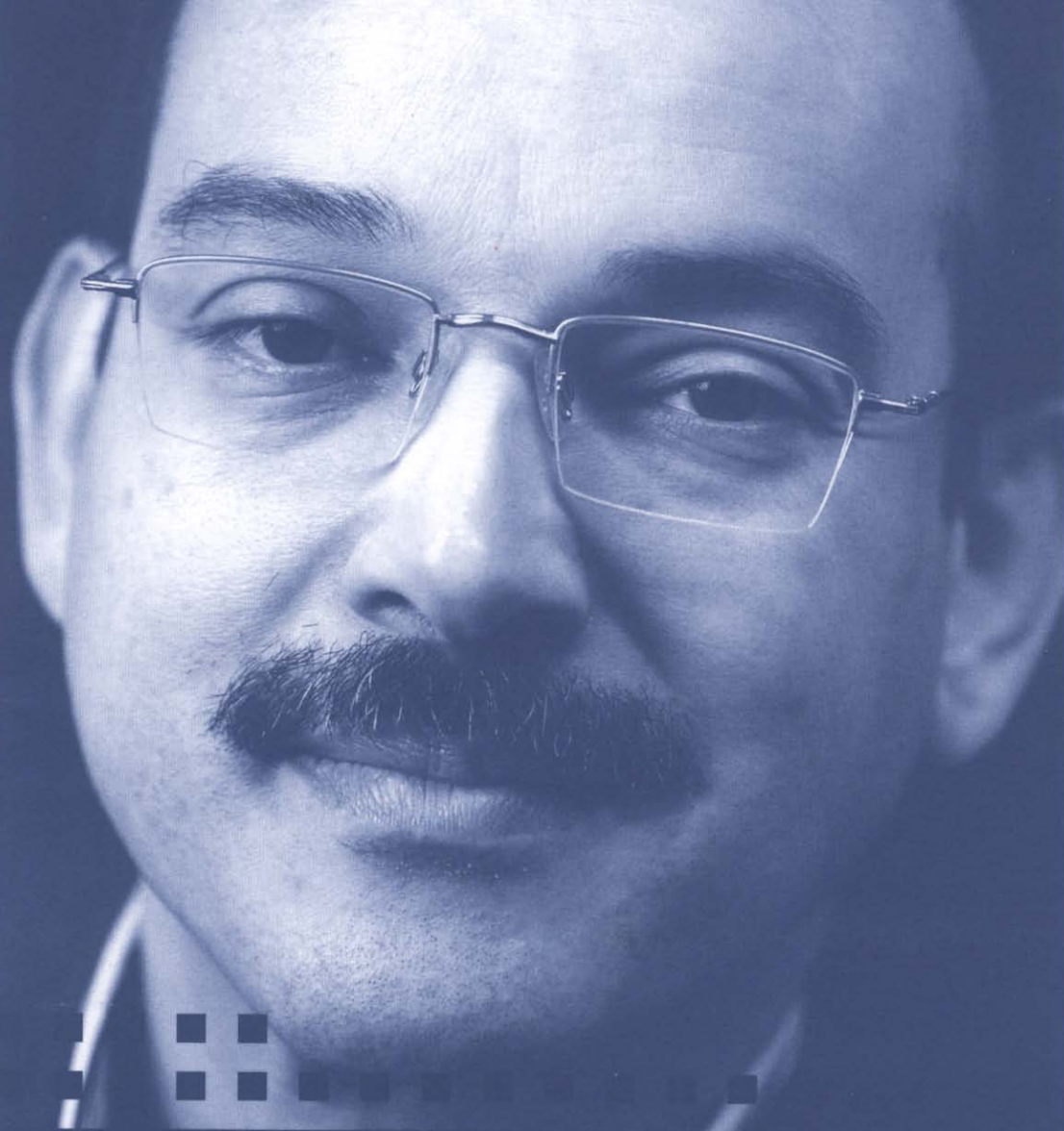




HET DYNAMISCHE HUIDNETWERK

ERROL PRENS

Oplage	1000
Omslagfoto	Levien Willemsse, Rotterdam
Ontwerp	Ontwerpwerk, Den Haag
Drukwerk	Demmenie Grafimedia, Leiderdorp

ISBN 90-77906-16-9

© Errol Prens, oratiereeks Erasmus MC
25 november 2005

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).

HET DYNAMISCHE HUIDNETWERK

REDE

In verkorte vorm uitgesproken
bij de aanvaarding van het ambt
van bijzonder hoogleraar in de
Experimentele Dermatologie aan
het Erasmus MC, faculteit van de
Erasmus Universiteit Rotterdam
op vrijdag 25 november 2005

door

ERROL PRENS

"Variability is the law of life, and as no two faces are the same, so no two bodies are alike, and no two individuals react alike and behave alike under the abnormal conditions which we know as disease"

William Osler (1849-1919)

*Mijnheer de Rector Magnificus,
Zeer gewaardeerde toehoorders,*

Inleiding

De Dermatologie wordt als klinische discipline vaak tot de "kleine vakken" gerekend. Het is echter een vak dat de laatste decennia zowel in klinisch als in wetenschappelijk opzicht een expansieve ontwikkeling heeft doorgemaakt. In klinisch opzicht heeft de Dermatologie in de meeste ziekenhuizen in Nederland de overgang gemaakt van een beschouwend, recepten voorschrijvend vak naar een doe-vak, een snijdend specialisme. De dermatoloog maakt daarbij gebruik van de meest up-to-date technieken zoals diverse soorten lasers, ultrageluiddiagnostiek, fotodynamische therapie en natuurlijk het mes. We zien in de praktijk dat sommige dermatologen er voor kiezen de algemene dermatologie vaarwel te zeggen en zich volledig te wijden aan de zeer populaire, en lucratieve, cosmetische dermatologie. Dit hangt ongetwijfeld samen met de huidige hype van TV-programma's als "make-me beautiful" en "extreme make-over".

In het dermatologische onderzoek hebben de afgelopen jaren dynamische ontwikkelingen plaatsgevonden in de richting van de basale celbiologie en immunologie, waarvan ik wil noemen: in vitro en ex vivo cel- en orgaan-kweeksystemen, ruime toepassing van de moleculair biologische technieken zoals kwantitatieve PCR, transfecties, transgene proefdieren, knock-outs, in situ hybridisatie, multicolor FACS systemen, cytokine bead arrays, eiwit analyse met MALDI-TOF, SELDI-TOF en beeldtechnieken als FRAP en FRET. Die ontwikkelingen brachten hun eigen jargon met zich mee, zoals bovenvermeld, waardoor het wel leek alsof "mensen uit het laboratorium" een heel andere taal spraken. Daardoor dreigde er een onoverbrugbare

kloof te ontstaan tussen enerzijds basale wetenschappers en anderzijds de clinici. Die kloof diende overbrugd te worden. Met andere woorden, laboratorium en kliniek dienden beter geïntegreerd te worden. In het AMC in Amsterdam en aan de Radboud Universiteit in Nijmegen werden daarom eerder hoogleraren Experimentele Dermatologie benoemd. Hoewel het Erasmus MC te Rotterdam na afloop van deze rede als derde Medisch Centrum in Nederland over een hoogleraar Experimentele Dermatologie zal beschikken, hebben we hier in het Rotterdamse toch een primeur. Het betreft landelijk gezien de eerste dermatoloog die deze functie mag bekleden. Ik beschouw het als mijn taak als hoogleraar Experimentele Dermatologie een brugfunctie te vervullen tussen de basale wetenschappers, researchanalisten, researchverpleegkundigen, artsonderzoekers en specialisten binnen en buiten de eigen afdeling.

De Experimentele Dermatologie

Toen ik aan familie en vrienden vertelde dat ik tot bijzonder hoogleraar was benoemd, werd ik direct overvallen met de vraag: "waarin ben je benoemd?" Dat uiteen zetten is een van de doelen van deze rede. De Experimentele Dermatologie wil door middel van patiëntgebonden onderzoek en door laboratoriumonderzoek een beter inzicht verwerven in de ontstaanswijze van huidziekten. Het opstellen van hypothesen daarvoor is maar het halve werk. Het bewijzen, ontkrachten of verwerpen van die hypothesen op basis van valide experimenten, dáár gaat het om. Daarom werkt de Experimentele Dermatologie "hypothesis driven". Dat wil zeggen dat we een duidelijke vraagstelling vooraf formuleren en dat vervolgens via onderzoek die vraag met ja of nee beantwoord wordt. De Experimentele Dermatologie wil daarmee een belangrijke bijdrage leveren aan de zogenoemde evidence-based medicine benadering van de Dermatologie. Dat wil zeggen dat de klinische beslissingen gebaseerd zijn op correcte onderzoeksgegevens. Als voorbeeld mag het volgende genoemd worden: Mensen met een huidziekte krijgen vaak ongevraagd advies. Dat gebeurt op straat, in de supermarkt of op visite bij familie en vrienden. Het is allemaal uiteraard goed bedoeld, maar je hoort als dermatoloog van je patiënten de meest vreemde adviezen. Zoals iedere Nederlander verstand van voetbal heeft, zo lijkt ook iedere Nederlander verstand te hebben van de huid en van huidziekten. Zijn die adviezen allemaal evidence-based?

Wat zeker niet evidence-based is, is het experiment met baby's in Bratislava dat alle landelijke dagbladen haalde. Men laat de pasgeborenen muziek van Mozart en Vivaldi horen omdat men veronderstelde dat het stress verminderend zou zijn. Op dezelfde foto in de pers was echter duidelijk waarneembaar dat bij een der baby's eczeem in ieder geval niet werd voorkomen.

Waarom is inzicht in het ontstaan van huidziekten zo belangrijk, vraagt u zich af. Door het ziekteproces te bestuderen met behulp van geavanceerde onderzoekstechnieken worden stap voor stap belangrijke details van de legpuzzel ingevuld. Daardoor wordt de complete keten van oorzaak en gevolg van de huidziekte duidelijk. Beter

inzicht in de ontstaanswijze is een basisvoorwaarde voor de ontwikkeling van betere therapieën, met langdurige remissies voor patiënten met chronische huidziekten. De recente succesvolle toepassing in de kliniek van de nieuwe generatie 'immune response modifiers' of zogenoemde 'biologicals' is een fraaie illustratie waartoe gecombineerd patiëntgebonden en basaalwetenschappelijk onderzoek kan leiden. De klinische toepassing van dit soort geneesmiddelen berust op uitvoerig in vitro en ex vivo laboratoriumonderzoek dat heeft aangetoond dat groeifactoren, cytokinen en adhesiemoleculen potentiële targetmoleculen zijn voor de remming van ontsteking. Geneeskundig onderzoek is altijd lange termijn arbeid. Het heeft ruim 15 jaar geduurd vanaf het moment dat het werkingsprincipe van biologicals in het laboratorium werd aangetoond tot het beschikbaar komen van deze moleculen als geneesmiddel voor de patiënt. Het illustreert het lange traject dat nieuwe geneesmiddelen afleggen alvorens geregistreerd te kunnen worden en vrijgegeven voor toepassing bij de patiënt.

Het succes van diezelfde biologicals bij de behandeling van ziekten in andere organen als reuma, de ziekte van Crohn en recentelijk ook astma toont aan dat basaal onderzoek orgaanoverschrijdende resultaten kan opleveren. De zojuist vermelde ziekten, hoewel actief in totaal verschillende organen, hebben grote overeenkomsten in hun immunologische ontstaanswijze. Dit inzicht is niet verassend omdat in de Dermatologie al veel langer associaties zijn geconstateerd tussen algemene (interne) ziekten en huidziekten (Tabel 1). Dit illustreert dat de huid via grotendeels

Dermatitis Herpetiformis	Coeliakie (vlokatrofie darmen)
Specifieke dermatitis bij	Juveniele RA, Dermatomyositis
Erythema nodosum	Sarcoïdose, M. Crohn, M. Hodgkin
Lichen sclerosus	LE, diabetes, polymyalgia reumatica
Morfea	Systemische sclerodermie, LE
Psoriasis	Artritis, M. Crohn, diabetes
Vitiligo	Auto-immuun thyroïditis, bijnierschors insufficiëntie
Droge huid	M. Sjögren, hypothyreoïdie
Erythema exudativum multiforme	Herpes virus infectie

Tabel 1. Enkele voorbeelden van geassocieerde huid- en interne ziekten

nog onontdekte regulatoire netwerken verbonden is met de interne organen en de hersenen. In de meeste gevallen is echter het pathofysiologische mechanisme en de genetische basis nog lang niet ontrafeld, hetgeen voor de Experimentele Dermatologie een enorme uitdaging vormt.

In deze oratie zal ik:

1. aan de hand van de huidziekte psoriasis uiteenzetten de functie van de huid als onderdeel van een dynamisch netwerk bestaande uit celtypen en mediators van diverse pluimage; en
2. de richting aangeven waarheen de Experimentele Dermatologie in het Erasmus MC zich graag wil ontwikkelen.

Ik zal kort een casus beschrijven. Een patiënt, ik noem hem voor deze gelegenheid de heer Van Belzen, presenteerde zich op mijn spreekuur met uitgebreide huidafwijkingen over het gehele lichaam. Hij had rode, scherp omschreven schilferende plekken op knieën, ellebogen, ter hoogte van de billen en stuit en de hoofdhuid (Afbeelding 1). Iedere ochtend bij het opstaan was er volgens patiënt sprake van een "sneeuwbus"



Afbeelding 1. Klinisch beeld van psoriasis

van huidschilfers. Gezien zijn geschonden uiterlijk door zijn huidziekte trok de heer Van Belzen er als zelfstandig verzekeringsagent steeds minder op uit om klanten te bezoeken. Zijn bedrijfsomzet ging hard achteruit. Deze situatie veroorzaakte langzamerhand enorme stress en hij betrapte zichzelf erop dat hij steeds vaker dan goed is een flinke borrel nam. Bij navraag blijkt zijn grootvader aan een uitgebreide vorm van "eczeem" te hebben geleden en bij meneer was recent een te hoge bloeddruk geconstateerd waarvoor hij bloeddrukverlagende middelen innam waaronder zogenoemde bètablokkers.

Dokter wat heb ik? De diagnose psoriasis was niet moeilijk te stellen. U hebt psoriasis. Ik leg hem uitvoerig de ziekte uit en eindig met: "het is dus een chronische huidziekte waarvan ik de huidverschijnselen wel kan verlichten maar niet kan genezen". De patiënt zegt, nadat hij een en ander op zich in heeft laten werken: "het is gelukkig geen doodvonnis dokter, maar ik krijg wel levenslang!" Ja, U zult er levenslang last van houden. Een andere patiënt met jarenlange actieve psoriasis in combinatie met artritis verwoorde het anders: "Kanker de stille killer, psoriasis de stille folteraar". Ook een frequent gehoorde uitspraak van psoriasis patiënten is deze: de arts vraagt aan de patiënt: "hoe gaat het?" antwoord: "minder slecht dokter".

Is het erfelijk? Ja, psoriasis komt familiair voor. Zeer waarschijnlijk heeft uw opa geen eczeem gehad, maar psoriasis, zoals trouwens 1 op de 50 Nederlanders. Kunnen mijn twee dochters het ook krijgen? Als psoriasis niet bij uw vrouw in de familie voorkomt dan is die kans 25%, komt het wel voor, dan is het 50%. Is het besmettelijk? Nee, het is beslist niet besmettelijk; psoriasis patiënten hebben juist een beter dan gemiddelde bescherming tegen bacteriën, schimmels en virussen.

In overleg met de heer Van Belzen werd gekozen voor Bad-PUVA therapie (soort solarium therapie). Na drie maanden PUVA-therapie waren de meeste plekken grotendeels verdwenen.

Bovengeschetste weergave van een consult met een patiënt die voor het eerst te horen krijgt dat hij psoriasis heeft, is uit de praktijk gegrepen. Het schetst hoe een huidziekte kan leiden tot aanzienlijke psychosociale, en economische schade.

Hoe ziet psoriasis eruit?

Psoriasis wordt gekenmerkt door felrode, verdikte en schilferende huidafwijkingen. Die plekken zijn bij voorkeur gelokaliseerd aan de strekzijde van de ellebogen en knieën, rond de stuit en op het behaarde hoofd (Afbeelding 1). Ongeveer 80% van alle psoriasis gevallen is van het chronische plaque type. We spreken dan van psoriasis vulgaris. Pustuleuze psoriasis, wordt gekenmerkt door meerdere (steriele) pustels, vooral aan de handpalmen en de voetzolen en is een van de meest therapieresistente huidziekten. Daarnaast komen bij de meeste psoriasis patiënten kenmerkende nagelafwijkingen voor: putjes, groeven, het olieplekfenomeen, nagelverdikking (subunguale hyperkeratose) en nagelloslating (onycholysis).

Psoriasis kent een wereldwijd voorkomen van 2-3%. Dit betekent dat 5,1 miljoen personen in Europa aan psoriasis lijden. De ziekte kan zich op elke leeftijd manifesteren. Hoewel in de oudere dermatologische literatuur de cijfers variëren, wordt op grond van recentere onderzoeken aangenomen dat zo'n 20 tot 30% van de psoriasis patiënten last heeft van gewrichtsklachten, variërend van een weinig agressieve gewrichtsontsteking (arthralgie) of ontstoken peesaanhechtingen (enthesitis), tot een ernstig deformerende artritis (arthritis psoriatica).

De ziektelast van psoriasis

Rapp en Feldman rapporteerden dat psoriasis een lichamelijke en psychische ziektelast (gemeten in de afname in de kwaliteit van leven) veroorzaakt, die vergelijkbaar is met ziekten als kanker, artritis, hypertensie, diabetes en depressie (1). Het is tevens bekend dat 30% tot 50% van de patiënten met psoriasis last heeft van min derwaardigheidsgevoelens, seksueel disfunctioneren, angststoornissen en dat 7 tot 10% van de patiënten op enig moment in hun leven suïcidaal is (2-3). Of het voorkomen van depressie bij psoriasis pathofysiologisch verbonden is, of een secundair epifenomeen is van de huidziekte, is nog onvoldoende onderzocht. Uit recent onderzoek wordt langzamerhand steeds duidelijker dat het hebben van psoriasis een verhoogd risico met zich meebrengt voor diabetes, obesitas, dyslipidemie, hypertensie, hartfalen en inflammatoire darmziekte (4). Dit pleit ervoor om psoriasis als een systemische aandoening te beschouwen en te benaderen.

De Amerikaanse novelle schrijver/dichter en Pulitzer prijs winnaar John Updike vond psoriasis een zodanig probleem in zijn leven, dat hij er een hoofdstuk in zijn autobiografie aan wijdde. Dat hoofdstuk over psoriasis heet: "At war with my skin" (in gevecht met mijn huid). In Nederland projecteerde Simon Vestdijk zijn psoriasis op de mysterieuze en excentrieke hoofdpersoon in het boek Het Glinsterend Pantser. Het is u allen bekend dat Vestdijk geregeld zwaar depressief was, hetgeen ook past, zoals u nu weet, bij psoriasis. De BBC dramaturg Dennis Potter leed aan psoriasis met artritis en bracht dat goed in beeld in zijn TV-serie The Singing Detective. Het feit dat juistgenoemde bekende persoonlijkheden hun psoriasis in de openbaarheid hebben gebracht en het in hun literaire werk hebben geïncorporeerd, illustreert dat psoriasis diep ingrijpt in het leven van de patiënt.

Naast de psychosociale belasting voor de patiënten brengen chronische huidziekten ook een economische schadepost voor de maatschappij met zich mee (5). In de Verenigde Staten is dat geschat op ongeveer \$36 miljard per jaar (peil 1997), aan onder andere poliklinische kosten (54%), ziekenhuis opnamen (20 %) en indirecte kosten zoals arbeidsverzuim (6,0 %). Het bedrag besteed aan de behandeling van huidziekten is veel groter dan dat voor de behandeling van urine incontinentie (\$16 miljard) en hypertensie (\$23 miljard), maar kleiner dan dat van spier- en gewrichtsaandoeningen (\$193 miljard) (5). In een in 2004 gepubliceerd rapport voorziet de Engelse National

Health Service een verdere toename van de onkosten door huidziekten. Ondanks de juistvermelde psychosociale impact, de economische schade en het feit dat psoriasis als een systeemziekte beschouwd moet worden, komt psoriasis en ook geen enkele andere huidziekte, voor op de meest recente prioriteitenlijst van ziekten van de WHO (6). De WHO hanteert voor het vaststellen van die prioriteitenlijst termen zoals QALY (quality adjusted life year) en DALY (disability adjusted life years). Een QALY omvat zowel het aantal levensjaren als de kwaliteit van het leven voortkomend uit gezondheidszorg interventies. Het is het rekenkundig product van de levensverwachting en de kwaliteit van de resterende levensjaren. De DALY geeft weer de wereldwijde impact op de gezondheid van een ziekte of de zogenoemde "global disease burden" (GDB) in termen van geschatte vroegtijdige dood, mate van beperkingen en het aantal opnamedagen door een specifieke ziekte. Als we de bewuste WHO lijst kritisch bekijken dan blijkt er voor psoriasis toch een plekje te zijn onder het kopje "verwaarloosde ziekten". Kortom, waar patiënten met huidziekten in vroegere tijden om allerlei misvattingen buiten de maatschappij werden geplaatst, dreigt nu de ziekte waaraan zij lijden in de achterste rijen te belanden als het om gezondheidszorg prioriteiten gaat (Afbeelding 2).



Afbeelding 2. De prioriteit van huidresearch anno 2004. (Illustratie: de Leproos Rembrandt)

Tot zover de klinische presentatie van psoriasis en de impact daarvan voor de patiënt en de maatschappij. Ik ben echter nog niet ingegaan op de belangrijke vragen van dhr. Van Belzen: "Hoe kom ik aan psoriasis?" Hoe ontstaat deze huidziekte? Voor ik daar het een en ander over vertel, zal ik kort de bouw en functie van de normale huid uitleggen, en daarna de processen op celniveau die leiden tot psoriasis.

Bouw en functie van de huid

De menselijke huid bestaat uit 3 lagen: de opperhuid, lederhuid en het onderhuidse vetweefsel. De opperhuid bestaat voor meer dan 90% uit keratinocyten die vanaf de basaalmembraan uitgroeien, afsterven en vervolgens samenklitten tot de hoornlaag. In illustraties worden keratinocyten vaak weergegeven als een bakstenen muur, de huidbarrière voorstellend. De keratinocyt is echter niet een statische, maar een dynamische en zeer mobiele cel als het moet. Dit komt het beste tot uiting bij de wondgenezing, waarbij keratinocyten in korte tijd grote afstanden kunnen afleggen. Omdat onze huid in direct contact staat met de buitenwereld, en voortdurend bedreigd wordt door bijvoorbeeld zonlicht, bacteriën, schimmels en virussen, heeft de huid een dikke hoornlaag, met daaronder een eigen afweersysteem. Alle essentiële cellen en moleculen voor een effectieve afweerreactie liggen permanent opgeslagen in de huid én kunnen op korte termijn geproduceerd worden. Voorbeelden van zulke cellen zijn Langerhans cellen, surveillerende lymfocyten, macrofagen en mestcellen.

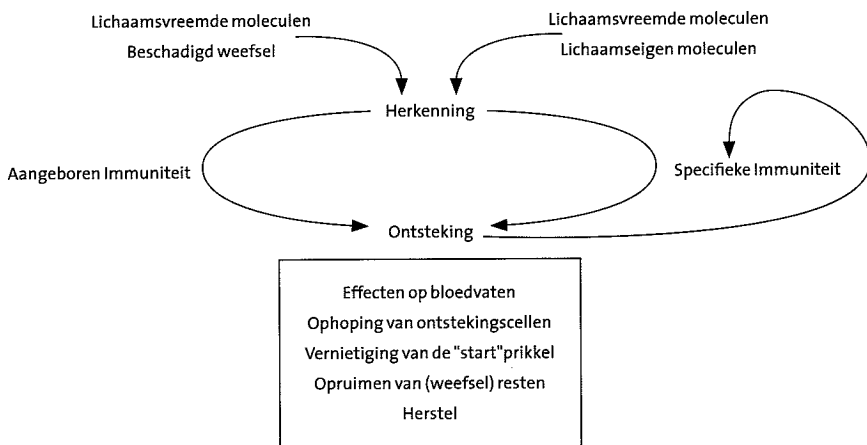
Het huidafweersysteem bestaat uit twee componenten: het aangeboren (innate) en het verworven (adaptive) immuunsysteem genaamd. Keratinocyten vormen een actief onderdeel van de aangeboren afweer. Daarbij maakt de keratinocyt gebruik van detecterende moleculen, ofwel receptoren, zogenoemde Toll-like receptoren, die in vrijwel identieke vorm voorkomen bij de fruitvlieg en de *Xenopus* kikker. Deze zogenaamde Toll-like receptoren spelen een belangrijke rol bij herkenning van lichaamsvreemde eiwitten, DNA en RNA van bacteriën, virussen en schimmels. Herkenning door Toll-like receptoren leidt tot snelle activering van de keratinocyt, en de productie van bacterie- en schimmeldodende moleculen door deze cel. Als fruitvliegen door genetische manipulatie ontdaan zijn van hun Toll-like receptoren, zijn zij daardoor niet meer in staat schimmels te herkennen en te doden, met fatale afloop voor de fruitvlieg. Dit geeft aan hoe belangrijk deze moleculen zijn. In het geval van de fruitvlieg dus van levensbelang.

Ontsteking van de huid

Naast de productie van voor bacteriën en schimmels dodelijke moleculen zoals de defensines en cathelicidines, produceren keratinocyten bepaalde lokstoffen bij infecties, z.g. cytokinen en chemokinen. De naam chemokinen is een samenvoegsel van chemotactische cytokinen. Het betreft peptiden die op witte bloedcellen de uitwerking

hebben van een lokstof, zoals feromoon op bijen. Hierdoor worden nabijgelegen cellen van het aangeboren immuunsysteem aangetrokken zoals granulocyten, macrofagen en NK(T) cellen in de dermis en in de capillairen van de dermis. Dit heeft tot gevolg dat deze hulptroepen binnen enkele minuten aanwezig kunnen zijn om het gevaar te keren. Keratinocyten vormen dus een actief onderdeel van een effectief communicatienetwerk met andere cellen van het aangeboren (huid)immuunsysteem. Indien de prikkel in de huid maar sterk genoeg is, dan bereiken deze chemokinen en cytokinen ook organen op afstand en wordt het hele lichaam bij het ontstekingsproces betrokken, zeg maar ziek. Ik noem maar als voorbeeld wondroos of erysipelas, of een flinke zonnebrandreactie. Bij een forse zonnebrand komt een flinke hoeveelheid Interleukine-1, TNF- α en Interleukine-6 vrij, die via lymfe- en bloedbaan terechtkomen in de lever, de hepatocyten activeren tot het maken van acute-fase-eiwitten en vervolgens het koortscentrum in de hypothalamus aanzetten tot een koortsreactie en een algemeen malaise gevoel. De zonnebrandreactie illustreert dat het aangeboren huidimmuunsysteem alleen in staat is een systemisch effect te genereren bij de mens. Dit is een klassiek voorbeeld van communicatie vanuit de huid met organen op afstand. In het geval dat het aangeboren huidimmuunsysteem tekortschiet, kan het de hulp inroepen van het verworven, "adaptive" ook wel het specifieke immuunsysteem genoemd (Afbeelding 3). Een praktisch probleem daarbij is dat dit systeem op

Het begin van ontsteking in de huid



Afbeelding 3. Schematische weergave van ontsteking in de huid en de rol van het aangeboren (innate) en verworven (adaptive) immuunsysteem.

afstand gehuisvest is en wel in de lymfeklieren, milt, thymus en het beenmerg. Hoe communiceert een perifere orgaan als de huid met deze lymfoïde organen? De schakel tussen het aangeboren en verworven immuunsysteem is de antigeen presenterende dendritische cel. In de menselijke opperhuid is dat de Langerhans cel en in de lederhuid de dermale antigeen presenterende cel (APC). In de opperhuid vormen Langerhans cellen een aaneengesloten netwerk dat geschikt is om alle ongerechtigheden, die onze huid proberen binnen te dringen, weg te vangen. In de volgende animatie ziet u dat het een flexibel, dynamisch netwerk is, waarbij de cellen in de opperhuid voortdurend afgaan op ongewenste indringers, maar ook op potentiële allergenen die bijvoorbeeld in cosmetica worden gebruikt. Als de Langerhans cel "beet" heeft, om het zo maar eens te zeggen, neemt zij het antigeen op, "verteert" het en verhuist deze uit de opperhuid, via een netwerk van lymfevaten naar de dichtstbijzijnde lymfeklier. Dáár biedt de Langerhans cel het antigeen aan een heel leger T lymfocyten of T cellen.

Opvallend is, dat als een Langerhans cel een lichaamsvreemd molecuul of resten van gestorven cellen aantreft in een overigens rustige huid, deze vaak actief een afweerreactie onderdrukt. We noemen dit de "steady state" situatie, waarbij Langerhans cellen ongedifferentieerd, dat wil zeggen in de naïeve staat verkeren en niet geactiveerd zijn. Activatie van keratinocyten en nabijgelegen Langerhans cellen, hangt af van allerlei factoren zoals van het aanwezige (cytokine) micromilieau, van Toll-like receptor activering en van de co-stimulatie signalen. Langerhans cellen veranderen onder dergelijke omstandigheden in geactiveerde cellen met een "matuur" fenotype en een sterk T cel-activerende functie. Dus, als een lichaamsvreemd molecuul in gezelschap is van bijv. bacteriële deeltjes of binnendringt via een beschadigde of geïrriteerde huid, is de kans op een sterke afweerreactie groot. Als T lymfocyten worden geactiveerd door lichaamsvreemde moleculen, kunnen zij zich o.a. differentiëren tot zogenoemde Th1 of Th2 cellen. De balans tussen deze Th1 en Th2 cellen is kritisch. Th1 cellen produceren zogenaamde type 1 cytokinen zoals Interferon-gamma (IFN- γ), Interleukine-2 (IL-2) en TNF- α die essentieel zijn voor een optimale cellulaire immuniteit. De keerzijde echter van Th1 cellen betreft hun betrokkenheid bij bijv. psoriasis, diabetes en contactallergie. Th2 cellen produceren type 2 cytokinen zoals IL-4, IL-5 en IL-13 en zorgen voor een optimale immuniteit door middel van antistoffen. De keerzijde van Th2 cellen betreft hun aandeel in het ontstaan van allergieën, bijvoorbeeld tegen huisdieren, gras- of boompollen en tegen huisstofmijt. Ik zal bij deze gelegenheid niet ingaan op de huidige hygiënehypothese en aanverwante hypothesen om het ontstaan van allergieën en het steeds vaker voorkomen van deze aandoeningen te verklaren.

Afremming van huidontstekingen

Een belangrijk aspect van ontsteking is het afremmen en stoppen van een ontsteking wanneer de initiële prikkel is vervallen of weggenomen. De hoge mortaliteit bij septische shock bijvoorbeeld wordt vandaag de dag in steeds mindere

mate veroorzaakt door de virulentie van bacteriën maar veeleer door de stormachtige immunologische reactie van de patiënt. Het is daarom een hele geruststelling te weten dat het (huid)immuunsysteem ook over enkele celtypen en moleculen beschikt die in staat zijn tot demping van heftige ontstekingsreacties. Deze cellen en moleculen worden bij gezonde personen geregeld ingezet, waardoor ontstekingsprocessen in de huid worden voorkomen c.q. snel afgebouwd. Het betreft in eerste instantie de eerder genoemde antigeenpresenterende cellen die in staat zijn tot tolerantie-inductie, de regulatoire T cellen, immuunrespons remmende receptoren op NK(T) cellen, ontstekingsremmende cytokinen zoals IL-10, TGF-beta, IL-1-receptor antagonist, IL-1-receptor type II, IL-6(complexen) en vrij circulerende TNF- en IL-6 receptoren. Daarnaast spelen de intracellulaire transcriptiefactoren met repressiefunctie zoals DREAM, IRAK-M, SOCS1, SOCS3 een belangrijke rol. Dit aspect van huidontsteking is tot nu toe in het onderzoek relatief onderbelicht gebleven en biedt perspectieven voor toekomstig onderzoek binnen onze afdeling.

De ontstaanswijze van psoriasis

De meest typerende afwijkingen van psoriasis op microscopisch niveau zijn terug te voeren op toegenomen proliferatie en abnormale differentiatie van keratinocyten. Zoals eerder gezegd, speelt de erfelijke aanleg een belangrijke rol bij het krijgen van psoriasis. Ik zal bij deze gelegenheid de genetica van psoriasis kort bespreken. In familieonderzoek naar de betrokkenheid van erfelijke factoren bij psoriasis zijn ruim 20 chromosoomlocaties ontdekt: de zogenoemde susceptibility loci. De chromosoomlocaties waarover redelijke overeenstemming bestaat ziet u in Tabel 2.

Psors 1	Psors 2	Psors 3	Psors 4	Psors 5	Psors 6	Psors 7	Psors 8	Psors 9	Psors 10
-6p21,3	-17q25	-4q	-1q21	-3q21	-19p13	-1p	-16q	-4q31-q34	-18p11,23

Tabel 2. Psoriasis susceptibility loci en betreffende chromosoomlocatie

De sterkste associatie is aangetoond voor de z.g. PSORS1 regio op chromosoom 6. Dit locus komt voor bij de circa de helft van de psoriasis patiënten en nog vaker bij juveniele (type I) psoriasis. De ernst van psoriasis is daarentegen geassocieerd met bepaalde polymorfismen in het TNF- α gen.

Hoe kunnen we het ontstaan van psoriasis nu verklaren?

Psoriasis ontstaat door een samenspel van erfelijke factoren en omgevingsfactoren zoals reacties op geneesmiddelen, stress, trauma's en infecties met bepaalde bacteriën (angina door streptokokken) en virussen. De eerder genoemde bètablokker die onze

patiënt kreeg voorgeschreven, was dus geen toevallig voorbeeld.

Door deze combinatie van factoren kan een ontstekingsreactie in de huid:

- 1) te gemakkelijk ontstaan en/of te heftig verlopen; er is dan sprake van een te lage prikkel drempel van de keratinocyten en de T cellen in de huid, of "een te scherp afgesteld alarm" ofwel "as being on a hair trigger", en/of
- 2) het niet spontaan uitdoven van de ontstekingsreactie.

Bij het ontstaan van psoriasis vervullen T lymfocyten een centrale rol. Wij hebben ruim 15 jaar geleden als een der eersten aangetoond dat in chronische psoriasis plekken T lymfocyten voortdurend door Langerhans cellen gestimuleerd en geactiveerd worden (7). Een aan deze stimulatie gerelateerd antigeen hebben wij en anderen echter nooit kunnen aantonen. De geactiveerde T lymfocyten dringen de opperhuid binnen en verstoren daar de normale opbouw. Deze verstoring brengt een wondgenezingsreactie teweeg van opperhuidcellen bestaande uit een vergrote celdeling en een abnormale uitrijping vergeleken met de normale situatie in de huid. Anderen hebben aangetoond dat T cellen in niet-aangedane psoriasishuid een lagere prikkel drempel hebben dan T cellen van gezonde personen. Door beide mechanismen kan een chronische ontsteking in de dermis ontstaan met een micromilieu dat sterk lijkt op dat van de lymfeklier. De psoriasis plaque is dus veranderd in een pseudo-lymfeklier, met een vergelijkbare permanente T celactiverende functie van de antigeen presenterende cellen (8). Het pro-inflammatoire milieu in psoriasis plekken wordt gekenmerkt door zogenoemde type 1 cytokinen zoals interferon- γ (IFN- γ), TNF- α , IL-2, IL-12 en IL-23. Deze cytokinen hebben direct invloed op het biologisch gedrag van keratinocyten in de opperhuid, onder andere omdat psoriasis keratinocyten verhoogd prikkelbaar zijn voor deze pro-inflammatoire cytokinen. Dit betekent dat keratinocyten gemakkelijk geactiveerd raken, meer keratinocyten gaan delen, abnormale uitrijping vertonen en verhoogde hoeveelheden cytokinen, chemokinen en groeifactoren maken zoals IL-1, IL-6, IL-8, Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) en Transforming Growth Factor- α (TGF- α). Deze moleculen stimuleren de expressie van adhesiemoleculen op endotheelcellen, wat leidt tot versterking en instandhouding van de ontstekingsreactie.

De hoofdrol van T cellen in de pathogenese van psoriasis is recent door proefdier-experimenten nogmaals overtuigend aangetoond. Bij deze experimenten werd niet-aangedane huid van psoriasispatiënten getransplanteerd op een speciaal type muis (AGR-muis). In dit stukje huid ontstaat dan spontaan een Th1 ontstekingsreactie waardoor het stukje normale huid van een psoriasis patiënt na circa 3 weken in een typische psoriasis plek is veranderd (9). Deze spontante ontwikkeling van een psoriasis plek is in dit model te voorkomen door TNF- α of IFN- γ of T cellen te blokkeren (anti-CD3).

Samenvattend:

De chronische huidziekte psoriasis behoort tot de zogenoemde complexe ziekten. Dit betekent dat meerdere genafwijkingen en omgevingsfactoren bijdragen tot de ziekte. Door de stoornis in het communicatienetwerk tussen (NK)T lymfocyten de antigeenpresenterende cellen en keratinocyten, ten gevolge van erfelijke en omgevingsfactoren, geeft de huid al bij het minste of geringste groot alarm. Van het complexe samenspel van de verschillende betrokken cellen is helaas nog onvoldoende bekend. Het is daarom voor ons een belangrijk terrein van onderzoek.

Anderzijds blijkt uit de klinische effectiviteit van anti-TNF- α antistof therapie bij psoriasis, dat blokkering van slechts een van deze moleculen voldoende kan zijn om de ziekte te verbeteren. In ieder geval heeft deze benadering geleid tot veelbelovende selectieve geneesmiddelen, met tot nu toe een zeer gunstig bijwerkingenprofiel. Het is nu mogelijk om specifiek in te grijpen in het immuunproces zonder grote schade voor het betrokken weefsel of de rest van het lichaam. Eerder vermeldde ik al dat anti-TNF- α antistoffen ook werkzaam zijn tegen reuma en de ziekte van Crohn. Bij deze ziekten zien we vergelijkbare infiltraten van T cellen en antigeenpresenterende cellen in het gewrichtskapsel respectievelijk de darmwand.

Experimentele Dermatologie in Rotterdam: waar komen we vandaan, waar gaan we heen?

Binnen de Rotterdamse afdeling Dermatologie & Venereologie heeft het accent zowel op het gebied van de patiëntenzorg als het onderzoek jarenlang gelegen bij de geslachtsziekten. Rotterdam kan dus niet bogen op een jarenlange onderzoekstraditie op het gebied van de Experimentele Dermatologie. Sinds het einde van de jaren tachtig functioneert er een kleine onderzoeksgroep op dit gebied binnen de afdeling Immunologie van prof. Benner.

Deze groep is inmiddels deel gaan uitmaken van de afdeling Dermatologie, en zal zich blijven richten op de immunologische mechanismen die ten grondslag liggen aan chronische huidziekten. De huidziekte psoriasis leent zich bij uitstek voor de bestudering van chronische ontstekingsprocessen. Het grote voordeel van een huidziekte als onderzoekmodel is dat de huid zo gemakkelijk toegankelijk is voor onderzoek. In de afgelopen jaren hebben wij de functie onderzocht van specifieke cytokinen en chemokinen, en hun disregulatie bij chronische ontsteking in de huid. In dit onderzoek hebben wij o.a. gebruik gemaakt van een door onze groep ontwikkeld ex vivo huidkweekmodel, gekweekte fibroblasten, keratinocyten en keratinocyten cellijnen (10).

Daarbij kon door de inbedding bij de Immunologie gebruik gemaakt worden van de meest geavanceerde immunologische en moleculair biologische technieken. Met dit onderzoek hebben wij een herkenbare bijdrage kunnen leveren aan de functie van het IL-1 systeem en van de type I Interferonen in psoriasis (11). Ons onderzoek is solide gebleken omdat het door andere onderzoeksgroepen nagevolgd werd en wordt (9).

Ook bij gebruik van meer geavanceerde technieken en benaderingen kwamen de door ons gerapporteerde bevindingen steeds naar voren als belangrijk voor het ontstaan van psoriasis.

Netwerken

Jarenlang was de Dermatologie & Venereologie in Rotterdam zowel letterlijk als figuurlijk aan de periferie van het Erasmus MC gepositioneerd. Wij maken de strategische keuze voor een fysieke en figuurlijke plaatsing centraal in het Erasmus MC. De fysieke allocatie van het researchlab op de afdeling Immunologie is daar onderdeel van. Zoals gezegd spelen zich bij chronische ontstekingen in de huid processen af die vergelijkbaar zijn met die bij de chronische ziekten Multipole Sclerose, de ziekte van Crohn en Reuma. Gezien deze parallellen, is het bijna vanzelfsprekend dat wij intensief samenwerken, en, om de titel van mijn oratie te gebruiken: *"te netwerken"*, met onderzoeksgroepen op deze gebieden. Enkele voorbeelden: onze onderzoeksgroep heeft binnen de afdeling Immunologie op het gebied van dendritische cellen goede samenwerking met de onderzoeksgroep van Pieter Leenen op het gebied van macrofagen, en met de Multipole Sclerose groep onder leiding van Jon Laman en Leonie Boven. Met de Maag Darm Lever onderzoeksgroep (o.l.v. Renate van der Molen) en de Longziekten (o.l.v. prof. Bart Lambrecht) wordt samengewerkt op het gebied van de plasmacytoïde dendritische cellen. Dit netwerk willen wij graag versterken en waar nodig uitbreiden.

Diermodellen

Een muis is geen mens, was steevast mijn antwoord als mij in het verleden gevraagd werd waarom ik in mijn onderzoek geen gebruik maakte van muismodellen. Inmiddels maken wij wel degelijk gebruik van muismodellen. Om het preciezer te zeggen, van "gehumaniseerde" muismodellen. Dit zijn muizen waarin de functie van het menselijke afweersysteem kan worden bestudeerd door transplantatie van menselijke lymfocyten en waarop huid van patiënten getransplanteerd kan worden. Onze belangstelling gaat hierbij vooral uit naar de functie van subpopulaties T cellen en dendritische cellen in dit model. Met dit systeem hopen wij het geheim van psoriasis te kunnen ontrafelen. Als dit lukt, willen wij dit model daarna voor het onderzoek naar andere huidziekten inzetten, want in de Dermatologie zijn er nog honderden ziekten met een onbegrepen oorzaak. Bij dit onderzoek kunnen wij door de aanzienlijke investeringen van het Erasmus MC beschikken over state of the art beeldverwerkende en beeldanalyse apparatuur.

Het gehumaniseerde psoriasis muismodel biedt ook mogelijkheden om nieuwe kandidaat geneesmiddelen tegen psoriasis te testen. Hiermee kan contractresearch gedaan worden voor de farmaceutische industrie. Dit type onderzoek kan leiden tot

patenteerbare vindingen waar wij nadrukkelijk een open oog voor zullen hebben. Verder kan dit type onderzoek in combinatie met klinische trials bij patiënten, en ondersteund door farmacogenomics gegevens, inzicht geven of een individuele patiënt: gevoelig, ongevoelig of misschien zelfs overgevoelig is voor een bepaald geneesmiddel. Zulke samenwerking tussen een universitair medisch centrum en de industrie levert een win-win situatie op voor onderzoeker en opdrachtgever, maar vooral de patiënt.

Uitdoving, demping van immuunresponsen

Zoals eerder in deze oratie aangegeven, is onderzoek naar de mechanismen die ten grondslag liggen aan spontane regressie en/of uitdoving van ontsteking bij psoriasis nogal achtergebleven. Dergelijk onderzoek is echter van het grootste belang voor het ontwikkelen van adequate behandelingsmethoden voor psoriasis. Daarom is dit een van de gebieden waarop ons onderzoek zich zal richten. Ook hierbij zullen wij gebruik maken van het gehumaniseerde psoriasis muismodel. Dit thema is plotseling zeer actueel met de editorial gewijd aan “Dampening of inflammation” in de december 2005 uitgave van Nature Immunology.

Huidkankeronderzoek

De klinische taken van de afdeling Dermatologie & Venereologie zijn natuurlijk veel breder dan alleen psoriasis. Onder andere vervult de afdeling op het gebied van non-melanoma huidkanker een belangrijke topreferentiefunctie. Professor Neumann heeft al een start gemaakt met het patiëntgebonden onderzoek op dit terrein. Gezien de grote patiënten groep en de ziektelast voor de patiënten met non-melanoma huidkanker, is onderzoek op dit terrein voor onze afdeling een must. Wij zullen ons richten op analyse en optimalisatie van de immunologische antitumor respons bij deze vormen van huidkanker. Deze antitumor respons vertoont grote gelijkenis met de Th1 ontstekingsreactie bij psoriasis en sluit daarom goed aan bij de psoriasis onderzoekslijn. Zoals onderzoekers uit het Nederlands Kanker Instituut in Amsterdam prachtig hebben aangetoond, maar wat wij immunodermatologen uit de klinische praktijk al wisten, is de huid een uitstekend orgaan voor snelle en krachtige vaccinatie o.a. tegen tumor antigenen. Vaccinatietherapie, zoals al langer wordt toegepast bij melanomen, is dus een van de voor de hand liggende mogelijkheden op dit terrein. Om in de toekomst snel en flexibel te kunnen inspelen op nieuwe ontwikkelingen op dit gebied, zullen wij voor dit doel een serum- en weefselbank van een goed gedocumenteerd patiëntencohort opzetten.

Tissue-engineering

Om het werk van onze onderzoeksgroep ook direct enig economisch nut (valorisatie) te geven, en omdat het als spin-off van ons onderzoek direct binnen handbereik ligt, werken we tevens aan een wondbehandelmethode die is gebaseerd op toepassing van in vitro gereconstrueerde huid bestaande uit lederhuid en opperhuid. Chronische wonden zijn namelijk een frequent voorkomend en moeilijk behandelbaar probleem. Een probleem dat ook een hoge ziektelast en navenante socio-economische gevolgen met zich meebrengt. In de laatste jaren is het echter mogelijk gebleken, door de

verbeterde in vitro huidkweektechnieken en door toepassing van stamcellen, uit minuscule huidbiopsieën grotere stukken complete menselijke huid te kweken. Pilot experimenten elders hebben aangetoond dat op deze manier snelle wondgenezing haalbaar is, zelfs bij langdurig bestaande wonden.

De financiering van onderzoek

Ik vertrouw erop dat u na het voorgaande begrijpt waarom ik zo enthousiast ben over mijn vak. Het aantal moeilijk behandelbare ziekten in de Dermatologie is nog groot. Voor de realisatie van onze ambities is veel geld nodig. En onderzoekers komen, net als studenten, altijd geld tekort.

De omvang van de financiële middelen voor onderzoek is direct gerelateerd aan het veld van onderzoek waarin men actief is. Zoals eerder vermeld, ik refereer naar de lijst met prioriteiten van de WHO, behoort huidonderzoek landelijk en internationaal niet tot de prioriteiten. Dit gegeven vormt een ernstige belemmering voor de verdere ontwikkeling van de dermatologie. In de VS werkt slechts 6 tot 8% van de dermatologen in een academisch centrum. In Nederland is dat gelukkig nog ongeveer 20%. Volgens de American Academy of Dermatology zijn de beperkte mogelijkheden voor een uitdagende carrière, door het verschil in salaris, de geringe fondsen voor dermatologisch wetenschappelijk onderzoek en het gebrek aan tijd door de forse patiëntenzorgtaak de belangrijkste redenen om niet voor een academische carrière te kiezen. Dat zal in Nederland weinig anders zijn.

Tegelijkertijd is het een uitdaging om het huidonderzoek in Rotterdam succesvol te laten zijn. Er is veel te winnen met state-of-the-art huidonderzoek, zeker als men inspeelt op de mogelijkheden van valorisatie van het onderzoek. Ik ben overtuigd van de waarde van die benadering in academisch medische centra. Het belang van de patiënt dient echter te allen tijde voorop te staan. Als wetenschappers hebben wij een grote maatschappelijke verantwoordelijkheid.

Onderwijs en opleiding

Het onderwijs in de Experimentele Dermatologie is verweven met dat van de Dermatologie en de Immunologie. Het vaardigheidsonderwijs Immunologie voor 2e jaars studenten geneeskunde heeft al sinds vele jaren een dermatologisch accent door het verrichten van allergietesten door en bij de studenten. In het nieuwe curriculum Erasmus Arts 2007, in het thema Infectie- en Immuunziekten is er ruime aandacht voor de immunodermatologie, door zelfstudie opdrachten en colleges. Belangrijk zijn ook de mogelijkheden voor keuzeonderwijs en keuzeonderzoek op het gebied van de immunodermatologie. De bijdrage van de Experimentele Dermatologie aan het inzicht in de pathogenese van huidziekten zal nadrukkelijk in de verschillende onderwijsvormen aan de orde komen. Door het zichtbaar maken van de vele raakvlakken

met andere preklinische (celbiologie, immunologie en genetica) en klinische vakken zal de Experimentele Dermatologie zich binnen de geneeskundestudie verder profileren, en veel studenten ongetwijfeld enthousiast maken voor dit dynamische vak.

Momenteel vergt het onderwijs in het nieuwe curriculum een grote tijdsinvestering van de docenten, vooral vanwege het kleinschalige karakter van het onderwijs en de huidige massale instroom van studenten. Deze inzet staat geregeld op gespannen voet met de overige academische taken. Het is invoelbaar dat in een relatief kleine afdeling als de afdeling Dermatologie voor veel medewerkers de belasting door de cumulatie van taken hoog kan zijn.

Essentieel voor verdere ontwikkeling van onze afdeling, is het realiseren van een fulltime onderzoeksstage van circa 6 maanden voor alle klinische assistenten in opleiding tot dermatoloog (AIOS). Door het experimentele onderzoek van binnenuit te verkennen, zullen deze AIOS sterker gericht worden op de wetenschappelijke ontwikkelingen van hun vakgebied. Hierdoor wordt de brug over de kloof tussen laboratorium en kliniek door meerdere menselijke peilers gedragen. Dit is een belangrijke voorwaarde om de kliniek en de polikliniek dermatologie te laten uitgroeien tot een dynamisch, swingend team van dermatologen, assistenten in opleiding tot dermatoloog en dermatologisch assistenten en verpleegkundigen. Patiëntenzorg en patiëntgebonden onderzoek zullen daarbij als vanzelfsprekend hand in hand gaan.

Tenslotte:

Als Antilliaan heb ik mij in Nederland steeds welkom gevoeld en ik ben dankbaar voor de studiemogelijkheden die ik hier heb gekregen en voor de professionele ontwikkeling die ik heb kunnen doormaken. Met als voorlopig hoogtepunt mijn benoeming als hoogleraar Experimentele Dermatologie. Zo zijn er meer Antillianen die in ons land belangrijke functies vervullen, zowel in de wetenschap als daarbuiten. Een van de vele gebieden waarop eilandgenoten zich verdienstelijk hebben gemaakt voor de Nederlandse samenleving is de muziek, bijvoorbeeld Tania Cross, Izaline Calister, Eric Calmes, Cedric Dandare en Felix Walroud en echtgenote die u tijdens de receptie op steeldrums zult horen.

Dankwoord

An het eind van mijn rede wil ik graag enkele woorden van dank uitspreken. Het College van Bestuur, het Bestuur van de Stichting Trustfonds van de Erasmus Universiteit Rotterdam, en de Raad van Bestuur van het Erasmus MC dank ik voor het in mij gestelde vertrouwen door mij te benoemen als hoogleraar Experimentele Dermatologie.

Wat is een onderzoeker zonder meewerkende patiënten? Ik wil hierbij alle Zeeuwse en Rotterdamse psoriasis patiënten bedanken die in de afgelopen jaren belangeloos bloed en/of huidbiopsies hebben afgestaan, of op een andere manier meegewerkt hebben aan ons onderzoek. Patiënten met psoriasis weigeren zelden om mee te doen aan een onderzoek, hoewel men zich goed realiseert dat afname van huidbiopsies soms littekens achterlaat. Ik heb daar een groot respect voor: hulde!

Hooggeleerde Benner, beste Rob, je bent een geboren docent en manager. In de afgelopen 30 jaren heb je een succesvolle afdeling van ruim 120 medewerkers opgebouwd in het Erasmus MC die onder jou leiding ruim 100 promoties heeft afgeleverd. Ondanks die omvang van de afdeling hield jij constante belangstelling voor de wetenschappelijke groei van je medewerkers en behield jij oog voor de mens achter de wetenschapper en diens sociale omgeving. Je zeer integere inzet voor de afdeling, de studenten en het Erasmus MC heeft bijgedragen tot het succes en het positieve imago van de Rotterdamse Immunologie in binnen- en buitenland. De hoge koninklijke onderscheiding, ridder in de Orde van de Nederlandse Leeuw, die je recentelijk werd toegekend, heb je volkomen verdiend. Ik wil je danken voor de inspirerende samenwerking en alle kennis die ik heb mogen opdoen op jouw afdeling.

Hooggeleerde Neumann, beste Martino, jouw komst naar Rotterdam heeft ertoe geleid dat in korte tijd de kwaliteit van de dermatologische zorg met sprongen vooruit is gegaan. De afdeling Dermatologie heeft de regio en zelfs het land veel meer te bieden. Ik kijk ernaar uit om, samen met jou, de Dermatologie in het Erasmus MC verder uit te bouwen tot een nationaal en internationaal erkend topreferentie instituut.

Zeergeleerde Van der Fits, beste Leslie, net moeder geworden van een prachtige dochter, en toch aanwezig hier! Ik waardeer de gedreven, consciëntieuze en prettige wijze waarop je de immunodermatologie werkgroep leidt. Ik kijk uit naar nog vele spannende brainstormsessies, experimenten, artikelen en promoties samen.

Hooggeleerde Van Dongen, Hooggeleerde Hooijkaas. Beste Jacques, beste Herbert, dank voor de geboden gastvrijheid bij het opstarten van mijn groep en jullie grote bereidheid om altijd mee te denken.

In de unit Immunoregulatie van professor Laman hebben wij de laatste jaren onder meer samengewerkt met de Neurologie en de Reumatologie. Onze groep ervaart dat als zeer inspirerend en vruchtbaar. Hooggeleerde Laman, beste Jon, je bent in staat gebleken het inflammatie onderzoek op de zojuistgenoemde vakgebieden verder

te laten opbloeien. Je doet dat op bekwame en creatieve wijze, maar ook met een verfrissende Amsterdamse humor.

Alle overige leden van de afdelingsleiding, unithoofd professor Hemmo Drexhage, werkgroepeliders Pieter Leenen, Marjan Versnel, en onze model secretaresse Geertje de Korte, met wie ik altijd met veel plezier heb samengewerkt, dank ik hartelijk. Evenals Adri van Oudenaren, Leo van Lieshout, en Johanneke van Embden, met wie het immunologie vaardigheidsonderwijs voor 2e jaars studenten een waar dermatologisch accent werd gegeven.

De analisten, studenten, arts-assistenten, promovendi en AIOS die aan het huidonderzoek hebben meegewerkt en medeauteur zijn, ben ik veel dank verschuldigd: Sinka Benne, Corine Meeuwse, Joost Hegmans, Alex Kleinjan, Andre Vooijs, Leontine van der Wel, Grietje van Dijk, Rene Kant, Sabine van Mourik, Marjan van Meurs, Berlinda den Broeder, Jane Voerman, Henk Wind, Harm de Wit, Roger Troost, Tom Godthelp, Henk Bremer, Martijn Schrama, Edwin Liem, Reno Debets, Martina Kozel, Andre Knulst, Paul Croughs, Angela Kooy, Trudeke Möller, Vahide Altun, Arjen Companjen, Esther Knijff, Willemijn Bos, Emöke Rác. Evenals de postdocs Martie Verschuren, met wie een gehonoreerd NWO project werd geschreven, en Rebecca Kiekens, die recent onze research groep is komen versterken.

Binnen de afdeling Immunologie kon de immunodermatologie groep op velen een beroep doen, bijvoorbeeld voor technische tips en voor praktische hulp van onderzoekers en analisten van de diverse laboratoria, en ook op het secretariaat en bij de ondersteunende diensten. Ik ben jullie daar zeer erkentelijk voor. De collega's van de Klinische Immunologie Joop van de Merwe en Martin van Hagen, dank ik voor alle vruchtbare discussies over ons vak.

Tar van Os dank ik voor alle (foto)grafische ondersteuning bij publicaties en voor deze oratie.

De medewerkers van het Clusterbureau, met name Henk Janse, Wim Borsje en Hans Hartman, dank ik voor de hulp bij personele zaken en het leren doorgronden van de budgetten en begrotingen.

Zeergeleerde Habets, beste Werner, als collega en maat, dank ik je voor de stimulerende samenwerking gedurende de tijd als assistent in opleiding, de promotietijd en in de maatschap. Je hebt ondanks alle drukte en rompslomp die mijn onderzoeksactiviteiten in een perifere praktijk met zich meebrengen, mij altijd de ruimte gegeven en gesteund. Ik verheug me erop samen met jou te mogen genieten van nog vele door jou geselecteerde heerlijke wijnen. Je echtgenote Wietske Habets-Draaisma dank ik voor de perfecte administratie van de maatschap en Cosmoderm B.V.

Collega dermatologen die mijn praktijk in Vlissingen waarnamen, waardoor ik artikelen of projecten kon afronden, ben ik zeer erkentelijk: John Kock, nu dermatoloog op Aruba en vandaag speciaal overgevlogen, Theo van den Akker, Roel Chin A Lien, Otto IJsselmuiden, Hanne Bronsted en Dig Tazelaar.

Alle collega dermatologen, verpleegkundigen, doktersassistenten van de afdeling

Dermatologie in het Erasmus MC en Ziekenhuis Walcheren, die mijn onderzoek ondersteund hebben, dank ik ook voor de prettige werksfeer. De Raad van Bestuur van Ziekenhuis Walcheren wil ik bedanken voor hun positieve houding ten aanzien van de Maatschap Dermatologie.

Mijn ouders op Curaçao, die hier vandaag vanwege hun hoge leeftijd niet aanwezig kunnen zijn, ben ik dankbaar voor hun warme opvoeding, de eenvoudige doch wijze leefregels en de voortdurende belangstelling voor mijn persoonlijke ontwikkeling. Mijn zussen Marlene, Sandra, Edi, Gera en Myrna wil ik danken voor de eerste opvang en het wegwijs maken na aankomst in Nederland, wat mij een vlotte start heeft bezorgd.

Mijn altijd zeer meelevende en attente schoonfamilie heeft er zeker toe bijgedragen dat ik mij thuis voel in Nederland.

Het komt niet vaak voor dat een oppas bedankt wordt in een oratie, maar ik zal het toch doen. Het belang van goede kinderopvang staat dezer dagen ook midden in de politieke belangstelling. Lieve Puck en Aart, al 23 jaar zijn jullie onze trouwe oppas en hulp in de huishouding. Dankzij jullie hulp en aanwezigheid konden Trudy en ik met een gerust hart naar ons werk. Bij onze verhuizing uit Rotterdam naar Brielle, besloten jullie ons te volgen en reisden jullie 3 dagen per week op en neer naar Brielle en dat nu alweer 13 jaar. Daarvoor mijn oprechte dank.

Beste Bas, Erik en Lisette,

Ik ben blij dat ik jullie heb mogen zien opgroeien tot kinderen die lekker in hun vel zitten. Als kinderen van deze tijd zijn jullie veel tijd kwijt aan MSN en SMS, zogenaamd voor het onderhouden van de sociale contacten. Gelukkig staat dat het ontwikkelen van jullie talenten niet in de weg. Bas heeft gekozen voor de geneeskunde in Groningen, en volleybalt nu bij mijn oude vereniging Donitas. Lisette oriënteert zich zeer nadrukkelijk in diezelfde richting, terwijl Erik, ondanks zijn moeilijke start, zijn prachtige motoriek verder ontwikkelt in het volleybal. Ik hoop van harte dat jullie in jullie leven, de geneeskunde en in het volleybal net zo veel plezier en uitdagingen zullen vinden als ik.

Lieve Trudy,

Wij ontmoetten elkaar in de college banken in Groningen. Hoewel wij uit zeer verschillende windstreken en achtergrond kwamen, klikte het al snel tussen ons, en dat is nog steeds zo na bijna 25 jaar! Ik ben je bijzonder dankbaar voor alle ruimte en begrip die je mij in al die jaren hebt gegeven ondanks het feit dat ik jouw planning thuis met mijn werk regelmatig ontregelde. Ik ben zeer gelukkig met het feit dat wij ons werk als huisarts en huidarts, en de opvoeding van onze drie kinderen hebben kunnen combineren met het behoud van dezelfde idyllische sfeer in onze relatie als in den beginne. Ik kijk uit naar nog vele jaren samen.

Zeer gewaardeerde toehoorders, hartelijk dank voor uw aandacht.

Ik heb gezegd.

Referenties

- ¹ Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB Jr, Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41:401-407.
- ² Gupta MA, Gupta AK. Depression and suicidal ideation in dermatology patients with acne, alopecia areata, atopic dermatitis and psoriasis. *Br J Dermatol* 1998; 139:846-850.
- ³ Gupta MA, Gupta AK. Psychiatric and psychological co-morbidity in patients with dermatologic disorders: epidemiology and management. *Am J Clin Dermatol*. 2003; 4:833-842.
- ⁴ Naldi L, Chatenoud L, Linder D, Belloni Fortina A, Peserico A, Virgili AR, Bruni PL, Ingordo V, Lo Scocco G, Solaroli C, Schena D, Barba A, Di Landro A, Pezzarossa E, Arcangeli F, Gianni C, Betti R, Carli P, Farris A, Barabino GF, La Vecchia C. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. *J Invest Dermatol* 2005; 125:61-67.
- ⁵ Dehkharghani S, Bible J, Chen JG, Feldman SR, Fleischer AB Jr. The economic burden of skin disease in the United States. *J Am Acad Dermatol* 2003 48:592-599.
- ⁶ Kaplan W, Laing R. Priority Medicines for Europe and the World. World Health Organization Department of Essential Drugs and Medicines Policy. November 2004. (<http://mednet3.who.int/prioritymeds/report/index.htm>).
- ⁷ Prens EP, Benne K, Van Joost Th, Benner R. The autologous mixed epidermal cell - T lymphocyte reaction is elevated in psoriasis: a crucial role for epidermal HLA-DR+/CD1a- antigen-presenting cells. *J Invest Dermatol* 1991; 96: 880-887.
- ⁸ Lew W, Bowcock AM, Krueger JG. Psoriasis vulgaris: cutaneous lymphoid tissue supports T-cell activation and "Type 1" inflammatory gene expression. *Trends Immunol*. 2004; 25:295-305.
- ⁹ Nestle FO, Conrad C, Tun Kyi A, Homey B, Gombert M, Boyman O, Burg G, Liu Y-J, Gilliet M. Plasmacytoid predendritic cells initiate psoriasis through interferon-alpha production. *J Exp Med* 2005; 202:135-143.
- ¹⁰ Comanjen AR, van der Wel LI, Wei L, Laman JD, Prens EP. A modified ex vivo skin organ culture system for functional studies. *Arch Dermatol Res*. 2001; 293: 184-190.
- ¹¹ Van der Fits L, van der Wel LI, Laman JD, Prens EP, Verschuren MC. In psoriasis lesional skin the type I interferon signaling pathway is activated, whereas interferon-alpha sensitivity is unaltered. *J Invest Dermatol* 2004; 122:51-60.

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

ISBN 90-77906-16-9

