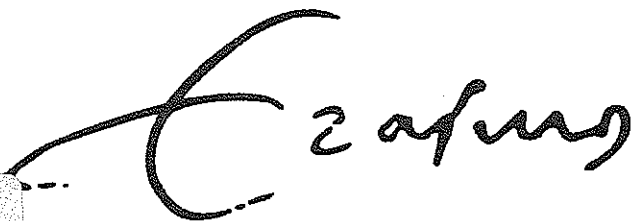


# WIST JANUS OVER HET BESTAAN VAN ONTSTEKINGSMEDIATOREN ?

PROF.DR. I.L. BONTA



RASMUS UNIVERSITEIT ROTTERDAM

Rede EUR  
1992  
004

MEDISCHE BIBLIOTHEEK EUR



019600 0025 2779

~~1992 Rede 050~~  
Rede EUR 1992: 004

**WIST JANUS OVER HET BESTAAN VAN  
ONTSTEKINGSMEDIATOREN ?**

**WIST JANUS OVER HET BESTAAN VAN  
ONSTEKINGSMEDIATOREN ?**

Schriftelijke versie van de  
rede  
uitgesproken ter gelegenheid  
van zijn afscheid als  
hoogleraar in de Farmacologie  
aan de Erasmus Universiteit  
Rotterdam

op 12 November 1992

door

Prof. Dr. I.L. Bonta

Medische Bibliotheek  
M.C.H.

*'Ja, wir werden alles, alles noch einmal in Frage stellen. Und wir werden nicht mit Siebenmeilenstiefeln vorwärtsgehen, sondern im Schneckentempo. Und was wir heute finden, werden wir morgen von der Tafel streichen und erst wieder anschreiben, wenn wir es noch einmal gefunden haben. Und was wir zu finden wünschen, das werden wir, gefunden, mit besonderem Mißtrauen ansehen....'*

**Bertolt Brecht:**  
**Leben des Galilei.**

*Mijnheer De Rector Magnificus,*

*Dames en Heren,*

In de Romeinse oudheid was de afgod Janus met zijn twee - in tegengestelde richtingen kijkende - gezichten, aangebeden als de beschermheer van poorten, hiermee symboliserende dat poorten naar twee richtingen kijken. Traditiegetrouw was sluiting van de poort van de Janus-tempel enkel in vreedstijd geboden. Ergens in het uitgestrekte Romeinse rijk was bijna altijd oorlog, dus sluiting van de poort was geen alledaags gebeuren. Op de twee gezichten van Janus kom ik nog uitgebreid terug. Maar in aanvang wil ik Janus als *pars pro toto* van de Romeinse tijden gebruiken. In dit verband is de titel van deze rede een retorische vraag. De manifestaties van ontstekingen waren in de Romeinse tijden wél bekend. Maar Celsus, geen arts, wél een geleerde in de eerste eeuw van onze jaartelling, wist niet dat de componenten van het door hem beschreven patroon van de ontsteking (*dolor, tumor, rubor, calor*) door een causaliteit met elkaar verbonden zijn. Zeventien eeuwen later was Herman

Boerhaave diegene die een concept van causaliteit in het patroon van Celsus heeft ingevoerd. In Boerhaave's concept speelden de haarvaatjes de mechanistische rol van de *primum movens* (1). Toen in de twintiger jaren van onze eeuw histamine op het toneel verscheen, is het duidelijk geworden dat de eerste regisseur van het stuk de boodschap verkeerd begrepen heeft: de haarvaatjes bleken -in tegenstelling tot zijn opvatting - niet uitdelers, maar ontvangers van de klappen te zijn ! Histamine was de eerste in de rij van *dramatis personae*, snel gevolgd door bradykinine en andere companen. Het is een bonte troep geworden, waarbinnen iedere speler zijn eigen tekst declameerde en zich schijnbaar niets van zijn medespelers aantrok. De verwarring was in 1965 dermate groot, dat in Goodman-Gilman's toonaangevend handboek de auteur van het hoofdstuk over lokale hormonen - *grosso modo* een synoniem van ontstekingsmediatoren - de situatie vergelijkbaar achtte met Pirandello's stuk "*Zes personages op zoek naar een schrijver*". Terwijl er dus in 1965 sprake was geweest van een aantal mediators op zoek naar een functie, is de situatie wat dit betreft tot nu toe niet veel veranderd, al hebben zich intussen andere, eveneens enigmatische, spelers in het gezelschap gemengd.

Voor diegenen die liefhebbers zijn van scherpe definities klinkt het wat vreemd dat mijn omgang met termen zoals lokale hormonen of ontstekingsmediatoren wat vrijpostig lijkt te zijn. Mijn semantiek ontleen ik echter aan het vocabulaire van de *farmacolinguistic* (niet te verwarren met farmacologisch vakjargon !). Deze nieuwe richting van de taalwetenschappen werd in een opmerkelijke verhandeling voorgesteld ten behoeve van de syntactische aspecten van moleculaire boodschappers, die het vervangen van rigide, afzonderlijke categorieën met operationele definities gebieden

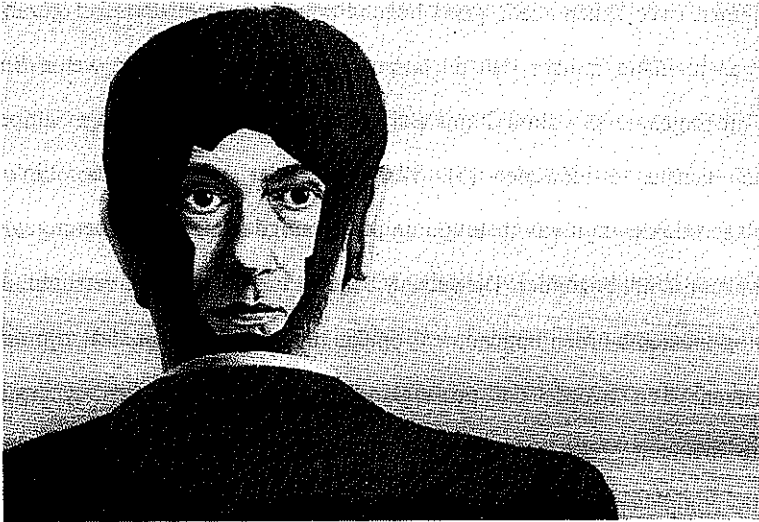
(2). De tegenwoordig geldende ballotage, teneinde een humorale factor tot de club van ontstekingsmediatoren toe te laten, is afgeleid van de als klassiek beschouwde criteria voor neurotransmitters, in 1933 opgesteld door Sir Henry Dale. Een van de moeilijkheden die zich echter voordoet is, dat terwijl één neuroon doorgaans producent is van slechts één soort van neurotransmitter, witte bloedcellen of afstammelingen ervan hun productiepatroon zeker niet tot één ontstekingsmediator beperken. Deze mediators vervullen een *paracrine* rol als intercellulair communicatiemiddel, waarnaast ze, door een terugkoppelende werking uit te oefenen op de cel waarvan ze afkomstig zijn, ook een *autocrine* functie hebben. Voorts dient men in ogenschouw te nemen dat bepaalde mediators op hun beurt de afgifte van zich zelf en die van andere soorten mediators kunnen besturen. De waarneming dat bradykinine de afgifte van prostaglandines bevorderen kan, was al enige tijd bekend. Echter dat prostaglandines een remmende werking hebben op de secretie van mediators - inbegrepen de afgifte van prostaglandines zelf - is, tezamen met de wisselwerking tussen prostaglandines en cytokinen, van meer recente oorsprong. Op deze regulerende functie van de prostaglandines zal ik nog uitgebreid terugkomen. Wellicht ten overvloede wil ik opmerken dat, de *ubiquitaire* aanwezigheid van de onderhavige mediators een gemeenplaats is m.b.t. hun fysiologische functie. Dat er tijdens ontstekingen ter plaatse van het proces abnormaal grote hoeveelheden van mediators ontstaan, werd - niet helemaal ten onrechte - opgevat alsof wij te maken zouden hebben met een stel booswichten, die zonder uitzondering *coûte que coûte* bestreden dienen te worden. Op de nogal kwalijke gevolgen van deze ongerijmde opvatting zal ik - in dezelfde context als de vorige anticipatie - nog terugkomen.

Experimentele modellen van ontstekingen hebben doorgaans een belangrijke rol gespeeld bij het verkennen van de rol van ontstekingsmediatoren. Alvorens op bepaalde aspecten hiervan in te gaan, neem ik de vrijheid om U een korte bespiegeling van pathofysiologische modellen in hun algemeenheid voor te houden. Om te beginnen dient U te beseffen dat een model geen volmaakte kopie van het origineel is. Dit is quasi een gemeenplaats, onafscheidelijk verbonden aan ieder model. Was het niet zo dan zou het model identiek zijn met de pathofysiologische toestand en geen model ervan. Sommige modellen vertonen een *fenomenologische* overeenkomst met bepaalde pathologische toestanden. Dergelijke modellen kunnen echter bedrieglijk zijn. Met name achter de symptomatische gelijkenis kunnen mechanismen schuilgaan, die dermate afwijkend zijn van de mechanismen ten grondslag liggende aan desbetreffende klinische aandoeningen, dat de manifeste uitkomsten van het model verkeerd worden geïnterpreteerd. Sommige, bij proefdieren experimenteel opgewekte modellen van polyarthritis, zijn voorbeelden van de geschetste situatie. Een andere benaderingswijze wordt vertegenwoordigd door *functionele* modellen. Een van de algemene kenmerken van dit soort modellen is dat, in plaats van de totaliteit van een complex syndroom, ze bepaalde functionele deelaspecten ervan uitdragen (3). Deze benaderingswijze is vooral aantrekkelijk, omdat een aantal complexe aandoeningen eerder dynamische processen dan wel stationaire toestanden zijn. Ontsteking is een voorbeeld *par excellence* hiervoor. Gewoontegetrouw vormt het beloop in tijd de grondslag, waardoor een chronische ontsteking van een acute ontsteking wordt onderscheiden. Deze indeling bevat een inherente tegenstrijdigheid, omdat kenmerken van de twee toestanden vaak gedeeltelijk met elkaar samenvallen (4). Vanwege deze overlapping is de

demarcatielyn tussen acute en chronische ontsteking slechts zelden scherp aan te geven. Meer objectieve criteria voor de twee typen van ontstekingen zijn pathologische "merktekens", zoals exsudatie voor de acute toestand en weefselproliferatie voor de chronische ontsteking. Simplificatie is een onvermijdelijke kwaal van redevoeringen, derhalve neem ik de vrijheid om de exsudatieve fase van de ontsteking gelijk te stellen met het - door Boerhaave goed waargenomen, maar onjuist geïnterpreteerde - vasculaire component. Doorborend op het thema simplificatie wil ik de proliferatieve fase gelijkstellen met het macrofagen component. Bepaalde typen van experimenteel opgewekte granulomata - met de technisch-methodologische aspecten daarvan wil ik U niet lastig vallen - boden ons een functioneel model, die simultane waarneming van de vasculaire en macrofagen componenten van het ontstekingsproces mogelijk heeft gemaakt. Het was in een periode, toen twee zaken reeds goed bekend waren, en wel door het gezamenlijk oeuvre van niemand minder dan de latere Nobelprijswinnaars, te weten Sir John R. Vane uit Engeland en voorts Sunna Bergström en zijn leerling Bengt Samuelsson, de beiden laatsten uit Zweden (5). Ten eerste, dat prostaglandines biologische omzettingsprodukten zijn van meervoudig onverzadigde vetzuren in het algemeen en arachidonzuur in het bijzonder. Dit vetzuur behoort tot de essentiële vetzuren, die met de voeding moeten worden opgenomen, omdat zoogdieren niet in staat zijn om ze te synthetiseren. Ten tweede dat prostaglandines, vooral door een synergistische interactie met een reeds eerder genoemde mediator, te weten bradykinine, het vasculaire component van het ontstekingsproces krachtig konden bevorderen. Nu is het moment gekomen dat, onder aanhaling van Albert Einstein's gezegde "*make things as simple as possible, but not simpler*", ik mij genoodzaakt voel om het pad



van simplisme te verlaten. Stel nu de situatie voor waarbij een granulomateus ontstekingsmodel opgewekt wordt bij proefdieren die na langere tijd op een essentieel vetzuren deficiënt dieet te zijn geweest, gedepleteerd zijn van prostaglandines. Dat het vasculair-component van de ontsteking gereduceerd werd, was in de lijn van de verwachtingen. Immers van de twee mediators die vereist zijn om de exsudatieve fase van de ontsteking op gang te brengen, ontbrak er een. Maar dat in hetzelfde model in de proliferatieve fase, het macrofagen component van de ontsteking bevorderd was, kwam als een volledige verrassing. De uitkomst met het granuloma model op prostaglandine-gedepleteerde dieren suggereerde dat de prostaglandines het macrofagen component van de ontsteking zouden kunnen remmen. Er ontstond een situatie die reminiscentie oproep aan het doek *La maison de verre* van de Belgische surrealist René Magritte.



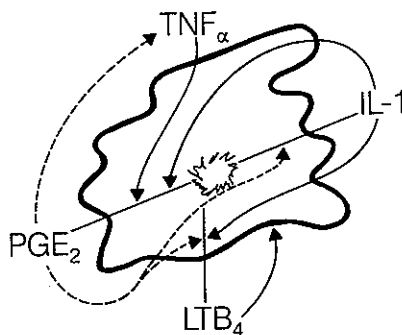
M.i.symboliseert dit, in het bezit van het Boymans museum zijnde schilderij, een situatie waarop iets wat in de werkelijkheid alleen *gescheiden* van elkaar gezien kan

worden, hier in een *simultane verschijning zichtbaar werd gemaakt*. In de wetenschap wordt grote betekenis toegekend aan iets wat *evident* is. Het gaat dan over iets dat voor zich zelf spreekt, *res ipsa loquitur* (6). Het begrip evident werd afgeleid van *videre*, het Latijns werkwoord zien . Een van de hamvragen van de wetenschappelijke methodologie is: 'wat kunnen wij als evident accepteren' ? Het gebruik van het granuloom model bij essentieel vetzuur deficiënte dieren opende onze ogen om een pad te laten zien, waarvan de bewandeling ten slotte de directe evidentie verschafte dat de prostaglandines - niet alle, maar wel diegene die in staat zijn de aanmaak van de intracellulaire boodschapper cyclisch AMP op te vijzelen - m.b.t. de ontsteking twee functies hebben, waarvan de 'ene toen nog niet bekend was. Een aantal argumenten, die ik door gebrek aan tijd niet te berde kan brengen, noopten tot de conclusie dat deze zogenaamde E-type prostaglandines, naast de alom bekende bevordering van de acute, i.e. exsudatieve fase van de ontsteking , hun remmende invloed op de chronische fase van de ontsteking via stimulering van het adenylylcyclase-cyclisch AMP systeem in weefselmacrofagen gaan uit oefenen. Op welke wijze dit gebeurt kom ik nog terug, maar nu eerst over iets anders.

Ik heb er al op gewezen, dat de grote concentratie van mediators ter plaatse van het ontstekingsproces reeds in de beginperiode van het mediators-tijdperk tot pogingen heeft geleid om door het bestrijden van mediators, inflammatoire aandoeningen gunstig te beïnvloeden. Deze opvatting kreeg een krachtige ruggeleuning toen rond 1970 bekend werd dat aspirine - het middel welke zijn diensten ter verlichting van symptomen van acute ontstekingen toen reeds ruimschoots bewezen had - een remmer is van de prostaglandine biosynthese. Er kwam een explosieve belangstelling voor

middelen, die via remming van het enzyme cyclooxygenase de aanmaak van prostaglandines tegen konden gaan. Al deze middelen, bekend onder de verzamelnaam van *Non Steroidal Antiinflammatory Drugs* (het acroniem NSAID is inmiddels een ingeburgerde Nederlandse term geworden), bleken verlichting te geven bij verscheidene inflammatoire toestanden, vooral bij gewrichtsaandoeningen. Vanwege hun effectiviteit als verlichters van gewrichtstoestanden, voorts hun (relatieve) onschadelijkheid en *last but not least* vanwege *fault de mieux*, behoren de NSAIDs tot de meest frequent voorgeschreven middelen in de westerse samenleving. Hiertegen zou weinig in te brengen geweest zijn, ware het niet zo dat het dualistisch mechanisme, kenmerkend voor de rol van prostaglandine  $E_2$  bij ontstekingen, reeds in 1980 aanleiding gaf tot een stem van twijfel (7). Met name verwijdering van een endogene rem van de chronische fase van het ontstekingsproces zou geen voordeel kunnen zijn m.b.t. het beloop van gewrichtsaandoeningen. Intussen zijn nieuwe elementen aangeleverd ter verdere invulling van de puzzel. De omzetting van arachidonzuur via de lipoxigenase route resulteert in leukotrienen - o.a. leukotriene  $B_4$  ( $LTB_4$ ) - die vanwege de stimulerende werking om chemotaxie te bevorderen en lysosomale-enzymen af te geven tot de mediators behoren, die het ontstekingsproces eenstemmig kunnen aanzwengelen. Tot ontstekingsbevorderende mediators worden eveneens gerekend de door macrofagen afgescheiden cytokinen interleukine-1 (IL-1) en tumor necrosis factor alpha ( $TNF\alpha$ ). Interleukine-1 en tumor necrosis factor alpha zijn elkaars synergisten m.b.t. een aantal werkingen, waaronder catabolisme (i.e. verval) van kraakbeen en botweefsel. In verband met gewrichtsaandoeningen kunnen  $LTB_4$ , IL-1 en  $TNF\alpha$  als een triade van booswichten beschouwd worden. Toen in de tweede helft van de tachtiger jaren bekend werd dat prostaglandine  $E_2$  een

*downregulerende*, d.w.z. remmende invloed, heeft op de afgifte van  $\text{LTB}_4$ , IL-1 en  $\text{TNF}\alpha$  uit macrofagen, klonk dat als muziek in onze oren. Immers, deze vondsten leverden een versteviging aan de onderbouwing van het concept, waarvan de contouren zich begonnen af te tekenen met de waarneming dat in prostaglandine-gedepleteerde dieren de macrofagen component van het ontstekingsproces bevorderd werd.



*De beteugelende invloed van prostaglandine  $\text{E}_2$  op de macrofagen-afgifte van het triumviraat der booswichten. Dit model is een overgesimplificeerde weergave van het balans van de homeostatische regulatie van mediators secretie. — : bevordering — — — : remming*

Na alles wat ik zojuist verteld heb zal het niet als een verrassing komen, dat de door NSAIDs teweeggebrachte remming van de biosynthese van prostaglandine  $\text{E}_2$  tot een opgevoerde afgifte van het triumviraat der booswichten kan leiden *in vitro*. Op zijn beurt heeft dit in een recent studieboek voor farmacologie tot de extrapolatie geleid, dat langdurige toediening van cyclooxygenase remmers bij bepaalde chronische toestanden, zoals rheumatoide arthritis, exacerbatie van weefselbeschadiging tot gevolg kan hebben (8). Onlangs liet een klinische studie bij osteoarthritis patiënten zien dat het beloop van de ziekte in een stroomversnelling kwam bij gebruik van een

krachtigere remmer van de biosynthese van prostaglandines nl. indomethacine, dan een matigere remmer nl. azapropazone (9). Deze achterhaling van de extrapolatie is wellicht een signaal van gewaarwording van de functionele relevantie van het *maison de verre* model, dat meehielp het dualisme van prostaglandines *evident* te maken. Dat er tien jaar nodig was om de klinische relevantie van het concept evident te laten worden, is tekenend voor de slakkegang van vorderingen in de wetenschap.

Dit lijkt mij een passend moment om de tijdklok zo'n twee millennia terug te zetten en het dubbele gezicht van Janus écht te laten zien.



Eveneens als het schilderij van Magritte, is dit reliëf in het bezit van het museum Boymans van Beuningen. De onderhavige afbeelding van Janus - een provençaals terracotta tegeltje, afkomstig uit de tijd toen de huidige Provence nog onderdeel van het Romeinse rijk was - is een van de zeldzame vondsten waarop de kunstenaar de twee gezichten als symbolen van tegengestelde emoties, vijandigheid en welwillendheid, liet uitdragen. Dit dualisme is zowel analoog met de ontsteking, (een medische behandeling eisende toestand, maar defensief dus *au fond* heilzaam), als ook met de prostaglandines, die de rol van booswicht hebben m.b.t. tot het vasculaire component van de ontsteking en een beteugelende invloed op booswichten zich toemeten tijdens het macrofagen component van de ontsteking (10).

Naar aanleiding van het dualisme van de prostaglandines veroorloof ik mij een korte omweg naar de oorsprong van het farmacologische dualisme in zijn algemeenheid. Dit is een eigenschap welke onafscheidelijk verbonden is met *alle* geneesmiddelen. Ik wil het met name over Theophrastus Bombastus von Hohenheim hebben, die er de voorkeur aan gaf om zich zelf Paracelsus te noemen. Deze zestiende eeuwse hoogleraar in de geneeskunde - die domicilie had in Basel - oreerde over geneesmiddelen meer dan wie ook vóór hem. Voorts was hij geobsedeerd door het behandelen van zijn patiënten met een veelvoud van middelen, hoe giftiger hoe beter! Hij was een woeste voorstander van polyfarmacie en was bezeten van het zelf maken van 'brouwsels'. Paracelsus was meer dan een dokter of een scheikundige, hij was een alchimist, die onder verdenking van een kwakzalver te zijn, verbannen werd uit de academische gemeenschap. Maar de boodschap, omvattende het farmacologische dualisme, die deze grootste kwakzalver aller tijden ons naliet, "*alle dingen syn gif*,

*niets synde sonder giftig effect, alleen de dosis maakt uit dat een ding is gif of niet*", is een stevige pilaar van de farmacologie geworden.

In verband met de triade van inflammatoire booswichten heb ik de tumor necrosis factor alpha reeds genoemd. De benaming tumor necrosis factor suggereert een overgesimplificeerde verschijning van een mediator die een pleiotroop profiel *par excellence* heeft. Het is een paradoxale situatie dat, niettegenstaande de term tumor necrosis factor, het mechanisme van de anti-tumor werking van  $\text{TNF}\alpha$  momenteel minder goed begrepen wordt dan zijn functie als ontstekingsmediator. Maar de naam tumor necrosis factor heeft zijn oorsprong in een periode, waarin men met de gedachte speelde dat de belangrijkste functie van deze substantie het vernielen van tumoren was. Niets deed toen vermoeden dat  $\text{TNF}\alpha$  ooit de spil zou zijn, waaromheen o.a. verkreupeling ten gevolge van inflammatoire aandoeningen van gewrichten en overlevingskansen van septische shock patiënten zou draaien. Dus op het toneel van de ontsteking loopt een personage rond, die door vermomming bij zijn opkomst er niets van verried dat hij ooit een van de hoofdrollen voor zich op zou eisen. Recentelijke pogingen om  $\text{TNF}\alpha$  en/of zijn producent c.q. de inflammatoire macrofaag, in dienst te stellen t.b.v. afweer tegen kanker, laten de hoop doorschemeren dat deze vermomde booswicht misschien toch wel eens beteugeld zou kunnen worden. Maar dat is toekomstmuziek, waarover iets later. Eerst nog over het verleden van  $\text{TNF}\alpha$ . Dit verleden is onalledaags genoeg om een passend decor te draperen rondom deze merkwaardige substantie.

De filtraten van Gram-positieve of Gram-negatieve bacterium kulturen waarmee de

Amerikaanse chirurg Coley ongeveer 100 jaar geleden een aantal kankerpatiënten behandelde, hebben necrotische regressie van tumoren teweeggebracht. Bovendien waren de filtraten nogal toxisch. Daarop volgende pogingen om het therapeutische component van het toxische te scheiden, hebben uiteindelijk geleid tot de isolatie van de bacteriële celwand lipopolysaccharide (LPS, synoniem voor endotoxine). De aanwezigheid van een cytotoxische factor in het serum van muizen, die met LPS werden behandeld, was de aanleiding om de - momenteel 17 jaar oude - term *tumor necrosis factor* te verzinnen. De Engelse onderzoeker Elisabeth Carswell, de doopmoeder van TNF, deed toen de - naar later bleek - terechte suggestie, dat TNF $\alpha$  een product is van door LPS geactiveerde macrofagen. Maar wat omvatte eigenlijk de handelwijze van de chirurg Coley ? *Hij zocht iets, heeft wat gevonden wat later iets anders bleek te zijn, maar dat andere iets deed exact datgene waarna hij gezocht heeft !* Een soortgelijke procédé werd door A.A.Milne, de schrijver van Winnie-de-Poeh kinderboeken - welke, m.i. voor volwassen onderzoekers ook niet te versmaden lectuur vormen - weergegeven in het volgende, nogal leerzaam gesprekje:

*'Als we nou eens...' zei Poeh langzaam, 'als we, zo gauw we bij die kuil hier weg zijn, eens probeerden, om hem weer terug te vinden ?'*

*'Wat heb je daar nou aan?' zei Konijn.*

*'Nou', zei Poeh, 'we zoeken de hele tijd de weg naar huis, en we vinden hem niet, en daarom dacht ik, als we nou eens naar die kuil zoeken, dan vinden we hem vast ook niet, en dat is al Heel Wat, want dan vinden we misschien iets wat we niet zoeken, en dat is dan misschien precies wat we eigenlijk zochten.'*

Onderzoek is vol met valkuilen. Het oefje om deze valkuilen te omzeilen tijdens het zoeken naar *die kuil* (waarin de grote vondst zit), de handelwijze *hoe* die kuil te ontginnen, *wanneer* op te houden met graven (want er zit toch niets in) en, vooral, *waar* is de plaats om een andere kuil aan te boren, zijn allemaal vragen die



onderzoekers dagelijks bezig houden (12). Kant en klare antwoorden blijven buiten het bereik van zelfs diegenen, die bekend zijn met de beginselen van de laterale denkwijze (die mogelijk eigen te maken valt). Ik prefereer echter om de vraag, of de gave van '*laterale visie*' wel aan te leren is, open te laten. De legendarische drie prinsen van Serendip -voorlopers van de *Anti-Savant* type, waarover Mauricio Rocha E Silva (de Braziliaanse pionier van mediators onderzoek) een essay schreef (13) - hadden die gave mogelijk als aangeboren eigenschap. Hun '*perifere visie*' was in feite de door vele onderzoekers begeerde kijk op problemen. Het waarom van de begeerte is nogal simpel: in de normale wetenschapsbeoefening beweegt men zich op bekend terrein, terwijl serendipiteit voert (door laterale kijk) naar onbekende domeinen (14). Daar terecht komen is geen alledaags gebeuren, maar wanneer het zich voordoet, is dat het moment waarop een belangrijke vondst wordt aangetroffen. Onderzoekers zijn zich hiervan meestal bewust. Daarentegen, subsidieverlenende instanties - waarvan onderzoekers veelal afhankelijk zijn - geven de voorkeur aan 'veelbelovende' en keurig in kaart gebrachte programma's. Derhalve gaat de geldstroom meestal naar projecten die aan toevalsontdekkingen weinig ruimte over laten. Overigens ben ik van mening dat onderzoekers met een nauwe denkraam er niet op hoeven te rekenen dat een leuke vondst tevens een geestverruimende uitwerking heeft. Een nauwe denkraam is de ingebouwde rem bij uitstek om überhaupt een leuke vondst te doen. Dat wist Louis Pasteur maar al te goed, anders zou hij ons de volgende uitspraak onthouden hebben:

*"Dans les champs de l'observation, le hasard ne favorise que les esprits préparés."*

Na deze uitwijding, waarvoor het *apropos* de wijze was waarop  $\text{TNF}\alpha$  werd

gevonden, wil ik de aandacht vestigen op de rol van deze substantie in de volgorde van mediators afgifte tijdens het beloop van een sepsische shock. Deze - op chirurgische afdelingen niet zeldzame gebeurtenis - vertegenwoordigt, anders dan het merendeel van de ontstekingen die gelocaliseerde processen blijven, een gegeneraliseerde en acuut-vitale toestand. Ongeveer twee jaar geleden heeft de toenmalige jury van de Europese sectie van de International Surgical Infection Society onder voorzitterschap van Professor Brummelkamp, een beurs toegekend aan een, met onderzoekersgeest behepte, jonge chirurg om mediators research te verrichten op een, door endotoxine opgewekt experimenteel model van sepsische shock. Het was geen toeval dat hiertoe onze afdeling werd aangewezen, waar mediators onderzoek uitgevoerd kon worden door tegelijkertijd gebruik te maken van de door Professor Saxena ontwikkelde technieken voor haemodynamische metingen. Dat de recipiënt van de beurs afkomstig was van mijn geboorteland, was uiteraard wel een zuiver toeval. De vraagstelling van het project betrof een wedloop der mediators. De spanning tijdens het onderzoek deed mij herinneren aan de spanning die *Christoffer Robin*, het sympathieke jongetje met zijn onafscheidelijk metgezel *Winnie-de-Poeh* gevoeld moest hebben tijdens het naar het raam kijken op een verregende namiddag:

*These are my two drops of rain  
Waiting on the window-pane.*

*I am waiting here to see  
Which the winning one will be.*

.....

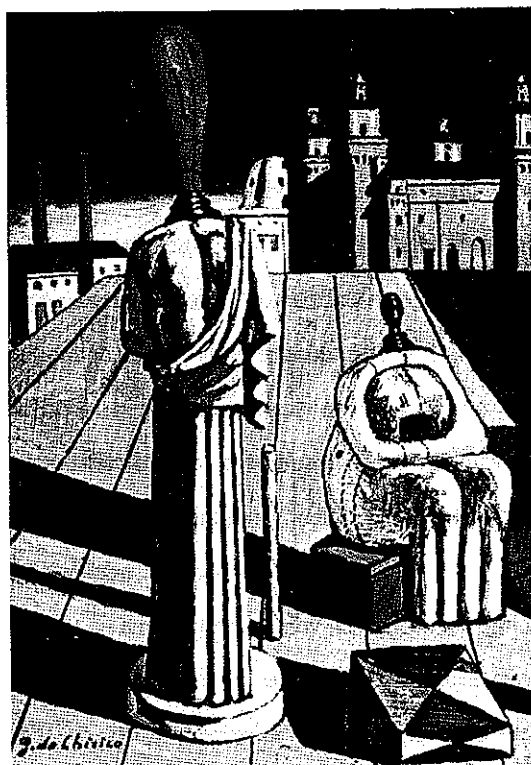
*All the best and all the worst  
Comes from which of them is first.*

Endotoxine toediening kon de afgifte van een gehele reeks van mediators op gang brengen. In de volgorde bleek  $\text{TNF}\alpha$  de absolute winnaar te zijn (15). Bovendien werd duidelijk dat voor het fatale of niet-fatale beloop van endotoxine shock niet de serum concentratie van endotoxine, maar de concentratie van  $\text{TNF}\alpha$  in het serum de doorslaggevende factor is. Het *killer*-instinct van  $\text{TNF}\alpha$  manifesteerde zich ook in een ander opzicht. Met name de cellen, welke de potentiële bronnen zijn van andere mediators, werden door de zeer hoge concentratie van  $\text{TNF}\alpha$  dermate beschadigd, dat het organisme bezweek zonder afgifte van mediators behalve  $\text{TNF}\alpha$ . Echter, bij organismen die na toediening van endotoxine een niet-fatale afloop vertoonden, kon door de terugkoppelend werkende *autocriene* functie van andere mediators, waaronder prostaglandines, de serum concentratie van  $\text{TNF}\alpha$  in toom gehouden worden. Het doet mij een genoegen om te vermelden dat dit onderzoek tot de zeldzame gevallen behoort waarbij het onderkennen van de klinische relevantie niet met slakkegang, maar in tempo van zevenmijlslaarzen is geschied. Er verliep maar één jaar tussen het publiceren van de rol van  $\text{TNF}\alpha$  concentratie in serum en de aanhaling van deze resultaten in een artikel met identieke bevindingen bij septische shock t.g.v. maag-darm perforatie (16).

Ik heb al gezinspeeld op de problematische vermomming waarmee  $\text{TNF}\alpha$  ronddwarrelt. Anderen hebben er ook moeite mee. Kenmerkend in dit verband is de vraag of bij autoimmuune aandoeningen  $\text{TNF}\alpha$  een oude heks is of wellicht een verleidelijk bekoorlijke vrouw? De bewijsvoering ten gunste van een pathogenetische rol kwam voornamelijk middels *in vitro* waarnemingen, terwijl *in vivo* onderzoeken met modellen van autoimmuun toestanden wezen in de richting van een defensieve

functie (17). Wat betreft een dergelijke functie valt  $\text{TNF}\alpha$ , tezamen met een aantal andere, - eveneens van macrofagen afkomstige - cytokinen in de categorie van *biological response modifiers*. Mediatoren van deze categorie staan in de belangstelling vanwege de verwachting dat ze mogelijk toegepast zouden kunnen worden in de immunotherapie tegen bepaalde vormen van kanker. Bij *deze* immunotherapie is een rol toegekend aan leucocyten populaties die, indien ze op een geschikte wijze geactiveerd worden, tumor cellen kunnen aanvallen. Tot deze populatie van leucocyten behoren, naast de natuurlijke killer cellen, ook macrofagen. De mate van activering van macrofagen is van essentiële betekenis voor de rol van deze cellen zowel bij ontstekingsreacties als ook bij de immunologische afweer tegen tumoren. Endotoxine is een geschikt middel om macrofagen *in vitro* te activeren. Een onmisbare voorwaarde hierbij is dat, vóór de blootstelling van macrofagen aan endotoxine, de cellen gesensibiliseerd worden. Macrofagen afkomstig van een ontstoken omgeving zijn in feite gesensibiliseerd. De  $\text{TNF}\alpha$  afgifte van deze cellen is, na blootstelling aan endotoxine, opmerkelijk hoog. De wijze waarop de sensibilisering gebeurt is nog niet met zekerheid bekend. Maar het is met, aan zekerheid grenzende waarschijnlijkheid te vermoeden, dat het lage gehalte aan de intracellulaire boodschapper cyclisch AMP één van de omstandigheden is die hiertoe een bijdrage levert. De biosynthese van cyclisch AMP wordt in belangrijke mate gestimuleerd door prostaglandine  $\text{E}_2$ . Wanneer de afgifte van prostaglandine  $\text{E}_2$  laag is, zoals in het geval bij macrofagen welke afkomstig zijn van inflammatoire weefsel, ontbreekt de *autocriene* stimulus voor de aanmaak van cyclisch AMP. Het gevolg daarvan is een gefaciliteerde afgifte van  $\text{TNF}\alpha$ , die op zijn beurt de stimulus is voor de vorming van weer andere (deels bekende, deels chemisch nog niet goed

gedefinieerde) mediators , die van essentieel belang zijn voor de defensieve functie van macrofagen tegen tumoren. In een dergelijk scenario kan  $\text{TNF}\alpha$  dus opgevat worden als een *de facto* schakel tussen de door een inflammatoire omgeving gesensibilizeerde macrofaag en de antitumoren activiteit van deze cellen. Initiële waarnemingen met betrekking tot de antitumoren activiteit van door ontstekingsmediators bewerkte macrofagen werden met cellen afkomstig van proefdieren gedaan. De resultaten werden recentelijk bevestigd met menselijke macrofagen, gewonnen uit peritoneale dialyse vloeistof. In deze fase van het onderzoek is het evident geworden dat de antitumoren werking van macrofagen, gewonnen tijdens een periode van infectieuze ontsteking in de peritoneale holte, veel krachtiger was dan de werking van macrofagen afkomstig van een niet-ontstoken buikholte (18). De antitumoren werking van de menselijke macrofagen kon toegeschreven worden deels aan de afgifte van  $\text{TNF}\alpha$ , deels aan de afgifte van interleukine-1. Deze twee cytokinen kunnen zowel elkaars afgifte, als ook elkaars receptoren (van belang voor hun *autocriene* functie) hoe dan ook wederzijds synergistisch beïnvloeden. Bovendien vertoont de werking van de beide mediators nogal wat overeenkomsten. Maar de gen-expressies voor hun biosynthese worden onafhankelijk van elkaar geregeld. Deze twee cytokinen roepen bij mij associaties op met de twee, op elkaar lijkende, maar toch ook verschillende, enigmatische figuren op het doek getiteld *De Verontrustende Musen* van de Italiaanse surrealistische schilder Giorgio de Chirico.



Omdat de ontsteking een defensieve, dus inherent heilzame, reactie is, zou het niet onlogisch zijn om zo een functie toe te kennen aan  $\text{TNF}\alpha$ , dus aan één van de sleutelmediatoren van de ontsteking. Dit zou waarachtig betekenen dat de booswicht in het gareel wordt gehouden. Pogingen om  $\text{TNF}\alpha$  in dienst te stellen van de therapie zijn bekend. Tijdens dit soort pogingen (waarvoor recombinant menselijk  $\text{TNF}\alpha$  nu ruimschoots ter beschikking staat) doen zich nogal wat problemen voor. Wat blijkbaar wél gaat is vermindering van de toxiciteit bij gelijktijdige handhaving van de antitumoren werking. Het vermogen van  $\text{TNF}\alpha$  om op een selectieve wijze tumorcellen aan te raken werd uitgebreid onderzocht *in vitro*. Maar de voorspellende

waarde van deze proeven m.b.t. de *in vivo* situatie dient nog bepaald te worden. Verder valt het met de antitumor potentie van  $\text{TNF}\alpha$  nogal tegen, mits *sec* aan kankercellen toegevoegd. Wat dit betreft werd een uitgesproken synergisme tussen  $\text{TNF}\alpha$  en andere cytokinen, b.v. interleukine-1 en interferon-gamma waargenomen. Maar wat nog écht problematisch is, schuilt in de farmacokinetiek. De metabole omzet van  $\text{TNF}\alpha$  is snel, hetgeen een zeer kortdurende aanraking met de tumor cellen impliceert. Desalniettemin lijkt de antitumor werking langer aan te houden dan wordt verwacht aan de hand van de half-waarde tijd. Zodoende brengt de onvoorspelbaarheid van de werkingsduur een onzekerheidsfactor met zich mee, waardoor de beraming van een behandelingsregime op losse schroeven komt te staan.

Tussen de waarneming van necrotisch verval van tumoren na toediening van de toxine van Coley en de eerste berichten over de beproeving van recombinant  $\text{TNF}\alpha$  bij kanker patiënten verliep een tijdspanne van een eeuw. Dit is weer een staaltje, dat het tempo van de vorderingen in de wetenschap eerder gekenmerkt wordt door slakkegang dan door zevenmijlslarzen.

Naar aanleiding van de zojuist besproken problemen rondom de therapeutische toepassing van  $\text{TNF}\alpha$  wil ik, als afsluiting van dit vraagstuk, de aandacht vestigen op de mogelijkheid van de reeds genoemde antitumoren functie van de, al dan niet door ontstekingsmediatoren 'gemanipuleerde', macrofagen. Zoals uiteengezet, kunnen deze cellen een reeks van substanties spuien. Sommigen van deze substanties kunnen als het ware in 'ploegendienst' uit de cel komen en synergistisch met elkaar te werk gaan. Zodoende kan nogal wat antitumoren werking ontplooid worden. Derhalve

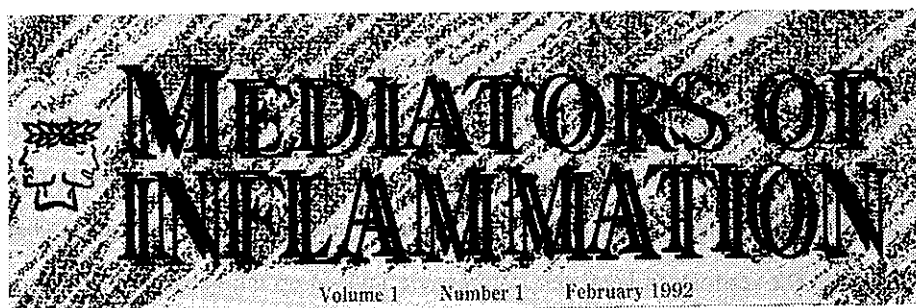
kunnen deze gemanipuleerde macrofagen als 'natuurlijke farmaceutische bedrijfjes' opgevat worden. Al berust deze veronderstelling voor een groot deel op proeven *in vitro*, toch bestaan er al, zij het sporadisch, dierexperimentele waarnemingen, die de werkbaarheid van de veronderstelling op zijn minst niet tegenspreken. Desalniettemin zal deze, op zijn zachtst gezegd onconventionele vorm van 'farmacotherapie', waarbij de patiënt met autologe en tevens 'gemanipuleerde' macrofagen behandeld zou worden, in vele oren als utopistische dwaasheid klinken. Omdat ik, uit overtuiging én beroepshalve, een aartstwifelaar ben, maar toch ook niet van plan ben mijn optimisme te laten vallen, wil ik het gezegde van de wiskundige en filosoof Alfred North Whitehead gaarne tot de mijne maken: *'Heaven knows what seeming nonsense may not tomorrow be demonstrated truth'* (19).

Waarachtig koester ik de hoop dat het in deze rede besproken concept ooit een keer tot een klinisch bruikbare nieuw geneesmiddel zal kunnen leiden. Mij is het helaas niet gelukt om op een tastbare wijze een bijdrage te leveren aan de ontwikkeling van zo'n middel, al heeft mijn onderzoek de steun genoten van de farmaceutische industrie. Dit vertrouwen heeft een inspirerende invloed op mij gehad (20).

Voorafgaand aan mijn verwachting met betrekking tot de opvolging van het thema dat ik uiteenzette, wil ik een tweetal opmerkingen plaatsen. Ten eerste, de woordkeuze van opvolging en niet opvolger, - zoals doorgaans gebruikelijk bij *valedictoire* gelegenheden - werd zeer bewust gedaan. Ten tweede, neem ik de vrijheid om de opvolging te belichten vanuit een gezichtshoek die een perspectief toelaat welke buiten de faculteit reikt. Als de voortekenen mij niet bedriegen, ziet de toekomst voor



het onderzoek van ontstekingsmediatoren er niet somber uit. Dat de stijgende lijn van de opvolging aangevoerd werd onder het symbool van Janus, is een doelbewuste keuze geweest. Evenmin is het een toeval dat de twee gezichten van *deze* Janus, in navolging van het in de Provence gevonden terracotta tegeltje, uitdragers zijn van tegengestelde emoties van vijandigheid en welwillendheid. Dit soort van dualisme - aanvankelijk onderkend als een eigenschap van het E-type prostaglandine - bleek een kenmerk te zijn van ontstekingsmediatoren in het algemeen. Blijkbaar behoort het tot de beginselen van deze klasse van substanties dat ze de dubbele functie van schade aanrichters én herstellers van ontspoorde processen, uit kunnen oefenen. Janus, vertegenwoordiger van zowel het dualisme als ook de controverse daarvan, is hiermee het symbool *par excellence* geworden van ontstekingsmediatoren (21).



Redevoeringen van vertrekkende hoogleraren zijn m.i. surrealistisch getinte feestjes. Het surrealisme van dit soort bijeenkomsten schuilt in de merkwaardigheid van de situatie. De persoon, die door de overheid reeds als mummie beschouwd wordt, heeft het voorrecht om zijn eigen stoet toe te spreken. Een van de beste redevoeringen die een stoet moest aanhoren werd, op het toneel, uitgesproken door Antonius. Deze rede

omvat de volgende, wel bekende, passage:

*'Het kwaad dat mensen doen leeft na hen voort,  
Het goed wordt vaak met hun gebeent' begraven.'*

Wetenschappers, c.q. toekomstige mummies van de academische wereld, die nog illusies koesteren over hun *imago* die zij gaan achter laten, doen er goed aan om deze passage te onthouden !

Behalve om enkele gedachten over mijn vak te ontplooien, heb ik ook het voorrecht om in het openbaar mijn dank te betuigen aan alle medewerkers, binnen en buiten onze facultaire gemeenschap, die ooit meehielpen om deze gedachten te ontwikkelen en uit te dragen. Het waren nogal velen, dus ik noem ze nu niet bij naam, behalve één.

*Boris Vargaftig, we have been partners in quite some research ventures in the past. Presently it appears that our professional partnership will be outlasting your partner's professorship. Let it be so ! (21)*

Volgens gewoonte wordt de echtgenote van de aftredende persoon als voorlaatste bedankt. Ik vind dit onbillijk, omdat het geenszins een terechte weerspiegeling is van de grote rol die de levenspartner tijdens ons doen en laten vervult. Vera heeft alle leed en vreugde van mijn loopbaan meegemaakt. Door haar universitaire opleiding als chemica, en eerst als *benchworker* in research afdelingen van de farmaceutische industrie, later als scheikunde-docente werkzaam geweest te zijn, waren een aantal van mijn problemen als onderzoeker en docent, voor haar niet vreemd. Zij hielp

steeds mee om de problemen zo goed mogelijk op te lossen. Ook is het haar soms gelukt om mij te behoeden in het begaan van een al te onzinnige daad. Zij heeft ook mijn - lang niet altijd coherente - gedachtenwereld van tijd tot tijd aangehoord. Voor dit alles wil ik haar nu bedanken.

Tot slot wil ik allen bedanken die mij vandaag met hun aanwezigheid vereerd hebben.

## AANTEKENINGEN

1. Herman Boerhaave, *Aphorismi de cognoscendis et curandis morbis*, 6e uitg. Louvain, v. Overbeke, 1752, pp.7, 14. Cit.: Lester S.King, *Medical Thinking, A historical preface*, Princeton, University Press, 1982, pp.197-198. King behandelt met veel verve de grote verdienste van Boerhaave ten einde causaliteit te brengen in het fenomenologisch concept van Celsus.
2. Yates F.E. 1979, *Integrative pharmacology; beyond structure-activity relationships into pharmacolinguistics*. Am.J.Physiol. 6:R251-253.
3. Bonta I.L., Vargaftig B.B. & Böhm G.M. *Snake venoms as an experimental tool to induce and study models of microvessel damage*. In: Handbook of Experimental Pharmacology (Ed.C.Y.Lee) Vol.52. 1979, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, pp.629-683. De inleiding van dit artikel gaat over experimentele modellen in het algemeen. De passage in deze rede is een excerpt van dit gedeelte.
4. Ward F.A. *A primer in pathology*. 2nd edn., London: Butterworths, 1967: pp.52.
5. De precursor rol van de essentiële vetzuren in de vorming van prostaglandines werd, onafhankelijk van Sunna Bergström, ook door een Nederlandse team van biochemici, onder leiding van D.A. van Dorp ontdekt. Het artikel van de Nederlandse onderzoekers (Beerthuis R.K., Nugteren H.J., Pabon H.J.J. & van Dorp D.A., 1968, *Biologically active prostaglandins from some new odd-numbered essential fatty acids*. Rec.Trav..Chim., 87:461-480) verscheen in

dezelfde maand als het artikel wat de sleutel vormde van het oeuvre waarvoor Bergström de Nobel prijs kreeg.

6. Lester S.King, *Medical Thinking, A historical preface*, Princeton, University Press, 1982, pp.292-293. De aangehaalde passage in het boek van King omvat een interessante gedachtengang over de betekenis van evidentie in de medische denkwereld.
7. Bonta I.L. & Parnham M.J. 1980, *Essential fatty acids or prostaglandins: therapeutic modulators of chronic inflammation ?* Trends Pharmac.Sci. 1:347-349.
8. Rang H.P. & Dale M.M. *Pharmacology* 1991, Edinburgh, Churchill Livingstone, pp.284. De relevante passage in dit studieboek luidt als volgt: ".... it should be born in mind that administration of cyclo-oxygenase inhibitors in some chronic conditions such as rheumatoid arthritis could actually exacerbate tissue damage in the long term."
9. Rashad S., Hemingway A., Rainsford K. et al. 1989, *Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the course of osteoarthritis*. Lancet 2: 519-522.
10. Fieren M.W.J.A. *Regulation of cytokine release from peritoneal macrophages of patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis*, 1992. Academische proefschrift, Rotterdam. De tekening op de kaft van deze dissertatie symboliseert op een fraaie wijze de beteugelende invloed op het vrijkomen van mediators.
11. Het is zeer wel mogelijk dat het aangehaalde principe van Paracelsus bekend was bij Johann Wolfgang von Goethe en dat het hem inspireerde om de volgende woorden in de mond te leggen van Mephistopheles:

*Ich wünschte nicht, Euch irrezuführen,  
 Was diese Wissenschaft betrifft,  
 Es ist so schwer, den Falschen Weg zu meiden,  
 Es liegt in ihr so viel verborgnes Gift,  
 Und von der Arznei ist's kaum zu unterscheiden.*  
*Faust: der Tragödie erster Teil.*

12. Edward de Bono, *The Use of Lateral Thinking*, 2nd edn., Pelican Books, London, pp.22-23.
13. Mauricio Rocha E Silva, *SAVANTS and ANTI-SAVANTS*. In: Reflections on Biologic Research (Ed.: G.Gabbiani) 1968, St.Louis, Warren H.Green Publ.
14. Aharon Kantorovich & Yuval Ne'eman, *Serendipity as a source of evolutionary progress in science*. In: Studies in History and Philosophy of Science, 1989. Yuval Ne'eman is hoogleraar theoretische natuurkunde aan de Universiteit van Tel Aviv en directeur van het Institute of Advanced Studies aldaar. Hij staat te boek als medeontdekker van de quarks.
15. In de context van mijn rede is de laatst aangehaalde strofe van A.A.Milne's gedichtje de vooraankondiging van de tweeslachtigheid van  $\text{TNF}\alpha$ .
16. Mózes T., Ben-Efraim S., Tak C., Heiligers J.P.C., Saxena P.R. & Bonta I.L. 1991, *Serum levels of tumor necrosis factor determine the fatal or non-fatal course of endotoxic shock*. Immunol.Lett. 27:157-162. Deze experimenten werden uitgevoerd op varkens. Kort daarop volgde de bevestiging van de resultaten in een klinische situatie.  
Endo S., Inada K., Inoue Y. et al. 1992, *Endotoxin and cytokines in patients with perforation of the gastrointestinal tracts*. Med.Infl. 1:45-48.
17. Chaim O. Jacob, 1992, *Tumor necrosis factor  $\alpha$  in autoimmunity: pretty girl or old witch?* Immunology Today, 13:122-125. Het was de immunoloog

Andrew C. Issekutz die mijn aandacht op dit artikel gevestigd heeft. Hierbij doet het mij een bijzonder genoegen om te vermelden dat deze jonge, maar reeds internationaal bekende, immunoloog de kleinzoon is van mijn leermeester in de farmacologie, wijlen Prof. Béla Issekutz *sen*.

18. Ben-Efraim S., Tak C., Fieren M.W.J.A., v.d.Bemd G.J.C.M. & Bonta I.L. 1991, *Inflammation amplifies the antitumor cytostasis by human peritoneal macrophages*. Med.Oncol.& Tumor Pharmacother. 8:87-94.
19. Alfred North Whitehead, *Science and the Modern World*, 1925. Terloops wil ik opmerken dat het zinspelen op het therapeutisch gebruik van gemanipuleerde autologe macrofagen als *seeming nonsense* een understatement van de werkelijke situatie is. Klinische trials met autologe lymphokine activated killer (LAK) cellen bij bepaalde soorten van kanker patiënten zijn wel bekend. Een van de problemen zowel met de LAK cellen als met de gemanipuleerde macrofagen is de 'organ targeting'. De oplossing van dit probleem kan mogelijk gezocht worden m.b.v. immunologische methodieken, waarop ik hier niet dieper wens in te gaan.
20. In mijn rede (titel: *Verdwijnende kloven*) bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar in de farmacologie aan deze faculteit, 22 jaar geleden, heb ik de contacten tussen het universitair farmacologisch speurwerk en industriële research uitvoerig besproken. Ik sta nu nog steeds achter datgene wat ik toen zei.
21. Op de binnenkant van de kaft van het nieuwe internationale tijdschrift *Mediators of Inflammation* staat de volgende tekst:

*Janus, the ancient Roman deity was traditionally depicted with two faces. Occasionally artists have shown the faces in ways which reflect the opposite emotions of hostility and benevolence. Such dualism is also apparent for several mediators of inflammation, which exert both harmful and beneficial functions. Janus, representing dualism and its controversial nature, is thus the symbol par excellence for Mediators of Inflammation.*

22. Tezamen met Prof.B.Boris Vargaftig (Institut Pasteur, Paris) zijn wij de redacteurs van het bovengenoemde tijdschrift.
23. Mijn twee kinderen, János en Zsóka, hebben zich de moeite getroost om in mijn tekst de hoognodige taalcorrecties aan te brengen. Hiervan heb ik veel geleerd. Een volgende rede zou mij zeker gemakkelijker af gaan. Maar van academische mummies worden geen redevoeringen meer verwacht. Zo'doende....





**Colofon:**

Opmaak en typografie:  
Vormgeving en advies:

Corné Tak.  
AVC Erasmus Universiteit Rotterdam,  
Cees de Vries, Frits Wilbrink.

Druk:

Universiteits Drukkerij  
Erasmus Universiteit Rotterdam.

Ontwerp Logo:

Maria Grasso Design Associates,  
London, UK.