder van aangaf dat ze onze weefsels zo mooi beschermen tegen complement gemedieerde schade, beschermen nu helaas de tumor cellen. Om deze tumor cellen weer gevoelig te maken voor complement gemedieerde celdood, moet er dus iets gedaan worden aan die cel gebonden complement remmers. Ook hiervoor kunnen bi-specifieke antistoffen worden ingezet. Gelderman en Gorter lieten zien dat dit vooral *in vitro* erg goed werkt. Maar omdat elke cel van het lichaam deze complement remmers op het oppervlak heeft, zal een therapeutische antistof in bloed zijn effectiviteit dus snel verliezen voor die bij de tumor komt. In ons KWF gesubsidieerde project zijn we nu bezig om bi-specifieke antistoffen te maken die dit probleem omzeilen, door eerst aan de tumor cel binden en daarna pas actief worden om alleen op de juiste plaats de functie van de complement remmers te blokkeren.

Duur van een antilichaam therapie.

Voor veel therapeutische toepassingen is het van grote meerwaarde als de therapeutische antistof een zo lang mogelijke half-waarde tijd heeft. De nog circulerende antistof kan dan over een lange periode zijn effect geven. Dit fenomeen is echter onwenselijk in de context van de cellulaire depletie voorafgaand aan bijvoorbeeld een stamcel transplantatie. Bij deze groep van patiënten wordt een antistof toegediend die heel goed zijn werk doet en inderdaad alle immuuncellen via celdood verwijderd. Om een goede, diepe verwijdering te bereiken moet een hoge dosis antistof worden gebruikt. Echter na de stamcel transplantatie of infusie van nieuwe immuuncellen is deze antistof nog steeds aanwezig en doet deze gewoon nog steeds wat deze moest doen en op deze manier worden helaas ook de nieuwe goede cellen gedood. In de huidige klinische protocollen wordt er nu dus gewacht met het geven van het transplantaat of de immuuncellen tot de concentratie antistof vanzelf voldoende gedaald is dat de nieuwe immuuncellen een kans op overleven hebben. Deze periode van wachten, is vol met risico op complicaties, intensief voor de zorg en daardoor

uiteindelijk ook heel duur. Met collega's Lankester en Parren zijn we nu begonnen om met een nieuwe antistof gebaseerde therapie die ik Hit and Run Therapie heb genoemd, dit proces drastisch te veranderen. Door de antistof extra actief te maken en heel extra snel te laten verdwijnen willen we een effectieve maar juist kortdurende depletie bereiken, dus complement activatie alleen op het juiste moment.

Naast deze op oncologie gerichte projecten lopen er binnen het team verschillende onderzoekslijnen naar het belang van complement en autoantilichamen in de immunopathologie van verschillende humane ziektes, zoals reumatische aandoeningen, nierziekten en zwangerschapsproblematiek.

Binnen het LUMC zijn er bij verschillende afdelingen onderzoekers en klinici werkzaam die allemaal af en toe iets met complement doen binnen hun eigen expertise gebieden. Het is mijn ambitie om al het complement onderzoek in het LUMC, basaal, translationeel en klinisch, samen te laten komen in het Complement Centrum Leiden. Door onze krachten te bundelen kunnen we internationale zichtbaarheid versterken, financiering verkrijgen en zowel onderzoek als zorg verbeteren. Ik kijk uit naar verdere samenwerking met collega's Teng en van Kooten, om vanuit het klinisch expertise centrum LuVaCs en de afdeling nierziekten hier verder invulling aan te geven. Samenwerkingen rondom thema's neuroimmunologie en regeneratieve geneeskunde zullen verder worden aangehaald om de mogelijkheden van complement monitoring en complement remming beter op de kaart te zetten.

Ongetwijfeld geeft het eerder besproken translationeel onderzoek u als toehoorders een goed gevoel; er is een klinisch probleem en er wordt nu vanuit het complement systeem naar gekeken en wellicht ook echt iets aan gedaan. Met een roze bril op, zien we de experimentele geneesmiddelen al in de kliniek. Maar is dit nu waardevoller dan het basaal wetenschappelijk onderzoek wat wij ook doen? Bijvoorbeeld naar de vouwing van C1q domeinen en de rol van suikers? Voor dit onderzoek hebben wij op dit moment geen klinische toepassing voor ogen, en wellicht gaat dat er tot aan mijn pensioen ook wel niet

komen. Toch ben ik sterk van mening dat ook dit fundamenteel wetenschappelijke onderzoek, ook binnen een academisch ziekenhuis belangrijk is. Het feit dat dit type onderzoek niet de hoofdlijn van deze rede is komt gedeeltelijk ook omdat het voor dit type onderzoek extra moeilijk is om financiering te verkrijgen.

Financiering

Het handig zijn in het verkrijgen van financiering is tegenwoordig het belangrijkste vereiste om wetenschapper te zijn en te blijven. Wie schrijft die blijft, en dit gaat dan niet om het schrijven van wetenschappelijke artikelen, maar om het schrijven van beursaanvragen. Er is een felle concurrentie voor het verkrijgen van dergelijke financiering. De gedachte is, dat door de concurrentie de beste ideeën uitgewerkt zullen worden en dat de beste wetenschappers het geld zullen krijgen. Maar dit leidt er in de praktijk toe, dat de financiering soms disproportioneel terecht komt bij wetenschappers die dit trucje goed beheersen. En nog erger, dat er zo ongelofelijk veel tijd en energie wordt gestoken in al die beursaanvragen die niet toegekend worden. Met een toekenningspercentage van 20% betekend het toch dat 80% van de aanvragers al hun werk voor niets hebben gedaan. Natuurlijk is het nooit voor niets, het schrijven van een goede aanvraag dwingt je om de onderzoeksvragen helder te definiëren, na te denken over de proefopzet, etcetera, maar zonder daadwerkelijke toekenning van die financiering is het toch een behoorlijk kansloze en teleurstellende exercitie. Het ergste is nog, dat in de huidige beursaanvragen het gedeelte tekst wat over de daadwerkelijke wetenschappelijke plannen gaat steeds kleiner is geworden. Bij sommige aanvragen gaat minder dan één derde van de woorden over het daadwerkelijke onderzoeksplan. De rest van de aanvraag gaat over ethische aspecten, over impact voor de samenleving, over het betrekken van patiënten, over manieren om de gegevens op te slaan, over privacy, over communicatie en valorisatie. Alle delen van de beursaanvraag worden beoordeeld, dus om kans te maken

om de financiering binnen te halen, moet voor elk element een flitsend stukje tekst worden geschreven. Om dit zo goed mogelijk te doen kan je advies vragen binnen het LUMC, of de tekst laten opstellen door externe commerciële partijen. Voor de organisaties die de financiering beheren, is deze materie ook complex en ook zij laten zich weer adviseren. Dit kost allemaal geld en een deel van de goed bedoelde financiering verdwijnt in een complexe kluwen van advies en beoordelingsmedewerkers. Als de ene organisatie het zo doet, dan kan de ander niet achterblijven en de verschuiving van inhoud naar vorm blijft doorgaan. Waar stopt dit? Wat is zinvol? Wat is wenselijk? Wat is goed? Ik ben van mening dat iemand (we) met zijn of haar vuist op tafel moet slaan en zeggen, zo is het genoeg, we gaan weer alleen voor de inhoud. Dan ook nog het CV. Voor veel financiers is het CV een beladen onderwerp geworden. Er moet wel een publicatielijst worden meegestuurd, als een indirect bewijs van de capaciteiten van de wetenschapper, maar de impact factoren van de bladen en de H-index van de wetenschapper mogen niet meer vermeld worden. Dit is naar mijn mening een chique manier om elkaar voor de gek te houden. Als ik een dergelijk CV moet beoordelen, zal ik toch eerst op Pubmed kijken, dan de H-index vaststellen en dan nog even Googelen. In plaats van verbieden om deze informatie te benoemen is het mijns inziens beter om het wel te laten vermelden voor een snelle en soepele evaluatie, maar er duidelijker bij te zetten dat voor de beoordeling van wetenschappers niet alleen de kille getallen leidend zijn, maar dat er ook goed gekeken moet worden naar de impact op maatschappij en dat dus ook het narratieve CV moet meetellen.

Een deel van de nieuwe informatie die aan beursaanvragen moet worden toegevoegd is om het beoogde project FAIR te laten zijn. De term FAIR wat staat voor Findable, Accessible, Interoperable and Reusable geeft onterecht het idee dat het project nu ook fair is, wat vertaald 'eerlijk' betekend. De gedachte achter FAIR is, dat door de verkregen data van onderzoeksprojecten uit de hele wereld op een vaste manier te coderen en online beschikbaar te maken, de wetenschap beter zal worden, doordat andere wetenschappers nu die data ook voor

hun werk zouden kunnen gebruiken. Echter de extra tijd en moeite die alle wetenschappers nu kwijt zijn om hun data op deze extra manier te coderen om de data voor externe partijen, niet alleen wetenschappers, beschikbaar te maken staan mijns inziens niet in verhouding tot de mogelijke wetenschappelijke winst. Vrijwel al mijn data zijn nu ook al opvraagbaar door collega wetenschappers. Als zij dat doen, dan kan ik bij het delen van de data gelijk nog mooi even uitleggen wat nu de sterke en wat de zwakke punten van onze studies zijn. Daarnaast kan ik nog even goed controleren met wie ik deze data deel en wat zij er eigenlijk mee willen doen. Heel vaak wordt in de discussie rond dit onderwerp aangegeven: het is wetenschap betaald door de belastingbetaler en daarom moet alle info weer beschikbaar komen voor de belastingbetaler. Deze stelling is niet geheel juist. In mijn team wordt maar een heel klein deel van de medewerkers betaald door de overheid. Al het andere geld komt van liefdadigheidsinstellingen of van de industrie. Zijn zij dan eigenaar van mijn data geworden? Van wie is wat? en wanneer delen we dit met wie? Dit schuurt ook bij de liefdadigheidsinstellingen; als we de gedachte doorzetten dat degene die betaald ook degene is die recht heeft op de data, dan zijn het niet de patiënten maar de donateurs die hiervoor in aanmerking komen. Toch is er bij de beoordeling van beursaanvragen tegenwoordig expliciet ruimte voor de patiënten om mee te beslissen over wie de financiering wel of niet krijgt. Ik zit hier zelf mee in mijn maag. Aan de kant van de liefdadigheidsinstelling worden nu patiënt reviewers opgeleid om voldoende vakinhoudelijke kennis te hebben om dergelijke financieringsaanvragen goed te kunnen beoordelen. Speciaal voor deze patiënt reviewers, moet er aan de beursaanvraag een separaat deel worden toegevoegd, geschreven in het Nederlands, op een bijna Jip en Janneke niveau. Deze patiënt reviewers doen hun werk natuurlijk met de beste bedoelingen en ik doe maximaal mijn best om Janneke te laten vertellen hoe de 3D vouwing van CCP19 domein van factor H belangrijk is voor aHUS. Maar wie heeft daar nu baat bij gehad? Ik neem patiënten bijzonder

serieus, maar ik denk dat dit niet de manier is om het voor de patiënten beter te maken. We zijn nu allemaal veel tijd kwijt geraakt. Tevens is de kans is groot dat de patiënt translationeel of klinisch onderzoek belangrijker zal vinden dan basaal of proefdier onderzoek. Als we alleen nog translationeel en klinisch onderzoek doen, dan is de pijnlijkn straks leeg en kunnen we de patiënten van de toekomst niets nieuws meer bieden. We zijn als wetenschappers dus steeds meer bezig met allemaal randvoorwaarden, bijverschijnselen, verplichte paragrafen en minder met inhoud. Ik voel mij ouderwets en modern tegelijk als ik zeg terug te willen gaan naar de academische kern, de inhoud. Ik stel voor de huidige term FAIR te vervangen door een nieuwe versie, waarin FAIR was staat voor: Fantastisch, Actueel, Internationaal, Reproduceerbaar onderzoek. De reproduceerbaarheid van onderzoek komt namelijk steeds meer in het gedrang door de zoektocht naar spectaculaire bevindingen. Naar mijn mening drijven we daardoor soms af en is saai, degelijk en reproduceerbaar onderzoek essentieel om verder te komen. Natuurlijk zie ik een rol voor high risk, high gain projecten als de manier om echt een flinke sprong te maken. Maar vaststellen of iets nu echt waar is en of het breed toepasbaar is vereist replicatie. Niet sexy, maar wel essentieel om echt verder te komen. Zelf repliceren, bijvoorbeeld het herhalen van dezelfde proef in een andere set patiënten is belangrijk, maar nog beter is de onafhankelijke, internationale replicatie. Als er dus door anderen spectaculaire bevindingen gedaan worden, die binnen je expertise gebied vallen is er dus eigenlijk een sociale verplichting om dit te testen in je eigen cohort, of eigen muizen, cellen etcetera. Niet om te bewijzen dat de andere wetenschappers het fout hebben, maar om voor de wetenschap vast te stellen wat nu de bevinding echt waard is. Soms wordt een heel onderzoeksveld jarenlang een verkeerde kant op gestuurd door één enkele, spectaculaire, publicatie. Het tijdig ontkrachten van eventuele foutieve, of correcte maar op toeval beruste, waarnemingen is dan bijzonder waardevol.

Onderwijs

Het onderwijs in het LUMC wordt gegeven door bevoegen docenten die zelf met de voeten in de klei staan. Ze doen zelf onderzoek of zijn zelf clinicus. De studenten waarderen het dat de docent verteld vanuit zijn of haar persoonlijke werkervaring, maar zelfs dan is het een hele uitdaging om de studenten alle vakinhoudelijke kennis, vaardigheden en soft skills mee te geven. Daarnaast willen we dat ze voorzien zijn van de juiste academische houding en goed zicht hebben op het toekomstige werk veld.

Ongeveer 10 jaar geleden werd ik door collega Kuppen gevraagd een bijdrage te leveren aan het blok BAST; Biomedical Academic Scientific Training voor het tweede jaar van de bachelor Biomedische wetenschappen. In dit blok worden de studenten op de hoogte gebracht van hoe de academische wereld in elkaar zit en wat bijvoorbeeld publiceren en promoveren nu precies inhoudt. Sommige studenten raakten enorm gemotiveerd en anderen wisten nu zeker: dit is niets voor mij. Ik kreeg op een gegeven moment feedback vanuit de onderwijs organisatie dat er wel een heel grote groep studenten was die niet wilde gaan promoveren. Maar voor mij was dat een prima constatering, we willen dat de juiste persoon op de juiste plek terecht komt. Niet een klakkeloos doorlopen van een soort van logisch traject. Het toekomstig werk veld na onze opleidingen is veel breder dan alleen de academische route. Het nieuwe onderwijsblok Discovering Life Science Companies is een belangrijke manier om de studenten kennis te laten maken met een ander deel van de toekomstige werkgevers. Hoewel nooit expliciet benoemd, ervaren studenten van onze docenten, die dus allemaal wél academisch zijn verder gegaan, soms ten onrechte het idee dat werken buiten de academie een vorm van falen is. Deze emotie moet uit het onderwijs verdwijnen, zodat studenten optimaal hun keuzes kunnen maken. Dit is beter voor de studenten en ook beter voor het academisch onderzoek. Door te werken met juist die promovendi die er echt zin in hebben kan er veel meer bereikt worden. Ik kijk zelf terug op een fijne promotie tijd waarin we met een leuke club gemotiveerde aio's,

uit de kliniek en uit de biologie elkaar hebben aangemoedigd om er het beste uit te halen. Ik heb dat erg gewaardeerd.

Als jaarvertegenwoordiger voor biomedische wetenschappen jaar 2, evalueer ik met de student vertegenwoordiging alle blokken van jaar 2 met de blok coördinatoren. Op basis van deze evaluaties worden de blokken telkens bijgesteld om zo het onderwijs beter te maken en te blijven vernieuwen. Mede door het continu openstaan voor suggesties voor verbetering is onder leiding van het duaal management in de personen van Gorter en Tensen, de opleiding biomedische wetenschappen nu al 7 jaar op rij verkozen tot top opleiding. Het is heel plezierig om in een dergelijke setting een bijdrage te kunnen leveren, dank daarvoor.

Ik heb nu een groot aantal jaren immunologie onderwijs gegeven. Het is leuk om te bedenken dat vrijwel alle studenten BW en GNK geleerd hebben over complement van mij. Na een aantal jaren onderwijs zie ik de studenten van toen terug komen als de promovendi van nu. Het is goed om te beseffen dat wij dus met onze LUMC opleidingen echt de collega's van de toekomst vormen. Om verder te komen met het onderzoek, zou dus onderwijs onze top prioriteit moeten zijn. Helaas is onderwijs in het LUMC en in de Nederlandse politiek geen Chefsache. Dames en heren, de Leidse studenten, hier vertegenwoordigd door het MFLS bestuur, zijn de onderzoekers van de toekomst, zij zijn straks de dokter aan ons bed. Ik heb als jaar-coördinator veel contact met de studenten en ik heb er veel vertrouwen in dat we de komende jaren weer prima onderzoekers en artsen gaan afleveren. Maar we moeten ons blijven inzetten om de hele keten van onderwijs van voldoende niveau te houden. Onze kinderen leven in een bubbel, wat zij op school eventueel niet handig meekrijgen dat kunnen wij hen thuis uitleggen. In gezinnen waar deze mogelijkheid er niet, is daalt momenteel het onderwijs niveau sterk. Hierdoor gaan we verschillen tussen bevolkingsgroepen uitvergroten en eindigen we met een homogene club studenten. Alleen door een gemêleerd gezelschap van studenten op te leiden, krijgen we de juiste persoon op de juiste plek. Man of vrouw of achtergrond maakt dan niet uit. Als er goed basis- en voortgezet on-

derwijs is, dan hoeven we later niet te werken met quota voor mannen en vrouwen of andere nare regeltjes, maar kunnen we telkens putten uit een grote pool talenten. Dus we moeten, ook uit eigenbelang, meer inzetten op onderwijs in Nederland en daarbuiten, de jongens en meisjes van nu zijn de toekomst; denk daarbij nog even aan uw eventuele donatie voor “Save the Children”.

Op de juiste plaats en op het juiste moment is niet alleen van toepassing op complement activatie en complement remming, maar het is ook heel belangrijk in ons dagelijks leven. Tel uw zegeningen.

Toch hebben we het vaker over op de verkeerde plaats op het verkeerde moment. Kinderarbeid in een kleding fabriek in Bangladesh, tienerjongens die opgroeien in Gaza stad; verkeerde plaats, verkeerde moment. Kinderen die wonen in dorpen die letterlijk onder water komen te staan door klimaat verandering. Verkeerde plaats, verkeerde moment. We spreken het uit met een gelatenheid, alsof het iets is wat ons overkomt. Maar dit is niet iets wat zomaar gebeurt, dit zijn de consequenties van het systeem wat wij in stand houden. En wat doen we, wat doet u? beter nog wat doe ik? Vrijwel niets.. Ik ga stemmen, maar ben verder niet politiek actief, we hebben zonnepanelen op ons dak, maar dat helpt alleen een klein beetje om onze eigen kolossale footprint wat te verminderen. Wellicht zijn een aantal van u al wel actiever dan ikzelf, maar collega's, vanuit onze posities moeten we ons inzetten om via onze netwerken de politiek en het algemene publiek mee te krijgen naar echte sociale, economische en klimaat technische verandering. Het past in de gedachte eeuwen geleden uitgesproken door de Chinese filosoof Lao Tzu, (grondlegger van het Taoïsme). ‘Geef een man een vis en je voed hem voor een dag. Leer hem te vissen en je voed hem zijn hele leven’, wat ik vrij vertaal met, leg zonnecellen op je eigen huis en red je gemoedsrust, zorg dat het hele land zonnecellen heeft en red de wereld.

Complement beïnvloeden om alleen op de juiste plaats op het juiste moment actief te zijn is geen passieve eigenschap, we gaan dit nu via een technologische revolutie tot stand brengen.

Ook voor al die andere problemen is een actieve houding van ons allen nu vereist want anders zijn straks al onze kinderen op de verkeerde plaats op het verkeerde moment.

Dankwoord

We staan op de schouders van reuzen, van de grote pioniers in de wetenschap. Ook ik sta op de schouders van reuzen. Het is een voorrecht dat ik dankzij de inspiratie en steun van zovelen hier nu mag staan. Ik wil u allen hiervoor bedanken en een aantal van u hiervoor persoonlijk benoemen.

Ten eerste dank ik de Rector Magnificus, de vice Rector, het College van bestuur van de Universiteit Leiden en de raad van bestuur van het LUMC. Ik ben u zeer erkentelijk voor het in mij gestelde vertrouwen en voor deze benoeming.

Geachte Daha, beste Moh, dank dat je mij bij de complement wereld hebt geïntroduceerd, jouw aanstekelijk enthousiasme heeft mij die belangrijke eerste zet gegeven. Geachte van Kooten, beste Cees, van jouw persoonlijke benadering van begeleiden heb ik veel geleerd, ik werk graag met je samen en kijk uit naar verdere interactie in het Complement Centrum Leiden. Prof. Blom, dear Anna, thank you for your guidance, your very direct and efficient style of working have shaped the way I am today. Geachte Huizinga, best Tom, dank voor je vertrouwen en voor de mogelijkheid om volwassen te worden bij de reumatologie, jouw niet aflatende steun tijdens alle stappen van mijn carrière zijn bijzonder waardevol voor mij. Geachte Toes, beste Rene, toen we terug kwamen uit Zweden wilde ik perse met jou werken, jij hebt een enorme impact gehad op mij als wetenschapper, jij liet mij inzien dat ik vooral geen tijd kwijt moet raken met dansen om het vuur, maar er vol voor moet gaan. Dank voor die fijne interactie en voor jouw gunfactor. Geachte Parren, beste Paul, het is geweldig om met jou te mogen sparren over antistof therapie en wetenschap in het algemeen. Geachte Borst, beste Jannie, onze relatie is veel recenter,

ik dank je voor je vertrouwen, inspiratie en het stimuleren van deze benoeming.

Dank aan alle analisten die mij hebben bijgestaan door de jaren heen: Odette, Jacques, Frida, Nivine, Gerrie, Jos, Rob, Rick en Saskia. Jullie vaardige handen hebben veel van het echte werk gedaan. Het was fijn om dit met jullie te kunnen doen. A major thank you to all the PhD students and post-docs, it was great to work with you in ever changing group compositions. Sara, Parawee, Jing, Annemiek, Nina, Rosanne, Marije, Myrthe, Rosalie, Maaïke, Michelle, Stef, Haiyu, Sanne, Lu, Douwe and Karin thank you for all the fun. Voor mijn vrienden en familie, dank voor jullie steun en soms totaal positief onbegrip voor wat we doen en hoe we het doen in de wetenschap. Door jullie heb ik het gevoel dat ik nog redelijk met mijn voeten op de grond sta. Dank Robin, dat je mij Leiden liet zien als studentenstad. Dank Marcel en Arjan voor zoveel jaar vriendschap, dank Michel, Huib en Michael for years of training, climbing and discuss-sing science. En stor tack till min Svenska vänner, Kristian och Ann-sofie, ni är helt underbart, och inspirerande till oss, Tusentack. Dan mijn schoonouders; dank voor jullie steun aan ons gezin, hierdoor kon de bal blijven rollen en konden Kyra en ikzelf ons verder ontwikkelen. Margriet en Thomas, fijn dat jullie er vandaag bij zijn. Dan mijn ouders, lieve papa en mama, de kansen die jullie in je jeugd niet gekregen hebben, hebben jullie mij nadrukkelijk wel gegeven. Dankzij jullie fijne opvoeding en blik op het leven kon ik mij ontwikkelen tot waar ik nu sta. Veel dank daarvoor. Jens en Falco, jullie zijn geweldige jongens, en ik ben trots op hoe jullie je ontwikkelen. Ik hoop dat jullie, net als ik onbezorgd door je jeugd heen mogen fietsen. Lieve Kyra, zonder jou had ik hier waarschijnlijk niet gestaan. Al sinds onze gezamenlijke studie biologie hebben onze carrières zich parallel ontwikkeld en hebben we elkaar gemotiveerd. Dank voor al je liefde, ook op al die momenten dat het minder rooskleurig was en ik thuis niet de gezelligste was. Met jou en de jongens kijk ik uit naar de toekomst.

Dames en heren, in de context van alle klimaat problematiek, verkiezingsuitslagen, oorlog, onderdrukking en ellende wil ik

u er nog graag op wijzen dat het in de nacht het koudste is, net voordat de zon opkomt.

Ik heb gezegd.

PROF.DR. LEENDERT A. TROUW (1974)



- 1994-1999 Studie Biologie, Universiteit Leiden
- 1999-2004 Promotie onderzoek bij de afdeling Nierziekten van het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC)
- 2004 Promotie op proefschrift 'Pathogenic role of anti-C1q autoantibodies in renal disease.' Universiteit Leiden, LUMC
- 2004-2007 Post-doctoraal Onderzoek, Lund University, Malmö, Sweden
- 2007-2012 Post-doctoraal Onderzoek, Afdeling Reumatologie, LUMC
- 2012-2016 Universitair Docent, Afdeling Reumatologie, LUMC
- 2016-2017 Universitair Hoofddocent, Afdeling Reumatologie, LUMC
- 2017-2022 Universitair Hoofddocent, Afdeling Immunologie, LUMC
- 2022 Benoeming tot hoogleraar Complementbiologie en -therapie, Universiteit Leiden, LUMC

Het complement systeem is een belangrijk onderdeel van het aangeboren immuunsysteem. Het beschermt ons tegen infecties en verzorgt fysiologische processen zoals het klaren van afval uit het lichaam. Helaas wordt bij sommige ziektes dit complement systeem ook geactiveerd op lichaamseigen cellen en draagt zo bij aan ontsteking en ernstige weefselschade. In specifieke situaties kan complement goed gebruikt worden als effector mechanisme bij het doden van cellen die we uit het lichaam willen verwijderen. Door het complement systeem te bestuderen in de gezonde situatie en bij ziektes kunnen we de rol van complement begrijpen en toewerken naar specifieke therapeutische interventies, die alleen op de juiste plaats en op het juiste moment het complement systeem remmen of activeren.



Universiteit
Leiden