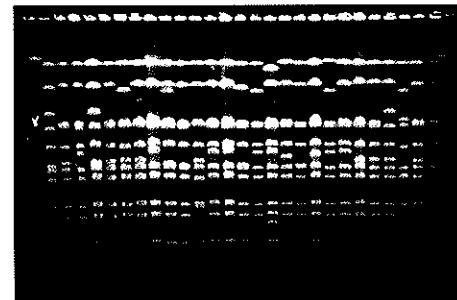


ORATIE

**MOLECULAIRE FILATELIE IN DE
MEDISCHE MICROBIOLOGIE**



Dr.Dr. Alex van Belkum

MEDISCHE BIBLIOTHEEK EUR



019600 0025 0401

Rede Erik 2007.003

MOLECULAIRE FILATELIE IN DE MEDISCHE MICROBIOLOGIE

Rede

**Rede uitgesproken op 16 december 2003
ter gelegenheid van de benoeming tot
bijzonder hoogleraar in de moleculaire microbiologie
vanwege Vereniging Trustfonds Erasmus Universiteit Rotterdam
aan het Erasmus MC te Rotterdam
door Dr.Dr. Alex van Belkum**

Deze uitgave is mede mogelijk gemaakt door financiële bijdragen van:

Bio Rad Nederland
DPC Nederland B.V.
Elsevier
Roche Diagnostics Nederland
Sphaero Q

INHOUDSOPGAVE

Wetenschappelijk postzegels verzamelen.

Microbiologische postzegelverzamelingen.

Hedendaagse microbiologie in het ziekenhuis.

De fundamenteën van de medisch georiënteerde moleculaire microbiologie.

Moleculaire microbiologie in het centrum van diagnostiek, epidemiologie en pathogenese van infecties.

Eerste voorbeeld: de biologie van infectie door *Staphylococcus aureus*.

Tweede voorbeeld: hoe *Campylobacter jejuni* zijn gastheer de voet dwars zet.

Toekomstige aspecten.

Financiering van klinisch moleculair-microbiologisch onderzoek.

Patiëntenzorg naast onderzoek?

Onderwijs naast onderzoek.

Management naast onderwijs en onderzoek.

Dankwoord.

Mijnheer de Rector Magnificus, leden van het bestuur van het Erasmus MC, gewaardeerde familieleden, vrienden en collegae.

Wetenschappelijk postzegels verzamelen

In De Volkskrant van 4 Oktober jongstleden citeerde columnist / natuurkundige Ad Lagendijk een stelling van Ernest Rutherford, de in 1937 overleden ontdekker van de atoomkern. Hij claimde dat natuurkunde de enige echte wetenschap is en dat alle andere vormen van onderzoek neigen tot postzegel verzamelen. Ter verdediging van moderne wetenschappers karakteriseerde Lagendijk de uitspraak van Rutherford als een voorbeeld van natuurkundige arrogantie. Verder memoreerde Lagendijk subtiel dat Rutherford zelf een Nobelprijs had geaccepteerd binnen een "postzegel wetenschap", namelijk de scheikunde. Waarom sta ik stil bij een korte column in een landelijk dagblad? Ten eerste, omdat ik mij realiseer dat ondanks de heldere stelling van Lagendijk er in de hedendaagse wetenschap nog steeds sprake is van Rutherfordse opvattingen. Daarbij denk ik in eerste instantie aan de commentaren op projectvoorstellen, die ik en mijn collegae in voorbije jaren bij academische fondsenverstrekkers hebben ingediend. Onze voorgestelde onderzoeken naar genetische variatie bij micro-organismen werden regelmatig afgedaan als postzegel verzamelen zonder toegevoegde waarde. Blijkbaar leeft bij de geleerde vakbroeders die onze onderzoeksvoorstellen beoordeelden, nog steeds een Rutherfords vooroordeel. Verder, is exacte wetenschap wel zo fundamenteel verschillend van postzegel verzamelen? Lijkt mij niet: systematiek en orde zijn belangrijke grondvesten van zowel postzegel verzamelen als wetenschappelijk onderzoek. Wetenschappers proberen vragen te beantwoorden, problemen op te lossen. Dat doen alleen de uiterst getalenteerden uit de losse pols: ik ken er twee Wetenschappelijke onderzoeksvoorstellen worden geschreven, bekritiseerd en aangepast. Uiteindelijk ontstaat een raamwerk waarbinnen de wetenschapper enigszins filatelistisch aan de slag gaat: experimentele gegevens worden verzameld, met andere woorden: postzegels worden losgeweekt, het liefst de duurste of mooiste exemplaren. Diezelfde gegevens worden ingepast in theorieën, de postzegels worden op een overzichtelijke wijze in een verzameling ondergebracht.

Belangrijke verschil tussen wetenschap en postzegel verzamelen is dat gegevens en theorieën openbaar worden gemaakt. Dit terwijl postzegels ergens op een plank in een kast uit beeld verdwijnen. Daarmee is postzegel verzamelen star: slechts één doel, het vervolledigen van de collectie, staat voorop. Een tweede

belangrijk verschil tussen postzegels verzamelen en het wetenschappelijk bedrijf is, filatelistisch gesproken, het feit dat een wetenschapper nog wel eens een eigen postzegeltje fabriceert. Waar de filatelist een volger is, dient de wetenschapper ook een ontwerper en ontwikkelaar te zijn. Dat vereist fantasie, intelligentie of doorzettingsvermogen, drie belangrijke capaciteiten van een onderzoeker, van minder belang voor de gemiddelde filatelist. Dit laatste verschil tussen wetenschapper en filatelist is tevens de belangrijkste aanleiding voor het gevoel van onderwaardering dat komt bovendien als iemand een parallel trekt tussen starre filatelie en je eigen wetenschappelijk onderzoek.

Microbiologische postzegelverzamelingen

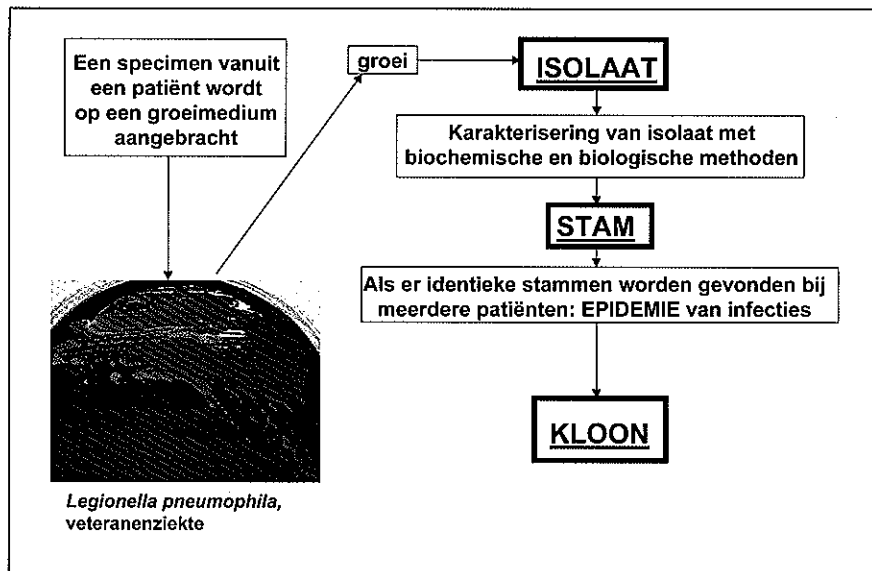
Hoe verhoudt het bovenstaande zich nu tot mijn vakgebied, de medisch geïntereerde moleculaire microbiologie en wat houdt dit vakgebied precies in? Dit hoop ik u in het komend half uur verder uit de doeken te doen. Ten eerste zal ik u duidelijk maken dat gedurende de voorbije tien jaar wij binnen de Afdeling Medische Microbiologie en Infectieziekten van het Erasmus MC een zeer uitgebreide microbiologische postzegel verzameling hebben opgebouwd. Deze verzameling bestaat uit levende postzegels: de ziekmakende micro-organismen uit verscheidene patiënten waar wij ons onderzoek aan doen, er zijn zeldzame en meer algemeen! Ik geef bij deze toe dat een belangrijk deel van ons werk een behoorlijk verzamelkarakter heeft gehad. Echter, daarnaast hebben we ook een aardig aantal eigen postzegels ontworpen gedurende de voorbije jaren. Dit betreft veelal technologische trucs waarmee we micro-organismen kunnen detecteren in patiënten en in het laboratorium nader kunnen identificeren aan de hand van specifieke karakteristieken van hun genetisch materiaal. Het gaat vandaag zeker niet alleen om de aard van de collecties die we hebben opgebouwd. Meer dan de gemiddelde filatelist zijn wij geïnteresseerd in hetgeen we nu daadwerkelijk, vandaag en in de toekomst, met onze verzamelingen aan diepere inzichten en kennisontwikkeling kunnen bewerkstelligen. Waar de filatelist slechts verzamelt en bewaart, zijn wij vanaf het begin van de jaren 90 pro-actief aan de slag gegaan.

Hedendaagse microbiologie in het ziekenhuis

Ter inleiding, waar staat de hedendaagse medische microbiologie nu voor? Binnen, maar ook buiten het ziekenhuis wordt patiënt geïntereerd onderzoek gedaan naar het voorkomen en het beloop van infectieziekten. Met een grote

verscheidenheid aan laboratorium technieken zoekt de medisch microbioloog verwoed naar de verwekkers van deze infectieziekten. Voor de leken in het publiek, het draait dan om virussen, micro-organismen als bacteriën, parasieten, gisten en schimmels en soms zelfs om grotere organismen als wormen of externe parasieten, vlooiën en luizen bijvoorbeeld. In het algemeen draait het om deeltjes die te klein zijn om eenvoudigweg met het blote oog waar te nemen. Voor de diagnostiek en nadere bestudering van virussen is een apart specialisme in het leven geroepen: de virologie. Ik zal vandaag niets over virologie vertellen. Een aantal andere, ook van radio en TV bekende Rotterdammers is hier veel beter toe in staat. Goed om te vermelden is echter dat ontwikkelingen binnen de virologie voor mij erg belangrijk waren en nog steeds zijn. Binnen het Erasmus MC zijn het de moleculair-virologische activiteiten van collega Bert Niesters die voor mij deels koersbepalend waren.

Gezien de grote biodiversiteit aan en kleine dimensies van non-virale infectieziekteverwekkers is het diagnostisch zoekproces binnen de medische microbiologie gecompliceerd. Met het blote oog is niet veel waarneembaar, een microscoop en handige kleurprotocollen zijn essentieel. Het meest toegepast wordt echter de kweek. De onzichtbare ziekteverwekkers worden op of in een kunstmatige voedingsbodem geplaatst, waar ze voldoende te eten vinden om ze in staat te stellen zich snel voor te planten. Het resultaat van deze deling is dat na een nachtje stevig repliceren er zichtbare hoeveelheden van wat in eerste instantie een enkele cel was op de voedingsbodem waarneembaar zijn: een zogenaamde kolonie, waar wel 10 miljard cellen in kunnen samenklonteren, is gevormd. In de microbiologie spreken we in dit stadium van een isolaat van een micro-organisme. Geur, kleur, vorm, en nog een aantal andere karakteristieken vertellen de microbioloog al in grote lijnen om welke ziekteverwekker het gaat. De puntjes worden met behulp van slimme biochemische determinatie machines op de spreekwoordelijke "i" gezet. Een tot op het soortniveau geïdentificeerd isolaat noemt men ook wel een stam. Een verzameling sterk op elkaar lijkende, veelal identieke stammen, zeg maar: dubbele postzegels, noemt men een kloon. Klonale verspreiding van een micro-organisme noemt men in de volksmond een epidemie: een besmettelijke stam wordt bij veel verschillende patiënten binnen een kort tijdsbestek aangetroffen. Epidemieën van cholera, tyfus, veteranenziekte of meningitis zijn nog steeds bekend van radio en TV. De begrippen isolaat, stam en kloon zijn belangrijk binnen microbiologische diagnostiek en epidemiologie van infectieziekten (zie Figuur 1).



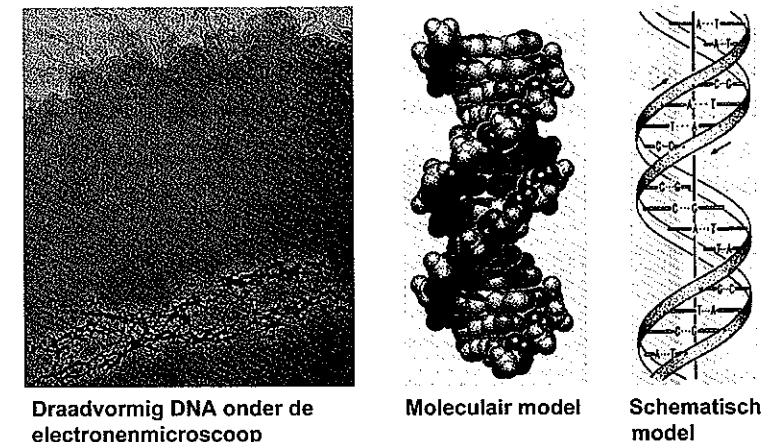
Figuur 1 Illustratie rondom de begrippen isolaat, stam en kloon

De microbioloog is ook in staat om op andere, meer indirecte wijzen een infectie verwekker te traceren, bijvoorbeeld aan de hand van in het bloed van een patiënt circulerende afweerstoffen. Nadelig aspect van de hierboven genoemde technieken, kort door de bocht, is dat de methoden veelal vrij veel tijd kosten, soms technisch complex zijn (en daarmee arbeidsintensief) en dat de uitslag van een test niet altijd zwart of wit is. Verder kost het een zieke mens een aantal weken voordat afweerstoffen aangemaakt zijn: dit maakt het gebruik van afweerstoffen voor de detectie van een acute infectie ongeschikt.

Wat er binnen de medische microbiologie nodig was, na bijna anderhalve eeuw op de conservatieve kweek te hebben moeten vertrouwen, waren meer universeel toepasbare diagnostische testen. Die kwamen in de tweede helft van de vorige eeuw langzaam ter beschikking: eerst werden de methoden rond afweerstoffen geïntroduceerd, kort daarna deed de moleculaire biologie zijn intrede in de stabiele 19^e-eeuwse wereld van Pasteur en Koch, de grondleggers van de meer klassieke microbiologie. Als deze twee grondleggers nog zouden leven zouden zij, misschien nog wel meer dan de huidige gemiddelde klinisch microbioloog, moleculair microbiologisch onderzoek enthousiast stimuleren.

De fundamenteën van de medisch georiënteerde moleculaire microbiologie

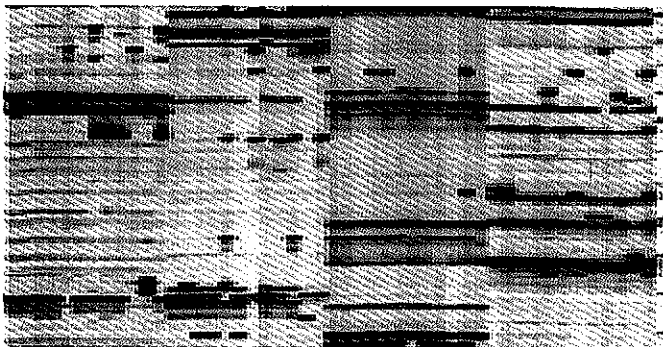
De rode draad in de moleculaire microbiologie is dat alle ziekteverwekkende micro-organismen hun genetische informatie hebben gecodeerd op een draadvormig nucleïnezuur molecuul. De door Watson en Crick bepaalde structuur van dit zogenaamde DNA heeft de basis gelegd voor al het moleculair microbiologische werk. De genetische informatie bestaat in de volgorde van de vier verschillende bouwstenen van het nucleïnezuur molecuul en voor alle levende organismen zijn soortspecifieke stukken van hun genetisch materiaal te identificeren (Figuur 2). Deze soortspecifieke volgorden van de DNA bouwstenen kunnen met behulp van moleculaire biologie worden gedetecteerd. Daartoe heeft de moleculair bioloog technieken als hybridisatie, restrictie analyse, DNA sequencing en PCR in de experimentele goocheldoos. Met deze goocheldoos in de hand bleek één oog koning in het land der ziekteverwekkers: de moleculaire diagnostiek leek een aantal tekortkomingen van de klassieke microbiologie te kunnen verhelpen. Moleculaire methoden zijn zeer specifiek vanwege de uniciteit van de soortspecifieke delen van het te detecteren DNA en tevens zeer gevoelig vanwege het gebruik van slimme versterkingsmethoden zoals de polymerase ketting reactie ofwel PCR.



Figuur 2 De verschillende presentatievormen van DNA

Bijvoorbeeld, een bacterie als *Chlamydia trachomatis* kan bij vrouwen onvruchtbaarheid veroorzaken en ooginfectie door *Chlamydia* kan tot blindheid leiden. Hoe de bacterie dit precies doet is nog niet opgehelderd, duidelijk is wel dat infecties met *C. trachomatis* opgespoord en genezen dienen te worden. Vroeger ging dit door uitstrijkjes uit te knippen boven een kweek van menselijke cellen. De eventueel aanwezige bacterie moest die cellen infecteren en dat werd dan na verloop van tijd duidelijk vanwege veranderingen van de vorm van de menselijke cellen. Deze vorm van diagnostiek miste infecties, vergde veel laboratorium expertise en was daarbij ook nog eens tijdrovend en duur. DNA detectie met moleculaire diagnostiek bleek veel sneller en gevoeliger, en daarmee uiteindelijk meer kosten-effectief. De nu gebruikte PCR methode bleek ook nog eens automatiseerbaar en het gepruts met een wattenstokje was niet langer nodig: de PCR kon zelfs uitgevoerd worden aan urine of traanvocht! Een goed voorbeeld van moleculaire vooruitgang.

Ook kunnen met moleculaire methoden organismen beter gekarakteriseerd en geïdentificeerd worden tot op het individuele of stam niveau. De moleculaire methoden bleken niet alleen geschikt om met ja dan wel nee de vraag naar de eventuele aanwezigheid van een micro-organisme te beantwoorden, ook kon er een genetische vingerafdruk van die micro-organismen worden vastgesteld. In Rotterdam hebben we een uitgebreide expertise op dit gebied. Als je een stam van een ziekteverwekker op die manier van een unieke barcode hebt voorzien (Figuur 3), kan je de verspreiding van dit micro-organisme bestuderen met behulp van moleculaire epidemiologie; eigenlijk, het catalogiseren van de genetische vingerafdrukken.



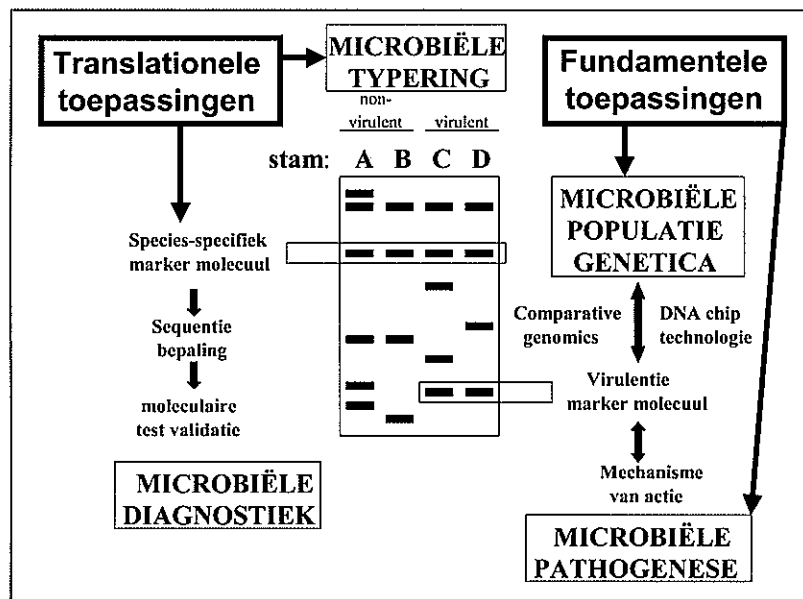
Figuur 3 Voorbeelden van DNA vingerafdrukken voor stammen van één bepaalde soort van een microorganisme: verschillende stammen vertonen verschillen in de bandenpatronen.

Zowel moleculaire diagnostiek als epidemiologie worden door veel "echt fundamentele wetenschappers" niet als research betiteld maar als het verzamelen van postzegels. Persoonlijk spreek ik liever van translationele activiteiten: de vertaling van fundamentele genetische vindingen naar nuttige praktijk toepassingen binnen de patiëntenzorg staat hierbij centraal. Binnen een academisch medisch centrum dient deze categorie van onderzoek, meer dan nu het geval is, een hooggewaardeerde kernactiviteit te zijn.

Het moge duidelijk zijn: moleculaire technologie binnen het medisch microbiologisch laboratorium is onmisbaar en ik neem gelukkig om mij heen waar dat, na initieel en aanhoudend scepticisme bij een aantal klassiek microbiologische dinosauriërs, in toenemende mate moleculair biologen binnen de medische microbiologie een baan vinden. Met het recentelijk wegvallen van de bizarre barrière tussen registerleden en de veelal moleculair geschoolde niet-registerleden lijkt zelfs binnen de Nederlandse Vereniging van Medische Microbiologie een breekpunt bereikt. Blijkbaar worden (moleculair) biologen gezien hun waardevolle laboratorium inbreng in toenemende mate geaccepteerd als volwaardig partner in het microbiologisch laboratorium. Dit uit zich ook in het feit dat moleculaire microbiologie momenteel een door de Stichting voor opleiding tot Medisch Biologisch Wetenschappelijk Onderzoeker (SMBWO) erkend vakgebied is. De inhoud van deze opleiding is, behalve een algemene papieren richtlijn, niet praktisch bestaand. Gestimuleerd en gestuurd vanuit de beroepsgroep der moleculair microbiologen zelf zal de opleiding de komende jaren een duidelijke inhoud dienen te krijgen. Er is dus nog steeds veel ontwikkel- en implementatie werk te doen en ik ben ervan overtuigd dat de werksituatie binnen de afdeling Medische Microbiologie en Infectieziekten van het Erasmus MC, waar analisten, biologen, moleculair biologen, informatici, apothekers, biofysici, arts-microbiologen en internist-infectiologen in goede harmonie met elkaar samenwerken, de gouden standaard dient te zijn.

Moleculaire microbiologie in het centrum van diagnostiek, epidemiologie en pathogenese van infecties

Naast de praktische toepasbaarheid van moleculaire technologie binnen de diagnostiek en epidemiologie van infectieziekten is het moleculair speelgoed ook te gebruiken voor basaal microbiologisch onderzoek. Dit laatste is het door alle academici zeer serieus genomen fundamentele onderzoek. Onder geleide van de fingerprints is het fundamentele onderzoek te voeden: de DNA fragmenten getoond



Figuur 4 Het onderlinge verband tussen microbiële typering, diagnostiek, pathogenese en populatie genetica: translationele toepassing van kennis is vervlochten met fundamenteel onderzoek.

in de genetische vingerafdrukken kunnen nader geanalyseerd worden (Figuur 4). Ik wil met u twee voorbeelden van deze integrale benadering doornemen om aan te tonen dat moleculaire diagnostiek en epidemiologie naadloos over kunnen gaan in fundamenteel onderzoek. De experimentele overlap tussen deze verschillende kernactiviteiten is groot en via het fundamentele onderzoek proberen we inzicht te verkrijgen in de moleculaire basis van microbiële infectieziekte processen.

Het betreft hier twee voorbeelden van succesvolle onderzoeksinspanningen van de afdeling Medische Microbiologie en Infectieziekten en haar partners binnen en buiten het Erasmus MC.

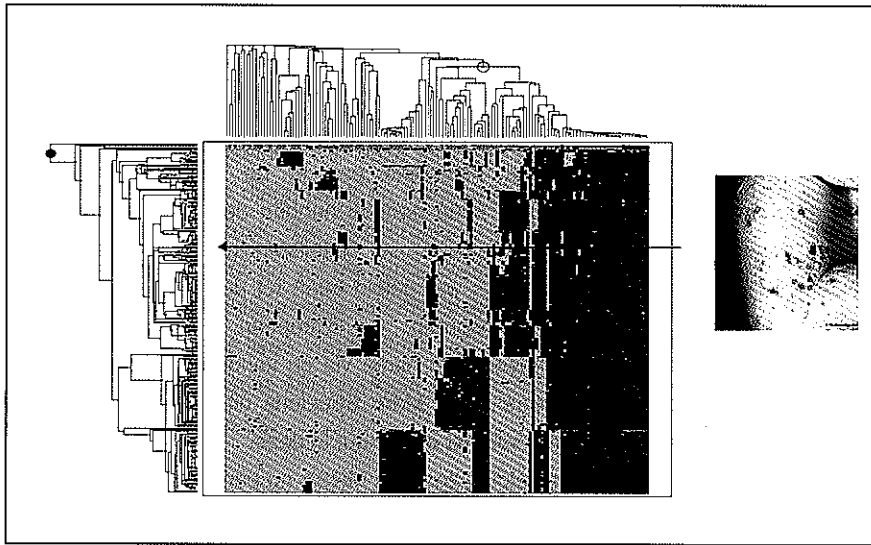
Eerste voorbeeld: de biologie van infectie door *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus is een bacterie die het meest bekend staat als de verwekker van steenpuisten. Postoperatieve wondinfecties, bloedvergiftiging, botontstekingen en krentenbaard bij kinderen zijn slechts een paar voorbeelden van andere, bij het grote publiek wat minder bekende maar daarom niet minder belangrijke stafylokokken ziektes. Binnen het ziekenhuis worden veel stafylokok-

gerelateerde problemen veroorzaakt door stammen die ongevoelig zijn geworden tegen antibiotica, waaronder meticilline resistente *Staphylococcus aureus* ofwel MRSA. Deze MRSA is een notoire veroorzaker van moeilijk te bestrijden infectieproblematiek, alhoewel dat in Nederland nog binnen de perken gebleven is, in tegenstelling tot de situatie in Zuid-Europese landen. Vaak zijn MRSA goed in staat om zich van patiënt tot patiënt te verspreiden en, indien ze eenmaal vaste voet onder de grond hebben, weer lastig uit de ziekenhuis omgeving te verwijderen. In sommige Zuid Europese landen bijvoorbeeld word meer dan de helft van alle stafylokokken infecties bij intensive care patiënten door MRSA veroorzaakt. Belangrijke vragen zijn: hoe ontstaat MRSA en zijn MRSA in staat om grote afstanden af te leggen? We zijn in Rotterdam in staat geweest om met behulp van genetische fingerprints MRSA te vervolgen en hebben internationale studies gedaan in Duitsland, Nigeria, Polen, Portugal, Soedan, Turkije, en vele andere landen: ook de buitenlandse postzegel heeft onze belangstelling! Al deze studies lieten zien dat voor MRSA sterke verspreiding, ook over landsgrenzen, eerder regel dan uitzondering is. In conclusie, moleculair biologisch onderzoek aan verzamelingen van stammen van stafylokokken leidt tot opheldering van verspreidingsroutes en -gedrag van deze bacteriën. Belangrijke waarneming was dat er maar zes hoofdgroepen van MRSA wereldwijd voor komen. Dit verschijnsel vangt men wederom onder de term klonaliteit: veel stammen zijn duidelijke nakomelingen van één en dezelfde voorouder stam. MRSA bestaat pas veertig jaar, omdat meticilline pas in de zestiger jaren werd geïntroduceerd, maar in die relatief korte periode hebben de MRSA stammen de wereld rondgereisd. Door onze Rotterdamse filatelistenclub is toonaangevend epidemiologisch teamwork verzet, iets wat geleid heeft tot duidelijke erkenning en steun vanuit de Europese beroepsgroep, de European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Met name via en vanuit de European Study Group on Epidemiological Markers. Prof. Marc Struelens uit Brussel is een zeer gewaardeerde onderzoekspartner van het eerste uur in deze.

Is bacteriële klonale verspreiding zoals bij MRSA nu een algemeen fenomeen van stafylokokken en de ziektes die ze veroorzaken of is in het geval van specifieke stafylokokkenziekten de aanwezigheid van bepaalde delen van het genetische materiaal, genen die voor bepaalde ziekmakende componenten coderen, van doorslaggevend belang? Deze laatste vraag hebben we trachten te beantwoorden in samenwerking met het Instituut Huisartsgeneeskunde van het Erasmus MC. Samen met de weer naar Brabant gevluchte Kees Verduin en de huisartsgeleerden

Sander Koning en Hans van der Woude werden stafylokokken verzameld bij kinderen met krentenbaard, ook wel impetigo genaamd. Onze fingerprint analyses toonden aan dat sommige stammen erg op elkaar leken, wat directe patiënt-tot-patiënt verspreiding als bij MRSA aannemelijk leek te maken (Figuur 5). Nadere analyse echter toonde aan dat deze vorm van verspreiding waarschijnlijk voornamelijk plaatsvond op het kinderdagverblijf en de basisschool waar veel kinderen letterlijk samenscholen. Dit is echter niet het complete plaatje: veel genetisch verschillende stafylokok stammen bleken ook in staat om infecties te veroorzaken en vaak waren die infecties uiterlijk verschillend: het ene kind had veel meer en veel grotere wonden dan het andere. Dit verschil hebben wij geprobeerd te verklaren door naar met name de “ziekmakende genen” van de stafylokok te kijken. Dit zijn in het algemeen genen die coderen voor toxische producten. Er bleek dat de aan- of afwezigheid van deze genen de verschillen in klinische presentatie konden verklaren: kinderen die geïnfecteerd waren met een stam die meer van die ziekmakende factoren kon produceren waren in het algemeen slechter af.



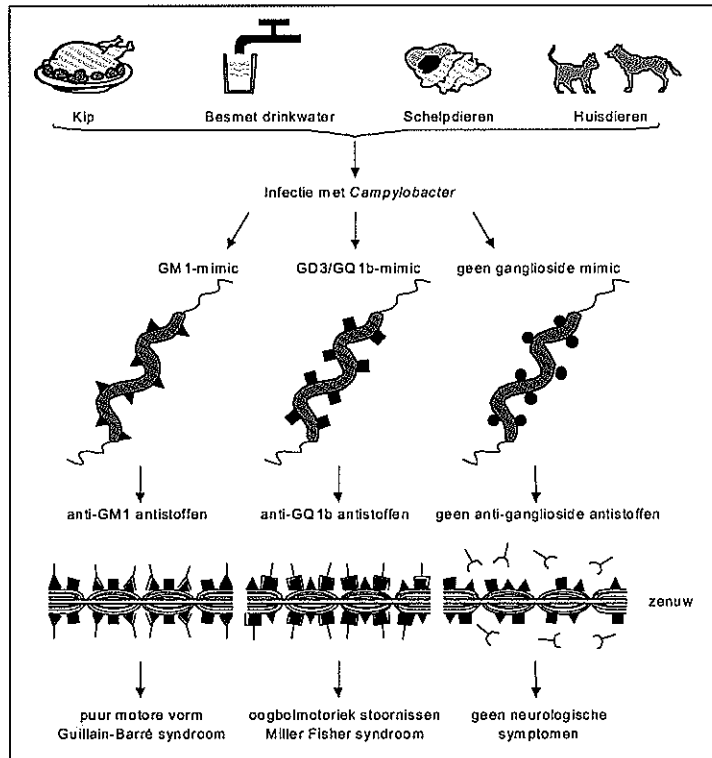
Figuur 5: Sommige *S.aureus* stammen geïsoleerd bij kinderen met impetigo clusteren in een zeer klein gebied van de Rotterdamse *S. aureus* Stamboom, wat erop wijst dat klonale verspreiding van deze ziekteverwekker kan optreden.

Samenvattend, *Staphylococcus aureus* is een bacteriesoort die zich makkelijk kan verspreiden van mens tot mens, daarbij worden grote afstanden afgelegd, zelfs oceanen vormen in deze geen barrière. In een steeds drukker bereide wereld is de verspreiding van multi-resistente micro-organismen een duidelijke bedreiging van de gezondheidszorg. Daarnaast hebben sommige stammen aantoonbaar meer zogenaamde virulentie genen dan anderen, iets wat duidelijk zichtbaar wordt als deze bacteriën infecties veroorzaken. De “stafylokokken postzegels” kunnen hiermee netjes gestempeld worden, iets wat uiteindelijk in de kliniek ook tot voorspellingen en daarmee infectiepreventie zou moeten kunnen leiden. Recent werden in verschillende landen stafylokokken aangetroffen die extreme, soms dodelijke longontstekingen veroorzaakten. Ook dit fenomeen was verklaarbaar: een enkel gen, coderend voor een zogenaamd leukocidine, was de reden! Therapie kan specifiek gericht worden op die stafylokokken waar, gezien het bezit van bepaalde genen, de grootste problemen van verwacht worden. Dit soort voorspellende geneeskunde zal binnen afzienbare tijd de laboratoria en klinieken betreden en zal het management van patiënten met infecties verbeteren.

Tweede voorbeeld: hoe *Campylobacter jejuni* zijn gastheer de voet dwars zet

Een tweede voorbeeld, *Campylobacter jejuni*, een bacterie die van nature bij kippen voorkomt. Bij mensen veroorzaakt deze bacterie diarree, dat gaat meestal binnen een paar dagen weer over. In zoverre geen probleem. Echter, belangrijk onderzoek van een groep Japanners, maar ook immunologen en neurologen binnen het Erasmus MC liet zien dat bij een significant aantal patiënten lijdend aan het verlammingssyndroom van Guillain-Barré afweerstoffen tegen diezelfde *Campylobacter jejuni* bacterie aantoonbaar waren. Dit heeft geleid tot een door collegae Jacobs en Ang onderbouwde werkhypothese dat de antilichamen die het resultaat waren van de *Campylobacter* infectie ook reageerden met menselijk zenuwweefsel. Met andere woorden: sommige *Campylobacters* wekken blijkbaar een afweerreactie op die uiteindelijk leidt tot de vorming van *Campylobacter*-specifieke antistoffen die ook het eigen lichaam aanvallen. Dit noemt men auto-immuniteit en bij het syndroom van Guillain-Barré was die auto-immuniteit het waarschijnlijke resultaat van structurele overeenkomsten tussen het oppervlak van de bacterie en het oppervlak van menselijk zenuwweefsel (Figuur 6). Verder onderzoek toonde aan dat het hierbij met name ging om structurele overlap tussen bacteriële en menselijke

Figuur 6: Als een mens wordt geïnfecteerd met een *Campylobacter jejuni* stam die op zijn oppervlak structuren draagt die lijken op vergelijkbare structuren op het oppervlak van perifeer zenuwweefsel kunnen de door de infectie opgewekte antilichamen kruis reageren met het al eerder genoemde zenuwweefsel. De zo geïnduceerde schade kan tot verlammingen leiden.



complexe suikermoleculen. Het fenomeen dat bacteriële componenten lijken op lichaamseigen stoffen noemt men moleculaire mimicry.

Arts-microbioloog Hubert Endtz maakte deel uit van het interdisciplinaire Guillain-Barré onderzoeksteam en heeft gedurende de klinische studies een collectie *C. jejuni* afkomstig van verschillende patiënten verzameld, stuk voor stuk zeldzame postzegels. Dit leverde de mogelijkheid om genetische fingerprints voor die stammen te maken. Variatie binnen het totale chromosoom van de bacteriën leverde geen aanwijzingen. In tegenstelling tot MRSA ging het hier dus niet om klonale verspreiding van één type ziekmakende bacterie, maar waren er waarschijnlijk één of

enkele bacteriële genen bepalend voor het ziekmakend vermogen. Voor meer gedetailleerd vergelijkend onderzoek hebben we vervolgens met moleculaire analyses de diversiteit in de genen die betrokken zijn bij de opbouw van de suikercomplexen aan de buitenkant van de campylobacter bacterie geanalyseerd. Dit onderzoek heeft geleid tot identificatie van de eerste genetische marker voor *Campylobacters* met neuro-pathogeen vermogen. Ook hier bleek dat waarschijnlijk een beperkte set aan bacteriële genen de grondslag vormde voor het ziekmakend vermogen.

We proberen in het laboratorium nu de link tussen de aanwezigheid van deze genen en het verlamingsproces verder te verhelderen. We doen dit door de bacterie genen selectief aan en uit te schakelen en de genactiviteit in kunstmatige infectie modellen te bestuderen en daarbij ook direct de gastheer respons op de aanwezigheid van subtiel verschillende bacterie typen vast te leggen. Het huidige dogma daarbij is dat niet alleen de bacterie bijdraagt aan de ontwikkeling van het ziekteproces maar dat zeker de ontvankelijkheid van de mens een zeer belangrijke rol speelt. Deze gast-gastheer interactie speelt bij veel infectieziekten een belangrijke rol en de huidige technologische ontwikkelingen, vaak collectief benoemd als genomics en proteomics, zullen een belangrijke en sturende rol spelen bij het in kaart brengen van deze interacties.

Voor mij is het Guillain-Barré onderzoek een goed voorbeeld van een echte Rotterdamse onderzoeksbenadering. Een consortium van onderzoeksgroepen, elk van uit hun eigen specifieke interesse en expertise, besluiten om gezamenlijk een probleem aan te pakken. Het totaal blijkt dan sterker dan de som der delen, hetgeen recent nogmaals bleek toen ook mucosaal immunoloog Edward Nieuwenhuis tot het projectteam toetrad.

Toekomstige aspecten

In het vorige heb ik vooral de huidige stand der zaken belicht. Wat staat er de komende jaren te gebeuren? De mondiale infectieziekten problematiek zal niet sterk verbeteren in het komend decennium. Het gebrek aan geschikte vaccins tegen de grote killers als AIDS, tuberculose en malaria is voorlopig blijvend. Zeker in de minder ontwikkelde gebieden waar de behoefte aan deze vaccins het grootst is. De stijging van het aantal bacteriesoorten die nauwelijks meer gevoelig zijn voor de gangbare antibiotica en het gemak waarmee die zich in onze reizigerswereld verspreiden vormt een ander alarmerend beeld. De toenemende

bevolkingsdichtheid, "global warming" en steeds grotere groepen mensen met andere ziekten die op zich weer predisponeren tot infectieziekten zijn andere problemen. Er is meer dan ooit een sterke behoefte aan nieuwe strategieën om infectieziekten te bestrijden en het type geïntegreerd diagnostisch epidemiologisch en fundamenteel onderzoek dat ik heb proberen te schetsen kan een centrale rol spelen gedurende de komende jaren. De integratie van klassieke en moleculaire microbiologie is hierbij essentieel. Er wordt veel van ons verwacht.

Dientengevolge zal er een steeds verdere integratie van diagnostiek en epidemiologische typering plaats moeten vinden, met direct daaraan een duidelijke link naar het basale onderzoek. Met slimme DNA chips en breedsporige benaderingen zal de microbioloog in toenemende mate in staat gesteld worden om de diagnostiek te automatiseren en vergemakkelijken. De eerste generatie automaten is al voorhanden. Op het fundamentele onderzoeksvlak zullen genomics en proteomics, de technologieën die het mogelijk maken om het complete DNA molecuul of alle eiwitten van een micro-organisme op een overzichtelijk wijze te karteren, een steeds prominentere plaats in gaan nemen. Deze holistische analyses zullen ons zicht op de interactie tussen mens en microbe op moleculair niveau zeer detaillistisch in beeld brengen. Voor *Staphylococcus aureus* bijvoorbeeld heeft infectioloog Jan Nouwen jaren geleden al laten zien dat leeftijd, geslacht, het wel of niet roken en de nuchtere bloedsuiker niveaus bepalend zijn voor succesvolle kolonisatie van de mens door de bacterie. Vanzelfsprekend zal daarmee ook ons inzicht in infectie ziekten mechanismen en daaruit voortvloeiende therapiemogelijkheden evenredig toenemen. Nieuwe en snelle technieken, zoals massa spectrometrie, zullen ook belangrijke bijdragen leveren aan de verdere integratie van moleculaire technieken in het microbiologisch laboratorium. Deze technieken zullen de klassieke methoden echter nooit helemaal verdringen: kweek blijft belangrijk om een ziekteverwekker ter nadere bestudering levend in handen te krijgen. Ook ethisch complex dierexperimenteel werk zal voor bepaalde takken van onderzoek een noodzakelijk kwaad blijven. Het is echter duidelijk dat dierexperimentele expertise onmisbaar is voor het doen van goed medisch-microbiologisch onderzoek.

Binnen de microbiologie is niet alles diagnostiek, typering en wetenschap, zeker niet binnen een academisch centrum. Aan "gevoorderde academici" worden extra eisen gesteld: het is niet de bedoeling jezelf alleen te verdiepen in je hobby, er

zal ook aan het reilen en zeilen van de vakgroep en het instituut in zijn geheel aandacht moeten worden besteed. Vaak is dit erg lastig voor wetenschappers met een specifieke training en opleiding. Naast je dagelijkse activiteiten dien je jezelf bezig te houden met zaken waar je niet primair voor opgeleid bent. Echter, ontsnappen is onmogelijk en het is niet vaak dat je, en publiek, je gedachten daaromtrent kan ventileren. Bij deze neem ik de gelegenheid kort te baat!

Financiering van klinisch moleculair-microbiologisch onderzoek

Universitaire onderzoekers krijgen onderzoeksgeld van de universiteit. In Rotterdam doet men dit op een geflexibiliseerde wijze. Met andere woorden: een deel van je structurele onderzoeksbudget wordt je ontnomen en dat dien je al concurrerend met je collegae terug te verdienen. De kleine, super gespecialiseerde groepen worden daarvan de dupe en zullen op termijn weggeconcentreerd worden. Dit gaat ten koste van de diversiteit van onderzoek en dat is geen goede zaak.

Dit maakt tevens dat het verkrijgen van de zo broodnodige externe financiële steun nog meer een chronisch zorgenkind wordt: financiering van microbiologisch wetenschappelijk onderzoek is in toenemende mate moeilijk, zeker in een wereld waar nog steeds de misvatting bestaat dat "alles wel door de farmaceutische industrie betaald kan worden". Daarnaast, acquisitie van bedrijfsmatige extramurale gelden wordt door de universiteit ten onrechte niet gehonoreerd bij her-toekenning van de geflexibiliseerde facultaire fondsen. Ook bij fondsenverstrekkers als NWO gebruikt men ongegeneerd de elitaire term "prestigieus" voor de door hen zelf, de KNAW en een beperkt aantal andere instellingen verstrekte subsidies, de rest van de financiële acquisities lijkt niet te tellen. Een vreemde manier van afrekenen!

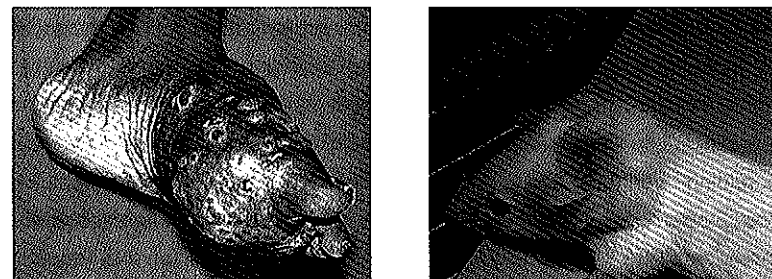
Verder worden gelden in toenemende mate gelabeld voordat ze ter beschikking worden gesteld aan het onderzoeksveld. Leuk voorbeeld is het recent door NWO ingestelde fonds voor de allochtone onderzoeker. Normaal gesproken zou ik mij niet branden aan de discussie rond dit onderwerp, voor je het weet word je voor racist dan wel seksist uitgemaakt en een beetje postzegelverzamelaar blijft toch liever op de vlakte. Hoe dan ook, NWO wil de academische wereld aanzetten tot een specifieke jacht op getalenteerde allochtonen, daar waar ze eerder ook vrouwen in aparte programma's tot grotere hoogten wilden laten reiken. Dit heeft ertoe geleid dat één van mijn vrouwelijke collegae mij het volgende schreef: "Alex, een vrouwelijke gehandicapte allochtoon met kinderen heeft meer kans op NWO geld dan een intelligente". De naam van de betrokkene hoeft hier niet vermeld te worden! Ik wil mij

zeker niet achter wie dan ook verstoppen en benadruk: ik ben het volledig met haar eens. Selectie van goed onderzoek dient alleen op basis van de wetenschappelijke kwaliteit van de persoon, het voorgestelde werk en eventueel van de groep waarbinnen het onderzoek uitgevoerd zal gaan worden, plaats te vinden. Het objectief meten van dat laatste is al moeilijk genoeg.

Patiëntenzorg naast het onderzoek?

Binnen een medisch academisch centrum dient het wetenschappelijk onderzoek niet slechts naast de patiëntenzorg, maar in belangrijke mate in samenhang met deze zorg plaats te vinden. Daarnaast hebben klinische wetenschappers ook de plicht om de patiënt op te zoeken en daadwerkelijk bij het onderzoek te betrekken. Onze afdeling laat zich op dat vlak niet ongemoeid en ik wil graag een fraai voorbeeld met u delen.

Patiënten met infectieziekten vinden we niet alleen in Nederland, in onze relatief veilige high-tech omgeving. Grote groepen mensen met infectieziekten bevinden zich daar waar de zorg het dunst gezaaid is. In nauwe samenwerking met lokale onderzoekers en klinici in verre landen kunnen aansprekende resultaten geboekt worden. Zo promoveert morgen aan deze faculteit Abdalla Ahmed, Soedanees onderzoeker. Samen met zijn locale baas, Professor Ahmed Fahal, en vele anderen verzorgen zij in Khartoum een grote groep patiënten met mycetoma. Een vaak invaliderende en soms dodelijke schimmelinfectie. In 1997 hebben we besloten om gezamenlijk de sneldiagnostiek, epidemiologie, pathogenese en therapie van met name de vroege stadia van deze infectieziekte te gaan onderzoeken. Onder aanvoering van de Soedanezen zijn we in staat gebleken om in een kleine vijf jaar significante vorderingen te maken. Moleculaire detectie en identificatie van de schimmel is nu mogelijk en bij een aantal patiënten is deze methodologie al succesvol gevalideerd. Ahmed heeft bepaald dat de schimmel in de endemische gebieden gewoon in de grond voorkomt, iets wat met klassieke microbiologische kweek onaantoonbaar bleek te zijn. Deze waarneming verklaart deels de infectieroute, een belangrijke eerste stap voor toekomstige preventie. Misschien dat het simpelweg verstrekken van schoenen al een afdoende tegenmaatregel zou kunnen zijn! Daarnaast werd in samenwerking met Irma Bakker-Woudenberg een diermodel voor de schimmelinfectie ontwikkeld (Figuur 7). Dit



Figuur 7 Manifestaties van infectie met de schimmel *Madurella mycetomatis* in mensen en muizen.

model moet de komende jaren zijn waarde bewijzen: inzicht in het beloop van de infectie moet toenemen, terwijl ook de behandeling van de infectie via zo'n model verbeterd kan worden. Voor de schimmel zelf is in het laboratorium een methode ontwikkeld om de gevoeligheid voor antibiotica te bepalen. Dit dient op termijn te leiden tot een beter therapeutisch beleid rond mycetoma patiënten. Voor de komende jaren is er wederzijds de bereidheid om dit onderzoek te continueren. De mogelijkheden hiertoe zijn echter beperkt. NWO's tak voor wetenschappelijk onderzoek in de tropen (WOTRO) beoordeelde een eerste poging om een subsidie voor dit onderzoek te verkrijgen met lovende woorden, de term "tropisch postzegel verzamelen" viel gelukkig nergens. Echter, het argument om de aanvraag ongehonoreerd te retourneren was vrij ontnuchterend: voor subsidie is een "kleine ziekte" als mycetoma de dupe van nul-prioriteit naast tuberculose, HIV/AIDS, trypanosomiasis en wormziekten. Ik kan mij daar deels in vinden In elk geval laten onze Afrikaanse activiteiten zien dat onderzoek dat " dicht bij de patiënt " wordt uitgevoerd snel tot praktische toepassingen kan leiden. Integratie van onderzoek en klinische zorg is voor alle betrokken partijen stimulerend.

Onderwijs naast onderzoek

Een van de weinige nadelen van het werk in Rotterdam is het feit dat ik qua onderwijs op een verkeerde faculteit zit. Het moleculair-microbiologische werk is een vak apart en technisch staat het ver van de patiënt, al klinkt dat controversieel na de vorige paragraaf. Daarmee verliest het ongelukkigerwijs veel van de aantrekkingskracht voor medisch studenten. Dat vertaalt zich in een beperkt aantal aanmeldingen van Rotterdamse medische studenten die moleculair microbiologisch

onderzoek ambiëren. Hun aantal was in de voorbije jaren op de vingers van een enkele hand te tellen. Dit is in tegenstelling tot het enthousiasme van diezelfde medisch studenten tijdens het eerste- en tweedejaars practicum. Het werken met de handen zijn ze dan blijkbaar nog niet verleerd en, veelal zonder enige vorm van voorbereiding overigens, zij storten zich met plezier op de simpele microbiologische proefjes. Gezien deze betrokkenheid en het latere gebrek aan interesse leeft bij mij de veronderstelling dat er ergens tussen het tweede jaar en het moment dat onderzoeksstages in beeld komen iets mis gaat. Als dat een gevolg is van een voorkeur voor patiëntgebonden onderzoek: prima! Dat is conform de verwachtingen voor medisch studenten, op zoek naar een echte doktersbaan. Echter, mij bekruipt het gevoel dat wij als medisch / moleculair microbiologen ergens de slag missen. Immers, een redelijk aantal artsen doet laboratorium onderzoek bij andere facultaire onderzoeksgroepen. Blijkbaar heeft men daar een systeem ontwikkeld om mensen op een vroeg moment aan zich te binden. De onderzoeksschool Molecular Medicine, in een belangrijk stadium van revitalisatie op dit moment, kan hopelijk een belangrijke rol gaan spelen bij de verdere popularisering van het moleculair microbiologische en virologische onderzoeksgebied. De ouderejaars studenten zouden via dit forum beter, anders, misschien wel completer, geïnformeerd kunnen worden. De recente oprichting van een specifieke sectie Infectieziekten, op het grensvlak van onze afdeling en Interne Geneeskunde, dient op termijn een andere manier van infectieziekten-gerelateerde aantrekking op de medisch student te hebben.

Onderzoekers In Opleiding, Assistenten In Opleiding, Arts-Geneskundigen Niet in Opleiding, Arts-Geneskundigen In Klinische Opleiding, OIOs, AIOs, AGNIOs en AGIKOs, we zien de jongelui in steeds grotere getale voorbij komen. Binnen de Microbiologie zijn het vaak jonge mensen die een opleiding tot medisch specialist moeten combineren met een promotietraject. Soms gaat dat goed, vaak ook wat minder. De vraag of de AGIKO constructie een gelukkige is heb ik mij meermaals, door omstandigheden gedwongen, gesteld. Er wordt erg veel van de AGIKO verlangd en de huidige vorm dicteert dat een AGIKO eigenlijk zijn of haar promotie onderzoek binnen een bestek van een jaar of twee dient af te ronden. In het daarop volgende leertraject is nog wel wat onderzoeksruimte, maar die is beperkt en meestal gericht op het aansturen van een analist, student of stagiair die de laatste kastanjes uit het vuur mag halen. Regelmatig hebben wij het hier dan over een zeer aanzienlijk aantal, in het algemeen goed hete kastanjes! Er wordt dus erg veel overgeheveld van de promovendus naar de begeleiders en ondersteuners en de vraag is of dit een

bevredigende situatie is. In het verlengde van deze problematiek is de recente discussie over de wetenschappelijke normen rond een academisch promotie weinig praktisch van aard. Het beoogde aantal van vier tot vijf publicatie in goede wetenschappelijke tijdschriften zal door weinig AGIKOs op een zelfstandige wijze worden binnengehaald. Daarmee ontstaat een zeer groot verschil met enig ander promotietraject binnen de exacte wetenschappen. Tijd voor een heroverweging van het systeem lijkt mij. De goede tot excellente AGIKOs, want die zijn er ook, wens ik hier niet te kort te doen: zij zullen het echter met mij eens zijn dat promoveren binnen het AGIKO bestaan stress met zich meebrengt.

Wij hebben als afdeling een grote bemoeienis met de opleiding van analisten. Daar staan de zaken er niet rooskleurig voor. De belangstelling voor het vak van microbiologisch analist is tanende. Misschien vanwege inhoudelijke misvattingen: echt, niet alles stinkt of is op een andere manier vies: het hengelen naar lintwormen is zeldzaam geworden en automatisering maakt het werk een stuk efficiënter. Een ander veel gehoord negatief argument is dat de beloning en het carrière perspectief voor een analist in de medische microbiologie nu niet echt heel aantrekkelijk zijn. Ik onderschrijf dat en alhoewel de nieuwe ronde "FUWAVAZ" de analytische functies wat beter gedifferentieerd neerzet met meer uitloopschalen gaat dat met name om research analisten en niet de, zoals dat met een denigrerend woord heet, "routineploeg". Persoonlijk vind ik dit scheef, een punt dat vanuit de staf van onze afdeling onverminderd aandacht behoeft en daarnaast vind ik dat managers die zeggen dat een functieherwaarderings traject met inkomensgarantie budgetneutraal kan en moet plaatsvinden ter plekke ontslagen moeten worden. Om op een positieve wijze af te sluiten: stagiaires vanuit het Hoger Laboratorium Onderwijs vormen een essentiële schakel binnen ons onderzoek. Velen gingen weg als co-auteur op een wetenschappelijke publicatie, velen bleven hangen op de afdeling en er zijn er zelfs die uiteindelijk academisch gepromoveerd zijn. Ik hoop dat dit aangeeft dat de interactie tussen HLO en Universiteit een zeer belangrijke is en ik hoop in de komende jaren meer betrokken te raken bij de intensivering van deze interactie.

Management naast het onderwijs en onderzoek

Elke grote, ambtelijke organisatie dient zichzelf regelmatig te verfrissen: er dient zo af en toe een lekker windje door de gelederen te waaien. "Beter Besturen" was de gevleugelde kreet binnen Erasmus MC. De faculteit en het ziekenhuis worden één en nieuwbouw moet er gepleegd worden. Kortom, roerige tijden. Mijn

insteek is over het algemeen geweest: laat maar gaan al die ambtenarij, ik neem aan dat men weet waar men voor aangesteld is en dat hetgeen men doet door een degelijke architectonische, financiële of management opleiding wordt ondersteund. Echter, ook ik heb de ambtenaar niet uit mijn kantoor weten te houden. Via Beter Besturen werden Units gevormd, onder geleide van de oude situatie, maar nu volgens het nieuwe organisatorisch stramien. Afdelingen werden samengevoegd tot Clusters en de Clusters kregen Clusterbureau's toebedeeld: bemenst met goedwillende professionals. Helaas, naar nu in toenemende mate blijkt, worden deze werknemers bedolven onder een onwelriekende erfenis. Financiële administraties blijken een ramp, geld is over, veel vaker is het geld al op voordat het binnen is, maar kloppen doet het zelden. Mensen vanuit de oude organisatie zijn buiten de boot gevallen tijdens de selectie van de nieuwe generatie managers en het daarmee ontstane gat in praktijkkennis wordt beangstigend duidelijk. En, interessant, de problematiek komt per kerende post weer op het bord van afdelings- en unithoofden terecht. Zeg, weten jullie waar dat geld is gebleven? Of, weten jullie of dat geld al binnen is en zo ja op welke rekening het staat? Deze persoon op het personeelsoverzicht, werkt die hier nog en zo ja, waar komt zijn of haar salaris dan vandaan? Meer vragen dan antwoorden en je vraagt je af wat er in de voorbije jaren allemaal ongemerkt is misgegaan. Zou het kunnen zijn dat er iets teveel vergaderd wordt?

Tactloze wetenschappers als ikzelf moeten opeens gestructureerde jaargesprekken en slecht nieuws gesprekken gaan voeren. Mijn vraag: "Kan dit niet via personeelszaken geregeld worden?" wordt beantwoord met een simpel: "Maar die mensen werken toch bij jou?" En meer van zulks. Kort door de bocht, wetenschappers met een non-ambtelijke training moeten ambtelijke problematiek op gaan lossen. Dat is vragen om verergering van de problemen. Antwoorden? Oplossingen? Niet van mij, ik ben slechts een eenvoudig filatelist met een gezonde allergie tegen wanorde. Maar dat er eens goed met ambtelijk vergrootglas, pincet en catalogus aan de gang gegaan moet, lijkt mij overduidelijk. Weggooien of ruilen van dubbele postzegels is echt hoognodig!

Samenvattend, de boeiende combinatie van moleculaire technologie en klinische microbiologie is een zeer sterke: de direct toepasbare applicaties zijn talrijk en er zijn nog spectaculaire ontwikkelingen te verwachten in het infectieziekten veld in de komende jaren. Integratie is hierbij het sleutelwoord. Dit zal zowel op

diagnostisch en epidemiologisch vlak zijn translationele versterkingen leveren, terwijl de huidige klinisch georiënteerde moleculaire werk- en denkwijzen ook binnen het fundamentele onderzoek een steeds prominenter plaats zullen innemen. Een flinke portie "infectieverwekker verzamelen" past hier uitstekend bij. De moleculaire filatelie is zo oppervlakkig nog niet en helpt pathogenetisch en populatie-genetisch onderzoek aan essentiële input. Naast de immunoloog heeft ook de moleculair bioloog recht op een vaste stafpositie in het medisch-microbiologisch laboratorium.

Dankwoord

Mijnheer de Rector Magnificus, geachte toehoorders. Graag wil ik alvorens deze oratie af te sluiten een persoonlijk woord van dank uitspreken. Mensen die puur en alleen op eigen kracht carrière maken bestaan niet en voor mij geldt dat in het bijzonder: zonder de hulp van een groot aantal mensen had ik hier vandaag niet voor u gestaan.

Mijn dank gaat uit naar het College van Bestuur van het Erasmus MC en de Vereniging Trustfonds van de Erasmus Universiteit voor het in mij gestelde vertrouwen. Mijn dank gaat met name uit naar Henri Verbrugh, regisseur achter mijn aanstelling en spil van de afdeling. Het is goed om te zien dat de onderlinge samenhang op de afdeling de voorbije jaren niet verloren is gegaan, ondanks de grote cultuurverschillen. We kennen Bourgondische Belgen, luidruchtige Arubanen, nuchtere Hollanders in een mengeling met bizarre en minder bizarre tijdelijke gasten. Ik hoop onze Rotterdamse smeltkroes nog langdurig neutraal te kunnen blijven bevolken.

Mijn huidige baan is de meest recente in een rij van vijf. Gedurende mijn omzwervingen heb ik ontzettend veel geleerd van en gelachen met een groot aantal medestanders. In Leiden aan de Wassenaarseweg was het de ploeg Pleij / Bosch / Rietveld / Noort die in belangrijke mate een vormende invloed op mij heeft gehad. De manier waarop Kees met zijn hand onder de kin sereen uit het raam kon staren, hopelijk in gedachten gravend naar een volgende pseudoknoop, heb ik mij nooit helemaal eigen kunnen maken. Helaas: nobody's perfect. Verder waren het de manuscriptbesprekingen op de beroekte kamer van Professor Bosch die open wonden sloegen, jeukende littekens verwekten, maar toch, naar later blijkt de basis hebben gelegd voor mijn huidige niet geheel inefficiënte schrijfstijl. Verlate dank daarvoor.

Binnen de Primatencentrumgroep van TNO was het wederom goed toeven. Geïntroduceerd door opperprimaat Carl Pries, opgenomen tussen de Waldorf en Statler van het centrum, Van der Meide en Schellekens, heb ik daar mijn eerste min of meer zelfstandige stappen binnen het veld van het infectieziekten onderzoek gezet. Samen met Chris Janse en BlaBlarend Mons hebben we de eerste fundamenteën gelegd voor wat nu nog steeds een zeer gezonde malaria onderzoekstak is. Eerste samenwerking met de ook naar later bleek zeer interactieve Jacques Meis uit Nijmegen. Het hepatitis C onderzoek van Leen Jan van Doorn en Ton Kos, alhoewel slechts een klein deel van mijn werk binnen TNO, heeft bij mij een

herinnering aan solide teamwork en een echte "we slaan ons er ooit wel doorheen" werkhouding nagelaten. Essentieel voor goed onderzoek!

Na de periode TNO volgde een kort hoofdstuk in een soort bedrijfsleven, niets voor mij. Hier volstaat de opmerking dat ik ook blij ben dat een aantal mensen er vandaag niet bij zijn

Uiteindelijk, medische en moleculaire microbiologie in het ziekenhuis: in Delft onder de vleugels van Quint en consorten, via het PR werk van Jan Kluijtmans tenslotte in Rotterdam in de ploeg Verbrugh: het is uiteindelijk mijn wereldje gebleken. Na tien jaar nog steeds niet uitgekeken, niet op de mensen, niet op het werk en de uitdagingen waarvan ik hoop er vandaag een aantal voor het voetlicht te hebben kunnen plaatsen. Met de huidige ploeg (import) Rotterdammers hebben we veel hoogtepunten gezien de voorbije jaren en ik ben er zeker van dat er meer zullen volgen. Een beperkt aantal namen kan hier slechts genoemd worden: Dr. Willem van Leeuwen, je hebt in de voorbije jaren echt iets neergezet, niet slecht voor een opa. John Hays als onderzoeker die nieuwe technologie in het lab heeft geïntroduceerd en er voor gezorgd heeft dat de langdurige en prettige samenwerking met Peter Hermans en Ronald de Groot van het Laboratorium Kindergeneeskunde voor het eerst van officiële extra-murale financiering werd voorzien. Verder is er natuurlijk de huidige en voormalige ploeg stagiaires, AIOs, AGIKOs, AGNIOs, buitenlandse gasten en, met nadruk, research analisten: zonder hun input zou alles anders geweest zijn!

Tenslotte, het thuisfront: mijn ouders en schoonouders voor hun onvoorwaardelijke steun en acceptatie. De vier meiden van de Cobetstraat 42 in Leiden voor het feit dat mijn sleutel elke avond toch weer op het slot van de voordeur blijft passen. Naar aanleiding van deze 25 jarige foto: ik ben blij dat de persoon op de symbolische achtergrond nog steeds, en voor hopelijk nog een lange tijd, een



onmisbaar deel van mijn bestaan uitmaakt. Ik zou niet weten met wie ik liever op zaterdagochtend in de stad een ontbijtje haal. De kat op de voorgrond heeft inmiddels plaats gemaakt voor een drietal mondiger huisgenoten. Dames, ik ben trots op alles wat jullie doen. Tenslotte zou ik willen afsluiten met de opmerking dat de jurk die ik vandaag draag de duurste jurk is die we in huis hebben en dat dat voorlopig ook maar even zo moet blijven.

Ik dank u allen voor uw komst naar het Rotterdamse!

Ik heb gezegd.