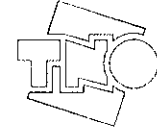


List en Bedrog in de Immunologie Over Verandering van de Afweer



Eric Claassen

Hemmo Drexhage



Forsberg

De Waarheid moet Vechten om te Overleven
Over Schild- en andere Klieren

**List en bedrog in de immunologie.
Over verandering van de afweer.**

prof. dr. E. Claassen

REDE
UITGESPROKEN BIJ DE AANVAARDING VAN HET AMBT
VAN BIJZONDER HOOGLEERAAR IMMUNOLOGIE MET ALS
LEEROPDRACHT DE CELLULAIRE IMMUNOLOGIE
IN HET BIJZONDER IMMUNOMODULATIE.

Mijnheer de rector magnificus, Dames en Heren.

List en bedrog in de Immunologie. Over Verandering van de Afweer.

Ik wil graag beginnen met een citaat uit "Het Parfum" van Patrick Süskind.

Ze kende een leerlooiër die notoir gebrek aan jeugdige arbeidskrachten had. In dat vak kwamen namelijk zulke levensgevaarlijke werkzaamheden voor dat een verantwoordelijke meester daarmee geen opgeleide knechten verspeelde, maar uitschot, landlopers of zelfs onbevoogde kinderen, waar verder geen haan meer naar kraaide als er iets gebeurde. Natuurlijk wist ze dat Grenouille in de looiërij naar menselijke maatstaven geen kans op overleven had. Maar ze was er de vrouw niet naar daar bij stil te staan. Ze had immers haar plicht gedaan. Wat er verder met de pupil gebeurde ging haar niets aan. Als hij erdoor kwam was het goed, als hij stierf was het ook goed, het belangrijkste was dat alles rechtmatig verliep. Ze tekende voor de overdracht en de vijftien franc provisie en ging terug naar huis. Na een jaar van het meer dierlijke dan menselijke bestaan kreeg Grenouille miltvuur, een gevreesde looiërs kwaal, gewoonlijk met dodelijke afloop. Grimal had hem al afgeschreven en keek naar vervanging uit. Tegen iedere verwachting in overleefde Grenouille de ziekte. Het enige wat hij eraan overhield waren de littekens van de grote zwarte karbonkels achter zijn oren, in zijn nek en op zijn wangen. Verder hield hij er - een onschatbaar voordeel - een resistentie tegen miltvuur aan over, zodat hij van nu af aan zelfs met handen vol kloven en bloed de slechtste huiden van vlees kon ontdoen zonder het gevaar te lopen opnieuw besmet te raken. Daardoor onderscheidde hij zich niet alleen van de leerjongens en gezellen, maar ook van zijn eigen potentiële opvolgers. En omdat hij nu niet meer zo makkelijk te vervangen was als vroeger, steeg de waarde van zijn werk en daarmee ook de waarde van zijn leven. Einde citaat.

U begrijpt het; list en bedrog resulteerde in dit geval in verandering van de afweer. Immers door opzettelijke blootstelling aan een doorgaans dodelijke bacterie verkreeg Grenouille een levenslange weerstand tegen miltvuur. Verandering van de afweer kan niet alleen het verschil tussen leven en dood betekenen maar kan dus ook zeer verstrekkende gevolgen voor de kwaliteit van het verdere leven hebben.

Het verwerven van weerstand tegen de gevaarlijkste ziekteverwekkers gebeurt tegenwoordig gelukkig niet meer door lukrake blootstelling, maar meestal door vaccinatie. Ook voor miltvuur, oftewel antrax, wordt weer gevaccineerd omdat *Bacillus anthracis* sporen weer een levensgevaarlijke bedreiging vormen door hun toepassing in biologische wapens met name in de Golfoorlog. Dr. Gerbrandy, uit mijn onderzoeksgroep, neemt op dit moment deel aan een VN inspectie missie in Irak om oneigenlijk gebruik van ziekteverwekkers als biologisch wapen op te sporen. Herkenning van de ziekteverwekker stelde het afweersysteem van Grenouille in staat om hem te beschermen, en deze zelfde herkenning stelt ons ook in staat om de ziekteverwekker buiten het lichaam, in kliniek, milieu of slagveld snel en gevoelig aan te tonen.

Herkenning: Op een recent werkbezoek dat ik bracht aan een biotechnologisch bedrijf in New York werd de stad getroffen door de ergste sneeuwval in jaren. In één nacht viel er bijna een halve meter sneeuw, en wat dat met het straatbeeld doet kunt u zich wel voorstellen. Het was zo op het eerste gezicht niet met zekerheid vast te stellen wat er zich onder de bergen sneeuw bevond. Totdat we een manshoge sneeuwberg zagen

waar duidelijk een buitenspiegel uit stak, ergo hieronder zat een auto verstopt. Het zou mij zelfs niet verbazen wanneer er personen zijn die bij "Wedden Dat" het automerk en zelfs type kunnen vaststellen aan de hand van een enkele blik op de buitenspiegel.

Op soortgelijke wijze kan het immuunsysteem door slechts een zeer klein gedeelte van een ziekteverwekker te herkennen, vaststellen om welke lichaamsvreemde structuur het precies gaat. Deze herkenning verloopt met name via antistoffen, schematisch als Y weergegeven, die we onder andere kunnen vinden op het celoppervlak van de zogenaamde B-cellen. Antistoffen herkennen zéér specifiek, ruimtelijke structuren. Voor welhaast elke structuur zijn er herkende antistoffen en het totale repertoire dat het immuunsysteem beschikbaar heeft bestaat tientallen miljoenen verschillende specificiteiten. Deze ongelooflijke diversiteit gecombineerd met het hoge onderscheidingsvermogen en de sterke bindingskarakteristieken maakt dat antistoffen zeer goed te gebruiken zijn als een eerste stap in de herkenning van zowat iedere denkbare moleculaire structuur. Het simpelste voorbeeld hiervan is de hedendaagse zwangerschapstest. Deze test is gebaseerd op antistoffen die het zwangerschapshormoon in de urine herkennen en hieraan binden. Antistoffen voor velerlei toepassingen worden verkregen door het betreffende molecuul in te spuiten bij proefdieren. Het afweersysteem van het dier zal op de lichaamsvreemde structuur reageren alsof het een mogelijke ziekteverwekker is en dit resulteert in onder andere antistof vorming. Bij het opwekken van antistoffen kunnen zich nogal eens problemen voordoen, de structuren die we gebruiken kunnen bijvoorbeeld identiek zijn aan die van het proefdier en dus niet als lichaamsvreemd gezien worden. Het komt ook voor dat een stof de dood van het proefdier veroorzaakt alvorens de antistoffen geproduceerd zijn. Bovendien kan het zo zijn dat je bij inspuiting van een groot molecuul antistoffen krijgt die niet alleen het betreffende molecuul herkennen maar tegelijkertijd ook al de familieleden. Vraagt U Carla Deen uit onze afdeling maar eens naar de humane immuunglobulinen. Om in deze en andere gevallen toch antistoffen te verkrijgen die zeer specifiek één bepaald eiwit herkennen passen we een lijst toe. Ieder eiwit is opgebouwd uit een aaneenschakeling van aminozuren, de aminozuur volgorde en samenstelling is specifiek voor het eiwit, een soort vingerafdruk dus. Door deze aminozuren chemisch aan elkaar te koppelen kunnen we korte stukjes eiwit, ook wel peptiden genoemd, in het laboratorium namaken. Door deze synthetische peptiden, in plaats van het gehele intacte eiwit, bij proefdieren in te spuiten kunnen we een afweerreactie opwekken die kan kruisreageren met onderdelen van het totale eiwit.

Door dus kleine geïsoleerde stukjes van een groter geheel aan het afweersysteem aan te bieden kan het afweersysteem toch verleid worden om een onmogelijk geachte respons te verrichten. Zo hebben we in de laatste jaren een aantal onmogelijk geachte antistoffen gemaakt waarbij vooral die tegen het humane serumewit alfa-1-anti-trypsin, gemaakt door Netty Zegers en Wim Boersma, in het oog springen omdat zij in staat zijn een verschil van slechts één aminozuur, tussen twee verder identieke eiwitten van bijna 400 aminozuren elk, te herkennen. Deze antilichamen bieden nieuwe mogelijkheden om snel en goedkoop individuen met genetische afwijkingen van dit enzym op te sporen en hen te voorzien van leefadviezen en/of suppletie therapie voor de resulterende levensbedreigende ziekte. De synthetische peptide benadering geeft ook de mogelijkheid om antistoffen op te wekken tegen eiwitten die nog niet beschikbaar zijn maar voorspeld konden worden op grond van genetische informatie afkomstig uit DNA onderzoek. Dit onderzoek werd door collega van Ewijk op deze plaats al eerder toegelicht. In nauwe en plezierige samenwerking met hem en een

aantal afdelingen binnen de Rotterdamse Medische Faculteit zijn we er in geslaagd om een groot aantal nieuwe en unieke antistoffen voor kanker en immunologische diagnostiek en researchdoeleinden te vervaardigen met behulp van synthetische peptiden.

Het gebruik van allerlei synthetische en kunstmatige structuren zoals bijvoorbeeld sommige van voornoemde peptiden heeft inmiddels duidelijk gemaakt dat het afweersysteem antistoffen tegen welhaast iedere denkbare structuur kan maken. Daarvoor moet uit het enorme beschikbare repertoire een keuze gemaakt worden. De antistof producerende B-cellen staan hierin niet alleen, zij worden geholpen door bijvoorbeeld macrofagen, veel-eters. Deze macrofagen kunnen binnendringende micro-organismen zeer snel verwijderen door ze op te eten. Macrofagen in de milt bijvoorbeeld spelen een cruciale rol bij het zuiveren van het bloed. We kunnen deze bloedzuivering bestuderen door het vetgedeelte van de celwand van bacteriën, virussen of andere deeltjes met een lipofiele fluorescerende stof te behandelen zodat ze bij bestudering onder de microscoop fel groen of rood oplichten. Door alleen het vetgedeelte te markeren blijven de micro-organismen of cellen intact en levensvatbaar en de eiwitten op het oppervlak onaangeroerd. Na inspuiting van rood gemarkeerde micro-organismen bij proefdieren konden we aantonen dat ze met name opgenomen werden door de zogenaamde marginale zone milt-macrophagen. Dat deze cellen hun werk met liefde en plezier doen zal duidelijk zijn. Na opname breken speciale enzymen van de macrofaag de ziekteverwekker af en volgt er al dan niet een afweerrespons. Onze groep heeft recent aangetoond dat in het geval van een directe levensbedreigende sepsis, of bloedvergiftiging, de marginale zone macrofagen van de milt zich volledig toeleggen op de zuivering van het bloed. Zij geven, en dit was onverwacht, géén signalen af aan het immuunsysteem voor bijvoorbeeld de productie van antistoffen. Niet iedere kennismaking van het immuunsysteem met ziekteverwekkers resulteert dus in antistofproductie. Een verrassende doch bij nader inzien niet onlogische gebeurtenis, gezien het feit dat een afweerreactie enkele dagen op zich laat wachten en bij een dergelijke acute bloedvergiftiging de respons waarschijnlijk toch te laat zou zijn. Er zijn bacteriën die van het voorgaande listig gebruik maken. Zij zijn relatief ongevoelig voor de afbraakmechanismen van macrofagen en weten zich aan de waarnemingen van het immuunsysteem te onttrekken door zich in zulke macrofagen te "verstoppen".

Echter, normaal gesproken komen ziekteverwekkers ons lichaam niet massaal via het bloed binnen, maar in kleine hoeveelheden door beschadigingen van de huid of via de slijmvliezen. In deze gevallen wordt het afweersysteem wél gewaarschuwd door macrofagen of macrofaag-achtige cellen die de lichaamsvreemde substanties opnemen en afbreken. Gespecialiseerde ontstekingscellen en het lymfesysteem met zijn eigen filters, de lymfeklieren, zorgen voor verdere verwerking van de binnendringers. Professor Drexhage zal u zo dadelijk wat meer over deze antigeen presenterende cellen vertellen. Restanten van de afgebroken micro-organismen bestaande uit korte stukjes eiwit, de al eerder genoemde peptiden, worden direct doorgegeven aan de zogenaamde T-cellen. Sommige van deze T-cellen worden door deze peptiden en het contact met de cel die de peptiden uit de ziekteverwekker vrij gemaakt heeft enigszins opgewonden. Deze geactiveerde T-cellen gaan dan allerlei "nieuwe" eiwitten produceren. Eén ervan is het zogenaamde gp39 dat alleen op het oppervlak van geactiveerde T-cellen te vinden is. Inmiddels hebben enkele van de tientallen miljoenen B-cellen ook dezelfde ziekteverwekker herkend, echter herkenning alleen geeft nog geen antistofproductie.

De B-cel kan pas antistoffen gaan produceren als er fysiek contact geweest is met de geactiveerde T-cel. Tijdens dit fysieke contact binden een aantal eiwitten van T- en B-cel aan elkaar, maar het is de interactie tussen het gp39 eiwit en de CD40-receptor op de B-cel die bepaalt of de B-cel sterft of doorleeft met als einddoel de productie van antistoffen. De cruciale rol van de gp39-CD40 interactie in de productie van antistoffen werd met name geconstateerd door experimenten uit te voeren in de reageerbuis "in vitro" wat zoveel wil zeggen als in glas. Gezien de praktijk van alle dag zou je nu beter "in plastic" kunnen zeggen maar dat klinkt niet echt. De vraag of cel-cel interacties in het algemeen en deze moleculen in het bijzonder ook "in vivo", dus in het leven, een rol spelen bleef tot voor kort open. Om deze vraag te beantwoorden wil ik u eerst uitleggen met welke technieken wij bestuderen wat er in de lymfoïde weefsels daadwerkelijk aan de hand is. De eerste stap is het experimenteel blootstellen van een proefdier aan de ziekteverwekker of een modelstof hiervoor. Vervolgens wachten we een bepaalde tijd en nemen de weefsels die bestudeerd gaan worden uit. Deze weefsels worden onmiddellijk in vloeibare stikstof diepgevroren en bij min tachtig graden celcius bewaard. Van deze ingevroren stukjes worden nu op een vriesmicrotroom plakjes gesneden van ongeveer 4-8 micrometer dikte, of liever gezegd dunte. Deze plakjes kunnen gekleurd worden met een contrasterende kleurstof die de cellen beter zichtbaar maakt. Onder de microscoop kan dan met name naar de structuur van het lymfoïde orgaan gekeken worden. Om precies de identiteit en de activatiestaat van de cellen vast te stellen kunnen we gebruik maken van antistoffen die specifiek gericht zijn tegen de te bestuderen structuren. Deze antistoffen worden chemisch gekoppeld aan een enzym dat middels een simpele bewerking een duidelijk herkenbaar kleurproduct geeft. Zo kunnen we bijvoorbeeld alle B-cellen tegelijkertijd een rode kleur geven door de weefselcoupes te bewerken met specifieke antistoffen gekoppeld aan mierikswortel peroxidase. Wat bij een dergelijke kleuring onmiddellijk opvalt, is het feit dat er twee verschillende kleuringspatronen optreden. Enerzijds cellen met een dun rood randje dit zijn de rustende B-cellen, en anderzijds cellen die bijna geheel rood gekleurd zijn dit zijn alle B-cellen die daadwerkelijk antistoffen aan het maken waren op het moment dat het weefsel ingevroren werd. Van alle antistof vormende B-cellen is echter vooral het gedeelte dat antistoffen maakt tegen de ziekteverwekker interessant voor nadere bestudering. Voortbouwend op technieken die ik reeds in mijn promotie onderzoek bij Nico van Rooijen beschreven heb, heeft Jon Laman uit mijn groep een methode ontwikkeld om deze specifiek antistofvormende cellen in humaan materiaal aan te tonen. We gaan hierbij uit van dezelfde geïsoleerde stukjes eiwit, of peptiden, die ik eerder reeds beschreef. Deze peptiden worden op een speciale wijze chemisch gekoppeld aan een enzym en het construct wordt op weefselcoupes gebracht, alwaar de antistoffen in de B-cellen de peptiden kunnen binden. Door het enzym chemisch zichtbaar te maken kleuren we alleen de B-cellen die specifiek gericht zijn tegen de ziekteverwekker onder studie aan. Deze nieuwe methode maakte het bijvoorbeeld mogelijk om, in een samenwerking met de groep van professor Rác in Hamburg, antistofproductie tegen HIV te bestuderen in biopsie-archiefmateriaal van AIDS patienten, materiaal dat niet geschikt is voor een dergelijke immunologische analyse middels andere technieken. Door combinatie van deze methode met de klassieke antistof gebaseerde detectie van cellen en moleculen was Fons van den Eertwegh als eerste in staat om daadwerkelijk functionele T B-cel interacties in vivo, in lymfoïde weefsels, aan te tonen, maar hierover straks meer.

Zoals eerder gezegd kan de B-cel pas verder in de celdelingscyclus als er een costimulatorisch signaal via de CD40-gp39 interactie gegeven wordt, maar dit contact heeft ook gevolgen voor de T-cel. De volgende stap in de regulatie van de productie van de juiste antistoffen bestaat met name uit het vrijkomen van oplosbare hormoonachtige signaalstoffen, cytokinen genaamd, uit de T-cellen. Ook de lokale productie van cytokinen kunnen we met immunocytochemische technieken in de weefsels aantonen. Door simultane dubbelkleuringen konden we cellen die meer dan één cytokine tegelijkertijd produceerden in vivo aantonen. Met name in gevallen waar weinig weefsel voorhanden is, zoals in humane huidbiopten bestudeerd door Saskia Hoefakker in samenwerking met prof. Van Joost, bieden deze technieken goede mogelijkheden om de cytokinen in de lokale afweerrespons in detail te bestuderen. Combinatie van deze technieken met analyse in vitro, buiten het proefdier, levert een compleet en kwantificeerbaar beeld van de afweerrespons op.

Herkenning van een ziekteverwekker door antistoffen is slechts de eerste stap, en nog zeker geen garantie, op de weg naar eliminatie. Naar aanleiding van het eerdergenoemde voorbeeld wil ik de analogie nog even doortrekken. Het herkennen van en verwijderen van een buitenspiegel zal het weggedrag van de auto slechts marginaal beïnvloeden. Om een ziekteverwekker te elimineren zal het immuunsysteem gebruik moeten maken van de zogenaamde neutraliserende antistoffen of specifieke cytotoxische cellen. Deze herkennen vitale onderdelen, zoals de carburateur of stroomverdeler in plaats van de buitenspiegel. Eliminatie van de herkende substantie vindt vervolgens plaats door een ware cascade van immunologische effectormechanismen, soortgelijk aan de gevolgen van een wielklem op uw auto als U hier vanmiddag niet juist geparkeerd heeft. Op de effectorfase, die uiteindelijk tot eliminatie aanleiding geeft, wil ik nu verder niet in gaan.

Naast herkenning heeft het afweersysteem nog een tweede belangrijke pijler om adequaat te kunnen blijven reageren tegen een lichaamsvreemde stof, namelijk geheugen. In die gevallen waar de gastheer de aanval overleeft, zoals bij de antrax aanval op Grenouille, kan bij een tweede kennismaking veel sneller en ook feller door het lichaam gereageerd worden. Deze verandering van de afweer in de vorm van immunologisch geheugen kan ook verkregen worden door blootstelling aan de afgezwakte of gedode ziekteverwekker in de vorm van een vaccin. De toepassing van vaccins en antibiotica heeft ertoe geleid dat er in de vijftiger en zestiger jaren een gevoel ontstond dat alle infectieziekten onder controle te brengen waren. De mondiale eradicatie van pokken was natuurlijk een spectaculair voorbeeld van de mogelijkheden in dit veld. Tegelijkertijd werden we echter geconfronteerd met een nieuwe generatie ziekteverwekkers die niet op deze wijze te bedwingen waren. Voorbeelden hiervan zijn HIV, de multi-resistente staphylococcus en recent ook de multi-resistente *Mycobacterium tuberculosis*. Deze omschakeling werd door Kamagurka recent in het NRC pakkend naar voren gebracht. In '64 één pijnloze prik per jaar behoedt U tegen alle ziekten en in '94 één verkeerde spuit en je bent er geweest. Zo kan het HIV virus aan de aandacht van het immuunsysteem ontsnappen door zijn eiwitten op het oppervlak voortdurend te veranderen of door zich te vermommen als een deelnemer van het afweersysteem door menselijke klasse II moleculen op de virus-buitenkant tot expressie te brengen. Ook bleek dat veel beschikbare vaccins niet geschikt waren voor brede toepassing in derde-wereld landen. Enige jaren geleden werd daarom een alliantie tussen de Wereldgezondheidsorganisatie, de Verenigde Naties en een groot aantal vaccinproducenten opgericht om een nieuwe generatie kindervaccins te ontwikkelen. Deze vaccins moesten in één toediening werkzaam zijn en beschermen tegen

een aantal ziekteverwekkers de toediening zou oraal moeten geschieden in verband met de logistiek en de kosten. Vijfzeventig procent van de vaccinkosten hebben namelijk betrekking op transport en toediening. Verder moesten deze vaccins stabiel zijn bij tropische omstandigheden en liefst lokaal te produceren. Alsof dit nog niet genoeg was, mocht het natuurlijk allemaal niets kosten. In de Parijse metro bij Institut Pasteur, waar ik vaste docent ben in de immunologie opleidingen, werd het kostenaspect door Unicef middels manshoge posters nog eens ingewreven.

In het begin van deze eeuw werd door Nobelprijs winnaar Metchnikoff in zijn boek "De verlenging van het Leven. Optimistische studies" gepostuleerd dat met name de melkzuur-bacteriën in onze darmflora een belangrijke component vormen voor een lang en gezond leven. Al in 1919 produceerde Isaac Crasso in Barcelona yoghurts die door lokale artsen gebruikt werden om diarree bij kinderen te voorkomen. Dit was de start van het Danone imperium. Danone is volgens mij vanwege dezelfde reden nog steeds populair bij Nederlandse toeristen in Spanje. De gezondheidsbevorderende eigenschappen van melkzuurbacteriën worden al eeuwen lang geprezen en zijn tot op de dag van vandaag onderwerp van studie, discussie en commerciële exploitatie. Maar het zijn met name de voedsel conserverende eigenschappen die deze micro-organismen zo populair gemaakt hebben. Als natuurlijke commensaal en doordat ze geen pathogene eigenschappen hebben, worden melkzuur-bacteriën gerangschikt onder de zogenaamde GRAS organismen die algemeen als veilig voor de mens beschouwd worden. Voortbouwend op studies die een algemeen positief, of adjuvant, effect van melkzuur-bacteriën op het afweersysteem te zien gaven, besloten we om de mogelijkheden van deze organismen voor gebruik als vaccin te onderzoeken. Door modelstoffen chemisch aan het oppervlak van melkzuur-bacteriën te koppelen en deze vervolgens aan proefdieren te voeden konden we aantonen dat het afweersysteem deze stoffen zeer wel als lichaamsvreemd kon herkennen zonder een noemenswaardige respons tegen de drager, de melkzuur-bacterie, te veroorzaken. Voor de meeste ziekteverwekkers is inmiddels wel duidelijk welke fragmenten, of peptiden, wel en welke niet in staat zijn om het afweersysteem tot een specifieke beschermende respons en geheugenvorming aan te zetten. Als de aminozuurvolgorde van deze peptiden bekend is, kan de samenstelling van het DNA dat voor deze peptiden codeert hiervan afgeleid worden. Deze DNA sequenties kunnen we vervolgens uit de ziekteverwekkers isoleren of we maken het DNA zelf na in de reageerbuis. In nauwe samenwerking met Rob Leer en Mark Posno van de afdeling Moleculaire Genetica en Gentechnologie wordt het vreemde DNA ingebracht in de melkzuur-bacterie. Dit gebeurt door electroporatie, een methode waarbij een hoge spanning op de bacteriesuspensie gezet wordt waardoor er als het ware gaten in de bacterie ontstaan. Hierdoor kan gedurende korte tijd materiaal van buiten naar binnen stromen. Bij een succesvolle proef zal het vreemde DNA afkomstig van de ziekteverwekker opgenomen worden in de genetische informatie van de melkzuur-bacterie. Als we deze getransformeerde organismen nu voeren aan proefdieren zullen ze na kolonisatie in de darm beginnen met het produceren van allerlei eiwitten nodig voor hun overleving en vermenigvuldiging. Als een soort bijproduct zullen ze ook de eiwitten van de ziekteverwekker maken. Als het afweersysteem deze eiwitten nu als lichaamsvreemd ziet en er een afweerrespons inclusief geheugenvorming ontstaat, kunnen de melkzuur-bacteriën als vaccin gebruikt worden in plaats van de afgezwakte ziekteverwekkers.

Maar uit de experimenten die wij en vele anderen tot nog toe uitgevoerd hebben blijkt dat niet in alle gevallen een dergelijke respons en geheugenvorming optreedt. Hoewel de slijmvliezen de belangrijkste porte d'entree voor veel ziekteverwekkers zijn en we normaal gesproken goed beschermd zijn tegen infectie via de slijmvliezen, blijkt uit vele studies dat een afweerrespons aan de slijmvliezen niet makkelijk op te wekken is. Dit is begrijpelijk, immers het slijmvlies van de long heeft als primaire taak de gaswisseling; zuurstof erin en koolzuur eruit. Evengoed is het niet de bedoeling dat uw darmslijmvlies een krachtige overgevoeligheidsreactie onderneemt tegen de lunch, die U zojuist tot U genomen heeft, maar staat de opname van voedingsstoffen hier centraal. Treedt er toch een merkbare afweerrespons op aan de slijmvliezen dan spreken we van ziektebeelden zoals voedselallergie of, bij de long, asthma. De slijmvliezen worden dan ook wel de tolerogene route genoemd omdat ze eerder aanleiding geven tot tolerantie dan tot een afweerrespons. Hoewel de precieze mechanismen nog steeds niet opgehelderd zijn, is er inmiddels internationaal een consensus ontstaan, waarbij men ervan uit gaat dat met name oplosbare bestanddelen, zoals vrije eiwitten en vetten in de voeding, tolerantie induceren terwijl deeltjes, en dan nog met name "levende" deeltjes, een afweerrespons aan de darm induceren. In studies van Suzan Jeurissen werd enige jaren geleden aangetoond dat oplosbare structuren met name via de darmvlokken en deeltjes met name via de lymfoïde weefsels, of Peyerse platen, de darm verlieten. Dit zou mogelijk de basis voor een verklaring van het tolerantie-afweerrespons verschil kunnen vormen. Uit onze eigen studies met de melkzuur-bacterie bleek dat een afweerrespons alleen in die gevallen verkregen kon worden waar het stukje eiwit van de ziekteverwekker verankerd was aan oppervlakte structuren van de melkzuur-bacterie, die inderdaad door de Peyerse platen de darm verlaten en het afweersysteem binnengaan. In die gevallen waar de melkzuur-bacterie het eiwit uitscheidde in de darminhoud kon geen afweerrespons verkregen worden. Voor gebruik van de veilige melkzuurbacterie als oraal vaccin bij infectieziekten zullen we dus gebruik moeten maken van levende bacteriën die de vreemde eiwitten op hun oppervlakte verankerd hebben. In een project dat gefinancierd wordt door het CVI, of Childrens Vaccine Initiative van WHO en VN, zijn we een dergelijk construct aan het maken om bescherming tegen de belangrijkste veroorzaker van diarree in ontwikkelingslanden, het rotavirus oftewel de babykiller, te verkrijgen.

Echter, het tolerantie verschijnsel dat ons bij deze vaccinstudies parten speelde, kan ook in ons voordeel gebruikt worden. Hiervoor moeten we een andere categorie ziekten namelijk de autoimmuunziekten onder de loep nemen. Bij deze aandoeningen is de natuurlijke tolerantie tegen lichaamseigen structuren juist verloren gegaan en treedt er een ongewenste afweerrespons op tegen onderdelen van het eigen lichaam. Professor Drexhage zal zo dadelijk op pathogenese, diagnostiek, experimenteel onderzoek en therapie van met name de endocriene autoimmuunziekten ingaan, dus ik wil me beperken tot een korte bespreking van het werk dat mijn groep verricht heeft aan multiple sclerose. Hoewel de precieze oorzaak van multiple sclerose of MS niet duidelijk is, kan wel gesteld worden dat de klinische effecten voornamelijk door een ongecontroleerde afweerrespons, mogelijk gerelateerd aan een eerdere virusinfectie, veroorzaakt worden. Deze autoimmuunreactie heeft tot gevolg dat de isolerende laag, het myeline, rond de zenuwen in het centraal zenuwstelsel door immuuncellen afgebroken wordt. Deze afbraak resulteert in de zogenaamde plaques, meervoudige littekens of multiple sclerose. Deze verandering van de afweer resulteert in een zeer gevarieerd ziektebeeld, waarbij de uitingsvorm en ernst afhankelijk is van de aangedane hersendelen. In

Nederland hebben we naar schatting 14.000 MS patiënten. Renate Rubinstein, zelf met MS gestorven, verwoordt de gevoelens van vele patiënten die zich door het eigen lichaam bedrogen en in de steek gelaten voelen, op unieke wijze in haar boek "Nee heb je".

Behandeling is tot nu toe beperkt tot niet-specifieke algemene onderdrukking van het afweersysteem. Een Amerikaanse groep heeft in een proefdiermodel voor MS een nieuwe mogelijkheid van therapie door inductie van orale tolerantie middels het voeren van grote hoeveelheden runderhersenen onomstotelijk vastgesteld. Echter, de eerste resultaten van toepassing van deze therapie bij MS patiënten heeft nog geen spectaculair resultaat opgeleverd. Hiervoor zijn meerdere redenen aan te voeren, maar ik wil er slechts twee belichten. Enerzijds kan de keuze van totaal runderhersenhomogenaat aangevochten worden. Rundermyeline is niet volledig identiek aan humaan- myeline en aanbieden van alle componenten in plaats van alleen die structuren die bij de anti-zelf afweerrespons betrokken zijn werkt niet goed. Anderzijds kunnen bij orale toediening allerlei complicerende factoren zoals dosis, tijd, en ook afbraak in de maag een negatieve invloed op het resultaat hebben. Door zeer recente studies van Hans van Noort en Arianne van Sechel aan humaan hersenmyeline uit MS patiënten en niet-zieke controle-personen hebben we nu de beschikking over een nog niet eerder beschreven eiwit dat dominant lijkt te zijn in de afweerrespons bij MS. Dit eiwit zou een prima kandidaat zijn om middels de orale route aan MS patiënten aan te bieden om te onderzoeken of specifieke orale tolerantie en dus onderdrukking van de auto-immuunrespons verkregen kan worden. Naast overduidelijke ethische bezwaren is het ook technisch erg moeilijk om voldoende humaan hersenmateriaal op een verantwoorde wijze te zuiveren. Met name contaminatie van zowel humaan als dierlijk hersenweefsel met mogelijke ziekteverwekkers maakt dit praktisch onmogelijk. Zeker de recente gevallen van "mad cow disease" veroorzaakt door prionen, zeer kleine virusachtige organismen die aanwezig waren in schapehersen verwerkt tot veevoer voor de betreffende koeien, geven aan dat orale opname van hersenweefsel niet zonder gevaar is. Op deze plaats wil ik met name Rivka Ravid van de MS hersenbank bedanken voor het beschikbaar maken van humaan hersenmateriaal voor onderzoeksdoeleinden. Hier komen we dus weer terug op het yoghurt vaccin verhaal. Door namelijk de genetische informatie van het betreffende lichaamseigen eiwit over te brengen naar een bacterie, kan dit eiwit in grote hoeveelheden geproduceerd worden. Als we nu gebruik maken van een bacterie die van nature al in de menselijke darm voorkomt, zoals de eerder- genoemde melkzuur-bacterie, kan de overproductie van de lichaamseigen eiwitten in de darm zelf plaatsvinden. Gezien het feit dat grote hoeveelheden oplosbaar eiwit aangeboden aan het darmslijmvlies tolerantie opwekken zou de continue hoge dosis van dit eiwit in de darm mogelijk een suppressie mechanisme van de auto-immuun fenomenen kunnen bewerkstelligen. Een aantal voorbereidende studies die we uitgevoerd hebben bij proefdieren laat zien dat deze benadering in principe werkt en de komende jaren zullen we proberen om deze verandering van de afweer geschikt te maken voor toepassing bij MS.

Tolerantie kan ook op een andere wijze verkregen worden. Om dit laatste aspect van mijn betoog uit te leggen moet ik even teruggrijpen op de interactie tussen T- en B-cellen zoals ik die aan het begin van mijn oratie beschreven heb. Door gebruik te maken van eiwit-enzym constructen zoals eerder beschreven konden Carla Deen en Koen Gerritse uit mijn groep B-cellen in humane MS hersenen aantonen dat meer dan 50% van het totaal aantal B-cellen gericht was tegen myeline basisch eiwit. In de onmiddellijke omgeving van deze

B-cellen konden we ook gp-39 positieve en dus geactiveerde T-cellen aantonen. Het leek daarom voor de hand te liggen om te veronderstellen dat de T-B interactie gevonden in deze MS breinen een rol speelde bij de ziekte. Om deze hypothese te toetsen hebben we in een proefdiermodel van MS deze interactie geblokkeerd door antistoffen tegen het gp39 in te spuiten vlak voordat de ziekte op een hoogtepunt kwam. Deze benadering resulteerde in een complete onderdrukking van de MS-achtige effecten die normaal gesproken tot de dood van de proefdieren zouden leiden. Werk van Randy Noelle, onze belangrijkste samenwerker in de Verenigde Staten op dit gebied, heeft laten zien dat wanneer een structuur aan het afweersysteem wordt aangeboden terwijl gelijktijdig het gp39 op T-cellen wordt geblokkeerd, dit aanleiding geeft tot onderdrukking van de afweerrespons maar ook langdurige specifieke tolerantie inductie tot gevolg heeft. Met andere woorden als T- en B-cellen eenmaal op deze wijze onderdrukt zijn, is het welhaast onmogelijk om in een later stadium nog te reageren. De eerste klinische proeven om dit toe te passen bij de therapie van rheumatoïde arthritis zijn nu in voorbereiding en we verwachten in de loop van de komende jaren ook bij MS deze vorm van interventie toe te kunnen passen. De problemen die we tegenkomen bij het omzetten van waarnemingen bij proefdieren in een bruikbare therapie is een deel van de volgende oratie en ik zal het laten bij de opmerking dat het veranderen van de afweer bij de mens vele malen moeilijker is dan we dat gewend zijn in de nette, gecontroleerde en gedefinieerde proefdiermodellen.

Mijnheer de rector, dames en heren, ik heb U een kijkje willen geven in de garage van de immunomodulatie waar we met een uitgebreide gereedschapskist knutselen aan het immuunsysteem om het in de richting te buigen die ons goed uitkomt. Doordat gastheer en ziekteverwekker reeds duizenden jaren een continue strijd voeren is er een situatie ontstaan waarin sommige micro-organismen het afweersysteem steeds net een stapje voor zijn. Door mimicry, hypervariatie, immunodominantie, camouflage en alle andere denkbare listen weten ziekteverwekkers niet alleen aan de aandacht van het afweersysteem te ontsnappen maar reageren ze ook snel en adequaat op nieuwe vormen van therapie. Dit maakt dat de fundamentele studie van zowel de mechanismen die micro-organismen hierbij gebruiken als de wijze waarop het afweersysteem hiermee omgaat, noodzakelijk zal blijven om de afweer naar believen te kunnen blijven veranderen. Door actieve verandering van de afweer zijn we nu op een punt aangekomen waar we een lang en welbesteed leven kunnen genieten. Een schrill contrast met de gemiddelde leeftijd van 39 jaar bereikt door deze kunstenaars in vorige eeuwen. Het is haast niet te bevatten wat deze mensen nog meer aan ons cultuurgoed hadden kunnen toevoegen als ze twee maal langer hadden kunnen leven.

Of was het juist de voorkennis van een kort maar heilig leven die hen zulke kolossale prestaties deed leveren. Soms bekriipt mij het gevoel dat enkele van onze gewaardeerde politici de vroegere situatie wel zo aangenaam vonden, geen VUT, geen AOW, geen pensioenen, alleen productie. We kiezen in de huidige maatschappij samen voor een efficiëntere manier van produceren en we kiezen dus ook samen impliciet dat er daardoor minder mensen of mensen minder lang aan het productieproces deelnemen. We moeten dan ook samen deze verandering van de verhoudingen financieel en sociaal opvangen.

Tenslotte wil ik graag het College van Bestuur van de Erasmus Universiteit, het Bestuur van de Faculteit der Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen en het Bestuur van het Lorentz-van Itersonfonds TNO bedanken voor de instelling van de leerstoel en hun vertrouwen in mij gesteld door deze benoeming. Ik zal mijn uiterste best doen om als postillon d'amour de relatie tussen TNO en de faculteit te versterken.

Met nadruk wil ik de hooggeleerde Benner bedanken. Beste Rob, zonder jou was dit zeker niet mogelijk geweest. Jouw nadruk op kwaliteit heeft een essentiële extra dimensie aan mijn wetenschappelijke vorming toegevoegd.

Vooral wil ik ook al mijn TNO collega's heel erg bedanken, immers de laatste maal dat ik zelf praktisch werk op het lab verrichtte, is reeds enige tijd geleden en ook toen was dat al zo uniek dat het meteen door de hele stad aangeplakt werd. Vooral Wilm Boersma wil ik nogmaals noemen omdat mijn functioneren onlosmakelijk is verbonden met zijn inzet, kritische houding en vriendschap. Met de oprichting van een nieuw instituut Preventie en Gezondheid en onze aanstaande verhuizing naar Leiden lijkt er een nieuwe kansrijke periode voor onze, nog immer groeiende, afdeling aangebroken. Door de reorganisaties en acquisitie inspanningen leek mijn aanwezigheid op het lab in het afgelopen jaar het best omschreven door Herman van Veen's lied "Opzij, opzij, opzij, wij hebben ongelofelijke haast". Ik vertrouw erop dat de nieuwe afdelingsstructuur er toe zal leiden dat dit verbetert.

Voor mijn moeder is dit wel een heel speciale dag, niet in het minst omdat het voor de eerste keer is dat ze veertig minuten naar me geluisterd heeft zonder me te onderbreken. Mijn vader, dat is die man zonder grijze haren die straks doet of t'ie mijn broer is, heeft door zijn ernstige gehoorverlies een groot gedeelte van deze oratie niet kunnen volgen. Wat hij ondanks zijn handicap in de harde bouwwereld bereikt heeft, is voor mij altijd een voorbeeld en bron van respect geweest. Dit werd onlangs nog versterkt nu uitgerekend hij op vrijwillige basis en succesvol Nederlandse les geeft aan allochtonen. Mamma, pappa jullie hebben mij de liefde voor een goed boek en een spannende conversatie bijgebracht, belangrijke redenen waarom ik hier nu kan staan. Ik hoop mijn kinderen naar jullie voorbeeld groot te kunnen brengen.

Saskia, jou wil ik bedanken voor de fijne manier waarop je ons *ko*-ouderschap inhoud geeft, waardoor we gezamenlijk maar allebei op eigen wijze de kinderen kunnen opvoeden.

Tinke, Bob en Koen, jullie veerkracht, blijheid en liefde maakt dat het leven voor mij nog steeds een feest is.

Suzan, mijn beminde steun en toeverlaat, het is niet altijd makkelijk om de aandacht eerlijk te verdelen en het lijkt soms wel of jij er het meest bij inschiet, maar wij gaan samen een geweldige tijd tegemoet.

Ik heb gezegd.