



ZOEKEN NAAR EVENWICHT

PROF. DR. HEMMO A. DREXHAGE

ZOEKEN NAAR EVENWICHT

OVER WITTE BLOEDCELLEN, HORMONEN,
DE SCHILDKLIER, DIABETES EN ZIEKTEN VAN DE GEEST

Oplage 300
Omslagfoto Levien Willemse, Rotterdam
Ontwerp Ontwerpwerk, Den Haag
Drukwerk Canon Business Services

ISBN 978-94-914-6234-4

©Prof. dr. Hemmo A. Drexhage, Erasmus MC
17 juni 2016

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd zonder voorafgaande toestemming van de auteur.

Voorzover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van art. 16h t/m 16m Auteurswet 1912 j°. Besluit van 27 november 2002, Stb. 575, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoeding te voldoen aan de Stichting Reprorecht te Hoofddorp (Postbus 3060, 2130 KB).

ZOEKEN NAAR EVENWICHT

OVER WITTE BLOEDCELLEN, HORMONEN,
DE SCHILDKLIER, DIABETES EN ZIEKTEN VAN DE GEEST

REDE

In verkorte vorm uitgesproken
bij het afscheid als hoogleraar
bijzonder Hoogleraar in de
Endocriene Auto-immuunziekten
van het Erasmus MC
op 17 juni 2016

door

PROF. DR. HEMMO A. DREXHAGE

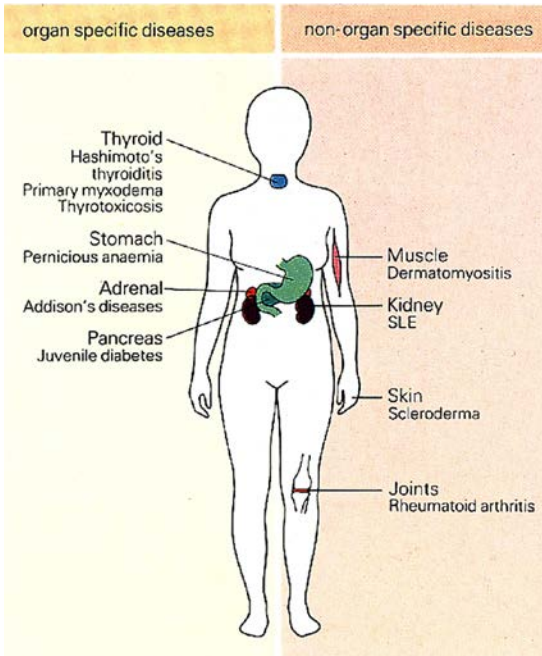
*Mijnheer de rector magnificus,
Mevrouw de voorzitter,
Mijne heren leden van het college van Bestuur van de Erasmus Universiteit
Mijnheer de Decaan
Mijne heren, leden van de Raad van Bestuur van het Erasmus MC
Dames en Heren van de van de afdeling Immunologie
Collega's van binnen en buiten het Erasmus MC
Zeer gewaardeerde familie en vrienden,
Studenten en overige toehoorders,*

Inleiding

Mijn 47 jaar in de medische wetenschap zijn een *fantastische* ontdekkingsreis geweest. Als alle ontdekkingsreizigers heb ik onbekende werelden bezocht en ongekende creaturen gezien, in mijn geval onbekende werelden bezocht binnen ons lichaam en daar ongekende cellen en moleculen gezien. Ik heb net als alle ontdekkingsreizigers hun oorsprong en interacties moeten duiden, naar hun rol bij het ontstaan van ziekten moeten gissen en daarvoor theorieën moeten ontwikkelen. In dit afscheidscollage nodig ik u uit met mij de reis nogmaals in het kort te maken. Ik zal u proberen mee te nemen, en mijn enthousiasme en het plezier bij het ontdekken op u over te dragen. Ik zal proberen de theorieën te vereenvoudigen tot op het meest essentiële voor het begrip van het ontstaan van de ziekten die ik heb bestudeerd. Dat zijn vooral de auto-immuun ziekten en enkele veel voorkomende psychiatrische aandoeningen. U zult ook merken dat veel nog niet af is. U zult zich verbazen over wat nog ontdekt moet worden.

In 1994 ben ik benoemd tot bijzonder hoogleraar aan de Erasmus Universiteit met een leeropdracht op het gebied van de auto-immuunziekten, en vooral op het gebied van de endocriene auto-immuun ziekten.

Wat zijn dat endocriene auto-immuun ziekten? Dit is een groep van ziekten, waarbij ons immuun of afweer systeem zich abusievelijk richt op klieren die hormonen maken, zoals bijvoorbeeld de schildklier, de eilandjes van Langerhans in de alvleesklier (pancreas), de bijnier, de eierstokken en het hersen aanhangsel (Figuur 1).



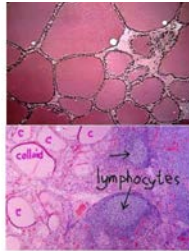
Figuur 1: De orgaan-specifieke of endocriene auto-immuun ziekten richten zich met name op de schildklier, de maag, de bijnier en de eilandjes van Langerhans in de alvleesklier (pancreas). De niet-orgaan specifieke auto-immuun ziekten hebben veelal de nieren, de gewrichten en de spieren tot doelwit.

Zo maar – als uit het niets – ontstaan er ontstekingen in deze klieren, die het klier weefsel te gronde kunnen richten en zo de hormoon productie stoppen.

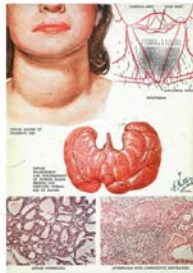
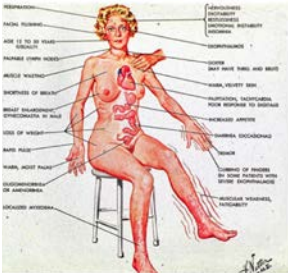
Mijn groep heeft over de jaren een belangrijke bijdrage kunnen leveren aan het ontrafelen van de oorsprong van deze aandoeningen. Dit is eigenlijk alleen mogelijk geweest door de enorme vlucht die de afweerkunde, de immunologie, over de laatste 50 jaar heeft genomen. Er is een explosie van kennis geweest in dit vakgebied, en tientallen afweer cellen en honderden immuun stoffen zijn ontdekt. Veel van deze cellen en stoffen jagen ontstekingen aan, maar er zijn ook een groot aantal dat juist dempend op ontstekingsreacties werkt. Het besef dringt door dat het juist de evenwichten tussen deze aanjagende en dempende ontstekingsmechanismen zijn die gezondheid kenmerken. Een te veel of te weinig van één van de tegengestelde mechanismen is juist schadelijk.

Auto-immuun ontstekingen van de schildklier en die van de eilandjes van Langerhans

Wat zijn de belangrijkste en bekendste endocriene auto-immuun ziekten? Het meest voorkomend zijn de schildklier auto-immuun ziekten. Deze komen voor in ruw weg twee vormen: Een ontsteking die leidt tot destructie van de schildklier met als resultaat een onder functie van de schildklier met een te weinig schildklier hormoon, wat leidt tot een scala van klinische symptomen waaronder moeheid, overgewicht, traagheid en kouwelijkheid. Deze vorm komt voor bij 1-2% van de bevolking (Figuur 2). De andere vorm is een immuun reactie die juist leidt tot groei en over functie van de schildklier met een teveel aan schilklier hormoon, leidend tot onder andere warmte gevoelens, opgejaagdheid, een snelle hartslag en spierzwakte. Deze vorm komt voor bij 0.1-0.2% van de bevolking.

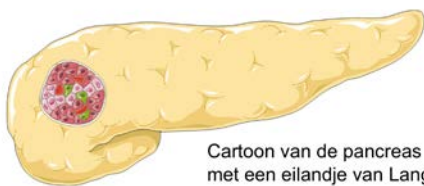


Auto-immuun (Hashimoto) lymfocyttaire thyreoiditis

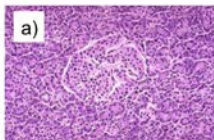


Auto-immuun (Graves) hyper-thyreoidie

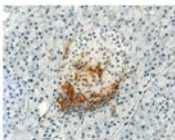
Figuur 2: De auto-immuun ziekten van de schildklier verdelen zich in de hypothyroïdie (onder-functie) behorend bij de lymfocyttaire ontsteking van de schildklier. In het bovenste microscopische plaatje is het normale schildklier weefsel te zien, daaronder de infiltratie met witte bloedcellen. De andere auto-immuun ziekte van de schildklier kenmerkt zich door een hoge stofwisseling en een vergrote schilklier. Dit wordt de ziekte van Graves genoemd.



Cartoon van de pancreas met een eilandje van Langerhans



a)



Ontstoken eilandje van Langerhans



Type 1 diabetes behandeld met insuline injecties

Figuur 3: De eilandjes van Langerhans in de pancreas kunnen ook aangedaan worden door een ontsteking met witte bloedcellen. a) geeft de microscopie van een normaal eilandje weer. De bruine cellen in het eilandje daarnaast representeren de witte bloedcellen die het eilandje vanaf de vaat pool omringen en infiltreren. In deze reactie verdwijnen de insuline-producerende β cellen. Patienten moeten dus het insuline gaan spuiten om een goed suiker metabolisme te houden.

Een andere bekende endocriene auto-immuun ziekte is type 1 diabetes (jeugd diabetes). Deze ziekte wordt veroorzaakt door een ontsteking van de eilandjes van Langerhans (cel klompjes in de pancreas die insuline produceren) (Figuur 3). De ontsteking leidt tot het verlies van de insuline-producerende cellen met als gevolg een tekort aan insuline leidend tot een gestoorde suikerstofwisseling. Het aantal nieuwe gevallen van type 1 diabetes in West-Europa is rond de 20 per 100.000 inwoners en toont een stijging.

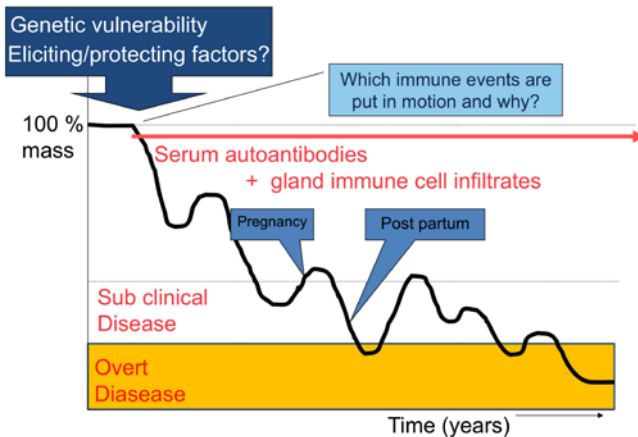
De behandeling van onder functie van de schildklier en type 1 diabetes is vervanging van het verloren gegane hormoon, respectievelijk met schildklier hormoon tabletten of met injecties met insuline. Dit zijn levensreddende en redelijk goede behandelingen gebleken. Er zijn echter wel vaak blijvende moeheidsklachten bij ongeveer 10% van de schildklier patienten. Bij type 1 diabetes patienten is de intensieve behandeling met veel suikercontroles en injecties met insuline duur en een last voor de patiënt. Daarnaast zijn sommige suiker patienten moeilijk in balans te krijgen. Preventie van de aandoening is dus het toverwoord geworden. Kunnen we voorkomen dat de ziektes ontstaan?

Om de ziekte te voorkomen moeten we goed geïnformeerd zijn over de vroege en voorafgaande fasen van de ziekte. Veel werk is daar al verricht in de laatste 20 jaar. Het is gebleken dat de ontstekingsreactie van de schildklier of van de eilandjes van Langerhans meestal al jaren van tevoren aanvangt zonder dat dat klinische symptomen geeft (Figuur 4).

Mijn missie in de leeropdracht was het ontrafelen van het mechanisme van die zeer vroege ontstaanswijze van deze endocriene auto-immuun aandoeningen.

Dit vereist een excellente kennis van het immuun systeem en vooral van het immuun systeem in interactie met de klieren en structuren die hormonen produceren. Het gebied van mijn onderzoeksgroep heeft zich dus bewogen op het grensgebied van twee vakgebieden: De leer van de afweer (de Immunologie) en de leer van de klieren die hormonen produceren (de Endocrinologie).

Maar nu verder met de vroege ontstaanswijze. Ontsteking speelt dus een hoofdrol, en we zullen dus eerst dieper moeten duiken in het verschijnsel ontsteking.



Natural history of endocrine autoimmune diseases

Figuur 4: Al jaren voor er klinische verschijnselen zijn van een hypothyreoïdie of een type 1 diabetes is er al verlies van hormoon weefsel door de al begonnen infiltratie van het hormoon weefsel met witte bloedcellen. Dit proces gaat op en neer. In bepaalde perioden (zwangerschap) is er vermindering van bijvoorbeeld schildklier ontsteking, daarna verergering. Vraag is: Hoe ontstaat dit proces in de begin fase? In ieder geval spelen genen en omgevingsfactoren een rol.

Primaire en secundaire ontstekingsreacties

De basis van alle weefsels zijn de cellen. Cellen zijn de kleinste kenmerkende eenheden, waaruit een weefsel of orgaan is opgebouwd. Zo zijn de schildklier-cellen in staat om van jodium het schildklier hormoon te maken, zijn de β cellen de producenten van insuline in de eilandjes van Langerhans, en zijn witte bloed cellen de kenmerkende cellen van het immuun systeem. Over de laatste jaren zijn er nu tientallen verschillende witte bloedcellen ontdekt die met het oog niet zijn te onderscheiden maar veel verschillende functies in zich herbergen (Box I voor verdieping).

Wanneer we voor de eerste keer in aanraking komen met een bacterie, virus of een schadelijke stof (bijvoorbeeld een prik met een vieze naald) dan ontstaat een primaire afweer reactie tegen dit gevaar. Hierbij spelen opetende en neutraliserende cellen een hoofdrol. Ze komen naar het gebied van het gevaar omdat het afweersysteem bacteriën, virussen en schadelijke stoffen in brede zin als 'gevaarlijk' kan herkennen. De bacteriën, virussen en schadelijke stoffen worden herkend via 'gevaar' receptoren, dit zijn chemische structuren in en op de cellen. Deze ontstekingsreacties zijn meteen effectief en worden over het algemeen uitgevoerd door cellen die de bacteriën, virussen en schadelijke stoffen kunnen opnemen en doden. Dit zijn bepaalde soorten lymfocyten en zogenaamde fagocyten ('etende' cellen). Belangrijke fagocyten zijn de mononucleaire fagocyten, waartoe de monocyt en de macrofagen behoren. Monocyt circuleren in het bloed, kunnen de weefsels binnen dringen en kunnen zich daar tot macrofagen ontwikkelen en hun fagocyt functie uit oefenen. Er is een constante vernieuwing van de macrofagen in de weefsels en daarom moeten er ook voortdurend nieuwe monocyt worden aangemaakt. De delende voorlopercellen van monocyt bevinden zich voornamelijk in het beenmerg.

Echter de primaire ontstekingsreactie kan falen en de bacteriën of virussen kunnen winnen. Daarom wordt er ook een heel doelgerichte afweer reactie opgebouwd, de 'verworven' afweer. In de lymfeklieren die het ontstekingsgebied draineren groeien speciale klassen van lymfocyten die de cellen van de primaire ontstekingsreactie kunnen versterken. Dit zijn de T helper (effector) cellen die stoffen maken om de macrofagen op te jagen. Daarnaast worden er antistoffen gemaakt tegen de schadelijke binnendringers die een beter eliminatie van de schadelijke binnendringers mogelijk maken (BOX I en II).

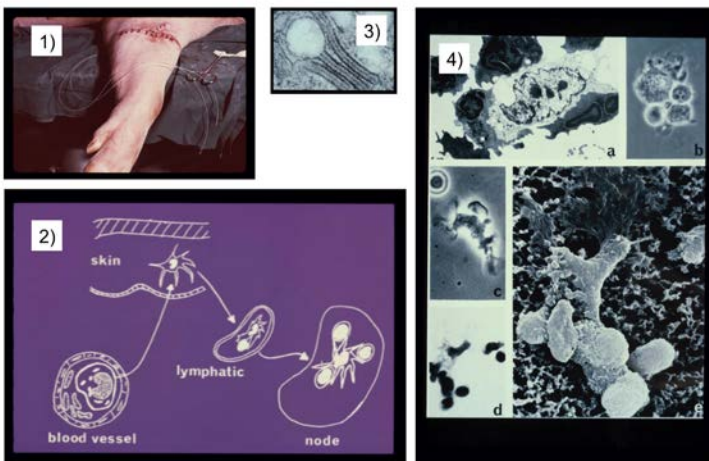
De verworven afweer is heel specifiek voor bacteriën, virussen en schadelijke stoffen, dat wil zeggen dat de cellen van de verworven afweer chemisch specifieke structuren kunnen herkennen die op deze bacteriën, virussen schadelijke stoffen voorkomen. Immunologen noemen deze structuren antigenen. De verworven of specifieke afweer worden uitgevoerd door T lymfocyten en door antistoffen die in chemische zin de antigenen specifiek herkennen en zich eraan kunnen binden. Antistoffen worden gemaakt door B cellen. De verworven afweer moet worden opgebouwd na het binnendringen van de bacteriën, virussen of schadelijke stoffen en komt dus pas enkele dagen na blootstelling aan het gevaar effectief op gang.

De interfase tussen primaire en secundaire ontstekingsreacties. Ontdekkingsgeschiedenis van de interdigiterende, dendritische of sluier cel

De specifieke afweer reactie van T en B cellen wordt dus opgebouwd in de drainerende lymfklier. Dat was al bekend in het begin van de 70-er jaren van de vorige eeuw. Probleem was echter hoe de informatie van het perifere ontstekingsgebied, bijvoorbeeld de huid, werd aangevoerd naar de drainerende lymfklier (de aanvoerende route).

Om dit probleem te bestuderen kreeg ik van 1974-1979 van de VU de gelegenheid om in Londen onderzoek te verrichten aan de aanvoerende lymfe. Deze studie vond plaats onder supervisie van Brigid Balfour en John Humphrey aan het National Institute of Medical Research, Mill Hill, London. Daar ontdekten wij een nieuw soort heel beweeglijke witte bloedcellen, die de antigenen van de huid via de lymfe naar de lymfklier versleepten en daarna in de lymfklier de T en B cel reacties actief op gang brachten (Figuur 5). We konden de cellen in de lymfe filmen en gezien hun bewegingspatroon noemden we de cellen sluiercellen ('veiled cells', VC), omdat ze lange sluiers konden uitwaaiëren.

In de jaren 1970-1975 hadden verscheidene onderzoekers al gezien dat cellen sterk gelijkend op bepaalde cellen van de huid terug gevonden konden worden in de huid-drainerende lymfklieren. De cellen hadden sterke uitlopers en bevatten een typisch 'merker' structuur alleen gevonden in deze cellen, namelijk het Birbeck granulum (Figuur 5). In 1976 beschreef de New Yorkse groep van de oorspronkelijk Nederlandse



Figuur 5: 1) Lymfe verzameling uit de poot van een varken. 2) Het concept van de reizende sluier cel in 1978: bloed monocyte – huid Langerhans cel-lymfe sluier cel-klier inter digiterende cel. 3) Het Birbeck granulum als merker van de reizende sluier cellen. 4) Elektronen microscopische plaatjes en fase contrast opnamen.

Jeanette Thorbecke dat deze cellen beladen met antigeen aanwezig waren in de lymfbanen van de huid en in de drainerende lymfeklieren. Echter onze Londense groep in samenwerking met de groep van Hoefsmit in Amsterdam deed in die jaren als eerste coherente studies naar de cel composities van de lymfe in relatie tot die van de huid en de drainerende lymfe klieren. Dit onderzoek kwam tot de conclusie dat sluier cellen en macrofagen betrokken waren bij het op gang brengen van de afweer reactie en als één systeem moest worden beschouwd van sterk verwante reizende cellen.

In dezelfde decade gaven Veldman in Groningen (1970), Veerman in Amsterdam (1973) en Steinman in New York (1973) de eerste beschrijvingen van cellen in de lymfklier, die vandaag de dag tot hetzelfde reizende cel systeem gerekend worden. Veldman en Veerman noemden de cel 'interdigitating cell' (IDC). Zij dachten in eerste instantie dat de IDC een vaste lymfklier cel was en dus niet behoorde bij de reizende cellen. Zij onderkennen wel dat de cel een rol speelde in de immuun stimulatie van T cellen, gezien de sterke contacten met T cellen. Ralph Steinman (1973) stelde de naam 'dendritic cell (DC)' voor, maar liet zich in eerste instantie niet over een mogelijke functie van de cel uit en dacht ook dat de cel een vaste lymfklier cel was. Later stelde Veerman (1974) dat "the IDC might be the 'macrophage', which offers the micro-environment in the T cell dependent areas of the lymph nodes and spleen in which the T cell differentiation and proliferation takes place".

Onderzoek van 1975-1980 plaatste de VC tussen de LC in de huid en de IDC in de lymfklier, apart van de klassieke macrofaag, maar wel met grote verwantschap daaraan (Drexhage et al, 1979). De Amsterdamse groep van Hoefsmit deed in die periode gedetailleerd elektronen microscopisch onderzoek en kwam tot de conclusie dat de LC/VC/IDC als één cel systeem moest worden beschouwd dat behoorde tot het 'reizende' mononucleaire fagocyten systeem (samen met de monocyt en macrofaag) en niet tot het 'onbeweeglijke' vaste lymfklier cellen.

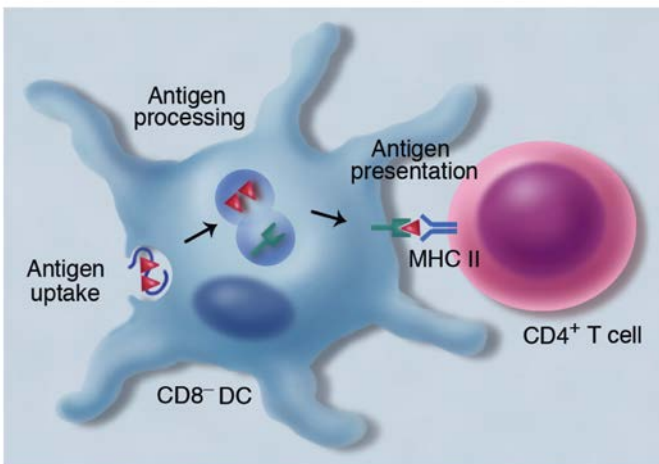
Al deze bevindingen werden ten slotte coherent besproken en samengevat in een meeting in Noordwijk (1980). Alle deelnemers waren het erover eens dat dit reizende cel systeem van dendritische, gesluierde en interdigiterende cellen een mobiel systeem van cellen was betrokken bij de verwerking en presentatie van antigenen en de aanbidding aan en stimulering van cellen van het verworven afweersysteem. Echter over de voorlopercellen (monocyt òf een specifieke voorloper cel) is nog lange tijd tweestrijd geweest tussen de Steinman school en verschillende andere onderzoeksgroepen. Eind 80-ger jaren werd als eerste door Peters in Duitsland onomstotelijk aangetoond dat monocyten voorloper cellen van DC konden zijn, echter in de 90-ger jaren bleek in Frans onderzoek dat speciale beenmerg voorloper cellen zich ook direct, zonder een tussenliggend monocyten stadium, tot DC konden ontwikkelen. Beide mogelijkheden waren dus correct.

Het systeem van interdigiterende, dendritische of sluier cellen

De ontdekking van de interdigiterende, dendritische of sluier cel is van cruciaal belang geweest voor het begrip over het ontstaan en de regulatie van afweerreacties, van daar ook dat er een Nobelprijs voor is vergeven (BOX III). Gaandeweg de jaren heeft de naam dendritische cel de overhand gekregen voor de aanduiding van deze cellen.

Wat is de huidige stand van zaken rond dendritische cellen? Dendritische cellen zijn cellen van het afweersysteem gekenmerkt door lange uitlopers en een sterke beweeglijkheid. Door deze beweeglijkheid zijn de cellen bij uitstek in staat om via hun lange uitlopers contact te maken met andere cellen, en dan vooral met de T cellen van het specifieke afweer systeem.

Daarnaast brengen dendritische cellen sterk zogenaamde antigeen presenterende MHC-II moleculen op hun oppervlak tot expressie. Dit zijn de communicatie structuren waarmee de dendritische cel het antigeen aan de T cel kan aanbieden, en het tweeledig signaal van antigeen en het MHC-II is essentieel voor een goede T en B cel stimulatie (Figuur 6).



Figuur 6: Een antigeen kan alleen effectief door antigeen-presenterende cellen (bijvoorbeeld sluiercellen) worden aangeboden aan T cellen als het ingebed is in een MHC-II molecuul. Door dit tweeledige signaal (antigeen peptide en MHC-II) wordt de T cel volledig geprikkeld tot reactie.

Om de communicatie met T lymfocyten goed uit te voeren is het essentieel dat de dendritische cellen sterk beweeglijk zijn en door het lichaam kunnen reizen. Dendritische cellen komen in alle weefsels in hun 'onrijpe' vorm voor. In deze onrijpe vorm zijn de cellen bijzonder geschikt om de weefsels af te tasten op de daar aanwezige bacteriën, virussen en stoffen, deze op te nemen, af te breken en te herkennen of het opgenomen en afgebroken materiaal gevaarlijk of juist ongevaarlijk is. Daarna verlaten ze de weefsels en reizen via de lymfebanen (als zogenaamde sluiercellen) met de afgebroken stoffen (de 'antigenen') op hun oppervlak naar de lymfeklieren toe. De lymfeklieren zijn de centra van de verworven afweer waar de T cellen groeien, zich specialiseren en waar antistoffen door B cellen kunnen worden gemaakt. Aangekomen in de T cel gebieden van de lymfe klier is de dendritische cel 'gerijpt' tot IDC en in staat om optimaal antigenen aan te bieden aan de T cellen en deze cellen van het verworven afweer systeem in een heel bepaalde richting te sturen: Een sterke afweerreactie gericht tegen bacteriën/virussen die de DC in de weefsels als gevaarlijk herkenden (zie ook Box II)

Het dendritische cel systeem is gezien zijn belangrijke functie over de afgelopen 20 jaren een doelwit voor studies geweest, bijvoorbeeld naar toepassingen van dendritische cellen bij vaccinaties tegen bacteriën en virussen, maar ook tegen tumoren.

Hyper reactieve secundaire ontstekingsreacties bij allergieën en auto-immuun ziekten. Verkeerde evenwichten.

Er is een tweetal groepen van ziekten waarbij er een niet adequate en te sterke ontstekingsreactie bestaat tegen in wezen ongevaarlijke stoffen.

De eerste groep betreft te sterke reacties tegen bijvoorbeeld voedingsstoffen of ongevaarlijke stoffen in de lucht, bijvoorbeeld gras pollen. Deze stoffen geven dan ontstekingsreacties in de darm of de luchtwegen. Bij deze groep spreken we over allergie.

De tweede groep betreft uit de hand gelopen ontstekingsreacties tegen bestand delen van het eigen lichaam, zoals bij de al eerder genoemde schildklier auto-immuun ziekten en type 1 diabetes (zie Figuur 2 en 3).

Bij beide ziekte groepen is het duidelijk dat er zowel T cellen, B cellen en antistoffen zijn die een ontstekingsreactie kunnen aanjagen tegen de veroorzakers van de te heftige ontstekingsreactie, zoals de allergenen (bijvoorbeeld graspollen) of specifieke lichaamseigen stoffen (thyreoglobuline uit de schildklier en insuline uit de eilandjes van Langerhans).



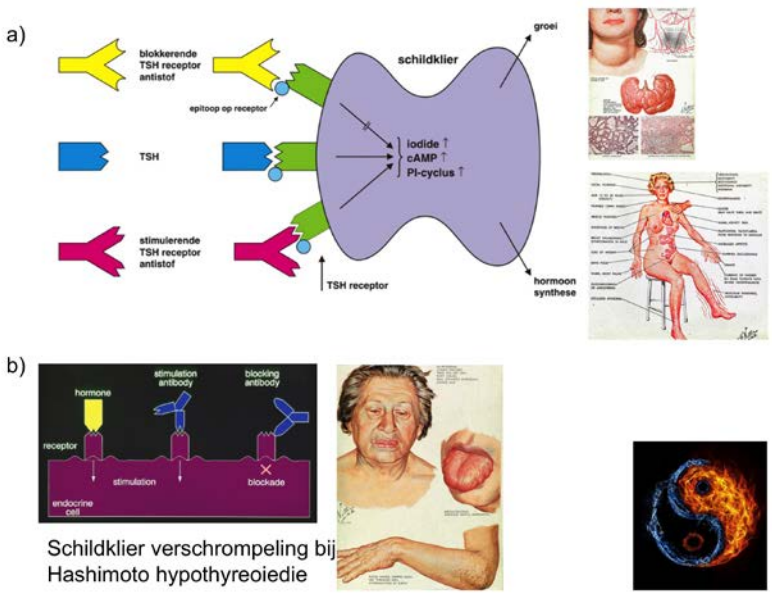
Het onderzoek voor mijn proefschrift (1971-1975) ging over allergische reacties en één van de belangrijkste ontdekkingen was het bestaan van witte bloedcellen die een allergische reactie konden dempen. In die tijd werden deze witte bloedcellen ‘suppressor’ lymfocyten genoemd (Drexhage et al., 1977) Blijkbaar was er een evenwicht tussen effector en suppressor lymfocyten, die de uitkomst van de ontstekingsreactie bepaalde. In wezen was er sprake van een actie-tegenreactie (Ying-Yang) principe. Sindsdien ben ik gebiologeerd door de positieve en negatieve ying-yang evenwichten binnen ons afweer systeem.

Suppressor lymfocyten zijn uitvoerig bestudeerd in de 70-ger en 80-ger jaren van de vorige eeuw. In dit onderzoek stuitte men op een groot aantal van lymfocyten met suppressor en effector functies, maar de stand van de wetenschap was onvoldoende om deze cellen te karakteriseren. In grote frustratie heeft men zich eind 80-ger jaren van dit onderwerp afgekeerd en het was min of meer ‘not-done’ om over suppressor cellen te spreken. Maar ja, regulatie/suppressie was een echt fenomeen en diende ontrafeld te worden wilde men een handvat krijgen om allergieën en auto-immuun ziekten te bestrijden waar er een onbegrepen teveel aan effector mechanismen bestaan.

De laatste jaren zijn daarom de T suppressor cellen weer helemaal terug, maar ze heten nu T regulator cellen. Nu de techniek en de kennis verder is voort geschreden blijkt het inderdaad dat er veel populaties van T cellen en ook andere lymfocyten zijn die een dempende werking hebben. Deze T cellen ontstaan soms tijdens een immuun reactie, maar het meest bekend en populair zijn de zogenaamde natuurlijke T regulator cellen die spontaan vanaf het foetale leven ontstaan in de thymus en die ons beschermen tegen auto-immuun ziekten. Zij hebben het vermogen om ontstekingsbevorderende T cellen en macrofagen te dempen en zijn gericht tegen belangrijke auto-antigenen (Box I en II).

Nog een evenwicht systeem in het immuun systeem: Stimulerende en blokkerende receptor auto-antistoffen

Om auto-immuun ziekten beter te begrijpen bestudeerde ik van 1979-1981 op een uitwisselingsbeurs van de KNAW en de Royal Society of Science bij Franco Bottazzo, Deborah Doniach en Ivan Roitt (Middlesex Hospital, Londen) auto-immuun schildklier ziekte en type 1 diabetes. In deze periode ontdekten wij bij schildklier patiënten antistoffen in het bloed die de groei van schildklier cellen konden stimuleren (Figuur 7). Wij vonden die vooral bij patiënten met een vergrote schildklier. Daarnaast waren er antistoffen die de groei van de schildklier konden blokkeren. Wij vonden die vooral bij patiënten waarbij de schildklier verschrompelde en verdween. Een gedeelte van deze antistoffen was gericht tegen een belangrijke groei regulator op de schildklier cellen, de TSH receptor. Deze abusievelijk bij patiënten geproduceerde antistoffen kunnen gezien worden als een van de drijvende krachten achter hun ziekte, namelijk over functie en groei van de schildklier of onder functie en verschrompeling van de schildklier (Figuur 7). Opnieuw laten de gegevens het Ying/Yang balans principe in



Figuur 7: TSH-receptor stimulerende antistoffen bootsen TSH na en stimuleren de schildklier tot groei. TSH blokkerende antistoffen binden zodanig aan de receptor dat stimulatie door TSH niet meer kan plaatsvinden. Dit leidt tot verminderde groei en functie van de schildklier. Bij patiënten is er altijd een mengsel van deze antistoffen. Het gaat dus (weer) om Ying-Yang evenwichten.

het immuun systeem zien, maar nu in groei en verschrompeling van de schildklier geïnduceerd door afweer stoffen. Wij konden de gegevens in 1980, 1981 en 1982 in toonaangevende bladen als de Lancet en Nature publiceren en dit werk monde samen met het werk van andere groepen uit in de ontwikkeling van een nu in de handel verkrijgbare laboratorium test behulpzaam bij de diagnose van deze schildklier ziekten.

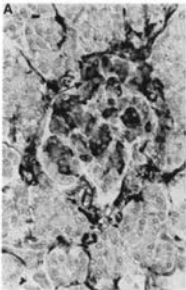
Van het overige gedeelte van de groei stimulerende of blokkerende antistoffen hebben wij de receptor niet kunnen achterhalen: Het kan een ander gedeelte van de TSH receptor zijn, of een andere belangrijke groei receptor als de IGF-1 receptor. Veel enthousiasme was er in eerste instantie voor deze complexe functionele effecten van deze zogenaamde receptor auto-antistoffen bij patiënten, en op veel terreinen werden dergelijke antistoffen gevonden, zoals bij luchtweg allergie, diabetes, bijnier aandoeningen, vervroegde menopauze en verscheidene neurologische aandoeningen. Het enthousiasme groeide echter later uit tot veel kritiek, omdat de technieken om deze antistoffen te bepalen nogal tijdrovend en technisch moeilijk waren. Ze zijn daarom – tot mijn niet geringe frustratie ook mede door de soms onfaire kritiek – in de vergetelheid geraakt. Het voelt alsof ik in dit meningsverschil gefaald heb. Echter het is goed om te zien dat de receptor auto-antistoffen nu weer in de belangstelling komen op het terrein van de psychiatrie, maar over dit terrein later meer.

De geschiedenis van het onderzoek naar de oorsprong van auto-immuun ziekten van de schildklier en type 1 diabetes. De rol van afwijkingen in hormoon producerende cellen zelf of die van dendritische cellen?

Na al dit werk aan de verschillende auto-antistoffen bij schildklier aandoeningen in de vroege jaren 80-tig drong zich rond 1985 de vraag op: Waarom ontstaan deze ziekte verwekkende antistoffen? Wat is het ziekte mechanisme erachter? Een belangrijke poging om de ontstaanswijze van auto-immuun schildklier ziekte (en ook type 1 diabetes) te duiden werd geleverd door mijn directe collega Franco Bottazzo. Hij suggereerde in een reeks artikelen in de Lancet dat de schildklier cellen zelf of de insuline producerende β cellen zelf – zonder tussenkomst van dendritische cellen – de auto-antigenen aan de T en B cellen konden presenteren, omdat zij abusievelijk de antigeen presenterende MHC-II moleculen op hun oppervlak tot expressie brengen (Bottazzo et al, 1983). Deze afwijkende MHC-II expressie zou veroorzaakt worden door bijvoorbeeld virus infecties (Figuur 8).

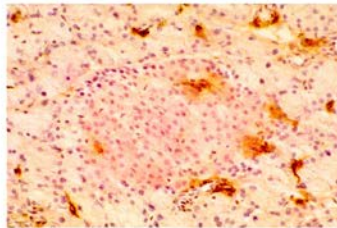


Eilandje van Langerhans



MHC II positieve β cellen

of



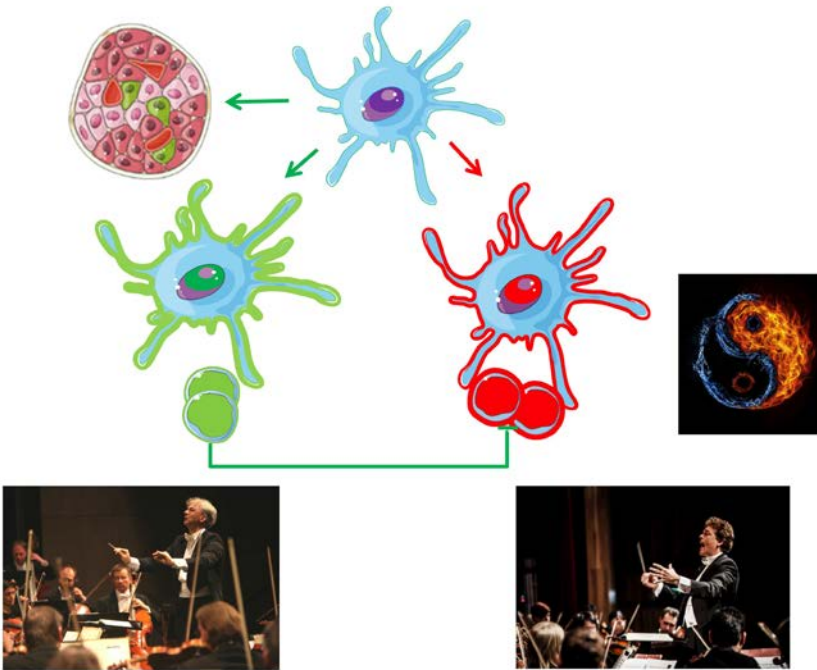
MHC II positieve dendritische cellen zonder MHC-II positieve β cellen

Figuur 8: In eerste instantie werd gedacht dat het begin van de auto-immuun reactie kon worden verklaard door een abusievelijk positief worden van de hormoon cellen voor MHC-II. Later werd het duidelijk dat dendritische cellen abusievelijk zich verzamelen rond en in de hormoon producerende klieren.

In mijn groep werd echter omstreeks die tijd veel onderzoek verricht aan proefdier stammen die zo gefokt waren dat het merendeel spontaan schildklier ziekte en type 1 diabetes ontwikkelden. Het nut van deze proefdier modellen was dat we in deze modellen de vroege fase van de ziekten konden bestuderen aan de hand van schildklier en pancreas weefsel, hetgeen in patienten een veel moeilijker zo niet onmogelijke procedure is. Het adagium in de geneeskunde is altijd dat wij geen schade aan de patiënt mogen aanbrengen. Proefdiermodellen zijn daarom een noodzakelijk kwaad om de vroege fases van de ziekte te bestuderen. Ik ben met de tegenstanders van proefdier onderzoek van mening dat we een ethische grens overgaan, maar het uiteindelijke voordeel voor patienten is zodanig groot dat ik van mening ben dat hier de voordelen tegen de nadelen opwegen. Alternatieve strategieën in de reageerbuis doen zich ook niet 1-2-3 voor, omdat het hier gaat om complexe ziekten met veel gestoorde mechanismen die in cascade werken en die eerst begrepen dienen te worden voordat ze men in de reageerbuis kan nabootsen.

Wat uit het proefdier onderzoek duidelijk naar voren is gekomen is dat in de vroege fase de verkeerde expressie van MHC-II op de hormoon producerende cellen geen rol speelt. Wat afwijkend is, is een vroege aanzameling van dendritische cellen in de schildklier en in en rond de eilandjes van Langerhans (Figuur 8). Deze dendritische cellen reizen naar de drainerende lymfeklieren en starten daar abusievelijk de auto-immuun reactie tegen de schildklier of de eilandjes van Langerhans door ontsteking actieve T cellen te rekruteren (Voorbij et al, 1990; Jansen et al, 1994).

Wat wij nu weten is dat dé dendritische cel als één soort van cel niet bestaat! Het is gebleken dat er meerdere soorten van dendritische cellen zijn, die samen een functioneel systeem vormen met dezelfde functie, namelijk het reguleren van het verworven afweer systeem. Immunologen onderkennen nu conventionele (myeloïde, lymfoïde), plasmacytoïde en monocyt-afkomstige dendritische cellen. Deze cellen zijn uit verschillende voorlopercellen ontstaan en zijn in verscheidene stadia van rijping aanwezig. Deze complexiteit is noodzakelijk om een uitstekende en flexibele regelfunctie mogelijk te maken. De hoofdfunctie van al deze dendritische cellen is om stoffen op te nemen en te herkennen of deze stoffen gevaarlijk zijn (bijvoorbeeld bacteriën en virussen) of dat de stoffen juist niet gevaarlijk zijn (bijvoorbeeld lichaamseigen stoffen als insuline en thyreoglobuline). Daarna reizen de cellen naar de lymfeklieren en daar gaan de cellen een communicatie aan met de T cellen van het verworven afweersysteem om deze te prikkelen of om een vecht reactie aan te gaan tegen de bacteriën en virussen of om juist een beschermende reactie aan te gaan tegen de lichaamseigen stoffen. De dendritische cellen zijn dus de 'dirigenten' van het orkest van de T lymfocyten en laten dit 'crescendo' spelen tegen gevaarlijke stoffen of juist 'diminuendo' tegen ongevaarlijke en lichaamseigen stoffen. Uiteraard zijn doelwit bij deze regulatie van de dendritische cellen de verschillende ontstekingsbevorderende of ontsteking dempende T cel populaties (Figuur 9).



Figuur 9: Steady state dendritische cellen regelen de groei en hormoon productie van hormoon weefsel. Ook ontwikkelen zij zich tot tolerogene dendritische cellen die het T cel orkest dimnuendo laten spelen, zodat er geen ontsteking optreed. Alleen bij gevaar (of bij intrinsieke afwijkingen) ontwikkeld de dendritische cel zich tot een ontstekingsbevorderende cel die het T cel orkest crescendo laat spelen en ontstekingen aanjaagt. Opnieuw een evenwicht!

Wij weten nu – na veel verder onderzoek – dat normaal zou zijn geweest als de dendritische cellen die uit de pancreas of de schildklier komen juist T en B cellen in de lymfklier zouden hebben geactiveerd tot een dempende functie op auto-immuniteit. Normale dendritische cellen zouden vooral de zogenaamde T regulator cellen hebben gestimuleerd. Dit is de manier waarop gezonde individuen voorkomen dat zij een auto-immuun ziekte ontwikkelen. Waarom dit niet gebeurt bij auto-immuun ziekten van de schildklier en bij type 1 diabetes werd de volgende vraag in ons onderzoek, en deze vraag hebben wij en anderen vanaf ongeveer 2000 bestudeerd.

Al met al, de opvatting dat de dendritische cel een centrale rol speelt in het ontstaan van auto-immuun ziekten heeft dus gewonnen ten koste van de idee van de afwijkende expressie van MHC-II op hormoon producerende cellen. Ook in deze controversie is het debat redelijk fel geweest en ik vind het nog altijd vervelend dat ik als opponent tegenover mijn vriend en collega Franco Bottazzo terecht was gekomen. Na de uitkomst

van dit debat is Franco nooit meer als een toonaangevend onderzoeker opgetreden en – hoewel andere oorzaken daarvan ook de reden zijn – vind ik dit jammer. Veel auto-immuun schildklier onderzoek in de European en American Thyroid Associations hebben zich in de 80-ger en 90-ger jaren gericht op de verkeerde expressie van MHC-II op schildklier cellen, en na de instorting van dit concept is het immunologisch onderzoek in deze wetenschappelijke organisaties nooit meer geworden wat het daarvoor was: Toonaangevend en enthousiasmerend.

De dendritische cel in het gezonde weefsel heeft primair een rol in groei en ontwikkeling van het weefsel en het beschermen tegen auto-immuniteit, alleen bij gevaar wordt het een agressieve afweer cel.

Tijdens een klein congres rond 1990 luisterde ik naar een voordracht van collega Deneff uit Leuven. Hij sprak over een cel in het hersen aanhangsel, de hypofyse, een klier die via hormonen andere klieren aanstuurt. Deze cel had lange uitlopers en reguleerde de hormoon productie en groei van de omliggende hormoon producerende cellen. Hij liet elektronen microscopisch plaatje zien, en mij viel meteen op dat de cel erg leek op de dendritische cellen die ik kende uit de immunologie. Om een lang verhaal kort te maken, na een aantal jaren onderzoek was het duidelijk dat een gedeelte van deze cellen uit het hersenaanhangsel echte dendritische cellen waren. De dendritische cel was dus niet alleen een afweer cel, maar ook een cel die in staat is om hormoon productie en groei van omliggende klier cellen te regelen. In de daarop volgende jaren heeft een aantal PhD studenten dit concept verder getest voor de schildklier en de eilandjes van Langerhans in de pancreas, en gevonden dat de normale dendritische cel in gezonde weefsels een regulerende rol heeft en evenwichten in groei en functie bewaakt (Wij noemen dat de homeostase)

Het is in zwang geraakt om deze normale dendritische cel 'steady state' dendritische cel te noemen. Deze regulerende dendritische cel in het normale weefsel bleek ook met name na de reis naar de drainerende lymfklier in staat om de natuurlijke regulator cellen aan te zetten en dus actief te beschermen tegen auto-immuniteit. De immunologen noemen dat tolerantie inductie.

Echter wanneer er gevaar dreigt in het weefsel (binnendringen van bacteriën, virussen of ongecontroleerd weefsel verval), dan worden via speciale receptoren (de 'danger' receptoren) geprikkeld en verandert de cel drastisch van gedrag en vormt zich om tot een agressieve cel. De cel is dan in staat om ontsteking bevorderende stoffen te maken en ontsteking bevorderende T cellen aan te zetten. De vergelijking dringt zich op met de 'peace keeping force' die wij naar Afghanistan hebben uitgezonden: primair zouden zij betrokken zijn bij de opbouw van de Afghaanse maatschappij door het aanleggen van wegen, bouwen van scholen, etc. Echter bij gevaar (de Taliban) zouden zij hun gedrag veranderen en zich omvormen tot een vecht leger.

Het dendritische cel systeem is dus gezien deze functie erg belangrijk in het starten van gewenste afweerreacties tegen bacteriën en virussen, maar ook in het voorkomen van ongewenste afweerreacties tegen ongevaarlijke en lichaamseigen stoffen. Zoals al eerder opgemerkt (zie opnieuw Figuur 9): De dendritische cel kan dus gezien worden als de dirigent van de afweer reactie. In normale steady state situaties laat de dirigent het T cel orkest diminuendo spelen om te voorkomen dat een afweerreactie tegen ongevaarlijke en essentiële lichaamseigen stoffen ontstaat, bijvoorbeeld tegen de hormonen die in de weefsels worden geproduceerd. Bij gevaar echter laat de dirigent het T cel orkest crescendo spelen om een sterke afweerreactie gericht tegen bacteriën/virussen mogelijk te maken.

Wat nu als dendritische cellen niet goed zijn gerijpt en tekort schieten in deze verschillende functies? Of met andere woorden als de dirigent uit evenwicht is? Of erger nog als daarnaast ook nog leden van het T cel orkest uit evenwicht zijn? Wij hebben in de laatste jaren ontdekt dat dit nu precies de situatie is bij schildklier auto-immuun ziekten en type 1 diabetes.

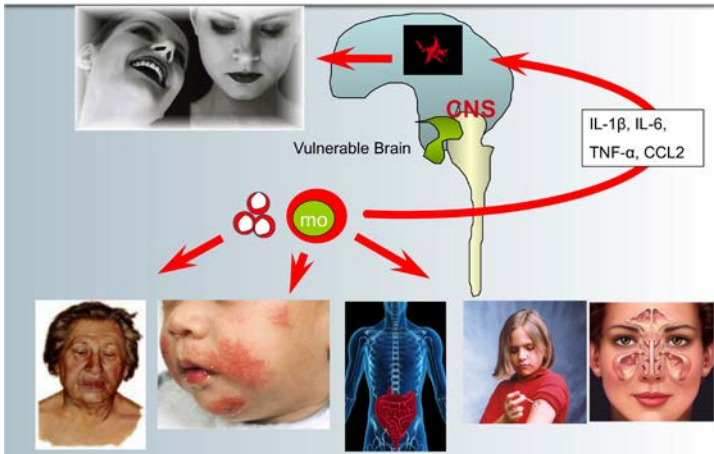
Dit uitkomsten van dit onderzoek zijn nu erkend door mij te vragen een editorial te schrijven in het toonaangevende blad 'Diabetes' (Drexhage et al. 2016). Deze editorial komt één dezer dagen uit en is geschreven naar aanleiding van recente uitkomsten van nieuw onderzoek van andere onderzoekers naar de vroege fase van diabetes. Hierbij worden orgaan donoren gescreend op het aanwezig zijn van tekenen van vroege type 1 diabetes. De pancreas wordt dan gebruikt voor microscopische studie (de nPOD studie). De uitkomsten van dit nPOD onderzoek dwingen nu bestaande concepten te herzien en uit te breiden. Ons onderzoek van de afgelopen jaren geeft de mogelijkheid dit te doen en het model dat wij nu voorstellen en waarover nu debat moet ontstaan vindt (U vindt het model in BOX IV).

In essentie beschouwen wij in dit laatste model auto-immuun ziekten van de schildklier en type 1 diabetes als intrinsieke ontwikkelingsstoornissen van zowel dendritische cellen als T cellen, waardoor vooral de steady state functies (tolerantie-inductie en groei regulatie van omgevende hormonale cellen) zijn aangedaan, terwijl de ontstekingsbevorderende functies te snel te prikkelen zijn.

De curieuze relatie tussen ernstige psychiatrisch aandoeningen, auto-immuun ziekten en infecties

In 1992 maakte collega Janus Oomen mij opmerkzaam op de hoge frequentie van schildklier auto-immuun ziekten bij psychiatrische patiënten. In vervolg onderzoeken uitgevoerd door de psychiaters Ralph Kupka, Manon Hillegers, Ronald Vonk en Willem Nolen werd het duidelijk dat er een verhoogde kans bestaat op schildklier auto-immuun ziekte bij ernstige stemmingsstoornissen, zoals ernstige depressie en bipolaire stoornis. De stand van zaken is nu na groot epidemiologisch onderzoek in de Scandinavische landen, waarbij de gehele bevolking is betrokken, dat men onderkent dat in psychiatrische patiënten met een ernstige stemmingsstoornis of schizofrenie er een verhoogde kans bestaat op infectie, allergie en verscheiden auto-immuun ziekten, waaronder schildklier auto-immuun ziekten en type 1 diabetes. Vaak komen deze ernstige psychiatrische ziekten niet geïsoleerd voor, maar zijn zij onderdeel van een groter ziekte complex, waarbij immuun stoornissen als gevonden bij type 1 diabetes en schildklier auto-immuun ziekten een rol moeten spelen. Dit sloot wonderwel aan bij ideeën die al eerder leefden bij een kleine groep van neuro-wetenschappers en die zijn weergegeven in Figuur 10.

“(Auto)Inflammatie/Macrofaag/Immuun theorie”



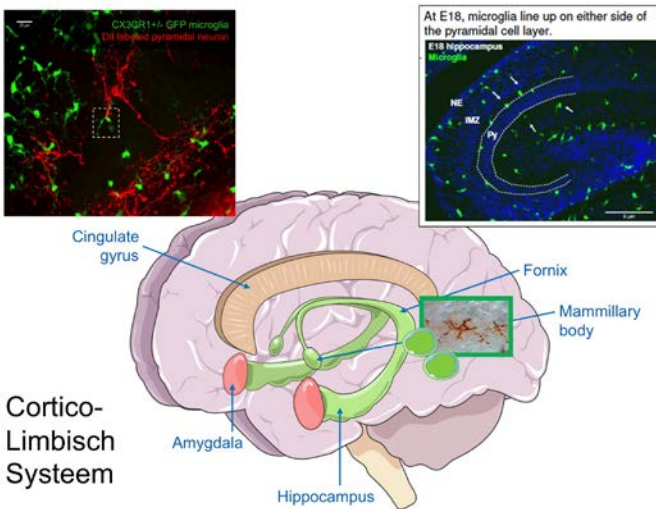
Figuur 10: Psychiatrische ziekten komen in veel gevallen niet alleen voor, maar patiënten hebben ook verhoogd last van allerlei andere aandoeningen als meer infecties, meer darm problemen, allergie en auto-immuun ziekten. Er werd al in 1990 gedacht dat deze ziekten een gemeenschappelijke basis zouden hebben in een verhoogde neiging tot ontstekingsreacties van monocyten en T cellen. In de theorie destabiliseren ontstekingsstoffen het brein zodanig dat het kwetsbaar wordt voor stress en er bijvoorbeeld een bipolair beeld kan ontstaan.

Men vermoede al dat vooral ontstekingsstoffen die abusievelijk worden geproduceerd door macrofagen en dendritische cellen een rol zouden spelen in het uit evenwicht brengen van belangrijke hersenstructuren die een rol spelen in het adequaat omgaan met stress, de zogenaamde 'macrofaag of ontstekings theorie van depressie en schizofrenie'. De afgelopen 10 jaar heeft mijn onderzoeksgroep als coördinerende groep deze theorie verder onderzocht in twee grootschalige EU projecten met meer dan 15 partners in meer dan 10 Europese landen. Er is nu een enorme vloed van data gegenereerd die nog niet allemaal, maar wel voor het grootste gedeelte geanalyseerd zijn. Een nieuw, alternatief en revolutionair model over het ontstaan van psychiatrische aandoeningen komt naar voren (R Padmos et al, 2008; RC Drexhage et al., 2010; Bergink et al., 2014). Dit is belangrijk omdat de huidige modellen te kort schieten, de ziektelast voor patiënten en de maatschappij hoog zijn, en er onvoldoende adequate en optimale mogelijkheden voor behandeling zijn. Gekscherend stel ik wel eens dat de psychiatrie zich nog in de middeleeuwen bevindt, met een nauwkeurige beschrijving van allerlei symptomen en symptoom complexen, maar nog weinig idee van de oorzakelijke lichamelijke oorzaken.

De immunologische oorsprong van ernstige psychiatrische aandoeningen

Het onderzoek op dit terrein heeft in zowel ons consortium als ook in andere wereldwijde onderzoeksgroepen een grote vlucht genomen. In de wetenschappelijke literatuur (Miller and Raison, 2016) alsook in de lekenpers (www.npo.nl/labyrint 'Het ontstoken brein') bestaat er nu grote belangstelling voor dit onderwerp. Voor patiënten en hun geliefden maken de nieuwe ontwikkelingen het verschil, omdat zij hun aandoeningen en die van hun geliefden nu kunnen duiden als lichamelijke afwijkingen waar zij weinig schuld aan hebben, gelijkelijk als zij geen schuld hebben aan een ernstige darm infectie of het ontwikkelen van type 1 diabetes.

Opnieuw was een focus van ons onderzoek de steady state dendritische cel, maar nu die in de hersenen. In de hersenen is het cel systeem van de dendritische cellen en macrofagen bijzonder, omdat het op deze plaats een bijzondere ontwikkeling heeft doorgemaakt en heel speciale cellen omvat; de microglia. Duidelijk is geworden dat de microglia, net als de steady state dendritische cellen in de andere weefsels, vooral van belang zijn voor de groei en het onderhoud van de zenuw cellen. Daartoe interacteren de beweeglijke microglia cellen actief met neuronen en als 'tuinmannen'

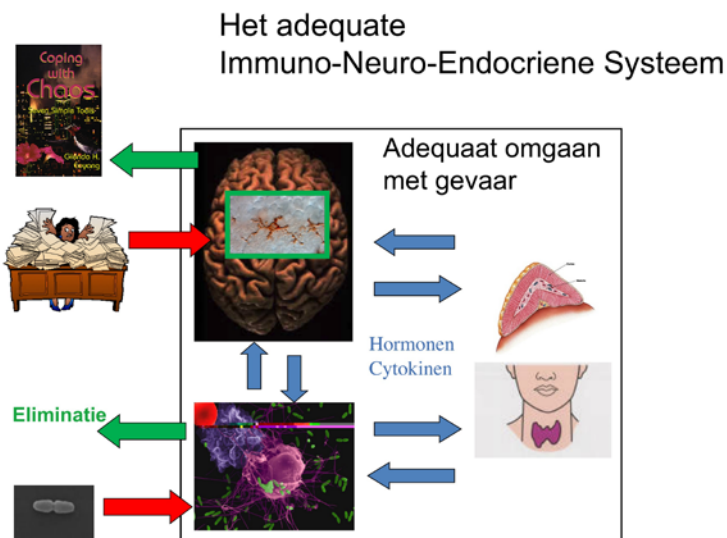


Figuur 11: Het cortico- limbische systeem in de hersenen zorgt voor verwerking van stress en regelt de emotionele en fysieke veranderingen die nodig zijn om aan stress het hoofd te bieden. Microglia en T cellen spelen een belangrijke rol bij de opbouw en functie van het cortico- limbische systeem, hetgeen in de microscopische plaatje te zien is: Microglia interacteert met de zenuw cellen in opbouw.

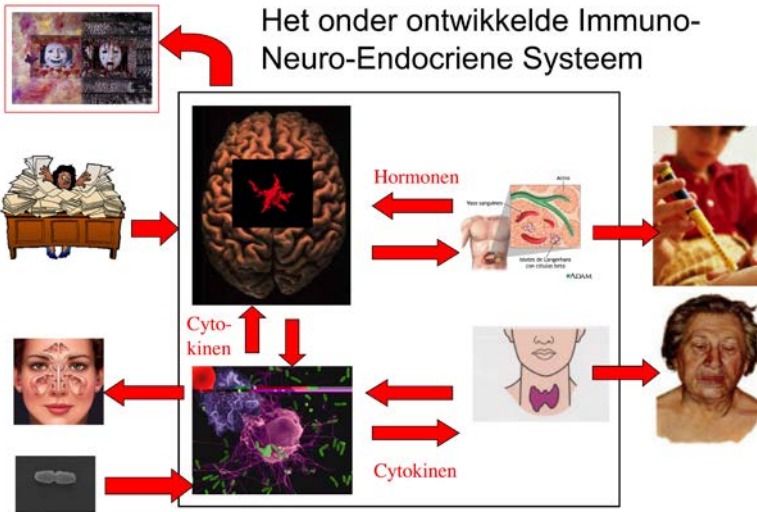
snoeien ze de zenuw uitlopers, de contact plaatsen tussen de zenuwen en onderhouden ze de bescherming schedes van de zenuwen. Zonder microglia of met een ontstoken microglia worden belangrijke hersenstructuren anders aangelegd en vindt de communicatie tussen zenuwen en hersengebieden niet goed plaats.

Een van de hersengebieden die van belang is voor stemming stoornissen en schizofrenie en wordt aangedaan door een gestoorde microglia functie is het cortico-limbisch systeem (zie Figuur 11). Dit systeem is er onder andere om stress (gevaar) reacties te coördineren en regelt gevoelens als agressie, waakzaamheid, angst, maar ook genot gevoelens en de daarbij behorende aanpassingen in het autonome zenuw stelsel (adrenaline en het stress hormoon cortisol).

Bij beter beschouwing zien we echter een veel groter en wijd vertakter regelsysteem in ons lichaam ontstaan waarbij verschillende hormoon producerende klieren, het immuun systeem en dit cortico-limbische systeem betrokken zijn. Recente inzichten zijn dat dit zogenaamde immuno-neuro-endocriene systeem er is om gevaar en levensbedreigende verstoringen in ons zelf en in onze omgeving op te merken en daar adequaat en efficiënt op te reageren met lichamelijke en emotionele aanpassingen die het hoofd kunnen bieden aan die verstoringen (Figuur 12).



Figuur 12: Een groter systeem bestaande uit het immuun systeem verknoopt met het hormoon systeem en het brein via een veelvoud van signaalstoffen (cytokinen, antistoffen, hormoon en neurotransmitters) regelt de adequate en efficiënte reactie op gevaar van binnen en van buiten.



Figuur 13: Wanneer het immuno-neuro-endocriene systeem niet goed ontwikkeld is door bijvoorbeeld een matige rijping van de cellen van het systeem dan zullen inadequate, niet efficiënte reacties op gevaar ontstaan, zoals een slechte afweer en abnormale reacties op stress, zoals manische of depressieve reacties.

Vooral is nu uit ons onderzoek gebleken dat de componenten zelf (immuun cellen, hormoon producerende cellen, zenuwen) en de communicatie functie tussen de componenten in het immuno-neuro-endocriene systeem gestoord zijn bij patiënten met ernstige stemming stoornissen en schizofrenie, en niet alleen bij hen maar ook al bij eerste-graad familie leden. Het is bekend dat deze familie leden een veel hoger risico lopen op het krijgen van stemming stoornissen en schizofrenie.

In wezen zijn er dus samenhangende stoornissen in immuun cellen, hormoon producerende cellen en cellen van het cortico-limbische systeem, die een normale somatische en psychologische reactie op welke vorm van uitwendig en inwendig gevaar onmogelijk maken (Figuur 13). Zo zal er door deze stoornissen op infecties of ervaren stress emotioneel anders worden gereageerd, bijvoorbeeld met angstige of depressieve gevoelens. Het onderzoek heeft ook een groot aantal test systemen opgeleverd om deze stoornissen in immuun cellen, hormoon producerende cellen en zenuwen te diagnosticeren aan de hand van bloed testen en hersen scans, maar uitgebreide ervaring moet eerst worden opgedaan en bevestiging verkregen.

Wat precies de oorzaak van de samenhangende stoornissen in immuun cellen, hormoon producerende cellen en cellen van het cortico-limbische systeem zijn is nog onbekend, maar de eerste gegevens duiden op een licht afwijkende groei van en ontwikkeling vanuit stam cellen van de verschillende cel lijnen, de myeloïede stam cellen voor de monocyten/macrofagen/dendritische cellen, de lymfoïede stam cellen voor de T cellen, en de stam cellen voor de zenuw cellen en de hormonale cellen. Als zodanig begint er dus een grote gelijkenis te bestaan tussen de door ons gepostuleerde ontstaanswijze van de schilpklier auto-immuun ziekten en type 1 diabetes (zie eerder BOX IV).

Deze bevindingen zullen in de volgende decades de psychiatrie gaan veranderen en op zijn kop zetten. Ik hoop de dag nog mee te maken dat net als in de rest van het ziekenhuis psychiatrische patiënten bloed testen zullen krijgen en onderzocht zullen worden met beeldvormende technieken, als scans, en daarna een somatische diagnose krijgen, als bijvoorbeeld 'een overactief ontstekingsbeeld van de microglia in de linker hippocampus, passend bij de depressieve symptomen van de patiënt en de perifere verschijnselen van ontsteking, zoals een verhoogde productie van ontsteking stoffen bij een slechte functie van de natuurlijke T regulator cellen'. Er zal dan worden voorgesteld patiënt te behandelen met een combinatie van een stof die T regulator cellen aanzet en antidepressief werkt, zoals venlafaxine, in combinatie met een ontstekingsremmend middel als een COX-2 remmer of sterken infliximab. Ik neem dit voorbeeld, omdat onze gegevens nu al wijzen in de richting dat zoiets mogelijk zal zijn voor een gedeelte van de patienten.

Enkele ervaringen onder weg bij de ontdekkingsreis

Ik hoop dat u net zo enthousiast en gegrepen bent als ik door de enorme vorderingen die mijn disciplines de immunologie en de immuno-neuro-endocrinologie hebben gemaakt, en de nieuwe in- en vergezichten in onbegrepen ziekten die ik onderweg ben tegengekomen en die nu zijn ontstaan. Veel gemeenschapsgeld is in mijn onderzoek gestoken (zo'n 20-25 miljoen Euro), en sinds 1980 heb ik 12 projecten gefinancierd gekregen van NWO (vroeger FUNGO en MEDIGON), 4 van de EU en 14 van collectebus en overige fondsen (zoals het Diabetes Fonds Nederland, het Astma fonds, het Juvenile Diabetes Research Fund in New York en het Preventiefonds). Vandaar dat ik graag verantwoording afleg van de vorderingen van mijn onderzoek.

Mijn onderzoeksgroep bestond meestal uit zo'n 5-7 personen, waarvan twee derde gefinancierd werd uit deze externe bronnen. Ik ben dus een koopje geweest voor de twee Universiteiten waar ik werkzaam ben geweest, de VU en de EUR, temeer daar de Universiteiten so-wie-so een gedeelte van de subsidies in hun zak staken en temeer daar altijd al mijn medewerkers, alhoewel betaald door derden, en ikzelf actief en enthousiast aan onderwijsprogramma's van de afdeling en de universiteit deel namen.

Inderdaad, onderwijs is een belangrijk bestanddeel geweest van mijn arbeidzaam leven aan de universiteit. In wezen is er onderwijs op twee sporen aan een universiteit. Er is het les geven van voornamelijk boeken wijsheid en praktische vaardigheden aan Bachelor studenten in vaak massale groepen, wat speciale educatieve vaardigheden en grondhoudingen van docenten vereist. Deze zijn anders dan het individueel les geven in een meester-gezel verhouding aan Master en al helemaal aan PhD studenten. Dit laatste moet plaatsvinden in een interactie van actieve en succesvolle wetenschappers, MSc en PhD studenten in goede onderzoek groepen, en vereist weer andere vaardigheden. Dit onderwijs moet bij uitstek worden uitgevoerd in Universiteiten. Bij benoemingen en het verdelen van taken moet dat goed worden onderscheiden, en men kan zich afvragen of ook aan de verschillende functies en grondhoudingen meer heldere posities moeten worden gegeven, zoals onderwijs hoogleraren en onderzoek hoogleraren.

Wat moet de grondhouding van onderzoek en de onderzoek hoogleraar zijn? Dat is twijfel en het lef om gevestigde meningen ter discussie te willen stellen. Ik heb in de afgelopen 3 jaar als zogenaamde Prometeo hulp geboden bij de ontwikkeling van de medische wetenschap in Ecuador. Ik heb daar geleerd dat wetenschapsbeoefening en het aanleren van een kritische grond houding essentieel zijn voor de opleiding van twijfelende, zich afvragende en kritische en twijfelende wetenschappers. Deze twijfelaars zijn essentieel zijn voor de vernieuwing of herontdekking van grondbeginselen binnen een samenleving, voor de economische vooruitgang van een samenleving, voor de technische ontwikkeling van een samenleving en de materiele bloei van een samenleving. Opleidingen van alleen kennis uit schoolboeken levert goede, vaardige en betrokken technuten op, maar geen innovatie. Iets wat juist zo essentieel is in ontwikkelingslanden, maar ook hier in Nederland.

Gaandeweg heb ik ook nog andere lessen geleerd die ik hier graag wil overdragen. Het zijn een beetje open deuren, maar het is misschien goed ze te herhalen, omdat ik veel ellende heb gezien als ze niet in de praktijk werden gebracht.

Ten eerste: De waarheidsvinding is hoeksteen. Dit vereist een open houding voor toetsing van anderen van je gegevens, voor herhaalbaarheid en verificering. Het grote gevaar is hier vooringenomenheid en commercieel belang. Commercieel belang speelt erg bij het concept van de ondernemende universiteit. Dit concept is in de jaren 90 van de vorige eeuw geïntroduceerd. Echter men moet wel bedenken dat ondernemingen andere agenda's hebben die gericht zijn op geld verdienen desnoods met het scheppen van valse waarheden, een vloek binnen de universiteit. Naar mijn mening moeten universiteiten wel ondersteuning geven aan de vernieuwing in de economie, maar niet zelf gaan ondernemen, behalve misschien wanneer er een degelijk systeem van 'checks' en 'balances' is uitgewerkt. Dit is tot op heden onvoldoende het geval.

Ten tweede: Het debat is essentieel. Dit mag scherp gevoerd worden en ik heb felle debatten moeten voeren. Dat betekent ook dat men zich moet trainen op een flink incasseringsvermogen. Echter het debat moet fair zijn met respect voor de tegenstander, en ik moet zeggen dat men soms wel over de lijn gaat. Het gevaar dat een debat uit de hand loopt is vaak slinksheid en handigheid van de tegenstander, het spelen op de man en niet op de zaak, en het inbrengen van de machtspositie. Ook voor het runnen van een wetenschappelijke of universiteitsgroep zijn het open debat en democratische structuren essentieel. Ik vind het daarom een regelrechte misser dat de vakgroep structuur in de 90 jaren overboord is gezet, en ik heb sindsdien een te groot aantal sympathieke en bevlogen hoofden van afdelingen de mist in zien gaan, want macht corrupteert.

Dankwoord

Hiermee ben ik gekomen aan het einde van mijn afscheidsrede en rest mij nog het dankwoord.

Ik ben werkzaam geweest aan twee instellingen, van 1969 tot 1989 aan het Pathologisch Instituut van het Academisch Ziekenhuis van de VU en van 1989 tot op heden aan de afdeling Immunologie van het Erasmus MC. Tussendoor ben ik van 1974-1979 voor perioden uitgewisseld naar het National Institute of Medical Research in Londen, van 1979-1981 naar het Middlesex Hospital in Londen en van 2000-2002 voor perioden naar de University of Washington in Seattle. Vooral van mijn buitenlandse leermeesters en dan met name Deborah Doniach heb ik geleerd hoe goed onderzoek aan te pakken en met name te verwerken in goed leesbare artikelen. U heeft mijn andere leermeesters al de revue zien passeren.

De hoofden van de twee afdelingen waar ik heb gewerkt hebben mij de ruimte gegeven om mijn onderzoek lijnen uit te bouwen. Bij het AZVU kwam daar in 1989 abrupt een einde aan door een reorganisatie en nieuwe benoemingen binnen het Pathologisch Instituut. De ruimte voor de uitbouw van mijn discipline 'de medische immunologie' werd veel minder. Gelukkig kon ik de overstap maken naar de afdeling Immunologie van het Erasmus MC, waar het afdelingshoofd Rob Benner wel alle gelegenheid bood om de medische immunologie uit te bouwen en mijn onderzoekslijnen voort te zetten. Ik ben hem daarvoor nog altijd dankbaar.

In mijn dus 5 werk kringen heb ik tientallen zo niet honderdtallen collega's gehad, en zoals ik al eerder aangaf 'shit happens' zo nu en dan. In een zo competitieve wereld als de onderzoek wereld met veel ego's heb ik geleerd dat het vooral het incasseringsvermogen, het fair weerstand bieden, flexibiliteit en het veranderen van strategie als het niet anders kan bepalen of je succesvol bent. Maar begrijp me goed, voor het overgrote merendeel heb ik een prettig werk klimaat gehad aan alle instellingen, ben ik altijd fluitend naar mijn werk gegaan en ik dank daarom hier alle collega's voor hun steun en collegiale houding.

Uiteraard kan ik niet iedereen persoonlijk bedanken. Toch wil ik uitzonderingen maken. Dat zijn allereerst mijn analisten door de jaren heen, zij hebben het werk technisch mogelijk gemaakt. Mijn werkstructuur is altijd geweest om één of meerdere persoonlijk analisten te hebben (afhankelijk van de subsidiering) die de continuïteit in mijn groep vormden. Het waren Marjan Kleingeld, Meeny de Haan, Pieter Jeucken, Peter Simons, Harm de Wit en laatstelijk ook Annemarie Wijkhuijs, Angelique van Rijswijk en Thomas Hoogenboezem die de groep hebben gedragen. Met hen schiep ik een werkplaats waar de PhD studenten (meer dan 40) en ook postdocs (meer dan 10) konden floreren in onderzoek beoefening.

In de tweede plaats zijn het de onderzoekers van de voormalige unit auto-immuun ziekten. Dat zijn Marjan Versnel, Pieter Leenen en Wim Dik, waarmee ik over de afgelopen 10 jaar intensieve en heel plezierige contacten heb gehad. De laatste jaren is er veel op de afdeling veranderd en is er een nieuwe wind gaan waaien. Jullie gaan

constructief met deze veranderingen om en zijn in staat gebleken bij de nieuwe wind de koers te verleggen om uiteindelijk toch je doelen te verwezenlijken. Ik wens het nieuwe hoofd van de afdeling Peter Katsikis alle succes toe en hoop dat hij de afdeling tot verdere bloei kan brengen. Ik hoop daar ook nog enkele jaren mijn bescheiden steentje aan te kunnen bijdragen.

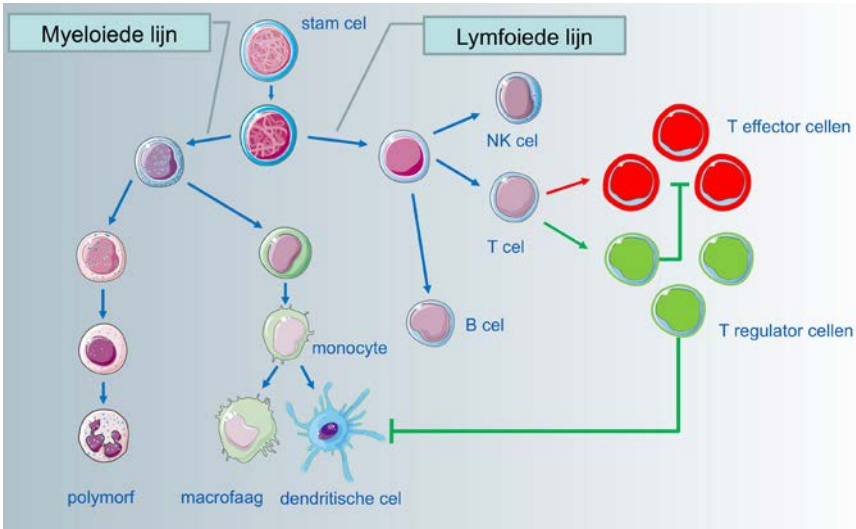
Daarnaast hebben de al genoemde onderzoek fondsen en patiënten fondsen mijn werk mogelijk gemaakt met veel subsidies. Actief heb ik daarom ook deelgenomen in allerlei commissies van deze fondsen en ik doe dat eigenlijk nog steeds. Dit heeft toch aardig wat tijd in beslag genomen, maar ik heb er ook veel geleerd omdat je een goed inzicht krijgt in de research die om je heen gebeurt. Ik dank ook daar de collega's voor de altijd constructieve houding. Het meest plezierig heb ik het werk voor de Juvenile Diabetes Research Foundation in New York gevonden, omdat daar de patiënten vertegenwoordiging de beslissing voor honorering van projecten nam, na uitvoerig onze beraadslagingen en prioritering te hebben gevolgd. Het heeft mij laten zien dat dat goed mogelijk is, en dat de verantwoordelijkheid eigenlijk moet liggen bij degenen die het het meest aangaan, de patiënten.

Lieve Marja, kinderen en kleinkinderen. In al die jaren hebben jullie de familie basis, de liefde en steun verschaft waarop ik mijn werk kon ontplooiën. De banden tussen Marja en mij zijn in de afgelopen 42 jaar hecht aan een gesmeed door lief en leed, wij brengen in elkaar het beste naar voren. Trots zijn we op onze kinderen, Joost, Fleur en Roos en hun geliefden. Het zijn prachtige volwassen mensen, die constructief hun mannetje in de maatschappij staan. Ons hart smelt bij de kleinkinderen Thijmen, Kathelijn, Jart, Eva, Roel, Thom en Niene. We doen veel leuke dingen met elkaar, en het is mooi om ze te zien opgroeien. Ik hoop dat we nog lang van elkaar mogen genieten. Ik dank jullie voor jullie niet aflatende liefde en ik hoop dat ik mijn best heb gedaan de wereld voor jullie achter te laten als een beter plaats om te leven, zoals mijn ouders dat voor mij hebben gedaan.

Zeer gewaardeerde toehoorders, ik dank u hartelijk voor uw aandacht en belangstelling.

BOX I

Eenvoudig schema van verschillende belangrijke witte bloed cellen en hun afstamming



Het immuunsysteem wordt klassiek verdeeld in het aangeboren en verworven immuunsysteem.

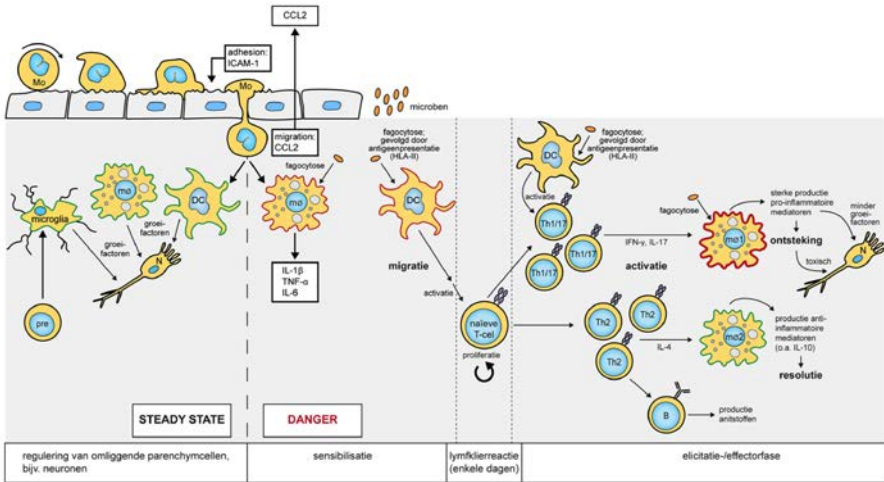
Het aangeboren immuunsysteem is de eerste lijn van verdediging tegen pathogene micro-organismen en kan snel in actie komen, echter met een zeer beperkte specificiteit. Afweercellen met een sleutelrol in het aangeboren immuunsysteem zijn de neutrofiële granulocyten, de monocyten en de macrofagen. Monocyten zijn verwant aan macrofagen, het zijn de voorlopers van macrofagen die voornamelijk in de weefsels voorkomen. Monocyten komen voornamelijk in het bloed voor. Gezamenlijk worden monocyten, macrofagen en andere verwante cellen aangeduid als het 'Mononucleaire Fagocyten System (MFS)'. Deze groep van cellen heeft diverse karakteristieken en functies. Ieder orgaan bevat zijn specifieke subpopulatie van macrofagen, bijvoorbeeld de histiocyten in het bindweefsel, de Kupfer cellen in de lever, de osteoclasten in het bot en last but not least de microglia, de macrofagen van het brein. De macrofagen hebben ook verschillende afstammingslijnen. Over het algemeen en zeker tijdens ontstekingsprocessen stammen de cellen af van voorlopercellen in het beenmerg en migreren als monocyten door het bloed naar de weefsels. Echter voorloper cellen bevinden zich niet alleen in het bloed (de monocyten), maar zijn veelal ook aanwezig in het weefsel. Dus voor een aanwezig zijn in het weefsel is binnendringen voor een MFS cel vanuit de bloedbaan niet strikt noodzakelijk. Men vermoedt dat dit vooral een

rol speelt in de normale situatie (de 'steady state'), als er geen ontsteking plaatsvindt. Een groot deel van de macrofagen populatie zou dan afkomstig zijn van plaatselijke voorlopercellen. Dit is zeker het geval voor het brein, waar voorlopercellen al aanwezig zijn vanaf vroeg in de embryonale periode.

Het verworven immuunsysteem. Als het aangeboren afweersysteem faalt in het onschadelijk maken van bijvoorbeeld een binnendringend schadelijk micro-organisme, dan wordt het verworven immuunsysteem ingeschakeld. Dit verworven systeem bestaat uit het T cel en het B cel systeem. T- en B-cellen zijn antigeen-specifiek afweer cellen, dat wil zeggen ze herkennen en interacteren met moleculaire structuren (antigenen) die heel specifiek zijn voor het pathogene micro-organisme, bijvoorbeeld de structuur van het specifieke kapsel polysaccharide van *H. Influenzae* of het PPD van *M. tuberculosis*. Dit zijn voor de afweer in de regel ontstekingsbevorderende effector of helper cellen, immunologen onderscheiden verschillende effector cellen, waaronder de Th1 en Th17 cellen die verschillende ontsteking stoffen maken. Daarnaast moet de reactie ook in bedwang worden gehouden door T regulator cellen. Deze cellen remmen de ontsteking bevorderende cellen. Immunologen onderkennen verschillende cellen, waaronder de FOXP3+ T cellen wel het meest populair zijn.

De interfase. De afweercellen van het aangeboren systeem die verantwoordelijk zijn voor het aanschakelen van het T en B cel systeem zijn de zogenaamde antigeen presenterende cellen. De meest gespecialiseerde antigeen presenterende cel is een verwant van de macrofaag: De dendritische cel (DC). De DC fagocyteren, net als klassieke macrofagen, de pathogene micro-organismen en verteren deze. Echter de DC is daarnaast gespecialiseerd om kleine peptiden, die ontstaan in het verteringsproces (de antigene peptiden) op hun cel membraan te plaatsen in bepaalde presentatie moleculen, de zogenaamde MHC-II moleculen, die zeer uitgebreid op de celmembraan van DC voorkomen. Daarna reizen de DC met de antigene peptiden (gecomplexeerd met MHC-II) op hun oppervlak via de lymfe naar de lymfeklieren, die het weefsel draineren. Daar aangekomen presenteren de DC de antigene peptiden aan de daar verzamelde T cellen. Wij hebben een aangeboren repertoire van T cellen, dat in staat is ieder antigeen peptide (in complex met MHC-II) te herkennen, dat wil zeggen dat de DC in de lymfklier altijd wel een T cel zal vinden dat het aangeboden antigene peptide herkent. Deze specifieke T cellen worden hierdoor, in communicatie met de DC, gestimuleerd tot deling. Op deze wijze ontstaan er in de lymfklier grote populaties van T cellen specifiek voor het aangeboden antigene peptide en de verslepte antigenen. Ook de richting van de T cel reactie wordt door de DC bepaalt: Of in de richting van de regulator cellen of in de richting van de effector cellen (zie ook tekst).

Box II De ontstekingsreactie



In het normale weefsel (de 'steady state') hebben macrofagen, dendritische cellen en verwante cellen, zoals de microglia, een belangrijke functie. Ze zijn belangrijk voor de opbouw en het onderhoud van de om hen heen liggende weefsel cellen, in het brein zijn dat de neuronen. De microglia ondersteunt actief de groei van nieuwe neuronen met groei factoren, is betrokken bij de geprogrammeerde cel dood van 'afgewerkte' neuronen, de uitgroei van neurieten, het remodeleren van axonen, het 'snoeien' van de synaptische knopjes en bij de opmaak van de verscheidene neurotransmitter receptoren in synapsen. Daartoe scheidt de microglia een scala van groei factoren, axon-geleidingsmoleculen en cytokines af.

Recent is aangetoond dat microglia, weefsel macrofagen en dendritische cellen in de steady state afkomstig kunnen zijn van lokale in het weefsel gelegen voorlopercellen (pre) die in het geval van de microglia – al heel vroeg in de embryonale periode gemigreerd zijn van de dooierzak naar het zich ontwikkelende brein. Voor een ander deel stammen de macrofagen en de dendritische cellen af van de monocyten in het bloed. Om in de weefsels te komen plakken monocyten eerst aan de endotheelcellen van de bloedvatwand (met behulp van adhesie moleculen zoals ICAM-1) en migreren dan door het endotheel. Dit migratie proces vereist dat de cellen beweeglijk en vervormbaar zijn. Het proces wordt geleid door een gradiënt van aantrekkingsstoffen, de chemokinen, bijvoorbeeld CCL2 geproduceerd door eerder binnengedrongen monocyten.

Primaire ontsteking reactie. Wanneer er schadelijke microben het weefsel binnendringen (hier 'DANGER' situatie genoemd) dan zal de macrofaag de schadelijke microben fagocyteren en onschadelijk maken. In dit proces produceert de macrofaag ontsteking cytokines zoals IL-1 β , IL-6 en TNF- α . Als het aangeboren afweersysteem faalt in het onschadelijk maken van het binnendringende pathogeen, dan wordt het verworven systeem ingeschakeld door de falende cellen van het aangeboren immuunsysteem. Dit proces wordt sensibilisatie genoemd. De afweercellen die verantwoordelijk zijn voor de activering van de verworven afweerreactie – en dus de sleutelspelers in de sensibilisatie fase – zijn de DC. DC nemen pathogenen op, breken die af tot antigenen en verder tot kleine antigene peptiden, die ze op hun oppervlakte in bepaalde presentatie moleculen kunnen plaatsen, de zogenaamde MHC- II moleculen. Daarna reizen de DC met de antigene peptiden op hun oppervlak door de lymfe naar de lymfeklieren, die het weefsel draineren.

De lymfklier fase. Daar aangekomen presenteren de DC de antigene peptiden aan afweer cellen van het verworven immuunsysteem. Dit zijn voornamelijk de T-cellen, die in communicatie over en weer met de DC gestimuleerd worden tot deling en verdere differentiatie en activering. Op deze wijze ontstaan er grote populaties van T-cellen specifiek voor het aangeboden antigene peptide.

De secundaire ontsteking reactie (hier elicitatie/effector fase genoemd). Deze antigeen-specifieke T-cellen kunnen later bij hernieuwd contact met de schadelijke binnendringende stof in samenspraak met DC ontstekingsstoffen (cytokines) produceren zoals IFN- γ en IL-17; deze cytokines kunnen macrofagen activeren tot buitengewoon agressieve cellen (M ϕ 1 cellen), die eenvoudiger in staat zijn om de uitlokkende micro-organismen te doden en af te breken. T cellen die deze cytokines produceren worden TH1 en TH17 cellen genoemd.

Antigeen-specifieke TH2 cellen vormen een andere subklasse van T cellen, deze T cellen produceren IL-4; dit cytokine helpt enerzijds macrofagen om een anti-ontstekingsprogramma te kiezen (M ϕ 2 cellen) en stimuleert anderzijds B-cellen om zich om te vormen tot plasmacellen, die antistoffen maken specifiek gericht tegen het antigeen. Deze antistoffen kunnen bijvoorbeeld de uitlokkende pathogene micro-organismen neutraliseren en de fagocytose ervan bespoedigen. De M ϕ 2 cel reactie leidt ten slotte tot de resolutie van de ontsteking en de reparatie van het weefsel.

BOX III Nobelprijs

De ontrafeling van het sluier cel/dendritische cel/interdigiterende cel systeem is van cruciaal belang voor het begrip over de functie van het afweer systeem in het algemeen en de rol van dendritische cellen bij allerlei ziekten.

Het is dus meer dan terecht dat voor de ontdekking en de rol van dendritische cellen in het besturen van het verworven afweersysteem de Nobelprijs geneeskunde 2011 is gegeven. En als er één persoon in aanmerking kwam om gelauwerd te worden met deze Nobelprijs was het wel Ralph Steinman. Hij was bij de ontdekking van het cel systeem betrokken en heeft zijn leven in een niet-aflatende en inspirerende inspanning aan de verdere ontrafeling van de functie van de dendritische cellen gewijd. Zijn werk heeft in belangrijke mate bijgedragen tot het onderkennen van de functie van dendritische cellen. Het is tragisch geweest dat hij zelf niet meer heeft geweten dat hem de Nobelprijs is toegekend, omdat hij enkele uren na het besluit van de commissie is overleden aan de gevolgen van een alveesklieer carcinoom.

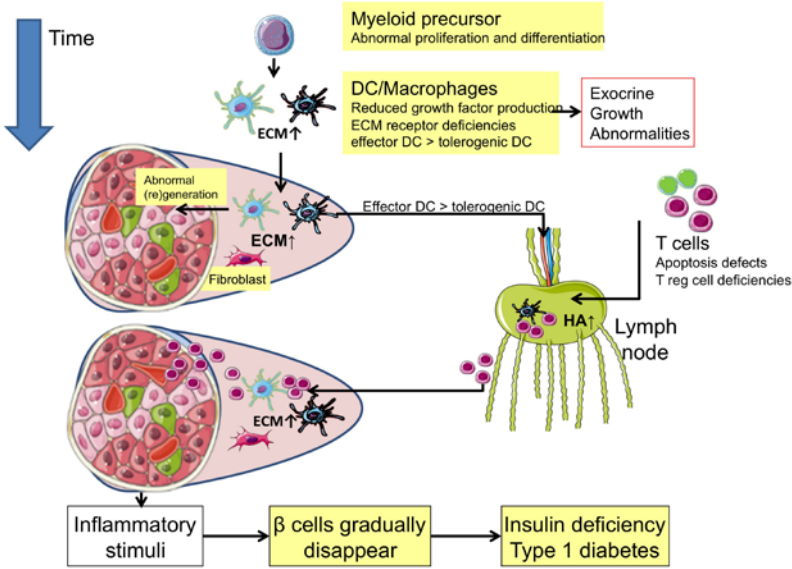
Maar Ralph Steinman was *niet* de ontdekker van het sluier cel-Langerhans cel-interdigiterende cel systeem en hij onderkende in het begin ook niet de doorslaggevende rol van de cel in het aansturen van de verworven afweerreactie. Het was een groep van rond de 20 onderzoekers die van 1970 tot 1980 in interactie met elkaar de karakteristieken en de functie van de dendritische cellen boven water kregen. De rol van een 10 tal Nederlandse onderzoekers is daarin van groot belang geweest. Iets wat Ralph ook volmondig toegaf en uitdroeg. Zo schreef hij in het verslag van het 2de Dendritische Cel Congres dat in 1992 in Amsterdam gehouden en voor het eerst meer dan 200 deelnemers trok:

“The contributions of our Dutch hosts should be stressed. Many have energized the study of lymphoid, mononuclear phagocyte, and dendritic cell systems. The beginnings were made by Koenig, Langevoort and van Furth, continued with Veldman, Nieuwenhuis, Hoefsmit, Drexhage, van Ewijk, Dijkstra, Kraal and Kamperdijk, and now there are many investigators in the biology of antigen presentation, one understands why it is appropriate to be in Holland. Holland even geographically is a ‘dendritic cell’” (zie bijgevoegd zijn humoristische tekeningetje van Nederland in de vorm van een dendritische cel).



In de jaren na 1980 zijn de termen IDC en sluier cel gaandeweg verdrongen door de term dendritische cel van Steinman (DC). Dit heeft echter wel betekend dat ook gaandeweg in de 'immunologische wereld' ingeburgerd is dat Steinman de enige ontdekker van het cel systeem zou zijn: Hij heeft immers de naam aan het celtype gegeven. Steinman zelf was echter de eerste om toe te geven dat de inbreng van anderen cruciaal was (zie eerder). De rol van Ralph Steinman bij het op de voorgrond brengen van de DC is enorm geweest en alleen al daarom verdient hij het gelauwerd te worden. Echter niet voor de unieke ontdekking van de DC en de rol van de DC in de brugfunctie tussen aangeboren en verworven afweer (dat is het werk van anderen geweest), maar wel voor zijn consistent onderzoek aan de DC en de hoge kwaliteit daarvan.

BOX IV
Hypothetical model for the pathogenesis of type 1 diabetes
(as proposed in Diabetes, 2016).



This model is an extension to the proposed model for the role of islet ECM products of Bogdani (coming out in Diabetes), also involving pre-diabetes and pre-insulinitis phases. Before the development of the islet autoimmune reaction and even from fetal life onwards an abnormal intra-pancreatic development of dendritic cells and macrophages from precursors can be detected in the NOD mouse pancreas. These aberrancies impact on the one hand growth and development of adjacent parenchymal endocrine and exocrine structures, including ECM components, and on the other hand migration and tolerogenic capacity of the cells, favoring auto-immunization.

The pre-diabetic and pre-insulinitis abnormalities include

- An abnormally high proliferation of intra-pancreatic local myeloid precursors. It must be noted that also myeloid BM precursors and other myeloid lineages (microglia) and T cells show extensive intrinsic abnormalities in growth and development in NOD mice. Do parenchymal cells share the same molecular aberrancies, leading to abnormalities in growth and development? In a related disease, thyroid autoimmune disease, which shares risk genes with type 1 diabetes, pre-stages are characterized in patients by various aberrancies in growth factors such as IGF-BP2, PDGF-BB and SCF.

- A low level expression of growth factors, including islet-regenerating factors (reg 2, reg 3) by the main population of local pancreas DC, the CD8 α - DC.
- The development of irregularly shaped islets (small and mega-islets) with mega-islets in particular being the target of initial DC and M \emptyset para-islet accumulation, also in the NOD-scid mouse, ruling out an involvement of T cells.
- A reduced expression at the gene and protein level of tolerance-inducing molecules (like CD200R, CCR5) by local CD8 α - DC.
- A hypersensitivity of these defective local CD8 α - DC to environmental danger signals, such as LPS, with an enhanced production of pro-inflammatory cytokines.
- A significant reduction of the small subset of tolerogenic CD8 α +CD103+ Langerin+ DC, with a reduced expression of CCR5, CLEC9a and IL-10 in the pre-diabetic pancreas of NOD mice.
- Fibronectin receptor deficiencies on macrophages, suggesting an abnormal adhesion, a poor migratory and infiltration capacity and poor differentiation of the cells on ECM matrices.
- In human pre-diabetic stages we reported abnormalities in monocyte gene expression.

At the time of the initiation of the DC and M \emptyset accumulation (before T cell infiltration of the islets) the vascular-ductal pole is prominent with fibronectin and HA accumulations. Myeloid cells accumulate in particular at these spots of islet regeneration. In the thyroid of the NOD mouse cell necrosis, induced by abnormal metabolic iodine stress, induces these DC and M \emptyset accumulations. It remains to be established if viruses and/or metabolic growth abnormalities of the islets are also capable of inducing these non-specific attracting stimuli. Not only DC and M \emptyset are important players, fibroblasts are also well-known regulators of the growth and development of parenchymal cells, providing numerous growth factors. Interestingly in Graves' thyroid autoimmune ophthalmopathy the excessive production of HA by orbital fibroblasts is the hallmark of the disease and the orbital fibroblasts are the targets of an autoimmune response. Intra-orbital macrophages, dendritic cells and mast cells are the drivers of the excessive HA production of the fibroblasts, showing an intricate relationships of these cells and the ECM.

In the sensitization phase DC and M \emptyset reach the lymph node. Most likely due to the imbalance between regulator and suppressor forces (a.o. effector DC > tolerogenic DC, relative deficiencies of T regulator cells, abnormal ECM accumulations) an effector T cell response is initiated in the draining lymph node.

In the effector phase of the response autoimmune T cells start to accumulate and together with the DC and M \emptyset break the basal membrane barrier and infiltrate the islets from the islet edges or infiltrate from the intra-islet capillaries according to the hypothetical mechanisms as proposed by Bogdani.

Enkele belangrijke geciteerde publicaties

Drexhage HA, Scheper J, Oort J. Skin test reactivity to *H.influenzae* antigens as an outcome of the antigen structure and the balance between humoral and cell mediated immunity in rats. *Clinical Experimental Immunology* 1977; 28:280-288.

Drexhage HA, Mullink H, de Groot J, Clarke J, Balfour BM. A study of cells present in peripheral lymph of pigs with special reference to a type of cell resembling the Langerhans cell. *Cell Tissue Research* 1979; 202: 407-430.

Drexhage HA, Lens JW, Cvetanov J, et al. Veiled cells resembling Langerhans cells. In: *Mononuclear Phagocytes, functional aspects* (ed.: Furth R van), pp 235 277, M. Nijhoff Publishers, The Hague, 1980.

Drexhage HA, Bottazzo GF, Bitensky L, et al. Evidence for thyroid growth stimulating immunoglobulins in some goitrous thyroid diseases. *The Lancet* 1980; 1:287 291.

Drexhage HA, Bottazzo GF, Bitensky L, et al. Thyroid growth blocking antibodies in primary myxedema. *Nature* 1981; 289:594 596.

Doniach D, Drexhage HA. Thyroid autoimmune disease: a broad spectrum (Editorial) *The Lancet* 1982; i:874 875.

Bottazzo GF, Pujol-Borrell R, Hanafusa T, Feldmann M. Role of aberrant HLA-DR expression and antigen presentation in induction of endocrine autoimmunity. *The Lancet*. 1983 Nov 12;2(8359):1115-9.

Voorbij HAM, Kabel PJ, Haan M de, Jeucken P, Gaag RD van der, Baets MH de, Drexhage HA. Dendritic cells and class II MHC expression on thyrocytes during the autoimmune thyroid disease of the BB rat. *Clinical Immunology Immunopathology* 1990; 55:9-22.

Jansen A, Homo-Delarche F, Hooykaas H, Leenen PJM, Dardenne M Drexhage HA. Immunohistochemical characterization of monocytes-macrophages and dendritic cells involved in the initiation of the insulitis and cell destruction in NOD mice. *Diabetes* 1994; 43:667-675.

A Jansen, M Van Hagen, HA Drexhage. Defective maturation and function of antigen-presenting cells in type 1 diabetes. *The Lancet* 1995; 345: 491-492

RW Kupka, WA Nolen, RM Post, SL McElroy, LL Altshuler, KD Denicoff, Nolen WA, Drexhage HA. High rate of autoimmune thyroiditis in bipolar disorder: lack of association with lithium exposure *Biological psychiatry* 2002; 4: 305-311

RC Padmos, MHJ Hillegers, EM Knijff, R Vonk, A Bouvy, FJT Staal, Drexhage HA. A discriminating messenger RNA signature for bipolar disorder formed by an aberrant expression of inflammatory genes in monocytes. *Archives of general psychiatry* 2008; 65: 395-407

Drexhage RC, Knijff EM, Padmos RC, Heul-Nieuwenhuijzen L, Beumer W, Versnel MA, Drexhage HA. The mononuclear phagocyte system and its cytokine inflammatory networks in schizophrenia and bipolar disorder. *Expert Reviews Neurotherapy* 2010 Jan;10(1):59-76.

Bergink V, Gibney SM, Drexhage HA. Autoimmunity, Inflammation and Psychosis: A Search for Peripheral Markers. *Biological Psychiatry*. 2014 Feb 15;75(4):324-31.

Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunology* 2016 Jan;16(1):22-34.

H.A. Drexhage, W.A. Dik, P.J.M. Leenen and M.A. Versnel. The immune pathogenesis of type 1 diabetes: Not only thinking outside the cell, but also outside the islet and out of the box. *Editorial. Diabetes*, 2016 (in press).

*Deze publicatie betreft een afscheidsrede
aan de Erasmus Universiteit Rotterdam*

ISBN 978-94-914-6234-4

