



**BESTRIJDEN OF GEDOGEN:
MOLECULEN MAKEN HET VERSCHIL**

RUDI W. HENDRIKS

BESTRIJDEN OF GEDOGEN:

MOLECULEN MAKEN HET VERSCHIL

Oplage	1000
Omslagfoto	Levien Willemse, Rotterdam
Ontwerp	Ontwerpwerk, Den Haag
Drukwerk	Océ-Nederland B.V., Rotterdam

ISBN 978-90-779-0692-7

© Rudi W. Hendriks, oratiereeks Erasmus MC
25 november 2011

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

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

**BESTRIJDEN OF GEDOGEN:
MOLECULEN MAKEN HET VERSCHIL**

REDE

Uitgesproken ter gelegenheid
van het aanvaarden van
het ambt van bijzonder hoogleraar
met als leeropdracht Immuniteit van de long
aan het Erasmus MC, faculteit van de
Erasmus Universiteit Rotterdam
op 25 november 2011

door

RUDI W. HENDRIKS

*Mijnheer de Rector Magnificus,
Leden van het College van Bestuur van de Erasmus Universiteit,
Leden van de Raad van Bestuur van het Erasmus MC,
Beste familie, collega's en vrienden,*

Inleiding

Het is een groot voorrecht om de oratie te mogen uitspreken bij het instellen van de leerstoel “Immunititeit van de long”.

De titel van deze rede, “Bestrijden of gedogen: moleculen maken het verschil”, is een verwijzing naar de fascinerende wereld van ons afweersysteem. Gezien door de ogen van de wetenschapper zijn het de cellen en moleculen die bepalen of er moet worden opgetreden tegen allerlei vreemde stoffen, bacteriën of virussen die de longen binnen kunnen dringen. Maar door de ogen van de longarts gaat het om de keuze die gemaakt moet worden bij een patiënt om juist in te grijpen, of de natuurlijke processen hun gang te laten gaan. Ik realiseer mij dat mijn benoeming verantwoordelijkheden met zich meebrengt, en die liggen dan ook op de eerste plaats op het gebied van de verbinding van laboratorium en kliniek. Dit geldt voor zowel het huidige onderzoek op het laboratorium van de afdeling Longziekten als voor de toekomst: goed onderwijs waarin onderzoek en kliniek dicht bij elkaar worden gebracht is essentieel.

Maar eerst wil ik met u terug in de tijd, rond het jaar 1820. De Griekse dichter Euripides schreef immers: “Gelukkig is hij die kennis heeft van de geschiedenis”.

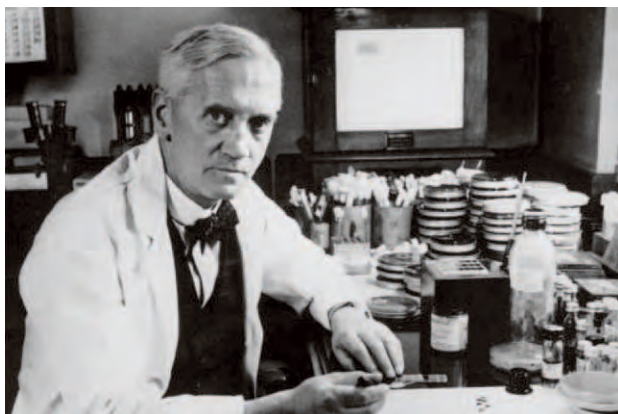
Longziekten: historisch perspectief

In de afgelopen herfstvakantie heb ik samen met mijn vrouw en onze kinderen een bezoek gebracht aan het geboortehuis van Ludwig van Beethoven in de Duitse stad Bonn. Daar zagen we onder andere in een van de vitrines een aangrijpend briefje waarin Beethoven zijn wanhoop uitte over zijn op jonge leeftijd sterk afnemend gehoor. Maar het bleef niet bij gehoorproblemen alleen. Er zijn veel brieven bekend die vol staan met klachten over zijn luchtwegen. Zo was hij door zeer hardnekkige longproblemen vrijwel het hele jaar 1817 ziek. Gezien de doodsoorzaak van Beethoven's moeder en broer Carl, is het heel begrijpelijk dat hij tuberculose vreesde, maar hoogstwaarschijnlijk bedoelde zijn toenmalige geneesheer, die de diagnose longziekte stelde, iets veel onschuldigers, zoals astma of chronische bronchitis¹. In 1818 herstelde hij en kon een van zijn belangrijkste composities, de Hammerklaviersonate, voltooiën. Maar in de herfst van 1819 ging het weer bergafwaarts en het hele daaropvolgende jaar bleef hij kwakkelen. In 1821 lag hij 6 weken op bed met een aandoening die wellicht niet meer was dan een zware verkoudheid, maar hij herstelde slecht.

Over de oorzaak van Beethoven's luchtwegproblemen bestaan zeer uiteenlopende verhalen. Een van de opmerkelijkste hiervan is dat hij zich te vaak zou hebben gewassen en te vaak koud water over zijn door het harde werken verhitte hoofd hebben uitgegoten, met een chronische luchtwegaandoening en langzaam verergerende doofheid tot gevolg. Beethoven was een lastige patiënt, een klagerige, aanstellerige, ontevreden en zeer eigenwijze brompot. Maar na jaren tobben met de zoveelste nieuwe therapie, die weinig meer hielp dan alle vorige, is hij toch wel enigszins geëxcuseerd voor zijn spot en wantrouwen. Terugkijkend vanuit het jaar 2011 is het duidelijk dat de medische stand in Beethoven's tijd veel moeite had met het stellen van de juiste diagnose en helaas maar heel weinig effectieve geneesmiddelen ter beschikking had.



Figuur 1: Louis Pasteur (1822-1895) in zijn laboratorium. Schilderij door A. Edelfeldt in 1885.



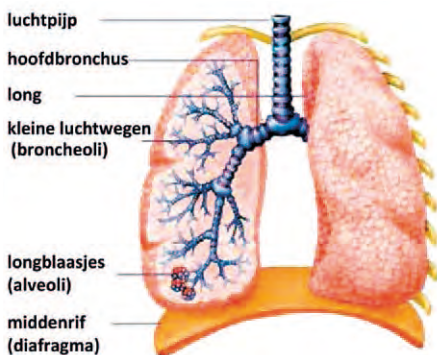
Figuur 2: Alexander Fleming (1881-1955) aan het werk in zijn laboratorium.

Ongetwijfeld waren de dokters die Beethoven raadpleegde zeer goede geneesheren in hun tijd. Echter, het is nu moeilijk voor te stellen dat rond 1820 men nog niet wist dat veel ziekten worden veroorzaakt door micro-organismen, bacteriën en virussen. Pas 200 jaar nadat Anthonie van Leeuwenhoek in 1683 in Delft met zijn zelf gefabriceerde microscoop voor het eerst eencellige organismen had waargenomen, werd het verband tussen micro-organismen en infectieziekten gelegd. Dit verband werd ontdekt door Louis Pasteur en is één van de belangrijkste ontdekkingen in de medische geschiedenis (Figuur 1). Hij toonde aan dat schadelijke microben – aanwezig in aan bederf onderhevige voedselproducten – konden worden vernietigd door kortstondige verhitting. Men zou Pasteur ook een pionier op het gebied van de longziekten kunnen noemen: zo onderzocht hij de vervuilde straatlucht van Parijs en zuivere lucht uit de bergen en vond naast roet-, stof- en zetmeeldeeltjes ook micro-organismen.

De Duitse medicus Robert Koch ontdekte rond 1880 de verwekkers van miltvuur, cholera en ook tuberculose. De tuberkelbacterie weet door te dringen tot de luchtwegen waar hij wordt opgenomen door alveolaire macrofagen². In deze cellen van het immuunsysteem weet de tuberkelbacterie op wonderbaarlijke wijze te overleven en zich te vermeerderen. Destijds was tuberculose een nauwelijks behandelbare ziekte. De behandeling bestond uit rusten en kuren in sanatoria in een omgeving met ‘gezonde lucht’, bijvoorbeeld op de Veluwe of in de Zwitserse Alpen. In 1900 stierven er in Nederland ongeveer 10.000 mensen per jaar aan tuberculose. Dit veranderde drastisch door de ontdekking van de eerste anti-bacteriële stof, penicilline. Het is opmerkelijk dat deze belangrijke ontdekking op louter toeval berustte. In de William Dunn School

of Pathology in Oxford onderzocht Alexander Fleming bacteriën (Figuur 2). In 1928 viel hem op dat in de buurt van een bepaalde schimmel, die per ongeluk vlakbij een van zijn bacteriekolonies was gekomen, alle bacteriën waren verdwenen. Deze schimmel bleek een bacteriedodende stof af te scheiden, door Fleming penicilline genoemd. Het aantal tuberculosepatiënten dat in een sanatorium moest worden opgenomen daalde sterk en in de jaren zeventig werden de sanatoria uiteindelijk gesloten. Toch overlijden er wereldwijd nu nog dagelijks ongeveer 5000 patiënten aan tuberculose en zijn er nog ongeveer 1000 tuberculose patiënten per jaar in Nederland.

Niet alle longproblemen worden veroorzaakt door infecties met pathogene bacteriën of virussen. Bij astma kan een aanval worden opgewekt door deeltjes waarvoor de patiënt allergisch is, bijvoorbeeld huisstofmijt, huidschilfers van huisdieren, schimmels en stuifmeelpollen³. Blootstelling aan een kleine hoeveelheid van zo'n allergeen, kan al voldoende zijn om een vernauwing van de luchtwegen uit te lokken. Het is niet duidelijk waarom de ene persoon astma krijgt en de andere niet, maar erfelijkheid lijkt daarbij een rol te spelen. Overigens werden de symptomen en voorschriften voor de behandeling van astma al rond 1500 voor Christus voor het eerst beschreven in het oude Egypte in de Georg Ebers Papyrus.



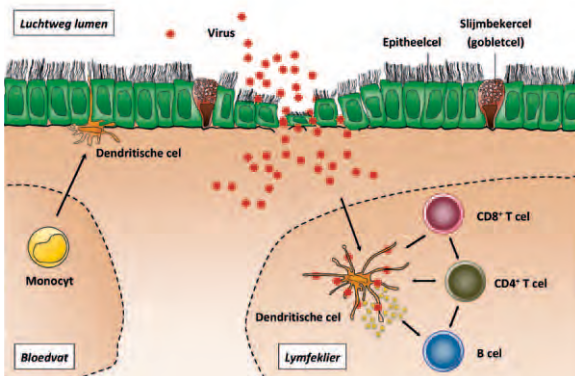
Figuur 3: De anatomie van de long.

Immuniteit van de long

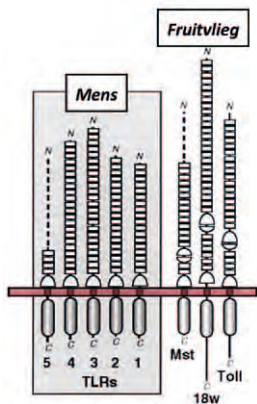
Het is niet zomaar dat ik mijn oratie ben begonnen met tuberculose en astma. Juist deze twee ziektebeelden spelen een centrale rol in ons begrip van de werking van het afweersysteem, dat sinds het begin van de jaren tachtig werd gedomineerd door het T helper-1 / T helper-2 model, ontwikkeld door de Amerikaanse onderzoekers Robert Coffman en Tim Mosmann¹⁴. Om dit te verduidelijken zal ik beginnen met een beknopt overzicht hoe ons immuunsysteem te werk gaat bij dreigend gevaar in de longen.

De anatomie van onze longen is gericht op een optimale uitwisseling van zuurstof en kooldioxide tussen lucht en bloedvaten. De ingeademde lucht stroomt door de luchtpijp en bronchiën via een steeds fijner vertakt systeem uiteindelijk in zeer kleine longblaasjes of alveoli, die worden omgeven door een netwerk van uiterst dunne bloedvaatjes (Figuur 3). Op deze manier ontstaat er een reusachtig oppervlak voor gasuitwisseling, groter dan een tennisbaan. Per dag passeert zo'n 10.000 liter lucht onze luchtwegen, en sinds Louis Pasteur's analyses van de Parijse straatlucht weten we dat deze niet altijd even schoon is, en dat we dus elke dag flink wat ongewenste gasten binnenkrijgen. De epitheelcellen, die de luchtwegen bekleden, vormen allereerst een fysieke barrière. Ze maken ook slijm, waardoor micro-organismen kunnen worden ingevangen en naar buiten gewerkt, dankzij bewegingen van trilhaardragende epitheelcellen. Daarnaast maken epitheelcellen ook allerlei stoffen om binnendringende organismen te bestrijden, onder andere antimicrobiële eiwitten.

In de tekening van Figuur 4 ziet u het longepitheel. De groene cellen zijn trilhaardragende epitheelcellen en de twee bruinige cellen zijn de Goblet cellen of slijmbekercellen die verantwoordelijk zijn voor de slijmproductie. Daarnaast ziet u ook dendritische cellen, die behoren tot ons immuunsysteem. Ze worden zo genoemd



Figuur 4: Schematisch overzicht van de activering van het immuunsysteem na beschadiging van longepitheel door een virusinfectie.



Figuur 5: Schematische vergelijking van de eiwitstructuur van Toll-like receptoren in de mens (TLR1-TLR5) en in de fruitvlieg *Drosophila melanogaster* (Mst, Toll en 18w). Afbeelding naar Rock et al. 1998, PNAS 95:588-593.

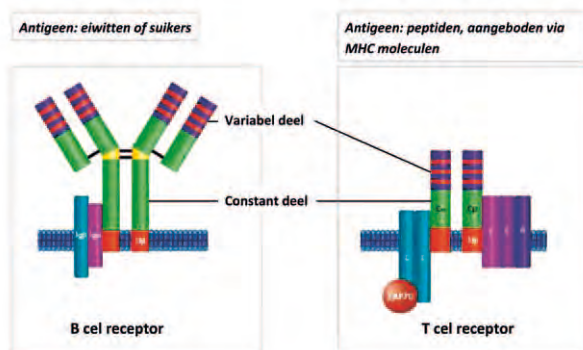
omdat ze veel uitlopers of dendriten hebben. Dendritische cellen worden gevormd uit monocyten, een van de vele soorten witte bloedcellen die aanwezig zijn in de bloedbaan. De eerste verdedigingslinie van epitheelcellen is echter niet altijd bestand tegen micro-organismen. Virussen kunnen bijvoorbeeld epitheelcellen infecteren, die dan beschadigd raken en afsterven. Vervolgens kunnen virusdeeltjes binnendringen en zal ons immuunsysteem echt in actie moeten komen tegen het dreigende gevaar. Dendritische cellen zijn als eerste ter plaatse en worden bij gevaar geactiveerd. Ze nemen bestanddelen van virussen of bacteriën op en migreren vanuit het longepitheel naar drainerende lymfeklieren. De antigenen, afkomstig van ziekteverwekkers, worden vervolgens door de dendritische cellen aan T cellen gepresenteerd. Hierdoor komt een immuunreactie op gang, die ik dadelijk in detail met u zal bespreken.

Dendritische cellen werden voor het eerst beschreven door Ralph Steinman in het begin van de jaren '70^[5]. Onlangs was hij in het nieuws omdat hem voor deze ontdekking de Nobelprijs voor de Geneeskunde 2011 is toegekend. Tragisch, dit gebeurde enkele dagen na zijn overlijden.

Het is heel lang onbekend geweest hoe dendritische cellen in staat zijn stoffen afkomstig van pathogenen te herkennen. Een doorbraak kwam, verrassend, uit een totaal ander vakgebied. In 1985 bestudeerde de Duitse biologe Christiane Nüsslein-Volhard de ontwikkeling van de fruitvlieg en ontdekte dat bij afwezigheid van een bepaald gen de larven er nogal merkwaardig uitzagen^[6]. Haar kreet van verwondering "Das ist ja toll", zou de oorsprong zijn van de naam "Toll" die ze aan de mutant heeft

gegeven. In 1996 ontdekte Jules Hoffmann en zijn medewerkers dat Toll belangrijk was voor de afweer van de fruitvlieg^[7]. Snel werd duidelijk dat er ook bij de mens dergelijke eiwitten zijn, die Toll-like-receptoren (afgekort TLR) werden genoemd (Figuur 5). Het blijken receptoren te zijn die op het celoppervlak van allerlei cellen, waaronder dus dendritische cellen, functioneren als patroonherkenningsmoleculen voor micro-organismen. Bij de mens zijn er zo'n tien verschillende Toll-like receptoren beschreven, die kunnen binden aan allerlei microbiële moleculen, zoals bepaalde vormen van bacterieel DNA of viraal RNA. Toll-like receptor 4, ontdekt door Bruce Beutler en zijn medewerkers in 1998, herkent bepaalde celwandbestanddelen van bacteriën, endotoxine of lipopolysacchariden genoemd^[8]. Ook Hoffmann en Beutler werden vorige maand met de Nobelprijs onderscheiden.

T en B lymfocyten zijn witte bloedcellen die in staat zijn heel specifiek bepaalde lichaamsvreemde antigenen te herkennen. Beide brengen een uniek membraanmolecuul, de antigeen receptor, die specifiek is voor een bepaald antigeen, op hun celoppervlak tot expressie (Figuur 6). Een tuberkelbacterie verschanst zich binnen in een cel. Toch verraad een tuberkelbacterie zijn aanwezigheid in de cel doordat een geïnfecteerde cel kleine eiwitfragmenten van 8-10 aminozuren, die afkomstig zijn van de bacterie, op het membraan draagt, samen met MHC moleculen. Dit geldt voor alle cellen die geïnfecteerd zijn met een virus of bacterie. Ook het oppervlaktepatroon van tumorcellen is vaak veranderd omdat allerlei processen zijn ontregeld. Kankercellen dragen daarom op hun oppervlakte unieke tumorspecifieke peptiden, waardoor ze door T cellen kunnen worden herkend en aangevallen. Een dergelijke immuunreactie tegen tumorcellen vormt een belangrijk mechanisme om ons lichaam tegen kanker te beschermen.



Figuur 6: Structuur van de B en T cel antigeen receptoren. De B cel receptor vormt een complex met de Ig α en Ig β signaleringseiwitten. De T cel receptor vormt een complex met CD3 eiwitketens. Ook het signaleringsmolecuul Zap70 is aangegeven. TM= transmembraan domein.

Een T cel receptor bestaat uit twee ketens, een alpha en een beta keten, die elk bestaan uit een constant deel en variabel deel, dat specifieke peptides kan binden. Elke T cel heeft een unieke T cel receptor op het celoppervlak. Maar omdat er miljoenen T cellen in het menselijk lichaam worden geproduceerd, is er een T cel receptor repertoire dat miljoenen verschillende specificiteiten bevat. Hiermee heeft het immuunsysteem de opmerkelijke eigenschap dat het allerlei lichaamsvreemde structuren kan herkennen, waarmee het nooit eerder in aanraking is gekomen. B lymfocyten dragen een B cel receptor, die intacte antigenen kan herkennen, bijvoorbeeld eiwitten of suikermoleculen. Ook de B cel receptor bestaat uit ketens met een constant en een variabel deel. Na activering kunnen B cellen uitrijpen tot plasmacellen, kleine fabriekjes waar grote hoeveelheden antistoffen, ook immuunglobulinen genoemd, worden gemaakt, die bescherming bieden tegen de ziekteverwekker.

B en T cellen kunnen zich na stimulatie ook ontwikkelen tot geheugencellen, die lange tijd in rustende toestand kunnen overleven. Na hernieuwde besmetting met dezelfde ziekteverwekker wordt dan een snellere en effectievere afweerreactie uitgevoerd. U bent waarschijnlijk allen met dit principe bekend omdat het de basis vormt voor het rijksvaccinatieprogramma.

T cellen worden geactiveerd nadat ze specifiek een van de ziekteverwekker afkomstig peptide hebben herkend, aangeboden door MHC moleculen. In de T cel worden na stimulatie signaleringsroutes geactiveerd, waardoor diverse moleculen biochemische veranderingen ondergaan. De celdeling wordt gestimuleerd en er zullen honderden T cellen ontstaan met één enkele – zeer nuttige – specificiteit.

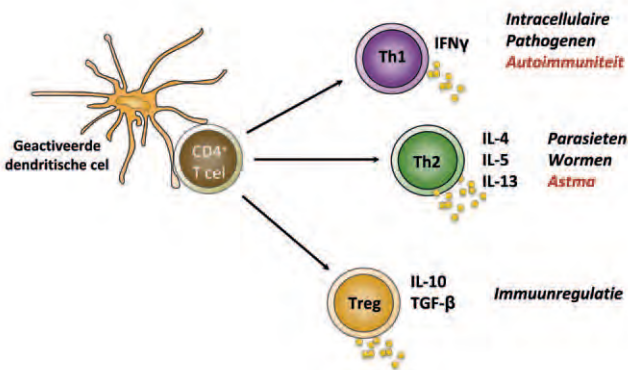
Er zijn twee soorten T cellen. CD8+ of cytotoxische T cellen zijn na activering in staat cellen te doden, bijv. geïnfecteerde cellen of tumorcellen. CD4+ of helper T cellen hebben als belangrijkste functie de productie van cytokines. Dit zijn kleine eiwitten met een uiterst diverse functie, die dienen als chemische boodschapper voor cellen zowel binnen als buiten het immuunsysteem.

Het Th1/Th2 model

Na dit beknopte overzicht van de werking van het specifieke immuunsysteem, wil ik terugkomen op de T helper-1 en T helper-2 cellen⁴, die ik zojuist al heb aangestipt (Figuur 7). Ze ontstaan wanneer naïeve CD4⁺ T cellen worden geactiveerd door antigeen presenterende dendritische cellen, en vervolgens in celdeling gaan en cytokines produceren.

Th1 cellen zijn betrokken bij de cellulaire afweer tegen intracellulaire ziekteverwekkers, zoals de tuberkelbacterie. Hun belangrijkste cytokine is IFN-gamma, dat o.a. de fagocytose door macrofagen stimuleert. Dit is het proces waarbij het celmembraan deeltjes zoals bacteriën omsluit zodat deze kunnen worden afgebroken. Bij astma zijn er Th2 cellen die gericht zijn tegen allergenen, zoals huisstofmijt, dierlijke huidschilfers of schimmels³. Th2 cellen scheiden hun eigen soort cytokines uit, o.a. IL-4, IL-5 en IL-13, die direct verantwoordelijk zijn voor de meeste astmasymptomen, zoals de aantrekking van ontstekingscellen waaronder mestcellen en eosinofiele granulocyten, luchtweg-vernauwing, verhoogde slijmproductie door Goblet cellen en de vorming van allergen-specifieke IgE antistoffen door B cellen.

Er zijn nogal wat membraanmoleculen die betrokken zijn bij de activering van T cellen door dendritische cellen. Ik zal u een uitgebreide beschrijving hiervan besparen. Het is overigens niet goed bekend welke signalen afkomstig van dendritische cellen in staat zijn T cellen een bepaalde differentiatierichting op te sturen. Naast Th1 en Th2 cellen, kunnen T cellen zich ook ontwikkelen tot regulatoire T cellen, die belangrijk zijn om immunoreacties te dempen⁹. Dit is bijvoorbeeld van groot belang voor onze tolerantie tegen antigenen, afkomstig van voedsel of bacteriën in de darm. Th1 cellen

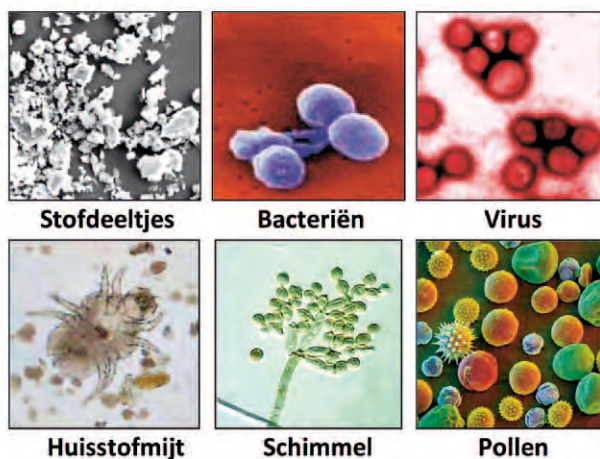


Figuur 7: Na activatie door een dendritische cel kunnen CD4⁺ T cellen zich ontwikkelen tot Th1, Th2 of Treg (regulatoire T cellen), elk met een eigen cytokine profiel en een eigen functie.

hebben, zoals gezegd, een belangrijke functie in de bestrijding van infecties met intracellulaire bacteriën, maar Th1 cellen zijn óók geassocieerd met chronische auto-immuunziekten, bijvoorbeeld diabetes, multiple sclerose en reuma. Th2 cellen en de Th2 cytokines, waarvan we weten dat ze betrokken zijn bij astma, zijn óók essentieel voor de bestrijding van worminfecties.

Omdat er zo veel lucht, met daarin allerlei potentiële gevaren, onze longen passeert zal het u duidelijk zijn dat ons afweersysteem voortdurend de keuze moeten maken: bestrijden of gedogen (Figuur 8). Bestrijden in het geval van een bacterie, een virus of een schimmel. En gedogen in het geval van stofdeeltjes afkomstig van schooldkrijt, uitwerpselen van de huisstofmijt, of pollenkorrels van gras of berkenbomen. En zijn we dan het beste af met Th1 of Th2 cellen?

Om de moleculaire biologie van het kiezen wat te verduidelijken wil ik met u deze twee kleurige olieverfschilderijen vergelijken (Figuur 9). Links ziet u een detail van het Romantisch Landschap uit 1911 van Wassily Kandinsky. De paarden hebben duidelijk gekozen voor het “bestrijden”. Rechts ziet u de grazende paarden van zijn tijdgenoot Franz Marc, die weliswaar actief zijn en op hun hoede voor eventuele gevaren, maar blijkbaar niet van plan zijn ten strijde te trekken. Er zullen u waarschijnlijk ook twee dingen opvallen. De paarden links gaan alle 3 dezelfde kant op, in tegenstelling tot



Figuur 8: Bestrijden of gedogen? Er zijn nogal wat verschillende deeltjes aanwezig in de lucht die de longen passeert.



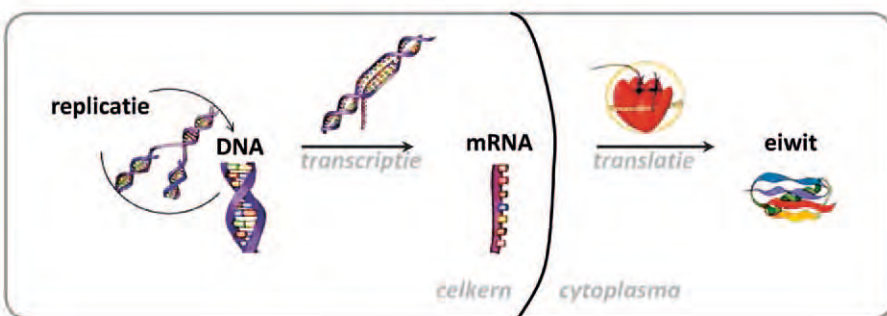
Figuur 9: Twee olieverfschilderijen van de Duitse kunstenaarsgroep Der Blaue Reiter: Romantisch Landschap van Wassily Kandinsky (detail, 1911) en Grazende Paarden III van Franz Marc (1910).

de paarden rechts. Belangrijker nog, op de linker paarden zijn 3 ruiters aanwezig: zij maken het verschil. Ze hebben beslist dat de dieren met grote snelheid een bepaalde richting uit moeten. Zo hebben ook CD4+ T cellen sturing nodig. Dit gebeurt door transcriptiefactoren. Ik ga u meenemen in de complexe wereld van de moleculaire biologie.

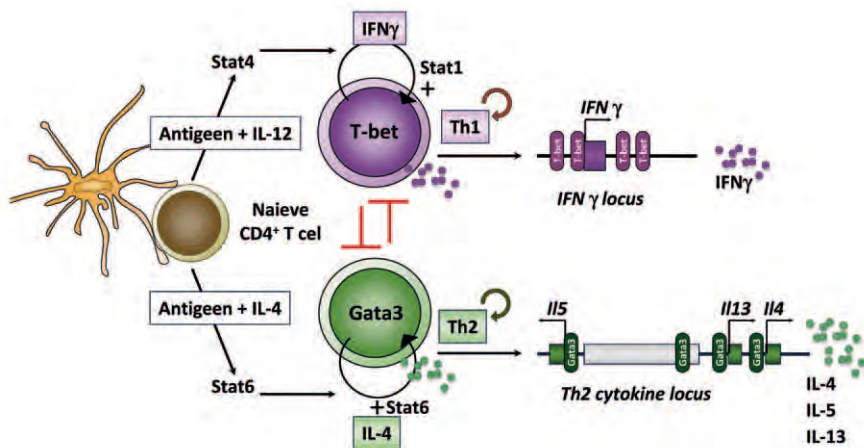
Transcriptiefactoren maken het verschil

Alle erfelijke eigenschappen van een cel liggen opgeslagen in het DNA in de celkern, dat bestaat bij de mens uit zo'n 22.000 genen (Figuur 10). In de cel kunnen individuele genen van het DNA worden afgelezen en omgezet in messenger RNA (mRNA). Dit proces heet transcriptie. Dit mRNA verlaat de celkern en wordt afgelezen door speciale structuren, de ribosomen, waar aminozuren in de juiste volgorde worden gekoppeld zodat eiwitten worden gevormd. Dit proces heet translatie. Het zal u duidelijk zijn dat niet in elke cel alle 22.000 genen tegelijkertijd gebruikt worden. Een cel maakt een keuze uit dit enorme aantal. Op deze manier kunnen – uitgaande van een identiek erfelijk materiaal – heel verschillende celtypes worden gemaakt, zoals de zenuwcel uit de hersenen of de veel kleinere lymfocyt. Genen worden alleen afgeschreven als ze toegankelijk zijn gemaakt door bepaalde DNA-bindende eiwitten, transcriptiefactoren genoemd. Deze bepalen welke deel van de 22.000 genen actief is. Dit zijn dus de moleculen die het verschil maken.

Bij de functionele uitrijping van naïeve T cellen tot Th1 en Th2 cellen zijn veel transcriptiefactoren betrokken¹⁰. De belangrijkste zijn T-bet en Gata3 (Figuur 11). T-bet bevordert de vorming van Th1 cellen en remt die van Th2 cellen. Voor Gata3 is dit net andersom. Activeringssignalen vanuit de dendritische cel - in samenhang met het cytokine milieu - bepalen of een cel uitrijpt in de Th1 richting of in de Th2 richting. Bij dit proces zijn diverse regulatiemechanismen betrokken. Er is een positieve terugkoppeling door de geproduceerde cytokines, waardoor een sneeuwbal effect ontstaat. Er zijn verscheidene bindingsplaatsen voor T-bet in de buurt van het IFN-gamma gen, en voor Gata3 in de Th2 locus, dat de genen voor IL-4, IL-5 en IL-13 bevat. Deze cytokines zullen pas worden geproduceerd nadat binding van deze transcriptiefactoren is opgetreden.



Figuur 10: Het centrale dogma van de moleculaire biologie stelt dat DNA via messenger-RNA tot de vorming van eiwitten leidt.



Figuur 11: Naïeve T cellen kunnen zich na activering in een milieu met IL-12 ontwikkelen tot Th1 cellen door de activiteit van de transcriptiefactor T-bet die de productie van IFN γ aanstuurt. In de aanwezigheid van IL-4 ontstaan er Th2 cellen, die de transcriptiefactor Gata3 tot expressie brengen, een essentiële regulator van de Th2 cytokine locus die de genen bevat voor IL-4, IL-5 en IL-13.

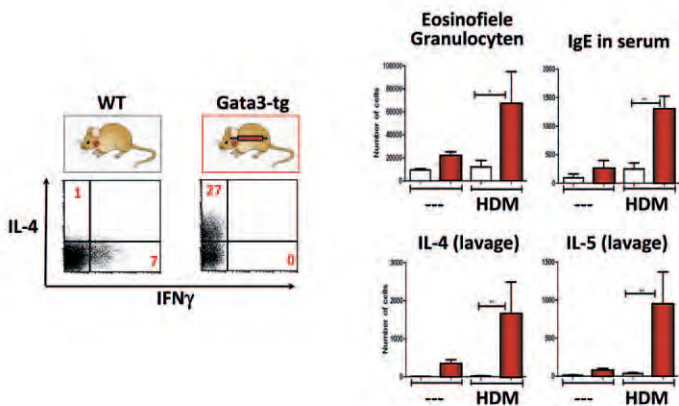
De transcriptiefactoren T-bet en Gata3 zijn in staat honderden genen tegelijkertijd te activeren. Er is dan ook nog veel onderzoek nodig om in kaart te brengen welke genen dit precies zijn, hoe T-bet en Gata3 dit doen, en hoe ze hierin samenwerken met andere transcriptiefactoren. In een naïeve CD4⁺ T cel kunnen na activering zowel het IFN-gamma gen als de genen voor de Th2 cytokines op een laag niveau worden afgeschreven. Zodra het Th1 programma wordt aangeschakeld zal T-bet in de IFN-gamma locus binden en zullen daar allerlei veranderingen optreden in biochemische modificaties van DNA en histoneiwitten^[10]. Dit zijn eiwitten waar omheen het lange DNA molecuul is gewonden. Door deze modificaties, methyleringen en acetyleringen, wordt de IFN-gamma locus meer toegankelijk en kan harder worden afgeschreven. Tegelijkertijd zorgt T-bet er ook voor dat de Th2 locus in Th1 cellen op slot gaat. Gata3 heeft een tegengestelde functie: in Th2 cellen wordt de IFN-gamma locus afgesloten en wordt transcriptie van de Th2 cytokine genen enorm versterkt.

Het onderzoek op het laboratorium van de afdeling Longziekten

Na deze beschrijving van de complexe moleculaire biologie van transcriptiefactoren, wil ik u een indruk geven wat er recent in ons laboratorium in dit verband is onderzocht. De sterke verwantschap tussen de ca. 22.000 genen in mens en muis, maken het mogelijk genen die bij astma in de mens betrokken zijn in de muis te bestuderen. Hierbij maken we gebruik van genetische modificatie. Via een zgn. knock-out strategie kan gericht één enkel gen worden uitgeschakeld. In een transgene muis, daarentegen, kan het expressiepatroon van één gen worden veranderd. Hierdoor kan er juist méér van dit eiwit aanwezig zijn, of in andere cellen dan gebruikelijk.

Zo hebben we een transgene muis, die grote hoeveelheden Gata3 maakt^{[11][12]}. Het gevolg is dat CD4+ T cellen uit deze muis veel Th2 cytokines kunnen maken, en minder van het Th1 cytokine IFN-gamma. Dit kon worden aangetoond met behulp van flow cytometrie, waarbij voor elke individuele cel de aanwezigheid van tot 8 verschillende moleculen kan worden gekwantificeerd (Figuur 12). In het getoonde profiel in de linkerfiguur is elk stipje een meting in één enkele cel. Door de aanwezigheid van het extra Gata3 transgeen ging het percentage IL-4 positieve T cellen in dit kweekexperiment omhoog van 1% naar 27%. Tegelijkertijd ging het percentage IFN-gamma positieve cellen omlaag van 7% naar 0%. Ook zagen we een verhoging van IL-5+ en IL-13+ cellen.

We kunnen een astmatische luchtwegontsteking in de muis induceren door ze bloot te stellen aan huisstofmijt, nadat we ze eerst hiervoor gevoelig maken (Figuur 12). Bij toediening van een heel lage dosis huisstofmijt leidde dit niet tot een meetbaar effect



Figuur 12: T cellen van Gata3 transgene muizen maken meer IL-4 en minder IFN γ en deze muizen zijn gevoeliger voor astma.

in normale muizen. In Gata3 transgene muizen, daarentegen, zagen we veel meer ontstekingscellen, meer IL-4 of IL-5 producerende T cellen in longspoelsel, de broncho-alveolaire lavage, en ook meer IgE antistoffen in het bloed.

Op deze manier zijn we dus in staat de invloed van één enkel molecuul in het ontstaan van astma te ontrafelen. Zo hebben we ook gevonden dat twee andere transcriptiefactoren, CTCF en RBPj, een rol spelen bij de ontwikkeling van astma. Door analyse van muizen waarvan CTCF selectief in T cellen was uitgeschakeld, heeft Claudia Ribeiro de Almeida in haar promotieonderzoek gevonden dat Th2 cytokines sterk verlaagd waren¹³. Alex Kleinjan, samen met Infection and Immunity master student Yelvi Levani, toonden aan in ons huisstofmijtmodel dat in afwezigheid van RBPj er in het geheel géén astma verschijnselen zijn en er geen Th2 cytokines worden geproduceerd.

Bij vrijwel elke longaandoening spelen dendritische cellen en T lymphocyten een rol, en over hun precieze betrokkenheid is nog veel onbekend. Belangrijke aspecten van infectieziekten of astma kunnen door het Th1/Th2 model niet worden verklaard. Bijvoorbeeld, de observatie dat bij veel patiënten astmaverschijnselen kunnen worden veroorzaakt of verergerd door luchtweginfecties met virussen of bacteriën, waarbij juist ook een sterke Th1 of aspecifieke afweerreactie optreedt. Dit geldt bv. voor infecties met rhinovirus, RSV, griepvirus of de Mycoplasma bacterie. Hoewel het Th1/Th2 model sinds 1986 zijn waarde heeft bewezen voor het ontrafelen van allerlei belangrijke moleculaire principes, is inmiddels gebleken dat ons immuunsysteem toch een heel stuk ingewikkelder in elkaar zit.

Er werden namelijk in de laatste 7 jaar vele nieuwe lymfocytenpopulaties geïdentificeerd, die een uiterst belangrijke rol spelen in onze afweer (Figuur 13). Enerzijds betreft dit nieuwe T helper populaties, zoals Th17, Th22 cellen of folliculaire T helper cellen, elk met hun eigen transcriptiefactoren en cytokine profiel¹⁴. Zij bleken essentieel in de pathogenese van reumatoïde artritis en multiple sclerose. Anderzijds blijken er diverse lymfocytenpopulaties te bestaan, die geen B of T cel receptor tot expressie brengen, en nu worden ingedeeld in een nieuwe familie van innate lymphocytes of ILCs¹⁵. Het bestaan van ILC2 cellen is pas vorig jaar ontdekt en er is aangetoond dat ze betrokken zijn bij de afweer tegen bijv. het griepvirus en bepaalde darmparasieten.

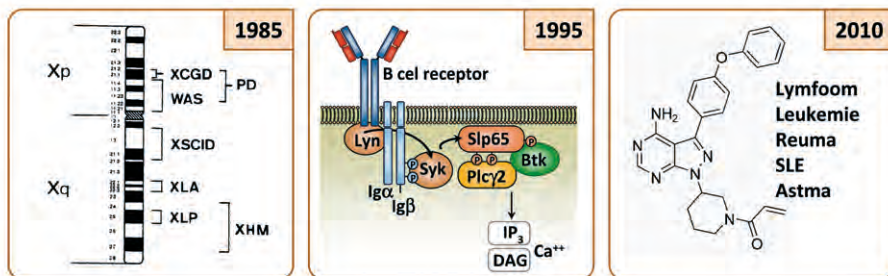
Onze promovendus Roel Klein Wolterink vond aanwijzingen dat ILC2 cellen, die grote hoeveelheden IL-5 en IL-13 kunnen produceren, ook betrokken zijn bij astma. De aantallen ILC2 cellen waren verhoogd in longen en in broncho-alveolaire lavage van muizen, waarin met huisstofmijt allergisch astma was geïnduceerd. In verder onderzoek willen we deze cellen moleculair karakteriseren en hun precieze rol bij astma en luchtweginfecties identificeren.

Daarnaast is het noodzakelijk meer fundamentele kennis te verkrijgen over hoe het differentiatie programma van T en B cellen wordt aangestuurd door dendritische cellen. Hierbij zullen we o.a. gebruik maken van een muizenmodel ontwikkeld door Mirjam Kool, in samenwerking met Prof. Bart Lambrecht in Gent¹⁷. In dit model leidt uitschakeling in dendritische cellen van het A20 molecuul, een regulator van o.a. de eerder genoemde Toll-like receptor signaleringsroutes, tot constitutieve activering van dendritische cellen en verhoogde productie van diverse cytokines, waaronder IL-17.

Translationeel en fundamenteel onderzoek

Dendritische cellen spelen ook een belangrijke rol in de immuunrespons tegen tumorcellen. Binnen de afdeling wordt er in de onderzoeksgroep, geleid door Joost Hegmans en Joachim Aerts, gewerkt aan immuuntherapie voor patiënten met mesothelioom, een tumor aan de longvliezen die kan ontstaan na blootstelling aan asbest¹⁸. Binnen een fase I studie wordt een combinatietherapie van dendritische cellen met het onderdrukken van regulatoire T cel activiteit onderzocht. Uit eerder parallel proefdieronderzoek in ons laboratorium bleek dat regulatoire T cellen een remmend effect hebben op de immuunrespons tegen mesothelioom. Deze lijn van translationeel onderzoek is gericht op het optimaliseren van dendritische celtherapie. Hierbij volgen we een moleculair-immunologische benadering en is er bijzondere aandacht voor het identificeren van tumorantigenen die aan de cytotoxische T cellen worden gepresenteerd.

In het geval van de dendritische cel therapie is er duidelijk gekozen voor een translationele opzet van het onderzoek, met primair de vertaalslag van het laboratorium naar de kliniek voor ogen. Maar zoals u duidelijk is geworden uit de genoemde voorbeelden van het werk van Louis Pasteur, de ontdekking van penicilline en de Toll-like receptoren, kunnen belangrijke klinische toepassingen ook voortkomen uit zeer fundamenteel onderzoek. Het kan ook gebeuren dat er toepassingen mogelijk zijn buiten het gebied waar onderzoek oorspronkelijk voor is opgezet. Dit wil ik graag illustreren aan de hand van een van mijn eigen onderzoekslijnen. Dit betreft het ontrafelen van de genetica van X-gebonden agammaglobulinemie of XLA, een ernstige aangeboren afweerstoornis, die wordt gekenmerkt door het vrijwel ontbreken van B lymfocyten en antistoffen (Figuur 14). XLA Patienten hebben hierdoor ernstige



Figuur 14: Historisch overzicht van onderzoek naar de genetica en functie van het Bruton's tyrosine kinase (Btk). In 1985 werd erfelijkheidsadvies mogelijk door genetische analyses in families met X-gebonden agammaglobulinemie (XLA). De figuur toont een X-chromosoom met diverse immundeficiëntie loci. In 1995 werd bekend dat XLA wordt veroorzaakt door defecten in het Btk signaleringsmolecuul. In 2010 werd de effectiviteit onderzocht van Btk remmers in diverse ziekten.

en vaak terugkomende infecties, vooral van hun luchtwegen. Dit ziektebeeld is zeldzaam, en onze onderzoeksgroep moest zich destijds ook voortdurend verdedigen waarom er zoveel energie en geld zou moeten naar onderzoek van een ziekte waarvan er nauwelijks honderd patiënten in heel Nederland zijn. Inmiddels is het gen dat verantwoordelijk is voor XLA geïdentificeerd. Het is het signaleringsmolecuul Btk, dat belangrijk is voor B cel receptor signalering. De toenmalige langetermijndoelstelling van de onderzoekslijn, genezing van XLA patiënten door gentherapie, is nu wel dichterbij gekomen, maar er zijn nogal wat stappen te nemen¹⁹. Echter, o.a. uit ons eigen onderzoek, verricht door Laurens Kil bleek te hoge Btk activiteit juist bij te dragen aan het ontstaan van bepaalde vormen van leukemie en auto-immuunziekten. Nu, in 2011, zijn er diverse klinische trials gestart met farmacologische remmers van Btk als therapie voor reumatoïde artritis, SLE, lymfomen en leukemie²⁰. In diermodellen worden deze remmers nu getest als middel tegen astma. De stap naar de kliniek is dus wel degelijk gemaakt, alleen niet voor het ziektebeeld XLA, waar het onderzoek allemaal om begonnen is.

Al deze voorbeelden maken het belang van fundamenteel onderzoek duidelijk. Tegelijkertijd, is het mijns inziens wel de verantwoordelijkheid van de onderzoeker om translationeel te denken en te handelen. Dit is niets nieuws. Nadat Louis Pasteur had gevonden dat schadelijk microben niet hitteresistent waren, introduceerde hij nieuwe concepten als sterilisatie van gereedschappen en wondverbanden. Hiermee maakte Pasteur zijn eigen stelling: “De wetenschap en haar toepassingen zijn onderling verbonden zoals een vrucht aan de boom die haar draagt” meer dan waar. Pasteur ageerde dan ook veelvuldig tegen zijn collega's die praktische toepassingen slechts van secundair belang achtten.

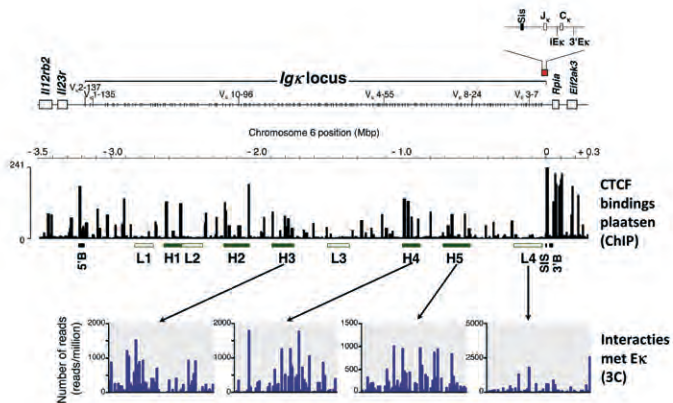
Samenwerken binnen het Erasmus MC

Geachte toehoorders, ik heb u vandaag verteld dat de opbouw van een immuunreactie is gebaseerd op uiterst complexe interacties tussen diverse gespecialiseerde afweercellen. Moleculaire benaderingen dragen in toenemende mate bij aan de verwerving van nieuwe inzichten in de pathogenese van longaandoeningen. Hier heeft ons vakgebied duidelijk baat bij de snelgroeiende algemene kennis van het immuunsysteem en de identificatie van diverse nieuwe celtypen. Immunologisch onderzoek aan de long profiteert ook van de ontwikkelingen op het gebied van de moleculaire biologie, zoals de genomwijde analyse.

Mede door de beschikbaarheid van proefdiermodellen kunnen nieuwe therapieën – gebaseerd op farmacologische remmers of blokkerende antilichamen gericht op specifieke moleculen – worden ontwikkeld en kan de vertaalslag naar de kliniek worden ingezet.

Informatie die voortkomt uit integratie van genomics, moleculaire en in vivo analyses is van essentieel belang voor onze kennis van de immuunrespons, niet alleen in de long, maar ook in andere orgaansystemen. Binnen het Erasmus MC is een groot potentieel voor het gebruik van verkregen immunologische inzichten en ontwikkelde tools. Voor optimale uitwisseling van onderzoeksresultaten zijn we dan ook een T cel consortium gestart waarin ongeveer 10 afdelingen binnen het Erasmus MC samenwerken.

Doordat hun ontwikkelingsprogramma's goed zijn gekarakteriseerd, fungeren B en T lymfocyten daarnaast bij uitstek als een modelsysteem voor het ontrafelen van essentiële algemene regulatiemechanismen van celdifferentiatie processen, zoals deze worden bestudeerd in diverse vruchtbare samenwerkingen binnen het buiten het Erasmus MC. Om u een indruk te geven van de hoeveelheid informatie die kan worden verkregen met genomwijde analyses die werden verricht in samenwerking met de afdeling Celbiologie, toon ik u hierbij in Figuur 15 de immuunglobuline lichte keten locus in B lymfocyten, met meer dan 60 bindingsplaatsen voor de transcriptiefactor CTCF, en onderaan de met 3C-sekwentie analyses gemeten interacties met het kappa enhancer element^[21]. Ik kan me voorstellen dat het u hierbij duizelt, maar met alle plezier wil ik u, samen met Claudia Ribeiro de Almeida, en Ralph Stadhouders en Eric Soler van de afdeling Celbiologie, onder het genot van een kopje koffie de betekenis van deze bevindingen duidelijk maken.



Figuur 15: Moleculaire analyse van de immuoglobuline κ lichte keten locus, met V genen, CTCF bindingsplaatsen, en DNA-DNA-interacties met de κ enhancer.

Europa, Den Haag en onze toekomst

In deze roerige tijden kan Europa niet onbesproken blijven. U wordt voortdurend geïnformeerd hoe bepaalde Zuidelijke landen binnen de Europese Unie zich niet houden aan hun afspraken. In ons land hebben vele achtereenvolgende kabinetten de politieke doelstelling uitgesproken dat de Nederlandse kenniseconomie tot de Europese koplopers moet behoren. Deze ambitie komt voort uit de zogenaamde Lissabon-strategie waaraan de Europese regeringsleiders zich verbonden hebben, nadat de noodklok was geluid over de achterblijvende wetenschappelijke prestaties van Europa en de massale uittocht van Europees toptalent.

Al is de Nederlandse wetenschap van hoog niveau, het is nog maar de vraag is of we in de toekomst onze goede rapportcijfers kunnen handhaven. Het is nogal schokkend dat de onderzoeksinspanningen van Nederland zijn terechtgekomen onder het EU-gemiddelde. In 2010 bleef Nederland zelfs op 1,6 procent steken. Ter vergelijking: de Verenigde Staten en Duitsland gaven 2,7 en 2,3 procent van hun bruto nationaal product uit aan wetenschap. Wil Nederland, zoals afgesproken in EU-verband, kunnen bijdragen aan de realisatie van de Lissabon-doelstellingen, dan moet een aantal knelpunten in ons kennissysteem voortvarend worden aangepakt. Ook binnen het Erasmus MC is duidelijk dat onderzoekers zijn gedwongen zich nogal te laten leiden door financiële randvoorwaarden en minder door hun wetenschappelijke visie. Hier ligt dan ook, zelfs in economisch moeilijke tijden, een taak voor ons kabinet. Want alleen door investeringen zullen we in toekomst kunnen profiteren van een sterke positie van onze wetenschap.

Ook door recente ontwikkelingen op het onderwijsgebied wordt de indruk gewekt dat wetenschap niet langer wordt gedoogd, en zelfs wordt bestreden vanuit Den Haag. De alarmerende berichten in de media over langstudeerboetes en torenhoge studiekosten zijn u vast niet ontgaan. De bedragen voor het volgen van een tweede studie kunnen gaan oplopen tot wel dertig duizend euro. Deze maatregelen treffen ons medisch onderzoek in het hart, want ze ondermijnen ons basisprincipe van de verbinding tussen laboratorium en kliniek. Mijn promovendi met een medische achtergrond zijn immers volgens het huidige kabinet notoire lang- of dubbelstudeerders omdat ze hun geneeskundestudie combineren met – en vaak onderbreken voor – een promotieonderzoek, al dan niet in combinatie met een Research Master opleiding. Dit wordt nu per direct onmogelijk, en daarmee komt de zo wenselijke verbinding van kliniek en laboratorium onder druk te staan.

Dit weerhoudt ons echter niet om ons maximaal in te zetten voor kwalitatief goed onderwijs, kleinschalig en interactief, gegeven door actieve wetenschappers. Op deze manier wordt gewaarborgd dat recente ontwikkelingen uit het onderzoeksveld direct in het onderwijsprogramma worden verwerkt. Voor het gebied van de longziekten

betreft dit in het bijzonder de unieke masterprogramma's Infection and Immunity en Moleculair Medicine. Ik vertrouw erop dat er financiële overgangsregelingen en creatieve oplossingen zullen worden gevonden voor zeer gedreven en excellente studenten, en wil me daar ook graag voor inspannen. Zeker, omdat de toekomst van onze gezondheidszorg zeer gebaat is bij artsen die veel affiniteit hebben met wetenschappelijk onderzoek en met onderzoekers die weten welke vragen opkomen in de kliniek.

Dankwoord

An het einde van deze rede wil ik graag een aantal mensen in het bijzonder danken voor de bijdrage die ze hebben geleverd aan mijn wetenschappelijke vorming en mijn benoeming.

In de eerste plaats dank ik de Rector Magnificus en de leden van het College van Bestuur van de Erasmus Universiteit, de Raad van Bestuur van het Erasmus MC, in het bijzonder onze decaan Prof. Huub Pols, en het bestuur van het Trustfonds van de Erasmus Universiteit Rotterdam voor het instellen van de leerstoel “Immuniteit van de long” en voor het in mij gestelde vertrouwen.

Ik voel me sterk verbonden met de vele medewerkers van de afdeling Longziekten die samen een bijzondere en inspirerende werkomgeving vormen. Ik heb grote waardering voor alle inspanningen van Prof. Hoogsteden voor onze afdeling. Beste Henk, in het bijzonder waardeer ik je moed dat je voor de functie van hoofd van het laboratorium de keuze hebt gemaakt voor mij, een fundamenteel immunoloog en outsider op longgebied.

Ik ben veel dank verschuldigd aan mijn promotor, Prof. Van Rood. Beste Jon, je bent een uitzonderlijk gedreven en doortastende wetenschapper. Voor mij een van de fundamenteën onder het immunologisch onderzoek wereldwijd.

Helaas is mijn co-promoter, Ruud Schuurman niet meer in ons midden. Als de dag van gisteren herinner ik mij het bijzondere telefoongesprek met hem, toen ik net hoofd van het Longziekten laboratorium was geworden. “Dan word je vast professor!!” schreeuwde hij nauwelijks verstaanbaar maar apetrots door de telefoon. Sindsdien heeft hij me alleen maar kaarten gestuurd met een afbeelding van Albert Einstein op de voorzijde. Beste Ruud, ik had je graag vandaag willen bedanken voor die fantastische promotietijd: een ware survival-tour in het Xtreme Adventure Park van Groep Schuurman.

I did my post-doctoral training with Prof. Ian Craig in the Genetics Laboratory in Oxford. I feel very honored that you and Sally came all the way to listen to my Lecture in Respiratory Immunity in Dutch. Thank you very much for introducing me in the fascinating world of molecular biology. It was a real privilege to join your exceptionally bright and skillful team to clone and sequence a human disease gene.

Prof. Grosveld, beste Frank. Door de jaren heen heb ik veelvuldig gebruik gemaakt van je waardevolle adviezen. Je creativiteit kent geen grenzen. Ik blijf me dan ook verwonderen over de technologische ontwikkelingen binnen de afdeling Celbiologie, waarbij praktische barrières als sneeuw voor de zon lijken te verdwijnen. Ik beschouw het als een groot voorrecht om al bijna 20 jaar met al die getalenteerde onderzoekers samen te werken die binnen jouw afdeling bij elkaar zijn gebracht.

Prof. Benner, beste Rob. Dank je wel dat ik 7 jaar lang helemaal mijn eigen gang mocht gaan in een stimulerende omgeving waarin alle immunologische kennis en technologie die ik me maar wenste voorhanden was. Je hebt me vleugels gegeven: het gevoel dat ik wereldwijd met wetenschap bezig was, doordat ik meer dan 20 minisymposia mocht organiseren met internationale sprekers, werkelijk overal vandaan.

Wetenschap is samenwerken. En daartoe heb ik in de afgelopen jaren heel veel gelegenheid gehad, zowel in het Erasmus MC, elders in Nederland en internationaal. Alleen al de onderzoekers binnen het Erasmus MC van de afdelingen Immunologie, Reumatologie, Hematologie, Kindergeneeskunde, MDL, Virologie, Celbiologie en Genetica zijn er te veel om hier afzonderlijk te bedanken.

Zonder afbreuk te doen aan al die hardwerkende analisten en postdocs waarmee ik heb mogen werken, wil ik hier in het bijzonder de promovendi noemen. Zij hebben met een onwaarschijnlijke inzet jarenlang wetenschappelijke vraagstellingen omgezet in concrete experimenten en tenslotte in mooie proefschriften, waar ik erg trots op ben. Dank je wel, Michel, Alex, Martijn, Sabine, Jan Piet, Rogier, Van en Claudia dat ik jullie als co-promoter mocht begeleiden in je wetenschappelijke avontuur. Al komt in jullie proefschrift het woord “long” niet voor, zonder jullie inzet had ik hier weinig te vertellen.

Prof. Lambrecht, beste Bart. Het is een groot verlies voor het Erasmus MC dat je deels naar Gent bent vertrokken, maar je hebt een fantastisch cadeau voor me achtergelaten: een groep onderzoekers met veel kwaliteiten, door jou gevormd en geïnspireerd. Het is nu 4 jaar verder. Ik kijk terug op een zeer vruchtbare samenwerking met een aantal uitstekende gezamenlijke GREAT Meetings en zie uit naar alle die nog gaan komen. Ik heb het grote voorrecht nu op het Longziekten laboratorium omringd te zijn door een hecht team van uitzonderlijk getalenteerde en zeer enthousiaste mensen. Dit jaar is daar Bregje's mooie proefschrift uit voortgekomen, waar het woord long wèl in elk hoofdstuk staat. Het is geweldig om te zien dat er met veel inzet en energie door klinici, zoals Menno van der Eerden, Bernt van den Blink en Joachim Aerts en onderzoekers samengewerkt wordt aan vele volgende proefschriften van Marlies, Marthe, Roel, Laurens en Robin. En met gedreven senior scientists als Joost Hegmans, Alex Kleinjan, en Mirjam Kool ben ik vol vertrouwen dat de Crown Citation Index van onze afdeling die mooie derde plaats binnen het Erasmus MC behoudt. Vandaag vieren we samen feest, en volgende week zijn er weer spannende experimenten op ons lab. Dankzij de prima infrastructuur opgebouwd door Femke, Margaretha, Marjolein, Ingrid, Menno en Koen.

Mijn ouders wil ik bedanken voor alle kansen en mogelijkheden die ik heb gehad om me te ontwikkelen. Ik weet zeker dat zowel Erica's vader als mijn vader enorm van deze dag zouden hebben genoten. Mam, het is indrukwekkend en geweldig dat je, ondanks jouw ernstige lichamelijke beperkingen, het avontuur hebt aangedurfd om samen met mij deze dag te vieren.

Tenslotte, Erica, we hebben samen heel veel mooie momenten meegemaakt en deze dag is er een van. Dank je wel voor je onvoorwaardelijke steun en geduld. Bij jou vind ik alle rust, wat ik iedere keer weer als een wonder beleef, gezien jouw grenzeloze activiteit en energie. Janneke, Bas en Koen, het is een feest om jullie groot te zien worden. Ik ben zo benieuwd waar de toekomst jullie zal brengen!

Ik heb gezegd.

Referenties

- ¹ Aterman K, MacSween HM, Perry PE, Warner HA. Recurrent infections, diarrhea, ascites and phonophobia in a 57-year-old man. *Can Med Assoc J* 1982;126:623-8.
- ² Cooper AM. T cells in mycobacterial infection and disease. *Curr Opin Immunol* 2009;21:378-84.
- ³ Eder W, Ege MJ, von Mutius E. The asthma epidemic. *N Engl J Med* 2006;355:2226-35.
- ⁴ Mosmann TR, Coffman RL. TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol* 1989;7:145-73.
- ⁵ Banchereau J, Steinman RM. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature* 1998;392:245-52.
- ⁶ Anderson KV, Bokla L, Nusslein-Volhard C. Establishment of dorsal-ventral polarity in the *Drosophila* embryo: the induction of polarity by the Toll gene product. *Cell* 1985;42:791-8.
- ⁷ Lemaitre B, Nicolas E, Michaut I, Reichhart JM, Hoffmann JA. The dorsoventral regulatory gene cassette *spatzle*/Toll/cactus controls the potent antifungal response in *Drosophila* adults. *Cell* 1996;86:973-83.
- ⁸ Poltorak A, He X, Smirnova I, et al. Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: mutations in Tlr4 gene. *Science* 1998;282:2085-8.
- ⁹ Sakaguchi S, Yamaguchi T, Nomura T, Ono M. Regulatory T cells and immune tolerance. *Cell* 2008;133:775-87.
- ¹⁰ Wilson CB, Rowell E, Sekimata M. Epigenetic control of T-helper-cell differentiation. *Nat Rev Immunol* 2009;9:91-105.
- ¹¹ Nawijn MC, Dingjan GM, Ferreira R, et al. Enforced expression of GATA-3 in transgenic mice inhibits Th1 differentiation and induces the formation of a T1/ST2-expressing Th2-committed T cell compartment in vivo. *J Immunol* 2001;167:724-32.
- ¹² van Hamburg JP, de Bruijn MJ, Ribeiro de Almeida C, et al. Enforced expression of GATA3 allows differentiation of IL-17-producing cells, but constrains Th17-mediated pathology. *Eur J Immunol* 2008;38:2573-86.
- ¹³ Ribeiro de Almeida C, Heath H, Krpic S, et al. Critical role for the transcription regulator CCCTC-binding factor in the control of Th2 cytokine expression. *J Immunol* 2009;182:999-1010.
- ¹⁴ Bluestone JA, Mackay CR, O'Shea JJ, Stockinger B. The functional plasticity of T cell subsets. *Nat Rev Immunol* 2009;9:811-6.
- ¹⁵ Spits H, Di Santo JP. The expanding family of innate lymphoid cells: regulators and effectors of immunity and tissue remodeling. *Nat Immunol* 2011;12:21-7.
- ¹⁶ Ten Berge B, Paats MS, Bergen IM, et al. Increased IL-17A expression in granulomas and in circulating memory T cells in sarcoidosis. *Rheumatology (Oxford)* 2011.
- ¹⁷ Kool M, van Loo G, Waelpuut W, et al. The ubiquitin-editing protein Azo prevents dendritic cell activation, recognition of apoptotic cells, and systemic autoimmunity. *Immunity* 2011;35:82-96.
- ¹⁸ Hegmans JP, Veltman JD, Lambers ME, et al. Consolidative dendritic cell-based immunotherapy elicits cytotoxicity against malignant mesothelioma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:1383-90.
- ¹⁹ Hendriks RW, Bredius RG, Pike-Overzet K, Staal FJ. Biology and novel treatment options for XLA, the most common monogenetic immunodeficiency in man. *Expert Opin Ther Targets* 2011;15:1003-21.

²⁰ Hendriks RW. Drug discovery: New Btk inhibitor holds promise. *Nat Chem Biol* 2011;7:4-5.

²¹ Ribeiro de Almeida C, Stadhouders R, de Bruijn MJ, et al. The DNA-Binding Protein CTCF Limits Proximal V κ Recombination and Restricts κ Enhancer Interactions to the Immunoglobulin κ Light Chain Locus. *Immunity* 2011;35:501-13.

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

ISBN 978-90-779-0692-7

