

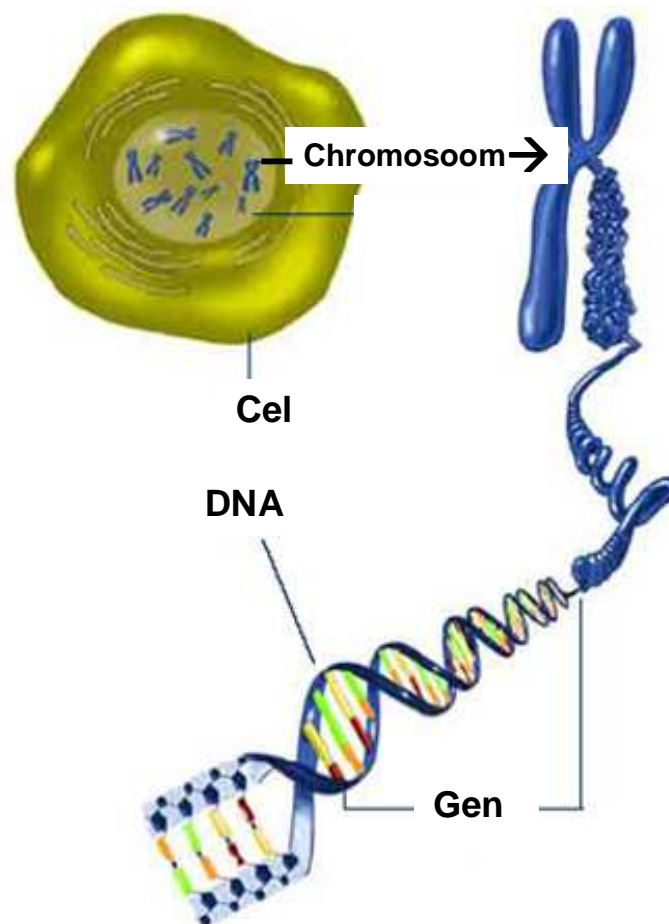
*Mijnbeer de Rector Magnificus,
Dames en heren,*

U herinnert zich waarschijnlijk nog wel waar u was toen het vreselijke bericht u bereikte dat er twee vliegtuigen door de twin towers in New York waren gevlogen? De ingestorte gebouwen leken een symbool te zijn voor de wereld die op dat moment duidelijk veranderde. Ook ik herinner me dat moment nog goed. Ik was net terug met onze 8 maanden oude zoon van zijn eerste bezoek aan een revalidatiecentrum. Wij hadden in die periode net te horen gekregen dat de ontwikkeling van onze zoon niet geheel volgens de normale ontwikkelings stappen verliep, en dat we erop moesten rekenen dat zijn ontwikkeling in de toekomst ook niet volgens deze vaste patronen zou gaan verlopen. Dus toen de twin towers instortte was dat op dat moment voor mij slechts een golf in een hele onstuimige zee, doordat de ontwikkeling van onze zoon zo ernstig anders zou gaan dan dat wij hadden verwacht. Na 6 jaar heb ik op beide gebeurtenissen een wat andere kijk, immers onze zoon geeft ons een hoop vreugde en plezier, en leert ons ieder mens als uniek individu te waarderen, terwijl ik de consequenties van 11 september niet als vreugdevol ervaar. De ernstige ontwikkelingsachterstand van onze zoon heeft een onbekende oorzaak, die tijdens zijn ontwikkeling is ontstaan. Het is een hele bijzondere gebeurtenis als je bedenkt dat het grootste gedeelte van de kinderen gezond en zonder afwijkingen op de wereld komt. Echter, als je bekijkt hoe complex de ontwikkeling van een mens is, is het bijzonder dat het bijna altijd goed gaat. Over ontwikkeling wil ik het vandaag graag met u hebben.

Differentiatie van cellen tijdens de ontwikkeling

De ontwikkeling van een organisme is een fascinerend proces. Ieder van ons is begonnen als een bevruchte eicel, en onze ouders zijn ook zo begonnen. Middels cellen wordt het leven doorgegeven. Elk individu is uniek, omdat de genetische informatie van beide ouders samenkomt in de bevruchte eicel. Deze zal gaan delen en elke nieuwe cel bevat dezelfde unieke genetische informatie als

die eerste cel. De genetische informatie is opgeslagen in chromosomen, die uit DNA moleculen bestaan. Een groep DNA moleculen die codeert voor een specifiek eiwit wordt een gen genoemd en in ons lichaam hebben we zo'n 30.000 genen. Alle cellen in ons lichaam bevatten deze genen en dus hetzelfde DNA. En toch zijn wij niet een grote klomp cellen, maar kunnen we een boven en onderkant en een voor en achterkant onderscheiden, met daaraan op de juiste plaatsen benen, armen, voeten en een hoofd.

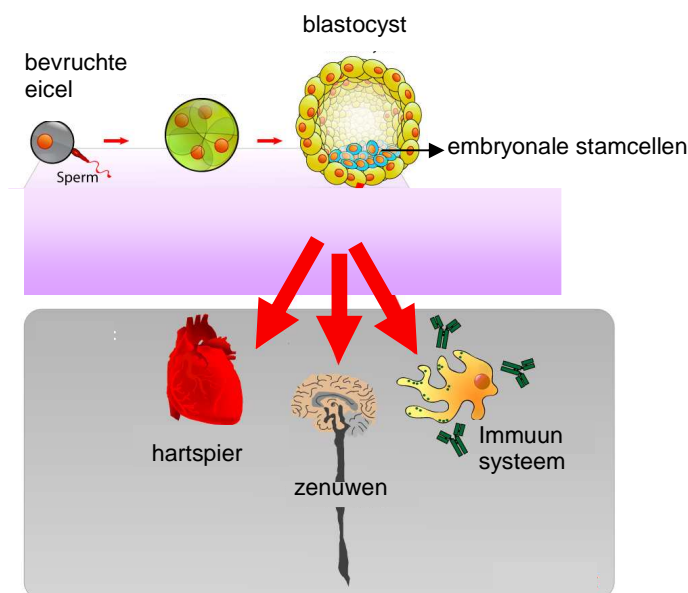


Figuur 1 De genetische informatie is opgeslagen in chromosomen, die uit DNA moleculen bestaan. Een groep DNA moleculen die codeert voor een specifiek eiwit wordt een gen genoemd.

Dit lichaamspatroon wordt gestuurd door een groep genen, die als hoofdschakelaars voor de ontwikkeling gezien kunnen worden: zij bepalen de

symmetrie in het lichaam: de lichaams-as genaamd. Zeer indrukwekkend zijn de publicaties waarin door verandering van slechts 1 gen in de fruitvlieg, een volledige poot of oog op een volkomen verkeerde plaats ontstaat (1). Inmiddels weten we dat dergelijke hoofdschakelaars, die de vorming van de lichaams-as sturen in alle dieren dit proces reguleren. De initiële ontdekking in de fruitvlieg vormt een mooi voorbeeld hoe fundamenteel onderzoek essentiële inzichten geeft in de ontwikkeling van de mens.

Om tijdens de ontwikkeling een arm of een been te vormen is cel differentiatie nodig. Differentiatie van cellen wil zeggen dat de cellen het vermogen om alles nog te kunnen worden verliezen, om een specifieke taak uit te gaan voeren. Een cel die nog van alles kan worden en die zich door deling kan vermenigvuldigen noemen we een stamcel. Zo bestaan er embryonale stamcellen, hieruit kunnen nog volledige individuen komen. Deze pluripotente embryonale stamcellen kunnen geïsoleerd worden in een heel vroeg stadium van de ontwikkeling van een embryo.



Figuur 2 Embryonale stamcellen kunnen in een vroeg stadium uit bevruchte eicellen geïsoleerd worden

In deze embryonale stamcellen is het meeste DNA nog toegankelijk om afgelezen te worden. Wanneer deze embryonale cellen gaan differentiëren worden hele stukken van het DNA geblokkeerd voor verder gebruik, en hiermee wordt ook de mogelijkheid van deze cellen om nog alles te kunnen worden steeds verder beperkt.

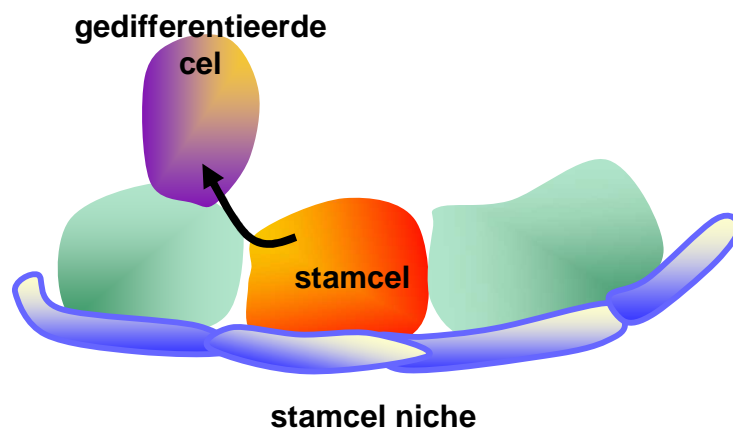
Niet alleen is er sprake van cel differentiatie tijdens de ontwikkeling van het embryo wanneer alle weefsels en organen worden aangelegd. Cel differentiatie is een proces dat altijd door blijft gaan, ook terwijl u hier zit en naar mij luistert. Recente studies laten zien dat in alle weefsels en organen stamcellen aanwezig zijn. Zo zijn er b.v. spier stamcellen, neuronale stamcellen, en huid stamcellen. In tegenstelling tot de embryonale stamcellen, kunnen uit deze weefsel stamcellen geen hele nieuwe individuen meer voortkomen: zij zijn niet langer pluripotent, maar multipotente stamcellen geworden. De stamcellen waaruit alle cellen van het immuunsysteem kunnen voortkomen heten bloedvormende of hematopoietische stamcellen. Deze cellen bevinden zich in het beenmerg en kunnen daar worden aangezet om te differentiëren. Onderzoekers, maar ook bedrijven zijn enthousiast over de identificatie van stamcellen, omdat ze van therapeutische waarde kunnen zijn bij de behandeling van ziekten.

De ethische discussie over het gebruik van embryonale stamcellen zal u niet ontgaan zijn. Embryonale stamcellen kunnen dienen als cellulaire bron ter vervanging van beschadigd weefsel bij patiënten, zoals bijvoorbeeld dopamine makende cellen bij de ziekte van Parkinson. Omdat embryonale stamcellen afkomstig zijn uit bevruchte eicellen, is de vraag of dit als vernietiging van een nieuw leven gezien kan worden. Regels voor het gebruik van embryonale stamcellen zijn in Nederland vastgelegd in de Embryowet. Naast het ethische dilemma kleven er ook praktische problemen aan dergelijke toepassingen, omdat lichaamsvreemde cellen afgestoten zullen worden als het immuunsysteem niet continu onderdrukt wordt. Wanneer het in de toekomst mogelijk is om weefsel stamcellen uit volwassen weefsel te halen, of zoals eerder deze week in het nieuws: wanneer we huidcellen de eigenschappen van embryonale stamcellen kunnen geven, dan spelen zowel deze ethische aspecten als ook de afstoting

geen rol, omdat het om lichaamseigen cellen gaat. Dit vergt nog wel verder onderzoek, omdat er nog veel onbekenden zijn.

Het micromilieu

Stamcellen moeten op het juiste tijdstip gaan differentiëren tot weefsel of bloedcellen. Als eerste stap in dit proces zal de cel gaan delen. Tijdens het eerste begin van de embryogenese verloopt dit proces door symmetrische celdeling. Dat wil zeggen dat beide dochter cellen identiek zijn aan de cel waaruit zij is voortgekomen. In het volwassen individu zal de groep stamcellen echter gelijk moeten blijven, terwijl er ook differentiatie van stamcellen nodig is. Bij deze deling spreken we van een asymmetrische celdeling. Dit betekent dat 1 van de twee cellen stamcel zal blijven, terwijl de andere cel gaat differentiëren. Deze beslissing tot differentiatie wordt door de omgeving van de stamcel bepaald, namelijk door interactie met de cellen en groeifactoren uit de omgeving van de stamcel. Dit wordt de stamcel niche genoemd.



Figuur 3 Asymmetrische celdelingen treden op in de stamcel niche

Cel communicatie

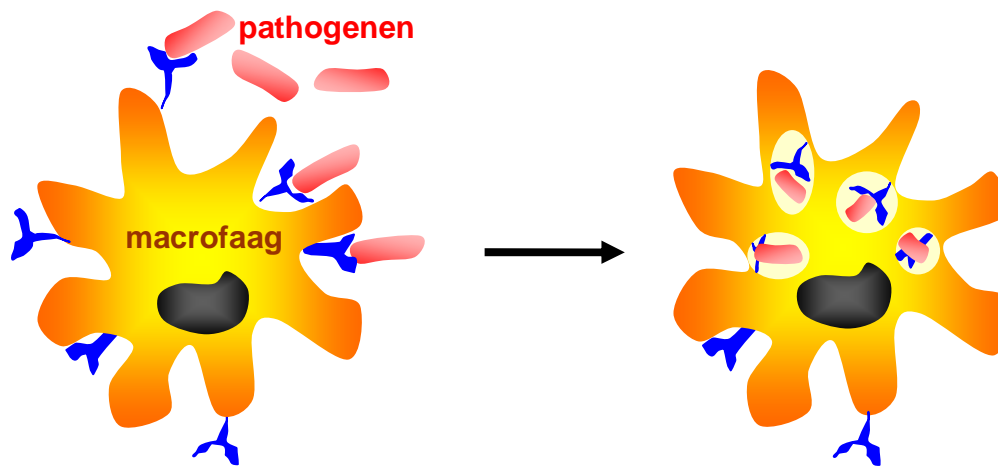
Hoe kunnen stamcellen met hun omgeving communiceren?? Alle cellen hebben receptoren op hun celmembraan en deze receptoren zijn de antennes waarmee ze informatie over hun omgeving oppikken. Als de antennes informatie ontvangen, wordt dit binnenin de cel geregistreerd en dit bepaalt of de cel wel of niet gaat differentiëren.

Niet alleen de uitrijping van stamcellen wordt op deze manier gestuurd, maar ook de verder uitgerijpte cellen van ons immuunsysteem worden onder invloed van o.a. virussen en bacterien aangezet tot differentiatie. Dus, *cellen in opleiding* is een alledaags proces dat steeds doorgaat.

Mijn leerstoel 'Moleculaire celbiologie in het bijzonder de ontogenie van het immuunsysteem' omvat de studie van de ontwikkeling van het immuunsysteem en is gericht op de differentiatie van voorloper cellen, maar dan specifiek van cellen en weefsels van het immuunsysteem.

Het immuunsysteem

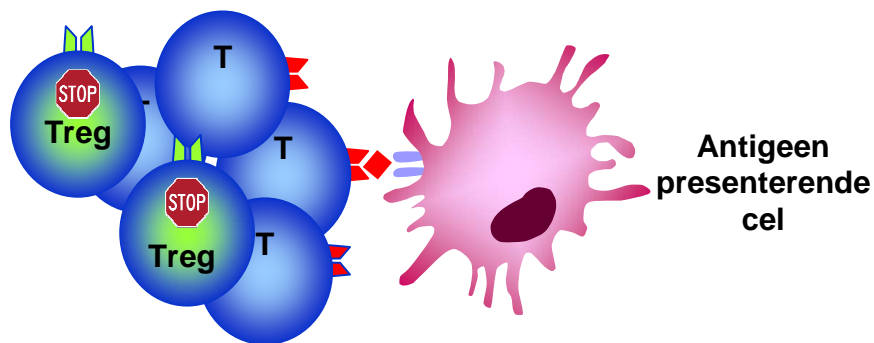
Het immuunsysteem is erop gericht om pathogenen, zoals virussen en bacterieën, die ons lichaam binnendringen, te doden en te verwijderen. Een hele directe reactie op binnengedrongen pathogenen wordt geleverd door de cellen van de aangeboren eerstelijns afweer, o.a. de macrofagen. Deze cellen kunnen pathogenen snel binden en ze opnemen in de cel, waar ze vervolgens worden gedood. Ook hiervoor zijn receptoren op het oppervlakte van de macrofagen van belang.



Figuur 4 Macrofagen behoren tot de eerstelijns afweer en nemen middels receptoren pathogenen op, om ze vervolgens te doden.

Om de pathogenen goed op te ruimen hebben macrofagen hulp van lymfocyten nodig. Lymfocyten behoren tot de verworven afweer, die trager, maar ook effectiever en specifiek is. Lymfocyten beschikken ook over receptoren, die antigeen receptoren worden genoemd, die juist heel specifiek één stukje eiwit, of antigeen, kunnen herkennen. In het lichaam bevinden zich miljoenen lymfocyten met allemaal verschillende antigeen receptoren, zodat er voor elk pathogeen dat binnenkomt lymfocyten zijn die daar op kunnen reageren. Alleen wanneer er specifieke herkenning middels de antigeen receptor optreedt zal de cel gaan delen en zo ontstaan er vele cellen die allemaal de binnengekomen pathogenen kunnen herkennen. De cellen die de verworven afweer leveren zijn de B en de T lymfocyten. B lymfocyten maken antilichamen tegen allerlei pathogenen die buiten de cellen in het lichaam aanwezig zijn. Binding van deze antilichamen aan het pathogeen zorgt ervoor dat het pathogeen uit het lichaam verwijderd wordt. De T lymfocyten herkennen hele kleine stukjes van een pathogeen die zich in de cellen bevinden. Deze kleine stukjes eiwit worden door antigeen presenterende cellen aan T lymfocyten aangeboden, en herkenning van deze stukjes eiwit is voor de T lymfocyten een stimulans voor activatie. De T lymfocyten konden tot voor kort onderverdeeld worden in cytotoxische en helper T lymfocyten. Echter recentelijke zijn er

meerdere T lymfocyten subsets, met ieder z'n eigen functie, gekarakteriseerd. Eén subset wordt gevormd door de regulatoire T cellen. Dit zijn cellen die een rem op het immuunsysteem kunnen zetten. Als T cel activatie afgeremd dient te worden, blijken regulatoire T cellen hier een heel belangrijke rol te vervullen. Zonder deze cellen lijken immuun reacties te heftig te verlopen, en kunnen juist pathologische situaties ontstaan. Ik zal hier later op terug komen.



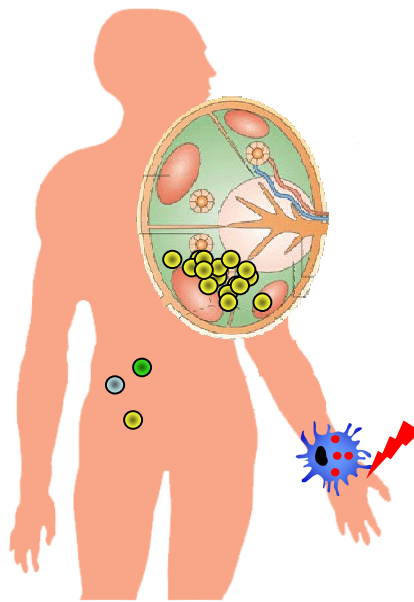
Figuur 5 Antigeen presenterende cellen bieden antigenen aan T cellen aan. Naast cytotoxische en helper T cellen bestaan er regulatoire T cellen die een rem op het immuunsysteem zetten.

Lymfoide organen

Van groot belang voor een goede afweer is dat de verschillende cellen van het immuunsysteem elkaar regelmatig ontmoeten. De cellen die de pathogenen in eerste instantie hebben opgenomen, moeten de brokstukken van deze pathogenen aan de lymfocyten presenteren, voordat zij hierop kunnen reageren. En door de diversiteit van de T lymfocyten is de kans groot dat er in het lichaam ook daadwerkelijk voor elk binnengekomen pathogeen een T cel is die hierop kan reageren, maar de verschillende cellen moeten elkaar wel regelmatig tegenkomen. Om deze ontmoetingskans te vergroten, bewegen de T cellen continu door het lichaam op zoek naar iets wat ze kunnen herkennen.

Daarnaast zijn er in het lichaam plekken waar de verschillende cellen van het immuunsysteem elkaar ontmoeten. Dit gebeurt in de lymfoide organen,

zoals de lymfeklieren en de milt, waar B, T, en antigeen presenterende cellen zodanig langs elkaar heen bewegen dat de kans dat een antigeen presenterende cel de juiste lymfocyt tegenkomt sterk wordt vergroot. Na activatie in de lymfoide organen zullen de lymfocyten als effector cellen naar de plaats gaan waar in eerste instantie de ziekteverwekker het lichaam binnen is gedrongen. Instructies hoe ze daar moeten komen worden in de lymfoide organen door de antigeen presenterende cellen gegeven (2).



Figuur 6 Lymfocyten circuleren continu door het lichaam op zoek naar iets wat ze kunnen herkennen. Antigeen presenterende cellen en T cellen ontmoeten elkaar in de lymfeklieren. Hier worden de T cellen geactiveerd, en vervolgens gaan ze naar de plaats waar de ziekteverwekker het lichaam is binnengedrongen.

Immuun tolerantie

Maar het zijn niet alleen bacteriën en virussen die als lichaamsvreemde stoffen ons lichaam binnenkomen. Immers, u en ik ademen steeds lucht in en uit, en in die lucht zitten stofdeeltjes die niet tot uw lichaam behoren. En ook als u een boterham eet, zijn dit lichaamsvreemde stoffen die via uw mond binnen komen. En toch worden, als het goed is, tegen deze stofdeeltjes en etenswaren geen T

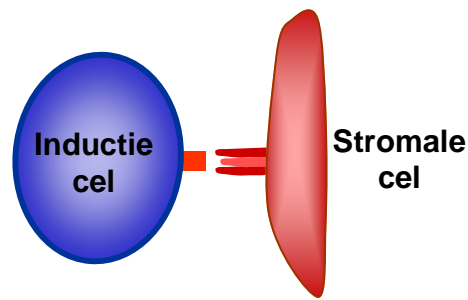
cellen in het lichaam geactiveerd. En dat is nu het hele ingenieuze van het immuunsysteem, nl dat de lymfeklieren die de neus, maag, en darmen draineren net een beetje anders zijn dan de lymfeklieren die bv in de oksel zitten en die de hele arm draineren. In de lymfeklieren van het maagdarmkanaal worden de antigeen presenterende cellen zo aangestuurd, hun differentiatie wordt zo geregeld, dat de T cellen die de brokstukken van een boterham zouden kunnen herkennen, hierop niet reageren. De T cellen zijn al in een vroeg stadium zo opgeleid dat ze juist een hevige immuun reactie hiertegen onderdrukken, dit zijn regulatoire T cellen die in de lymfeklieren van het maagdarm kanaal zijn gevormd (3). Deze regulatoire T cellen zorgen ervoor dat er immuun tolerantie is ontstaan tegen deze onschadelijke lichaamsvreemde stoffen. Als u met succes zulke onderdrukkende cellen heeft gemaakt, kunt u dergelijk voedsel zonder enig probleem nuttigen. Echter, is dit niet helemaal goed gegaan, dan kunt u allergisch zijn voor bepaalde voedingscomponenten en zult u een overmatige immuun reactie hiertegen ontwikkelen. De fascinatie voor de immuun reacties die verschillend verlopen in de lymfoïde organen die het maag darm kanaal draineren versus de lymfeklieren die de huid draineren is mij al heel vroeg in mijn wetenschappelijk carrière door Prof Georg Kraal bijgebracht. Niet alleen begeleidde hij mijn opleiding als promovendus, hij stuurde mij ook naar buitenlandse laboratoria waar mijn wetenschappelijk interesse nog sterker gevoed werd en mijn wetenschappelijke vorming nog meer gestalte kreeg. Voor deze vroege sturing in mijn loopbaan ben ik je zeer dankbaar Georg.

Terug naar de lymfoïde organen. Mijn leerstoel stelt mij in staat om te onderzoeken hoe lymfoïde organen gevormd worden en hoe het komt dat de lymfeklieren, die het maag-darm kanaal draineren zo anders zijn dan de lymfeklieren die bv de huid draineren. Deze inzichten zijn van belang omdat men bij aandoeningen, zoals allergie, auto-immuunziektes, en kanker, het immuunsysteem van buitenaf zou willen sturen. Bijvoorbeeld in het geval dat het immuun systeem te heftig reageert, zoals bij patienten met een auto-immuunziekte: hier is het immuun systeem geactiveerd en gericht tegen lichaamseigen moleculen die in het geheel niet schadelijk zijn. In dit geval zou je de rem op het immuun systeem van buitenaf willen verhogen: tolerantie tegen de lichaamseigen eiwitten dient geïnduceerd te worden. In de situatie dat

het immuunsysteem een beetje harder zou moeten werken, om bv kanker cellen te elimineren, zou je juist de rem van het immuunsysteem af willen halen.

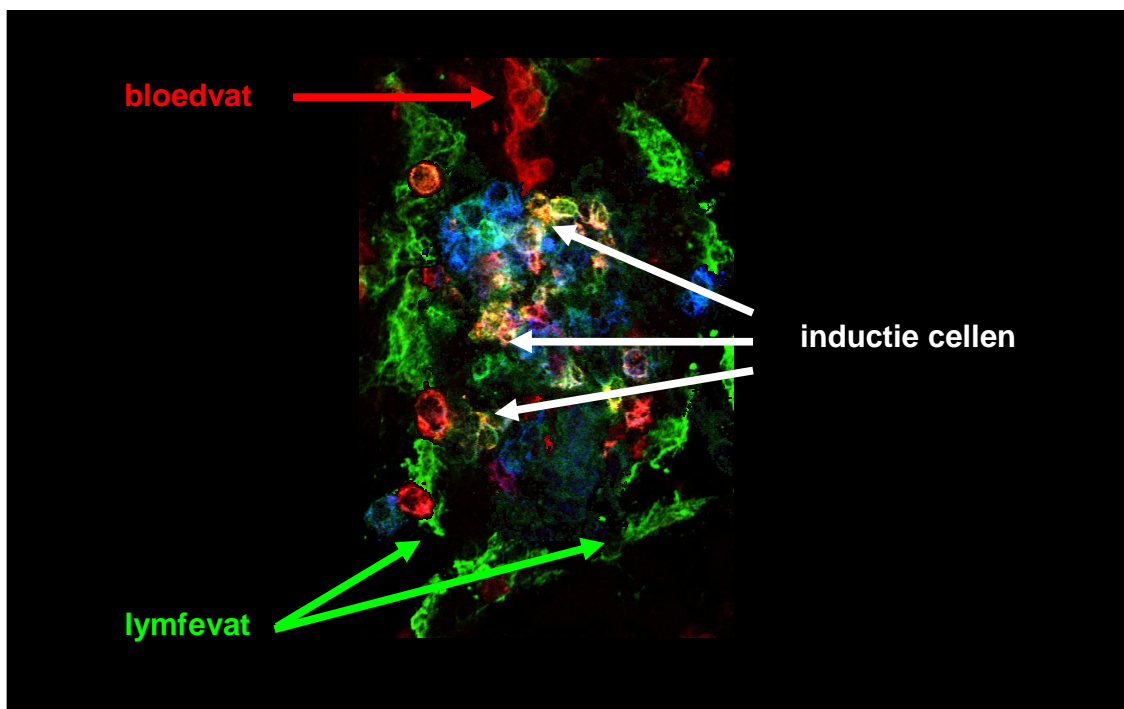
Ontwikkeling van lymfeklieren

In de afgelopen 10 jaar hebben we in mijn onderzoeksgroep bestudeerd hoe lymfeklieren gevormd worden. Toen ik als postdoc op Stanford werkte in het lab van Professor Irv Weissman waar ik de lymfocyten migratie naar ontwikkelende lymfeklieren bestudeerde, viel ons oog op een unieke cel, die een bepaalde combinatie van oppervlakte receptoren had. Deze cellen waren in hele kleine aantallen in de zich vormende lymfeklieren aanwezig. U moet weten dat de wetenschappelijk interesse van Irv Weissman heel breed is, maar dat zijn grootste interesse uit gaat naar stamcellen, met name de bloedvormende of hematopoietische stamcellen. En ook door mijn tweede leermeester ben ik sterk geïnspireerd. Omdat ik in een omgeving verkeerde waar voornamelijk over stamcellen werd nagedacht, gingen wij testen of de unieke lymfeklier cellen ook stamcel eigenschappen hadden, wat ze inderdaad tot op zekere hoogte bleken te hebben. In diezelfde tijd verscheen er een publicatie, waaruit bleek dat door de afwezigheid van slechts 1 eiwit lymfeklieren in muizen niet meer konden ontwikkelen (4). Toen wij de expressie van dit eiwit in onze unieke cellen hadden aangetoond, suggereerden wij dat onze cellen wel eens heel belangrijk voor de ontwikkeling van lymfeklieren zouden kunnen zijn (5). Hoewel we in die tijd enige scepsis over onze hypothese moesten incasseren, is nu duidelijk uit onderzoek van ons en ook van verscheidene andere laboratoria, dat deze cellen inderdaad de aanzet geven tot de vorming van lymfeklieren. Deze cellen zijn nu benoemd tot **inductie cellen van lymfoide weefsels**. Echter, om een lymfeklier te induceren moeten ook deze cellen communiceren met andere cellen, de stromale cellen. Stromale cellen worden ook wel steun cellen genoemd en geven vorm en structuur aan weefsels en zijn in vrijwel alle weefsels aanwezig. Ook de communicatie van inductie cellen met stromale cellen verloopt weer m.b.v. receptoren die op de cellen aanwezig zijn. Hierdoor treedt differentiatie van de stromale cellen op.



Figuur 7 Stromale cellen en inductie cellen communiceren m.b.v. receptoren. Door deze interactie treedt er differentiatie van stromale cellen op.

Door onderzoek van Tom Cupedo die als promovendus in mijn lab werkte, hebben we laten zien dat deze differentiatie de stromale cellen in staat stelt om andere cellen van het immuunsysteem aan te trekken en zo een lymfeklier te vormen (6). Door ons recent onderzoek van Mark Vondenhoff en Serge van



Figuur 8 Inductie cellen vormen het eerste begin van de ontwikkelende lymfeklieren en liggen temidden van stromale cellen rond een bloedvat. De beginnende lymfeklier is omgeven door lymfevat cellen. (Foto's Mark Vondenhoff)

de Pavert weten we nu dat er voorafgaande aan deze differentiatie van de stromale cellen zelfs nog een hele andere fase te onderscheiden is, waarin lokaal in ontwikkelende lymfeklieren hematopoietische voorloper cellen differentiëren tot de **inductie cellen van lymfoide weefsels**. Hoe deze hematopoietische cellen en stromale cellen daar komen heeft momenteel onze aandacht.

Stromale cellen in de immuun reactie

Het onderzoek van de ontwikkelende lymfeklieren bracht hele basale kennis naar boven, nl. hoe lymfeklieren gevormd worden, maar de resultaten brachten ook heel duidelijk het belang van stromale cellen voor het hele immuunsysteem in het voetlicht. Stromale cellen, die voorheen eigenlijk niet veel meer waren dan cellen die het weefsel vorm en steun geven, bleken tijdens de ontwikkeling juist heel bepalend te zijn. Het inzicht in de nieuwe rol van stromale cellen stuurde de focus van mijn onderzoeksgroep naar dit cel type. Niet alleen zijn stromale cellen in ontwikkelende lymfeklieren aanwezig, ze zijn nog steeds aanwezig in volwassen lymfoide organen en wellicht spelen ze daar ook een bepalende rol. Zo heeft Martijn Nolte laten zien dat stromale cellen buisvormige structuren in de milt vormen, die van essentieel belang zijn voor het goed functioneren van de milt (7).

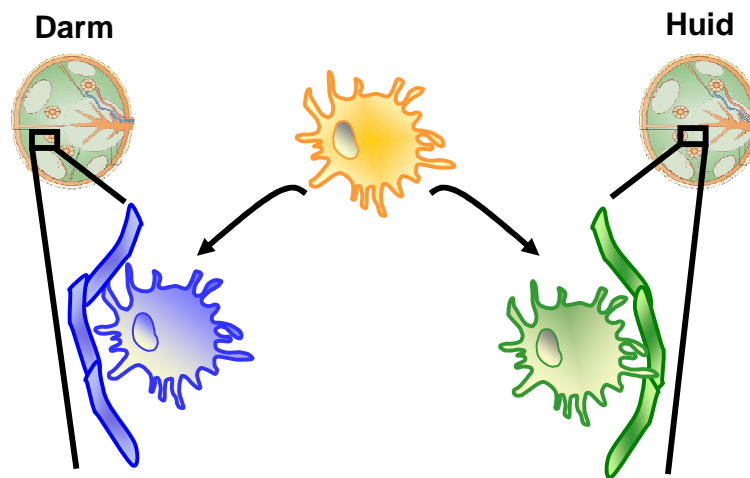
Daarnaast vermoeden wij dat interacties tussen stromale en lymfoide cellen de cellen van het immuun systeem zouden kunnen beïnvloeden. Echter, voordat we in detail naar deze stromale cellen kunnen gaan kijken, moeten we eerst in kaart brengen welke verschillende stromale cellen er in de lymfeklieren aanwezig zijn en welke receptoren ze tot expressie brengen. Reden voor identificatie van de receptoren die ze tot expressie brengen is tweeerlei. Ten eerste stelt het ons in staat om de verschillende stromale cellen in handen te krijgen. Dit doen we m.b.v. een celsorter, een complexe machine, waarmee we deze cellen van elkaar kunnen scheiden. Deze techniek is door de inspanningen van Wendy Jansen en Tom O'Toole nu goed binnen onze eigen afdeling te gebruiken. Het is geen gemakkelijke taak om deze stromale cellen in handen te krijgen, want het gaat om zeer kleine aantallen. Ten tweede communiceren de

stromale cellen met deze oppervlakte receptoren met hun omgeving. En middels deze interactie worden de cellen van het immuunsysteem beïnvloed, zo vermoeden wij.

Door analyses van Arnold van der Marel, Serge van de Pavert, Jasper Koning, Ramon Roozendaal, en Gera Goverse weten we nu dat er verschillende subsets van stromale cellen zijn. Heel recentelijk bleek dat wij niet de enige onderzoeksgroep zijn met een dergelijke belangstelling. Een prachtige publicatie van de groep van Sanjiv Luther liet zien dat inderdaad de stromale cellen in de lymfoïde organen van belang zijn om T lymfocyten te laten overleven: dus voor het behoud van onze T lymfocyten hebben wij lymfeklieren en een milt nodig (8). Met deze publicatie is onze hypothese, dat stromale cellen het immuun systeem beïnvloeden, nog eens verder onderstreept.

Maar de stromale cellen doen meer, en daar kijken we ook naar: we bestuderen o.a. of juist de stromale cellen een bijdrage leveren aan de verschillen tussen de lymfeklieren. Studies van Rosalie Molenaar, Mascha Greuter en Arnold van der Marel laten zien dat inderdaad de stromale cellen in lymfeklieren die de darm draineren anders zijn dan die uit de lymfeklieren die de huid draineren. Wanneer lymfocyten in de darm drainerende lymfeklieren geactiveerd worden zullen ze de moleculen tot expressie gaan brengen die ervoor zorgen dat ze heel specifiek naar die plaatsen in de darm kunnen teruggaan waar de afweer reactie nodig is. Terwijl in de huid drainerende lymfeklieren lymfocyten zo gestimuleerd worden dat ze naar de huid migreren om daar de pathogenen op te ruimen (2). In de lymfeklieren krijgen de lymfocyten dus de routebeschrijving aangereikt om naar de infectie haard te gaan. Deze routebeschrijving wordt uitgereikt door de antigeen presenterende cellen. De moleculen die bij deze instructie van lymfocyten betrokken zijn zijn vitamine A in de darm lymfeklieren en vitamine D in de huid lymfeklieren. Dat lijkt heel logisch als je bedenkt dat vitamine A met de voeding binnen komt, terwijl vitamine D in de huid onder invloed van de zon gevormd wordt. Echter het systeem is nog subtieler, want deze vitamines moeten eerst door enzymen worden omgezet. En in de darm komen nu juist heel specifiek de vitamine A omzettende enzymen in antigeen presenterende cellen voor. Maar hoe worden de antigeen presenterende cellen in de darm nu geïnstrueerd om deze enzymen

tot expressie te brengen, immers antigeen presenterende cellen bewegen door het gehele lichaam, en zullen soms in de huid en dan weer in de darm zijn? Met ons onderzoek hebben we laten zien dat het juist de stromale cellen zijn, die in de darm drainerende lymfeklieren voorkomen, die de antigeen presenterende cellen kunnen beïnvloeden om die enzymen aan te maken. De stromale cellen in de lymfeklieren sturen dus de differentiatie van de antigeen presenterende cellen.



Figuur 9 Stromale cellen in de darm lymfeklieren verschillen van stromale cellen in de huid lymfeklieren. Onder invloed van deze stromale cellen differentiëren antigeen presenterende cellen verschillend op deze lokaties.

En als de stromale cellen in de lymfeklier dit kunnen, hoe zit het dan met stromale cellen elders in het lichaam, zoals b.v. darm zelf, waar we vergelijkbare cellen terugvinden? En hebben deze cellen soms ook een bijdrage aan ontstekingsprocessen?

Stromale cellen in ontstekingen

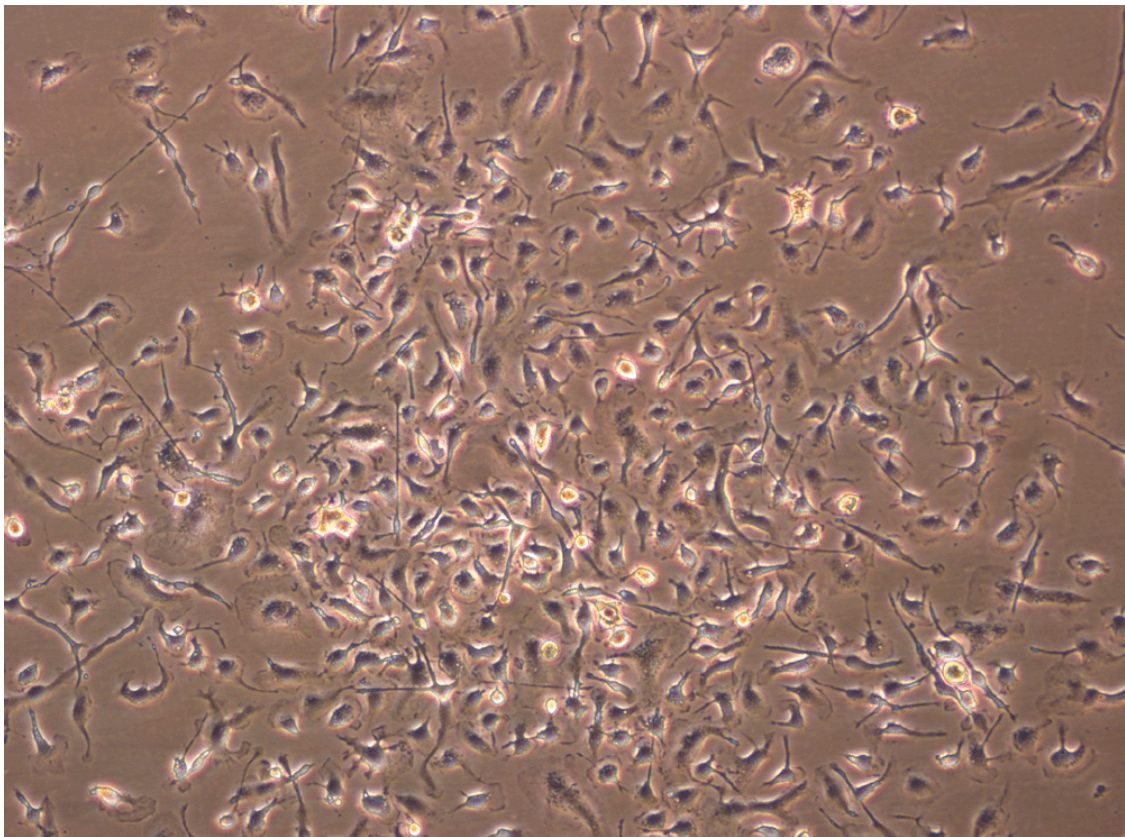
Ontstekingsprocessen in het lichaam zijn bedoeld om infecties op te ruimen en als zodanig zijn ze gewenst. Het begin van het ontstekingsproces gaat heel gecontroleerd, en als de infectie over is wordt alles weer opgeruimd, en dit proces gaat al net zo gereguleerd: langzaam aan worden ontstekingsmediatoren

vervangen door anti-onstekings factoren. Er zijn echter ontstekingen die niet goed worden opgeruimd waardoor een pathologische situatie ontstaat. Dit zijn ziektes die veel voorkomen in onze Westerse wereld: arteriosclerose, reumatoïde artritis, en chronische darmontstekingen kunnen hiertoe gerekend worden. Bij een aantal van deze aandoeningen is al aangetoond dat de stromale cellen in de ontstoken gebieden niet goed in staat zijn om deze opruim fase in te gaan, en juist door continue productie van factoren ontstekingscellen blijven aantrekken en een omgeving verschaffen waar ze kunnen overleven. Recentelijk is het idee gelanceerd dat anti onstekings therapieën juist op deze stromale cellen gericht zouden moeten zijn, omdat deze gezien kunnen worden als de cellen die de chronische ontsteking in stand houden (9). Er is echter nog een hoop te leren over deze stromale cellen, want voor elk orgaan en weefsel valt te verwachten dat ze andere eigenschappen hebben.

En daarom kijken wij momenteel naar stromale cellen in acute en chronische darmontstekingen. Deze studies worden uitgevoerd door Brenda Olivier. Zij heeft laten zien dat o.i.v. een ontsteking in de darm, de stromale cellen van de darm zo veranderen dat ze nu cellen van het immuunsysteem kunnen aantrekken en vasthouden, net als in de ontwikkelende lymfeklier. De stromale cellen zijn nu tot de cruciale cellen voor het in stand houden van de ontsteking omgevormd! Of en eventueel hoe deze cellen vervolgens de cellen van het immuunsysteem beïnvloeden weten we nog helemaal niet. Maar het is goed voor te stellen dat juist in deze structuren, die veel weg hebben van lymfeklieren, de instructie van de immuun cellen niet naar wens verloopt. Immers, de omgeving van de darm is zodanig dat de immuun response onderdrukt wordt. Of deze onderdrukking ook optreedt in deze nieuwe structuren is nog niet bekend. Maar dat dit een mogelijk bron van autoreactieve cellen is, is een hypothese die we willen testen.

Ook voor stromale cellen in lymfeklieren en ontstekingen bestaan voorloper cellen, en vermoedelijk zijn dit de mesenchymale stamcellen. Mesenchymale stamcellen kunnen uit het beenmerg geïsoleerd worden, maar komen ook in de weefsels voor. Uit mesenchymale stamcellen kunnen bot, kraakbeen, vet en bindweefsel cellen gevormd worden. In situaties van chronische ontsteking kunnen deze mesenchymale stamcellen uit het bot naar

de plaats van de ontsteking migreren. Daar aangekomen kunnen ze differentiëren en een bijdrage leveren aan het herstel van het aangedane weefsel. Hoe de mesenchymale cellen naar de ontstekingsgebieden migreren en of de differentiatie van mesenchymale cellen in ontstekingsgebieden wel op de juiste manier verloopt zijn vragen die ons motiveren om mesenchymale stamcellen te bestuderen. Dit is het onderzoek dat Jasper Koning met veel toewijding uitvoert.



Figuur 10 Mesenchymale stamcellen kunnen gekweekt worden in kweekflessen. (Foto Jasper Koning)

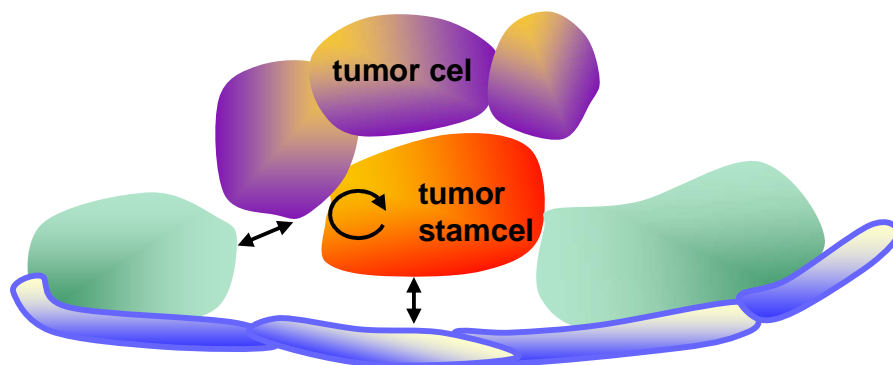
Mesenchymale stamcellen blijken ook een rem op het immuun systeem te kunnen zetten want ze zijn bij uitstek immunosuppressief en worden als zodanig in de kliniek therapeutisch toegediend bij rheumatoïde artritis en multiple sclerose patiënten (10). Maar er is voorzichtigheid geboden bij de behandeling met mesenchymale stamcellen, omdat recentelijk ook publicaties

zijn verschenen waaruit bleek dat juist deze cellen heel effectief kanker cellen in leven kunnen houden.

De kanker stam cel

Zoals ik u al eerder vertelde, stamcellen verblijven in een omgeving waaruit ze de signalen oppikken om al dan niet te differentiëren, de stamcel niche (11). Voor de hematopoietische stamcellen zijn wederom stromale cellen heel belangrijk bij de vorming van deze niche in het beenmerg (12).

Er zijn studies die het bestaan van kanker stamcellen aantonen en bepleiten. De hypothese, die zeker nog niet algemeen geaccepteerd is, is dat slechts 1% van de kankercellen kanker stamcellen zijn, en dat dit de boosdoeners zijn voor het voortbestaan van de ziekte. En ook voor kanker stamcellen lijkt een stamcel niche belangrijk te zijn voor overleving (13). Hoe nu dergelijke kanker stamcel niches eruit zien en ontstaan is niet duidelijk, en er zijn verschillende mogelijkheden: het zou kunnen dat de kanker cellen de cellen van de niche kunnen veranderen, zodat er een kanker stamcel niche ontstaat. Maar het kan ook zo zijn dat de niche cellen juist de kanker cellen aantrekken. Het aantrekken van kanker cellen naar specifieke locaties in het beenmerg is recentelijk beschreven voor lymfoma cellen. De daaropvolgende interactie met de cellen van het bot, veranderde inderdaad de bot cellen zodanig dat overleving van de lymfoma cellen gegarandeerd was (14). De rol van stromale



Figuur 11 De kanker stamcel overleeft in een stamcel niche.

cellen in dergelijke overlevingsniches voor kanker cellen heeft ook onze aandacht, omdat aanpak van dergelijke niches therapeutische waarde zou kunnen hebben.

De academicus van de toekomst

Naast het geschetste belang van vitamine A voor het goed functioneren van het immuunsysteem in het maag darm kanaal, speelt vitamine A al zeer vroeg in de ontwikkeling van het embryo een cruciale rol. Al heel vroeg is vitamine A betrokken bij de bepaling van de lichaamsas. Later in de ontwikkeling speelt het ook een rol bij de vorming van neuronaal en hartspier weefsel. Heel recentelijk hebben verscheidene onderzoeksgroepen laten zien dat vitamine A ook belangrijk is voor de inductie van immuuntolerantie in de darmen. Hoewel vitamine A dus heel belangrijk is in totaal verschillende processen, gaat het in alle gevallen om cel differentiatie. Integratie van deze enorme hoeveelheid informatie over de werking van vitamine A kan belangrijke nieuwe inzichten in de werking maar ook in de mogelijke beïnvloeding van het immuunsysteem opleveren.

Voor de moderne onderzoeker is het dan ook van belang dat mogelijke dwarsverbanden tussen verschillende wetenschapsgebieden gemaakt kunnen worden. De huidige technologieën stellen ons in staat om in zeer korte tijd grote hoeveelheden informatie te verzamelen en deze informatie zal vaak buiten het eigen onderzoeksgebied liggen. Inzicht en begrip in andere onderzoeksgebieden en de vertaling van deze informatie naar het eigen onderzoek vraagt een zekere flexibiliteit van een onderzoeker. Het vermogen om al deze informatie te integreren en toe te passen in het eigen onderzoek kenmerkt een goede onderzoeker.

Hier ligt een taak voor de universiteit in de Bachelor en Master opleidingen: nu dat er grote aantallen studenten zich aanmelden voor de medisch gerichte vakken moet de universiteit er juist voor oppassen dat ze niet in de rol van student verwerkend insituut vervalt. De student zal gestimuleerd

moeten worden om de opgedane kennis op een creatieve wijze te hanteren en om onafhankelijk een mening te vormen. In de master opleiding zal daarom juist het zelfstandig en kritisch denken benadrukt moeten worden.

Het belang van fundamenteel onderzoek

Ik heb u geschetst wat de vragen zijn waar mijn onderzoeksgroep zich op richt en u zult ook gemerkt hebben dat deze vragen redelijk fundamenteel van aard en niet meteen toepasbaar zijn. Inzichten in celdifferentiatie tijdens de embryonale ontwikkeling en immuunregulatie verschaffen ons informatie die ook weer toepasbaar is in pathologische situaties. Hoewel ik het belang van fundamenteel onderzoek daarmee onderstreep, ben ik tevens van mening dat de combinatie van klinisch en fundamenteel wetenschappelijk onderzoek de toekomst voor het medisch biologisch onderzoek is. Dit heeft als voordeel dat nieuwe inzichten maar ook technieken en methoden uit de fundamentele research gebruikt kunnen worden voor klinische studies, terwijl de ziekte gerelateerde vragen uit de kliniek een belangrijke focus kunnen geven aan het fundamentele onderzoek. Het is een misvatting dat alleen klinisch onderzoek, waarbij heel gericht naar het ziekteproces en patiënten wordt gekeken, van maatschappelijk belang is. Zonder fundamenteel wetenschappelijk onderzoek zal klinisch gericht onderzoek niet kunnen overleven, en omgekeerd geldt hetzelfde. Een integratie van beiden zal nodig zijn voor een gezond onderzoeksklimaat.

Financiering en sturing van wetenschappelijk onderzoek

Wetenschappelijk onderzoek is afhankelijk van financiering die middels het innen van belastingen of via de collectebussen verkregen wordt. NWO heeft middels een zeer succesvol programma individuele onderzoekers met persoonsgebonden subsidies de mogelijkheid gegeven om hun eigen onderzoekslijn te ontwikkelen. Dit is van belang om de jonge talentvolle

onderzoeker een toekomst in dit land te bieden, en daarmee het niveau van het onderzoek in dit land op top niveau te brengen. Deze aanpak was zo succesvol, dat ook binnen de Europese Unie een dergelijk individuele subsidiering van start is gegaan. Echter, door het hoge aantal ingediende voorstellen is het honoreringspercentage zo laag dat naar deze vorm van financiering meer geld zal moeten.

Het is ook van belang dat wij als wetenschappers goed kunnen uitleggen wat eigenlijk het belang is van het onderzoek dat wordt uitgevoerd. Immers, zonder voldoende uitleg aan de samenleving heeft wetenschappelijk onderzoek geen bestaansrecht, want wie wil daar nu belasting geld aan uitgeven? Naast de wetenschappers zelf zijn NWO en de KNAW organisaties die zeer geschikt zijn om deze voorlichting te verzorgen, zoals ook al eerder door anderen betoogd is. NWO heeft zich dit ter harte genomen en ik krijg dan ook regelmatig prachtige brochures met daarop een uiteenzetting van een door NWO gesubsidieerde onderzoekslijn van een uitmuntende Nederlandse onderzoeker. Maar naast de doelgroep in de academische wereld is er juist een veel grotere niet-academische doelgroep, en het vergt wellicht verschillende moderne technieken en kanalen om hen nu juist te bereiken. En dus moet NWO zich wellicht onder de Hyves, Youtube en Second Life gebruikers scharen zoals ook verschillende commerciële instellingen doen.

Er zit echter een andere kant aan de maatschappelijke verantwoording van wetenschappelijk onderzoek. Zeer recentelijk heeft het blad Nature aandacht besteed aan verwaarloosde ziektes. Hier werd gewaarschuwd voor een te ver doorvoeren van het verantwoorden van onderzoek: want hoe groter de doelgroep waarvoor de resultaten van het onderzoek van belang zijn, hoe steviger de motivatie voor financiering lijkt. En bij de industrie wordt het onderzoek voornamelijk gestuurd door financiële stimulans. U begrijpt wel dames en heren, dat met een dergelijke voorkeur een aantal ziektes volkomen genegeerd worden, terwijl als patient het je niet uitmaakt hoeveel mede patienten er met dezelfde aandoening rondlopen, als je maar met een therapie aan de gang kunt. En het pleidooi in Nature was dan ook zodaning, dat als de industrie academische bevindingen niet wil vercommercialiseren omdat er niet genoeg aan te verdienen is, hier een rol voor de universiteiten is weggelegd. Dit

zal wel een andere instelling van de universiteiten vragen, omdat ze hier nog niet voor ingericht zijn. Door partnerships van overheids en prive instellingen zullen universiteiten beter inzicht kunnen krijgen in welke vertaalslag er gemaakt moet worden om tot de ontwikkeling van geschikte geneesmiddelen te komen.

Dankwoord

Aan het einde van mijn rede zou ik graag een aantal mensen willen bedanken die van groot belang zijn geweest voor mijn benoeming. Ik bedank het College van Bestuur van de Vrije Universiteit en de Raad van Bestuur van het Vumc voor het in mij gestelde vertrouwen.

Ik ben Prof. Christien Dijkstra zeer dankbaar voor haar inspanningen voor de afdeling Moleculaire Celbiologie waardoor dit een goed functionerende eenheid is geworden, wat het onderzoeksklimaat zeer ten goede is gekomen. Door de structuur en de focus van de verschillende onderzoeksgroepen wordt een grote mate van synergie bereikt. Zonder dit onderzoeksklimaat en jouw inspanningen voor mijn benoeming zou ik hier vandaag niet gestaan hebben en daarvoor ben ik je zeer dankbaar.

Zoals ik al even genoemd heb, Prof. Georg Kraal heeft mijn interesse in een aantal wetenschappelijke vraagstellingen waar we ook nu nog aan werken al vroeg bijgebracht. Niet alleen was jouw inzicht om een tijdje in een buitenlands laboratorium te gaan werken van groot belang voor mijn wetenschappelijke carrière, ook op heel veel andere momenten heb je sturing gegeven aan mijn loopbaan. En nog steeds loop ik regelmatig bij je langs om advies of raad van je te krijgen. Georg het is ook zeker mede dankzij jouw inzicht, leiding, en steun en jouw enorme inspanningen voor het immunologisch onderzoek binnen de onderzoeksschool V-ICI dat ik hier vandaag sta en hiervoor wil ik je heel erg bedanken. Ik ben van plan om deze altijd plezierige interactie ook in de toekomst voort te zetten.

Ik wil mijn hele werkgroep, waarvan ik de individuele leden tijdens mijn rede genoemd heb, een groot compliment geven voor hun positieve en

coöperatieve instelling: iedereen werkt met zeer grote inzet en is altijd bereid om elkaar te helpen. Een dergelijke houding zorgt voor een zeer stimulerende en plezierige werkomgeving en daar ben ik jullie zeer dankbaar voor.

Binnen onze afdeling Moleculaire Celbiologie bestaat veel kennis op een breed terrein en ook op deze schaal bestaat een grote bereidheid tot samenwerkingen. Deze open interactie is van essentieel belang voor de voortgang van het onderzoek en dit maakt de werkomgeving zeer attractief. Ik wil iedereen van de afdeling daarvoor zeer bedanken.

Ik wil ook mijn ouders bedanken voor het vertrouwen dat zij mij altijd gegeven hebben en voor de manier waarop zij mijn zelfstandigheid hebben gestimuleerd. Helaas is mijn moeder al weer 5 jaar geleden overleden, maar haar invloeden, zorg en liefde leven in al haar kinderen en haar man voort, dus is zij er op deze manier toch ook vandaag bij.

Voor het stimulerende klimaat waarin ik ben opgegroeid wil ik ook mijn broers en zus in de dankbetuigingen betrekken, immers al vroeg hebben jullie mij uitgedaagd om niet voor jullie onder te doen als jongste telg van het gezin. Extra dank gaat uit naar mijn zus Petra, omdat zij met haar inzet voor onze zoon Liko, mij zoveel zorg uit handen neemt, dat ik ook aan andere dingen toekom.

Tom en Liko, jullie vormen het liefhebbende thuisfront waar ik niet zonder zou kunnen. Er zijn een hoop dingen die Liko door zijn beperkingen niet kan en die van onze kant veel inspanningen vragen. Maar wat hij mij keer op keer weer leert zijn de meest basale levenslessen: hij laat me zien dat het de persoon en niet de buitenkant is, die van belang is. En dat gegeven vormt de basis voor eerlijke intermenselijke contacten. Tom, jouw onvoorwaardelijke steun en liefde hebben mij in staat gesteld om dit te bereiken. Samen met Liko vind ik dat we een mooie drie-eenheid vormen.

Ik heb gezegd.

Referenties

1. Halder, G., P. Callaerts, and W. J. Gehring. 1995. Induction of ectopic eyes by targeted expression of the eyeless gene in *Drosophila*. *Science* 267:1788.
2. Agace, W. W. 2006. Tissue-tropic effector T cells: generation and targeting opportunities. *Nat Rev Immunol* 6:682.
3. Kraal, G., J. N. Samsom, and R. E. Mebius. 2006. The importance of regional lymph nodes for mucosal tolerance. *Immunol Rev* 213:119.
4. De Togni, P., J. Goellner, N. H. Ruddle, P. R. Streeter, A. Fick, S. Mariathasan, S. C. Smith, R. Carlson, L. P. Shornick, J. Strauss-Schoenberger, and et al. 1994. Abnormal development of peripheral lymphoid organs in mice deficient in lymphotoxin. *Science* 264:703.
5. Mebius, R. E., P. Rennert, and I. L. Weissman. 1997. Developing lymph nodes collect CD4+CD3- LTbeta+ cells that can differentiate to APC, NK cells, and follicular cells but not T or B cells. *Immunity* 7:493.
6. Cupedo, T., W. Jansen, G. Kraal, and R. E. Mebius. 2004. Induction of secondary and tertiary lymphoid structures in the skin. *Immunity* 21:655.
7. Nolte, M. A., J. A. Belien, I. Schadee-Eestermans, W. Jansen, W. W. Unger, N. van Rooijen, G. Kraal, and R. E. Mebius. 2003. A conduit system distributes chemokines and small blood-borne molecules through the splenic white pulp. *J Exp Med* 198:505.
8. Link, A., T. K. Vogt, S. Favre, M. R. Britschgi, H. Acha-Orbea, B. Hinz, J. G. Cyster, and S. A. Luther. 2007. Fibroblastic reticular cells in lymph nodes regulate the homeostasis of naive T cells. *Nat Immunol* 8:1255.
9. Flavell, S. J., T. Z. Hou, S. Lax, A. D. Filer, M. Salmon, and C. D. Buckley. 2007. Fibroblasts as novel therapeutic targets in chronic inflammation. *Br J Pharmacol*. Oct 29 (Epub ahead of print).
10. Dazzi, F., and N. J. Horwood. 2007. Potential of mesenchymal stem cell therapy. *Curr Opin Oncol* 19:650.
11. Moore, K. A., and I. R. Lemischka. 2006. Stem cells and their niches. *Science* 311:1880.
12. Wilson, A., and A. Trumpp. 2006. Bone-marrow haematopoietic-stem-cell niches. *Nat Rev Immunol* 6:93.
13. Ailles, L. E., and I. L. Weissman. 2007. Cancer stem cells in solid tumors. *Curr Opin Biotechnol* 18:460.
14. Ame-Thomas, P., H. Maby-El Hajjami, C. Monvoisin, R. Jean, D. Monnier, S. Caulet-Maugendre, T. Guillaudeux, T. Lamy, T. Fest, and K. Tarte. 2007. Human mesenchymal stem cells isolated from bone marrow and lymphoid organs support tumor B-cell growth: role of stromal cells in follicular lymphoma pathogenesis. *Blood* 109:693.