

EEN

TERUGBLIK

OP VOORUITGANG

Rede EUR

1991

006

F S C H E I D S C O L L E G E V A N

PROF. DR. O. VOS

MEDISCHE BIBLIOTHEEK EUR



019600 0025 2688

~~Rede 1991: 042~~
Rede E.R. 1991: 006

EEN TERUGBLIK OP VOORUITGANG

***Afscheidscollege van O. Vos,
Hoogleraar Celbiologie, Histologie en Microscopische Anatomie
uitgesproken op 3 oktober 1991***

**Medische Bibliotheek
E.U.R.**

Meneer de Rector Magnificus,
Zeer geachte toehoorders,

Ruim veertig jaar geleden begon ik aan mijn eerste wetenschappelijke onderzoek. Het gebied, waarin ik in die periode werkzaam ben geweest, lag op het grensvlak van de hematologie, de radiobiologie en de immunologie. Ik heb aan dit afscheidscollege de titel gegeven *'een terugblik op vooruitgang'*, omdat ik in de komende drie kwartier wil proberen in vogelvlucht met U na te gaan hoe die vooruitgang zich op enkele punten van dit wetenschapsgebied heeft voltrokken. Vervolgens wil ik iets vertellen over mijn persoonlijke ervaringen in die periode en ten slotte wil ik nog iets zeggen over de veranderingen in het onderwijs, waarbij wij ons kunnen afvragen of alle veranderingen wel even zo vele punten van vooruitgang zijn geweest.

Eerst dan enkele wetenschappelijke ontwikkelingen.

Beenmergtransplantatie

Na de Tweede Wereldoorlog werd, onder meer door de ontwikkeling van kernreactoren en de beschikbaarheid van atoomwapens in de gespannen Oost-West verhouding, gevreesd voor de mogelijkheid dat mensen aan een hoge dosis straling zouden worden blootgesteld. Er werd daarom veel aandacht besteed aan het zoeken naar een doeltreffende behandeling van patiënten die door straling weefselbeschadigingen hadden gekregen. In dit kader werkte rond 1954 en 1955 een groep onderzoekers in het Medisch Biologisch Laboratorium TNO te Rijswijk aan een therapie, die beruiste op de toediening van een suspensie van fijn gemaakt milt- of beenmergweefsel. Het was n.l. gebleken dat door een intraveneuze injectie van een dergelijke suspensie knaagdieren in leven konden worden gehouden, die anders ten gevolge van een totale lichaamsbestraling zouden zijn doodgegaan. Voor het werkingsmechanisme van deze therapie bestonden verschillende verkla-

ringen. Volgens één theorie bevatte de ingespoten suspensie een factor, die de aan straling blootgestelde en beschadigde weefsels deed herstellen. Volgens een andere theorie bevatte het toegediende materiaal nog intacte, levende cellen. Deze cellen zouden na de injectie via het bloed worden getransporteerd en op deze wijze terecht komen in het beenmerg, waar zij in aantal zouden toenemen en uitrijpen. Op deze wijze zou er een repopulatie, uitgaande van de toegediende cellen, kunnen plaatsvinden en zou het door de bestraling uitgeschakelde beenmerg, d.w.z. het bloedvormende apparaat, van het dier zelf worden vervangen. Deze tweede theorie leek echter weinig waarschijnlijk. De toegediende milt- of beenmergsuspensie was nl. zo rigoureuus fijn gemaakt dat het niet aannemelijk was dat er nog levende cellen in aanwezig waren. Ook was het onduidelijk hoe de cellen die in de bloedbaan werden ingespoten in het beenmerg terecht konden komen, en niet door andere organen zoals de longen en de lever werden weggevangen en opgeruimd. Het sterkste argument dat pleitte tegen de opvatting dat er een transplantatie plaatsvond, berustte op de waarneming dat, ook wanneer je eert celsuspensie van een andere diersoort inspoot - b.v. van een rat in een muis - dit kon leiden tot overleving van het dodelijk bestraalde dier. Het op deze wijze tot stand komen van een functionerend bloedvormende apparaat in een andere diersoort was wel uiterst onwaarschijnlijk. Toch bleek deze laatste theorie juist te zijn. In 1956 konden wij gelijktijdig met groepen in Engeland en Amerika aantonen dat het herstelde beenmerg en de daar geproduceerde bloedcellen afkomstig waren van de ingespoten donorcellen en niet van de cellen van de gastheer. Zulke donorcellen, die zich kunnen ontwikkelen tot allerlei typen bloedcellen, worden stamcellen genoemd.

In de 35 jaar na deze ontdekking van de mogelijkheid van beenmergtransplantatie heeft zich een breed scala van ontwikkelingen voorgedaan. In de eerste plaats kon beenmergtransplantatie bruikbaar worden gemaakt voor de behandeling van ziekten bij de mens. Patiënten, lijdend aan bepaalde vormen van leukemie, kunnen worden bestraald met een zodanig hoge dosis röntgenstralen dat, behalve het beenmerg, ook de leukemische cellen worden uitgeschakeld. Vervolgens wordt het beenmerg gerepopuleerd door cellen afkomstig van de na de bestraling ingespoten beenmergcellen. Ik schat dat er thans in de wereld circa 60.000 patiënten op deze wijze met vreemd beenmerg zijn behandeld. Löwenberg heeft enkele maanden geleden op deze plaats een aantal toepassingen van beenmergtransplantatie in zijn inaugurele rede besproken.

Een tweede indicatie voor beenmergtransplantatie betreft de z.g. 'ernstige gecombineerde immunodeficiëntie'. Bij patiëntjes die aan deze zeer zeldzame, erfelijk

bepaalde ziekte lijden, zijn de stamcellen in het beenmerg niet in staat te differentiëren tot lymfocyten, d.w.z. tot cellen die zorgen voor de immunologische afweer van het lichaam. Daardoor komen er geen B en T lymfocyten tot ontwikkeling en ontbreekt elke immunologische afweerreactie, ook tegen infecties. Slechts door een volledige isolatie t.o.v. de buitenwereld, waardoor elke mogelijkheid van infectie wordt voorkomen, konden deze patiëntjes in leven worden gehouden. Wordt echter beenmerg van een gezonde donor getransplanteerd - en dat kan betrekkelijk gemakkelijk omdat ook de immunologische afweer tegen dit vreemde transplantaat ontbreekt - dan zullen de daarin aanwezige normale stamcellen wel in staat zijn om B en T lymfocyten te produceren en wordt een normale immunologische reactie mogelijk. De patiëntjes bouwen zo een normale afweer tegen infecties op en isolatie is niet meer noodzakelijk. De eerste patiënten, die circa 20 jaar geleden werden behandeld, zijn thans nog, gezond en wel, in leven. Naast deze twee indicaties voor beenmergtransplantatie zijn er nog andere, zoals ernstige vormen van thalassemie, een genetisch bepaalde ziekte waarbij de rode bloedcellen niet de juiste bloedkleurstof bevatten. Ook lijkt het mogelijk bij sommige vormen van de z.g. stapelingsziekten verbetering te bewerkstelligen door beenmergtransplantatie. Zulke genetisch bepaalde ziekten kunnen worden behandeld door transplantatie van beenmergcellen van een gezonde donor. Deze cellen bezitten de normale genetische informatie en zij zullen na repopulatie van het beenmerg de deficiënte beenmergcellen vervangen en een normaal functionerend bloedvormend weefsel tot stand brengen. Het blijft echter een transplantatie van een vreemd, niet lichaamseigen beenmerg en dat heeft ook zijn bezwaren. Daarom zou men liever gebruik maken van de eigen beenmergcellen, waarin het deficiënte gen is vervangen door een normaal gen. Om dat te bereiken zou wat beenmerg van een patiënt moeten worden afgenomen en in kweek worden gebracht. Tijdens het kweken zou het gezonde gen in de cellen moeten worden gebracht en daarna zouden deze, nu niet meer deficiënte, eigen cellen worden teruggetransplanteerd. Hoewel experimenteel hard gewerkt wordt aan effectieve methoden om een functionerend gen in de juiste beenmergcellen over te brengen, zitten er aan deze methoden nogal wat problemen vast, waardoor deze vorm van beenmergtransplantatie in de praktijk nog zeer weinig wordt toegepast.

Hoewel het aantal indicaties voor beenmergtransplantatie mogelijk nog toeneemt, zijn enkele problemen die zich bij transplantatie van vreemd beenmerg kunnen voordoen nog geenszins opgelost. Deze problemen betreffen vooral de afweerreacties tussen gastheer en transplantaat. Bij transplantatie van een orgaan, zoals een nier of een hart, betreft dit een reactie van de gastheer tegen het transplantaat, als gevolg waarvan het transplantaat kan worden afgestoten. Bij beenmergtrans-

plantatie is na bestraling van de gastheer deze afstotingsreactie niet of slechts in geringe mate aanwezig. Daarentegen treedt een reactie in omgekeerde richting op de voorgrond. Lymfocyten uit het transplantaat reageren tegen de voor deze cellen vreemde gastheer. De verschijnselen van zo'n 'graft-versus-host' reactie kunnen zeer ernstig zijn. Het is dan ook belangrijk ervoor te zorgen dat gastheer en donor immunologisch zoveel mogelijk aan elkaar gelijk zijn. Het is de verdienste van onder meer Van Rood en zijn groep in Leiden geweest, dat de transplantatie-antigenen bij de mens zorgvuldig zijn geanalyseerd, en dat het mogelijk is geworden een passende donor bij een eventuele gastheer te zoeken.

Bloedcelvorming

Tot zover enkele opmerkingen over de praktische toepasbaarheid van beenmergtransplantatie bij de mens. Naast de ontwikkeling van nieuwe therapieën heeft beenmergtransplantatie ook geleid tot een vergaande verdieping van onze inzichten in en kennis van de bloedvorming. Omdat de rijpe cellen in het bloed een beperkte levensduur hebben, moeten dagelijks door het beenmerg zo'n 200 miljard rode bloedcellen worden geproduceerd; daarbij komen nog eens een gelijk aantal bloedplaatjes en circa 100 miljard witte bloedcellen. Bij infecties zullen er extra witte bloedcellen nodig zijn en na bloedverlies extra rode cellen. De vraag is nu: hoe vindt de regulatie van die productie plaats? Hoe is het mogelijk dat op ieder moment het juiste aantal bloedcellen van de juiste soort beschikbaar komt? In het beenmerg bevinden zich talrijke onrijpe voorstadia van zo'n achttal verschillende celtypen die in bloed en weefsels worden aangetroffen. Na proliferatie, differentiatie en uitrijping komen de rijpe dochtercellen uiteindelijk terecht in het bloed. De meest onrijpe en primitieve cel is de z.g. stamcel. Slechts een zeer klein percentage van de beenmergcellen behoort tot deze populatie van stamcellen. De stamcellen zijn in staat zich in de richting van ieder van de acht rijpe celtypen te ontwikkelen. Daarnaast zijn zij in staat zichzelf te vermenigvuldigen, zodat er gedurende het gehele leven stamcellen aanwezig blijven voor de productie van nieuwe bloedcellen. De stamcel is dus pluripotent, d.w.z. als hij op de juiste wijze geprikkeld wordt, kan hij nieuwe stamcellen maken, dan wel voorlopercellen die verder gaan prolifereren, differentiëren en uitrijpen tot één der acht typen rijpe bloedcellen. Van de stamcellen neemt slechts een klein percentage deel aan de proliferatie. De meeste bevinden zich in een rustfase en worden a.h.w. in reserve gehouden. Er zijn aanwijzingen dat de stamcel, naarmate hij zich vaker heeft gedeeld, minder goed in staat is tot zelfvernieuwing en meer geneigd tot de vorming van specifieke voorlopercellen. Op deze wijze zou een graduele veroudering van de stamcellen plaatsvinden. De wegen waarlangs de proliferatie en differentiatie verlopen, zijn dus

aardig bekend, de vraag blijft echter op welke wijze de regulatie plaatsvindt.

Groefactoren

Door de ontwikkeling van nieuwe celweekmethoden, waardoor beenmergcellen buiten het lichaam in leven kunnen worden gehouden en in staat worden gesteld tot deling en differentiatie, zijn stoffen ontdekt die noodzakelijk zijn voor het in standhouden en voor de proliferatie en differentiatie van verschillende typen voorlopercellen. Deze stoffen, cytokinen of ook vaak groefactoren genoemd, blijken zich te kunnen binden aan receptoren die zich aan het oppervlak van bepaalde voorlopercellen bevinden. Iedere groefactor kan zich zo zeer specifiek aan de hem passende receptor binden. Na deze binding komt er een cascade van intracellulaire processen tot stand, die uiteindelijk leiden tot proliferatie en differentiatie. Aan deze cascade van processen wordt nog veel celbiologisch onderzoek verricht. Het komt erop neer dat er tenslotte een stukje DNA in de celkern wordt geactiveerd. Dit stukje DNA bevat de codering voor de eiwitten die nodig zijn voor de functie van dat celtype en na activatie van het betreffende DNA zullen voldoende van die eiwitten worden aangemaakt.

Sommige groefactoren kunnen als een soort hormonen aanwezig zijn in het bloed, andere bevinden zich meer lokaal in het beenmerg en dragen bij aan het voor de bloedvorming gunstige microklimaat ter plaatse. Wij weten vrij goed welke cellen deze groefactoren maken en op welke wijze zij tot productie worden geprikkeld. Omdat de aminozuurvolgorde en de DNA code van de groefactoren bekend is, kan men met behulp van recombinant DNA technieken de betreffende stukjes DNA overbrengen in bacteriën, gistcellen of zoogdiercellen. Door deze organismen de groefactoren te laten produceren, is men thans in staat de stoffen op grote schaal betrekkelijk goedkoop te produceren. De aldus verkregen groefactoren worden reeds met succes toegepast in de geneeskunde bij de behandeling van bepaalde vormen van bloedarmoede en situaties waarbij zich een tekort aan witte bloedcellen voordoet. Löwenberg heeft in zijn recente inaugurele rede reeds enkele van zulke voorbeelden besproken. De verwachtingen van de hematologen betreffende verdere toepassingen van de groefactoren zijn hooggespannen.

Een aantal andere aspecten van transplantatie en bloedvorming kan ik in het tijdsbestek van dit college slechts zeer oppervlakkig aanduiden. Zo waren wij tijdens de ontdekking van de beenmergtransplantatie verbaasd dat de in de bloedbaan ingespoten cellen hun weg naar het beenmerg wisten te vinden en niet verloren gingen in andere organen. Tegenwoordig begrijpen wij beter hoe de cellen via eiwitten aan hun oppervlak de receptoren van endotheelcellen in bepaalde

stroomgebieden van het bloed weten te herkennen. Zij kunnen daar aan de vaatwand hechten en zich vervolgens door de wand bewegen en het betreffende orgaan in migreren. Ook beginnen wij enig inzicht te krijgen in de factoren die ervoor zorgen dat het micromilieu in het beenmerg geschikt is voor de handhaving en productie van stamcellen en voorlopercellen en tenslotte hoe de rijp geworden cellen zich van hun omgeving in het beenmerg kunnen losmaken om in het bloed terecht te komen.

Immunologische afweerreacties

Wanneer ik spreek over het gebruik van beenmergtransplantatie in relatie tot de problematiek van de bloedvorming, dan denk ik in het bijzonder aan syngene beenmergtransplantatie, een situatie waarbij er geen genetische verschillen tussen donor en gastheer zijn. Deze situatie komt slechts in een zeer beperkt aantal omstandigheden voor. Experimenteel wordt dit gerealiseerd bij transplantaties binnen een ingeteelde muizestam en bij de mens betreft het transplantatie tussen twee identieke tweelingen. Een dergelijke transplantatie is vergelijkbaar met een autologe transplantatie, d.w.z. dat het eigen beenmerg aan de donor zelf wordt teruggegeven. In de praktijk van de beenmergtransplantatie bij de mens is het getransplanteerde beenmerg echter meestal afkomstig van een donor die vreemd is voor de gastheer, wij noemen dit een allogene beenmergtransplantatie.

Al eerder in deze voordracht heb ik in verband met immunologische reacties tussen gastheer en een allogene transplantaat het belang van een goed passende donor-gastheercombinatie genoemd. Dit betekent dat onderzoek op het terrein van allogene beenmergtransplantatie noodzakelijkerwijs ook immunologisch onderzoek inhoudt. Waren de ontwikkelingen in de hematologie gedurende de afgelopen decennia spectaculair, zij worden toch nog overtroffen door de vorderingen in de immunologie. In het begin van de jaren vijftig was nog onbekend wat de functie was van de lymfocyt, een celtype dat notabene zo'n 25-30% van alle witte bloedcellen in beslag neemt. In Groningen lukte het Keuning en Thorbecke om aan te tonen dat vooral de plasmacel verantwoordelijk is voor de productie van antistoffen. Ook bleek dat deze plasmacellen uit lymfocyten kunnen ontstaan. Zo werd steeds meer duidelijk dat lymfocyten een centrale rol spelen in immunologische afweerreacties tegen infecties en lichaamsvreemde stoffen. Tegenwoordig weet iedere student dat wij B lymfocyten, d.w.z. de cellen die betrokken zijn bij de productie van antistoffen moeten onderscheiden van T lymfocyten, cellen die zorgen voor de cellulaire immuunrespons. Wij weten hoe het komt dat ons immuunsysteem een geheugen heeft waardoor het, na een eerdere confrontatie met een bepaald antigeen, sneller

en effectiever kan reageren. Van een cel met een dubieuze functie en achtergrond is de lymfocyt geworden tot één van de celtypen waar wij, celbiologisch gezien, het meeste van weten. Bekend is hoe de genetische informatie in de celkern gebruikt kan worden voor de expressie en productie van een vrijwel ongelimiteerde variatie van antistoffen, zodat tegen iedere invasie van bacteriën, virussen en andere lichaamsvreemde elementen een afweerreactie mogelijk is. Veel is ook bekend van groeifactoren, die de proliferatie en uitrijping van de lymfocyten reguleren. Wij kunnen een plasmacel buiten het lichaam in leven houden en door een kunstgreep ongelimiteerd voortkweken en specifieke antistoffen laten maken. Deze antistoffen zijn afkomstig van de dochtercellen van één enkele cel en worden daarom monoclonale antistoffen genoemd. Zij zijn zeer specifiek tegen één bepaalde antigene determinant gericht en vinden belangrijke en nog steeds in omvang toenemende toepassingen in onderzoek en diagnostiek. Wij begrijpen hoe in de weefsels bij de inductie van een immuunrespons de lymfocyten een interactie aangaan met andere cellen in de directe omgeving, b.v. de macrofagen. De laatste cellen kunnen een lichaamsvreemd eiwit opnemen en verwerken en vervolgens aan de lymfocyt aanbieden, waardoor deze lymfocyt wordt geactiveerd. Bekend is hoe de lichaamseigen transplantatie antigenen daarbij een rol spelen. Een nog niet opgelost probleem is waarom wij geen immuunrespons maken tegen onze lichaamseigen antigenen, terwijl deze na toediening aan een ander individu wel degelijk een immunologische reactie veroorzaken. Kennelijk is het zo dat wij een tolerantie hebben ontwikkeld tegen deze lichaamseigen antigenen. Regelmatig wordt deze tolerantie doorbroken, waardoor er wel een reactie tot stand komt tegen bepaalde lichaamseigen cellen of onderdelen van cellen. Dit kan in bijzondere gevallen een z.g. autoimmuunziekte tot gevolg hebben. Vele autoimmuunziekten zijn thans bekend. Voorbeelden zijn de juveniele diabetes, reuma en myasthenia gravis. Het is één van de grootste uitdagingen voor de immunologische wetenschap om een zodanige procedure te ontwikkelen dat er een specifieke tolerantie tot stand kan worden gebracht, b.v. tegen een getransplanteerd vreemd orgaan, waardoor dit door het lichaam blijvend wordt geaccepteerd en niet wordt afgestoten en verder om er voor te zorgen dat de bestaande tolerantie tegen eigen cellen kan worden gehandhaafd of hersteld, zodat een autoimmuunziekte wordt voorkomen of afgeremd.

Nieuwe ontwikkelingen gaan in hoog tempo verder. Wij beschikken nu over technieken, die het mogelijk maken extra genetische informatie in de bevruchte eicel van een muis te brengen. In principe zal in alle cellen van de muis, die zich uit zo'n eicel ontwikkelt, deze genetische informatie aanwezig zijn. Naast deze zgn. transgene muizen, kunnen ook muizen worden gefokt, waarvan de cellen een

stukje genetische informatie missen. De laatste dieren worden wel 'knock out' muizen genoemd. Transgene en knock out muizen dragen nu al bij tot een beter begrip van het tot stand komen van het immuunsysteem, de ontwikkeling van tolerantie en de regulatie van immuunrespons. Ook zullen wij veel nieuwe gegevens krijgen door de labeling en selectieve neutralisatie van groeifactoren, o.a. met behulp van monoclonale antistoffen. Te verwachten valt, dat de groeifactoren, waarvan onze kennis nu nog beperkt is tot hun invloed op de regulatie van de bloedvorming en de immuunrespons, ook in andere weefsels een belangrijke rol zullen spelen. De wijze waarop cellen door hun onderlinge contacten, via receptoren aan hun oppervlak, elkaar beïnvloeden, informatie overdragen en bijdragen aan het in stand houden van een weefsel of orgaan betreft een onderzoekgebied dat pas aan het begin van een exploratie staat. Al zal ik deze nieuwe ontwikkelingen zelf slechts op afstand kunnen volgen, voor mijn opvolgers zal er bij hun afscheid over zo'n twintig jaar nog veel te vertellen zijn.

Ik heb waarschijnlijk al te veel zaken overhoop gehaald en terwille van de tijd zal ik mij tot dit zeer summiere overzicht over beenmergtransplantatie, bloedvorming, groeifactoren en immunologie moeten beperken. Ik heb getracht u enige indruk te geven van de fascinerende vooruitgang in een onderzoekgebied waarin ik de afgelopen 44 jaar heb kunnen werken en waaraan ik met mijn medewerkers en collegae een steentje heb kunnen bijdragen.

Persoonlijke ervaringen

Mijn betrokkenheid bij wetenschappelijk onderzoek begon in 1947 in Groningen waar mijn leermeester De Haan mij de eerste beginselen van de bloedvorming en weefselweektechnieken bijbracht. Na het overlijden van De Haan heeft zijn medewerker en opvolger Keuning een grote invloed op mijn vorming gehad. Van hem leerde ik hoe je een wetenschappelijk probleem experimenteel kunt benaderen en hij was ook degene die mijn belangstelling voor de immunologie stimuleerde. Behalve een uitstekend onderzoeker was Keuning één van de beste onderwijzers die ik ooit heb ontmoet. Maar het was vooral zijn altruïstische instelling in zijn wetenschappelijk werk, zijn inzet om een wetenschappelijk probleem op te lossen in het algemeen belang en niet ten gunste van eigen ambities, die mij steeds zijn bijgebleven. Hij was ook degene die mij attent maakte op de mogelijkheden voor een verdere wetenschappelijke ontplooiing en carrière in het Medisch Biologisch Laboratorium, een TNO laboratorium in Rijswijk, waar ik eind 1953 na mijn afstuderen in Groningen ben gaan werken. Het MBL-TNO bood een voor die tijd vrijwel ideaal researchklimaat. De leiding was in handen van de, na zijn onverwacht

overlijden, welhaast legendarisch geworden directeur J.A. Cohen. Cohen zag in dat goed fundamenteel onderzoek onmisbaar is, ook wanneer de doelstelling van een laboratorium meer op praktische problemen is gericht. De staf bestond uit jonge, enthousiaste mensen. De leiding van de radiobiologische groep waarin ik werkte, was in handen van Dick van Bekkum. Dick paarde een uitstekend wetenschappelijk inzicht aan een ongelooflijke werkkraft en de ambitie om in teamverband resultaten te bereiken. De infrastructuur van het laboratorium was uitstekend en financiële problemen ten aanzien van apparatuur of verbruiksgoederen bestonden niet of nauwelijks.

De Faculteit

Toen, na het tot stand komen van de Medische Faculteit Rotterdam in 1966, Bootsma, Galjaard en ikzelf een laboratorium moesten organiseren, diende het MBL ons in velerlei opzicht tot voorbeeld. Dit betrof zowel het tot stand brengen van een goede infrastructuur als het cabaratesk vieren van promotiefeestjes. De overgang van een aantal stafleden uit het MBL naar de universiteiten in Leiden en Rotterdam leidde ertoe dat door de betrokkenen ook toen al met de gedachte werd gespeeld van een zekere samenwerking en taakverdeling tussen de laboratoria in Rijswijk, Leiden en Rotterdam. Door verschillende omstandigheden zoals het plotseling overlijden van Cohen en de maatschappelijke weerstanden die ontstonden tegen de door Defensie gefinancierde research in Rijswijk, is er toen van een structurele samenwerking weinig terecht gekomen. Op persoonlijk vlak zijn er echter steeds goede contacten blijven bestaan, die o.a. tot gemeenschappelijke projecten en publicaties hebben geleid. Gelukkig verhinderde deze ontwikkeling niet dat de Medische Faculteit Rotterdam, tot stand gebracht onder de inspirerende leiding van een visionair man als Querido, tot bloei kwam. De faculteit, opgericht in een periode van economische voorspoed, gaf ons naast de onderwijsstaak ruime mogelijkheden voor wetenschappelijk onderzoek. Wanneer ik mij beperk tot mijn eigen directe omgeving, dan kan ik constateren dat Bootsma, Galjaard en ikzelf in goede samenwerking en taakverdeling de basis hebben kunnen leggen voor een vakgroep Celbiologie en Genetica, die niet alleen een belangrijke plaats innam in de eigen faculteit, maar ook onder overeenkomstige vakgroepen in andere faculteiten een vooraanstaande plaats bezette. Het RAWB rapport van 1983 gaf daar duidelijk blijk van. De Medische Faculteit Rotterdam, in 1973 opgegaan in de Erasmus Universiteit Rotterdam, en uitgegroeid tot een Faculteit der Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen, heeft na zijn glorieuze start met voortdurende bezuinigingen te kampen gehad. Om U een indruk te geven van de omvang van die bezuinigingen is het illustratief te vermelden dat de plannen in de eerste jaren

een uitgroei naar circa 1200 formatieplaatsen voorzagen. Toen rond 1970 bijna duizend plaatsen waren gealloceerd, werd dit aantal als limiet gesteld. Ten tijde van mijn decanaat van 1974 tot 1977 was het aantal gereduceerd tot circa 800 en volgens het laatste Plan Prolifering en Taakaanpassing van 1989 hebben wij nu 639,5 formatieplaatsen. Hoe is het mogelijk dat ondanks een grote reductie van het aantal structurele formatieplaatsen de research toch is blijven bloeien en dat de omvang van sommige vakgroepen, waaronder de Celbiologie en Genetica, toch is blijven toenemen? Velen van U kennen het antwoord: dit is dikwijls te danken aan het aantrekken van middelen uit de z.g. tweede en derde geldstroom. Dat wij in staat zijn geweest deze middelen in competitief verband te verwerven, bevestigt het wetenschappelijk niveau en de kracht van de faculteit. Deze ontwikkeling, die neerkomt op een verschuiving van het facultaire en vaak door een 'lump sum' gefinancierd onderzoek naar extrafacultair en veelal project-gefinancierd onderzoek, houdt naast positieve kanten echter ook gevaren in. Veel van de aangetrokken buiten-universitaire middelen zijn bedoeld voor praktisch, doelgericht onderzoek. Dit toegepaste onderzoek kan alleen tot stand komen wanneer er een stevige basis van fundamenteel onderzoek aanwezig is. Dit fundamentele onderzoek wordt door bezuinigingen op het universitaire budget steeds meer bedreigd. Wanneer de basis te smal wordt, zal ook het op toepassing gerichte onderzoek qua omvang en niveau dalen. De tendens van een verschuiving van fundamenteel naar toepassingsgericht onderzoek is overigens niet alleen aanwezig in de universiteiten. Ook TNO instituten kampen door dalende overheidssubsidies met dit probleem. Wanneer er een nauwere samenwerking tussen TNO en universitaire instituten tot stand mocht komen, dan zal er in ieder geval voor goed fundamenteel onderzoek voldoende ruimte moeten blijven.

De vakgroep

Na dit pleidooi voor een ruime mate van fundamenteel onderzoek aan universiteiten in het algemeen, wil ik terugkomen op de eigen vakgroep. Het merkwaardige feit deed zich voor dat twee van de sterkst groeiende terreinen van medisch-biologisch onderzoek, n.l. de genetica en de immunologie, zich in Rotterdam in één vakgroep bevonden. Beide werden geleid door competente, ambitieuze onderzoekers. Tegen de stroom van universitaire bezuinigingen in en dankzij het aantrekken van buiten-universitaire middelen groeide de vakgroep zodanig in omvang dat de behuizing op de 7e etage van de hoogbouw onvoldoende ruimte boodt. Mede dankzij samenwerking met het Academisch Ziekenhuis kon de 8e etage voor research worden ingericht en konden genetica en immunologie hun eigen plaats krijgen. Door het direct naast elkaar bedrijven van basaal en patiëntgebonden onderzoek kon het

laatste direct profiteren van vooruitgang in basale kennis en nieuwe technieken. De toegenomen omvang en de diversiteit van het onderzoek, gericht op genetica enerzijds en immunologie anderzijds, maakte een splitsing van de vakgroep in een genetisch gerichte helft en een immunologisch gerichte helft noodzakelijk. Beide delen blijven echter gemeenschappelijke interesses houden; ik denk b.v. aan de moleculaire biologie. Ik hoop en verwacht dat onderzoekers in beide groepen elkaar ook in de komende jaren in hun research zullen blijven vinden ten gunste van de bloei van beide groepen.

Tijdens mijn eigen wetenschappelijke vorming en carrière vond ik voorbeeldige mensen op mijn weg. Ik noemde U reeds De Haan, Keuning, Cohen en Van Bekkum. Tijdens het tot stand brengen van het onderzoek in de vakgroep Celbiologie en Genetica waren Bootsma en Galjaard loyale, onmisbare collegae. Zonder de goede samenwerking tussen ons drieën was de vakgroep Celbiologie en Genetica niet goed van de grond gekomen. Geboren als Zondagskind heeft mijn geluk mij ook daarna niet in de steek gelaten. De ontwikkeling van een sterke immunologische groep was niet mogelijk geweest zonder de aanwezigheid van Rob Benner. Met veel kennis van en inzicht in de immunologie, een aangeboren gevoel voor management, belangstelling voor persoonlijke en institutionele verhoudingen, een grote werkkraft en een ijzeren wil en doorzettingsvermogen, heeft hij ervoor gezorgd dat het immunologische onderzoek in Rotterdam een waardige plaats kreeg in dit in Nederland sterk vertegenwoordigde researchgebied. Ik ben ervan overtuigd dat onder zijn leiding en met medewerking van zijn staf niet alleen het immunologische onderzoek als zodanig een goede toekomst heeft in de faculteit, maar ook dat het een grote uitstraling zal hebben naar andere preklinische en klinische vakgroepen. Willem van Ewijk zorgde er op virtuose wijze voor dat de immunohistologie in Rotterdam met succes werd bedreven. Zijn histologische onderzoek vormt keer op keer het sluitstuk van in internationale samenwerking verrichte onderzoeken. Het histologische onderzoek van de immuunrespons, een internationaal vaak wat verwaarloosd onderwerp, werd in Nederland van de grond gebracht door Keuning en door zijn leerlingen Nieuwenhuis in Groningen en Langevoort aan de VU in Amsterdam voortgezet. Dankzij Van Ewijk heeft het ook in Rotterdam een welverdiende plaats gekregen. Door Rob Ploemacher bleef het onderzoek van de bloedvorming in de vakgroep een waardevolle plaats innemen. Het is bevredigend te kunnen constateren dat weefselweektechnieken, waarvan het gebruik al begon onder De Haan in de jaren dertig, een zodanige ontwikkeling hebben doorgemaakt dat modern hematologisch onderzoek zonder deze technieken niet denkbaar is. De toepassing voor het vaststellen van het werkingsmecha-

nisme van groeifactoren, en mede dankzij Ploemacher ook het bepalen van aantallen stamcellen, is zonder weefselkweektechnieken niet mogelijk. Ik ben er van overtuigd dat de voortzetting van de onderzoekslijn die ik zo'n twintig jaar geleden naar Rotterdam heb gebracht bij Benner, van Ewijk en Ploemacher in goede handen is.

Onderwijs

Tot slot wil ik nog enkele opmerkingen maken over het onderwijs. Wetenschappelijk onderzoek en onderwijs vormen samen toch twee van de belangrijkste peilers voor het bestaan van een universiteit. Er wordt wel eens gezegd dat het onderwijs door de universitaire staf wat stiefmoederlijk wordt behandeld. Soms bevat deze uitspraak ook wel een grond van waarheid. Belangstelling, ambities en aandacht van stafleden gaan vaak primair uit naar onderzoek. Erkenning door collega's vindt vooral plaats door onderzoekprestaties en publicaties in internationaal erkende vaktijdschriften. Ook de formatie van een instituut of vakgroep wordt voor een groot deel berekend op basis van onderzoekprestaties, en toewijzing van NWO projecten en projecten uit de z.g. collectebusfondsen gebeurt op grond van het wetenschappelijk gehalte van het onderzoekproject. Ik ben van mening dat dit onderzoek ook voor het onderwijs noodzakelijk is omdat goed wetenschappelijk onderwijs alleen gegeven kan worden door docenten die zelf in meer of mindere mate betrokken zijn bij wetenschappelijk onderzoek. Het meewerken aan onderzoek bevordert het begrip voor de relativiteit van onze kennis en inzichten. Nieuwe feiten kunnen een andere visie geven op de waarde van onze huidige diagnostiek en therapie. Het is van belang deze instelling door te geven aan studenten, opdat zij ontwikkelingen kritisch blijven volgen en ook na hun afstuderen 'up-to-date' blijven. De ideale onderwijsomstandigheden worden het best benaderd bij het onderwijs aan assistenten-in-opleiding. Dit onderwijs vindt plaats in een soort meester-gezel relatie, waarbij de overdracht van kennis en ervaring plaatsvindt in een intensieve wisselwerking. In het keuze onderwijs kunnen studenten hierop worden voorbereid. Helaas is de tijd van vier jaar die officieel beschikbaar is voor het predoctorale onderwijs eigenlijk tekort om het nieuwe curriculum, waarin naast kernonderwijs een ruime plaats voor keuze onderwijs is ingeruimd, te realiseren. De beroepsopleiding - als ik het zo mag aanduiden - voor basisarts komt in het gedrang, terwijl de wetenschappelijke opleiding nog onvoldoende uit de verf komt. Om toch beide doelstellingen te realiseren dreigt de studiebelasting soms te zwaar te worden. Veel studenten maken gebruik van de mogelijkheid om de maximale studieduur van zes jaar te gebruiken om zich meer te profileren. Deze periode kan echter niet structureel in het onderwijs worden ingebouwd. Overigens zal een verkorting van de

studiefinanciering van zes naar vijf jaar ook deze mogelijkheid inperken.

Hoe kunnen wij nu de goede docenten voor de universiteiten aantrekken en behouden? Ik ben het eens met een opmerking die ik aantrof in een 'Editorial' van een recent nummer van het tijdschrift "Science". Hierin werd gezegd: 'Distinguished research investigators should be lured, rewarded and retained by offers of good salaries, laboratory space and administrative support, but not by the bonus of no teaching'. Te hopen valt dat de universiteit aan deze voorwaarden kan blijven voldoen.

Van 1988 tot en met 1990 ben ik intensief betrokken geweest bij de ontwikkeling van het nieuwe curriculum van onze faculteit. De introductie van dit nieuwe curriculum heeft vele discussies teweeg gebracht. De grote interesse in en betrokkenheid bij het onderwijs van vele leden van de universitaire staf is hierbij duidelijk gebleken. Studenten hebben een belangrijke en positieve bijdrage geleverd. In het nieuwe blokonderwijs zullen docenten hun aandeel goed moeten afstemmen op dat van collegae. Ik hoop dat bij de verdere ontwikkeling van het curriculum een type onderwijs ontstaat dat qua onderwijsbelasting voor docenten realiseerbaar blijft en dat qua studiebelasting voor studenten niet te zwaar wordt. Een zorgvuldige afstemming van verschillende onderdelen zal de integratie ten goede komen. De werkelijke integratie zal echter in de hoofden van de studenten zelf moeten blijven gebeuren.

Terugblikkend op de afgelopen decennia kan ik constateren dat de vooruitgang in wetenschappelijk opzicht groot is geweest. Ik hoop dat dit over enkele jaren ook ten aanzien van het onderwijs kan worden vastgesteld. Bij alle veranderingen, en soms verbeteringen, zijn er ook zaken die 20 jaar geleden en nu nog onveranderd aan de orde zijn. Ik denk daarbij aan de samenwerking tussen de instellingen in Leiden, Rijswijk en Rotterdam en aan gecoördineerd onderzoek door TNO laboratoria en universiteiten. Velen zullen met mij van mening zijn dat wij alleen door samenwerking sterk genoeg kunnen staan om toekomstige ontwikkelingen het hoofd te bieden. Ik hoop dat wij de wegen zullen vinden om dit in de praktijk te realiseren.

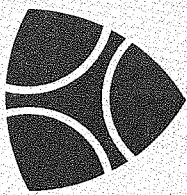
Slotwoord

Aan het eind van mijn afscheidscollege wil ik graag al mijn medewerkers bedanken. Ik zal hier geen namen noemen omdat ieder voor zich een onmisbare bijdrage aan het succes heeft geleverd. Zonder hun inzet en steun zou vooruitgang in onder-

zoek en onderwijs niet mogelijk zijn geweest. Aan de samenwerking met collegae en staf in faculteitsbestuur, de vaste commissie voor onderzoek, voor onderwijs en talloze andere commissies houd ik prettige herinneringen. De directeur onderwijs en onderzoek, de directeur van het faculteitsbureau en de gehele ambtelijke staf van het faculteitsbureau zorgden voor een stevige basis voor beleidsvorming en het was een plezier om met hen samen te werken. De bijdrage van studenten in discussies betreffende het onderwijs heb ik in toenemende mate leren waarderen. Wanneer mijn wieg als wetenschappelijk onderzoeker in Groningen stond, dan bevond de box waar ik heb leren spelen zich in Rijswijk. Met collegae en directie van het MBL heb ik ook na mijn vertrek naar Rotterdam steeds op uiterst prettige wijze kunnen blijven samenwerken. Ik wil hen daar graag dank voor zeggen. Ook de samenwerking met collegae in raden van advies voor de hoofdgroep Gezondheidsonderzoek TNO, het Medisch Biologisch Laboratorium en het Gaubius Instituut en met de directies van de hoofdgroep en de respectievelijke instituten was steeds uitermate prettig en leerzaam. Mijn contacten met Indonesische collegae in het NUFFIC samenwerkingsproject van de Erasmus Universiteit Rotterdam en de Hasanuddin Universiteit in Ujung Pandang waren interessant. Ik hoop dat de bijdrage uit Rotterdam voor hen even profijtelijk als voor mij leerzaam is geweest. Zoals voor veel van mijn collegae die gefascineerd zijn door hun wetenschappelijke werk en sterk betrokken zijn bij de faculteit, schoot de aandacht voor het thuisfront er weleens bij in. Daarom tenslotte een woord van dank aan mijn vrouw. Lieve Netty: tussen de tijd dat je mijn proefschrift uittipte - of eigenlijk moet ik zeggen vele malen uittipte, want ik moest het schrijven ook nog leren en tekstverwerkers bestonden toen nog niet - en het luisteren naar mijn afscheidscollege, liggen bijna veertig jaren, een periode waarin de preoccupatie voor het wetenschappelijk werk of voor de faculteit wel eens ten koste ging van de aandacht voor jou en het gezin. Ik weet dat je het daar wel eens moeilijk mee hebt gehad, al liet je mij de vrije hand. Dank daarvoor.

Ik noemde mijn college 'een terugblik op vooruitgang'. De vooruitgang gaat door. Ik heb het volste vertrouwen dat de verantwoordelijkheid daarvoor in Rotterdam voor mijn werkgebied in goede handen ligt.

Ik dank U voor Uw aandacht.



IMMUNOLOGIE
R O T T E R D A M