

Het immuunsysteem: een delicate balans

INAUGURALE REDE door dr. G.J. Adema



Het immuunsysteem: een delicate balans

Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar met de leeropdracht moleculaire immunologie aan het UMC St Radboud van de Katholieke Universiteit Nijmegen op woensdag 30 juni 2004.

door dr. G.J. Adema

Vormgeving en opmaak: Nies en Partners bno, Nijmegen

Drukwerk: Thieme MediaCenter Nijmegen

*Mijnheer de rector magnificus,
zeer gewaardeerde toehoorders*

In 1968 ziet een gedreven jonge onderzoeker en chirurg in opleiding een patiënt die last heeft van zijn galblaas. Na bestudering van het patiëntendossier, ontdekt hij dat de patiënt twaalf jaar eerder, in 1956, was geopereerd aan maagkanker. Volgens het dossier werd tijdens deze operatie een grote tumor verwijderd, maar de chirurg had nog veel meer tumor aangetroffen in de lever. Tumorweefsel dat hij niet kon weghalen. Er was niets meer aan te doen, behandelen was niet mogelijk, en de patiënt werd naar huis gestuurd.

Twaalf jaar later, na een geslaagde galblaasoperatie, onderzoekt de jonge chirurg uitvoerig de buikholte en lever van de patiënt maar vindt geen spoor meer van kanker. In zijn boek *Levenswerk*, beschrijft de chirurg/onderzoeker Steven Rosenberg deze ervaring en hoe hij zich door deze ervaring is gaan verdiepen in de rol van het immuunsysteem in het opruimen van kanker.

Het idee om het immuunsysteem als kankertherapie aan te wenden, werd reeds aan het begin van de vorige eeuw beschreven door de beroemde Duitse geleerde Paul Ehrlich in het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*. Het aantrekkelijke van immuuntherapie is dat het eigen afweersysteem van een patiënt gestimuleerd wordt om de patiënt te genezen.

Vandaag wil ik mijn fascinatie voor het immuunsysteem met u delen. Het immuunsysteem is na de hersenen een van de meest complexe systemen in ons lichaam. Het immuunsysteem wordt ook wel het afweersysteem genoemd; het omvat een heel leger aan verschillende cellen die samen de taak hebben ons te beschermen tegen indringers van buitenaf, zoals bacteriën en virussen. Hoe belangrijk ons afweersysteem is in de strijd tegen bijvoorbeeld virussen blijkt uit een tweetal voorbeelden. Het eerste voorbeeld betreft het virus hiv, de veroorzaker van aids. De betekenis van de letters I en D in het woord aids, 'Immune Deficiency', zegt voldoende; door het afweersysteem te ondermijnen is hiv uitgegroeid tot een van de grote killers in onze tijd. Het tweede voorbeeld is positief. Als gevolg van de activatie van het afweersysteem tegen pokken in het kader van het rijksvaccinatieprogramma (denkt u maar aan de huidige BMR-prik), zijn de pokvirus geïnfecteerde cellen opgeruimd en is het pokvirus uitgeroeid. Een overwinning voor het immuunsysteem.

ISBN 90-9018373-6

© dr. G.J. Adema, Nijmegen, 2004

Niets uit deze uitgave mag worden vermenigvuldigd en/of openbaar worden middels druk, fotokopie, microfilm, geluidsband of op andere wijze dan ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de copyrighthouder.

Tegelijkertijd echter dient het afweersysteem gezonde, lichaamseigen cellen en organen met rust te laten, te tolereren. Het afweersysteem heeft de niet eenvoudige taak om onderscheid te maken tussen gezonde cellen en geïnfecteerde cellen. Het afweersysteem kunnen we zien als een balans waarin deze twee componenten, tolerantie tegen gezonde cellen en immuniteit tegen indringers, elkaar in evenwicht houden.

Kankercellen zijn ontspoorde lichaamseigen cellen, waardoor lange tijd werd gedacht dat tegen kankercellen geen of moeilijk een afweerreactie kon plaatsvinden. Mede door de toepassing van de moleculaire biologie binnen de tumorimmunologie weten we nu dat afweerreacties tegen kanker kunnen optreden. In 1993, als postdoc op de afdeling immunologie van het Nederlands Kanker Instituut, heb ik in samenwerking met Yutaka Kawakami van het lab van Steven Rosenberg, een van de eerste eiwitten mogen identificeren waartegen in een kankerpatiënt een afweerreactie had plaatsgevonden. Het besef dat de opeenstapeling van veranderingen, die leiden tot het ontstaan van een kankercel, ook tot gevolg heeft dat de kankercel door het afweersysteem herkend en opgeruimd kan worden, heeft belangrijke implicaties. Door gebruik te maken van vaccinatiemethoden kunnen we het eigen afweersysteem van de patiënt leren om kankercellen actief op te sporen en op te ruimen, net zoals in de patiënt waarmee dit verhaal begon.

In deze openbare les, wil ik u graag meer vertellen over het afweersysteem, en hoe we door specifieke vaccinatie, het gericht activeren van het afweersysteem, de balans in de goede richting kunnen laten doorslaan. Verder wil ik bespreken wat de wetenschappelijke uitdagingen zijn om een vaccin tegen kanker te ontwikkelen en welke multidisciplinaire aanpak en synergie hiervoor nodig zijn.

Laat ik nu de titel van mijn rede 'Het immuunsysteem: een delicate balans' toelichten. Uit deze titel is af te leiden dat het immuunsysteem een delicaat evenwicht betreft. De dikke van Dale kent aan het woord delicaat een drietal betekenissen toe.

De eerste twee betekenissen zijn u vast en zeker bekend: 'teer' of 'zwak' en 'zeer fijn van smaak'. De derde betekenis van het woord delicaat is van toepassing op ons afweersysteem: 'kiesheid vereisend'. 'Kiesheid vereisend' staat in van Dale nader omschreven als 'fijngevoeligheid vereisend', 'gevaarlijk, onzeker in zijn gevolgen', en 'netelig', 'hachelijk', 'kritiek', 'penibel', 'precair'.

Wat is er nu zo precair aan de keuzes waar het immuunsysteem voor staat? Tijdens de afweerreactie tegen een virus of kankercel, verschuift het evenwicht naar immuniteit om de infectie, het gevaar, tegen te gaan. De keuze om de infectie en de door de infectie aangedane cellen op te ruimen, heeft als gevolg dat de bescherming van gezonde cellen, de tolerantie tegen lichaamseigen cellen, minder aandacht krijgt. Zodra het afweersysteem de indringer heeft opgeruimd, wordt het evenwicht hersteld. Soms gaat dit mis en valt ons afweersysteem lichaamseigen cellen aan. Het afweersysteem is uit evenwicht en niet langer tolerant tegen gezonde cellen; er is sprake van een auto-immuunziekte.

De uitdaging ligt erin om de balans te bespelen en te begrijpen welke factoren bepalend zijn voor de positie van de balans. Wanneer we in staat zijn de immunbalans te beïnvloeden en te controleren biedt dit enorme mogelijkheden, niet alleen voor vaccinatie tegen kanker, maar ook voor andere aandoeningen waarin het immuunsysteem een centrale rol speelt, zoals auto-immuunziekten, infecties en transplantaties.

De dendritische cel

Bij een afweerreactie is een compleet leger aan cellen betrokken en ook zijn er vele verschillende soorten afweercellen actief. Welke cellen zijn de aanvoerders, welke cellen zetten de lijnen uit, welke vormen de spil van het immuunsysteem? Twee celtypen die een belangrijke functie vervullen in het aansturen van de afweerreactie en de positie van de immunbalans kunnen beïnvloeden, worden op de afdeling tumorimmunologie bestudeerd: de dendritische cel en de regulatoire T-cel.

De dendritische cel werd voor het eerst beschreven in 1868 door Langerhans. De dendritische cel, kortweg DC genoemd, dankt zijn naam aan de vele uitlopers die de cel een grillige uiterlijk geven. Door z'n uiterlijk is de dendritische cel lang gezien als een onderdeel van het zenuwstelsel, als zenuwcel. Pas in 1973 werd de dendritische cel als afweercel op de wetenschappelijke kaart gezet door Steinman en Cohn. Nu, 31 jaar later, weten we dat de dendritische cellen de verkenneren en de generaals van het immuunsysteem zijn. Als verkenneren infiltreren de dendritische cellen organen en weefsels, op zoek naar indringers, kankercellen, virussen en bacteriën. Wanneer ze een indringer tegenkomen, schakelen ze hem uit, keren hem binnenstebuiten en nemen al de informatie in zich op. Vervolgens gaan de dendritische cellen op weg

naar de kazerne: de lymfoïde organen. Tijdens deze reis die ongeveer één dag duurt, gebeurt er iets bijzonders. Als gevolg van de tot zich genomen kennis over de indringer rijpt de dendritische cel uit: hij wordt gepromoveerd tot generaal. Eenmaal aangekomen in de kazerne, geven de inmiddels viersterrengeneraal geworden dendritische cellen, de informatie over de indringers door aan hun troepen, de T- en B-lymphocyten. De T- en B-cellen wordt in detail uitgelegd wie wel en wie niet mee mag in de strijd en hoe ze optimaal kunnen samenwerken met de andere afweercellen. Eenmaal aangekomen op de plaats in het lichaam waar de indringers zich bevinden, worden de geïnfecteerde cellen door de afweercellen herkend en opgeruimd. De afweerreactie is op gang gekomen.

Een mooi verhaal, zult u wellicht denken, maar zowel van kanker als van infectieziekten kunnen individuen ernstig ziek worden en overlijden. Soms ook ontspoorde ons afweersysteem en worden lichaamseigen cellen aangevallen: dan is er sprake van een auto-immuunziekte. Wat bepaalt nu hoe goed een afweerreactie is? Waarom wordt van de individuen die besmet raken met de leprabacterie slechts 0.1-1 procent ziek, leveren schimmelinfecties met name problemen op als het afweersysteem van een individu verzwakt is, terwijl het afweersysteem met hiv het virus dat aids veroorzaakt, slecht raadt weet? Afhankelijk van de eigenschappen van de indringer is de effectiviteit van ons afweersysteem uitstekend, goed, redelijk of matig tot slecht. Maar ook de conditie van het afweersysteem zelf is belangrijk. Stress, voeding, maar ook erfelijke factoren spelen een belangrijke rol in het goed functioneren van het afweersysteem. Hoe goed is het afweersysteem van zichzelf in het opruimen van kankercellen? Deze vraag is lastig te beantwoorden en is onder andere afhankelijk van het type kanker en met name het stadium waarin de ziekte zich bevindt. Wel is duidelijk, dat kanker in een gevorderd stadium valt onder categorie: slecht.

Moleculaire immunologie

Wie en wat bepaalt nu of een afweerreactie goed of slecht verloopt? Welke informatie heeft de dendritische cel als verkenners opgenomen, is deze informatie wel juist, krijgen de afweertroepen wel de juiste instructies? Is de overgang van verkenners naar generaal wel goed verlopen? De speurtocht naar hoe de dendritische cel informatie herkent en verwerkt en hoe de rijping van de dendritische cel tot generaal verloopt is in volle gang. De sleutel tot veel van deze vragen ligt in het DNA, ons erfelijk ma-

teriaal, verscholen. Het DNA is opgebouwd uit vier verschillende bouwstenen, nucleotiden, die samen de basis vormen voor de genetische code. Slechts een klein percentage van het totale DNA, de genen, wordt vertaald in een eiwit, en daarmee in een eigenschap. Het tussenliggende deel van het DNA is betrokken bij de regulatie van de genen, het bepaalt of een gen aan of uit staat, of er wel of niet een eiwit gemaakt wordt.

Een recente doorbraak is de opheldering van de complete DNA-sequentie van het humane genoom in april vorig jaar. Deze blauwdruk van onze genetische informatie, zo'n 2.825 miljoen tekens, zijn samen goed voor zo'n 30.000 genen en naar verwachting 100.000 verschillende eiwitten. In een cel staan niet alle genen aan. De combinatie van genen die in een cel een eiwit opleveren, bepalen de eigenschappen van die cel. In de moleculaire immunologiegroep van de afdeling tumorimmunologie, zijn we nu op zoek naar genen die de unieke eigenschappen van dendritische cellen bepalen. De zoektocht heeft een aantal genen opgeleverd die de informatie bevatten voor eiwitten die specifiek in dendritische cellen aanwezig zijn en aldus de dendritische cel zijn unieke eigenschappen geven. Een aantal van deze nieuwe eiwitten is aanwezig in de onrijpe dendritische cellen en afwezig in rijpe dendritische cellen. Voor andere eiwitten is het juist omgekeerd. In de moleculaire immunologiegroep zijn we nu op zoek naar de rol die deze nieuwe eiwitten, samen met de door Medzhitov and Janeway geïdentificeerde gevaarreceptoren (ook wel Toll like receptoren genoemd) en de zogenaamde cytokine receptoren, spelen in het rijpingsproces van de dendritische cel.

Het onderliggende concept wordt steeds duidelijker. De dendritische cel bevat een groot aantal sensoren, de hiervoor genoemde receptoren, waarmee hij de indringer kan detecteren en identificeren. Met name moleculaire structuren die karakteristiek zijn voor de indringer, en vreemd zijn voor mens en dier, worden door de gevaarreceptoren gezien. Deze receptoren verzamelen de informatie over de indringer, zodat de dendritische cel weet dat er gevaar is en hoe dit gevaar er uitziet. Op basis van deze informatie zet de dendritische cel genen aan of uit, ontwerpt hij het afweerprogramma dat het best past bij de indringer. Bij indringers waartegen de afweerreactie succesvol is, verloopt de rijping van de dendritische cellen goed: de verkenners worden uitstekende generaals. Indringers waartegen de afweerreactie minder goed verloopt, geven vaak incomplete of misleidende informatie, de rijping

verloopt niet optimaal en de generaals zijn niet in staat hun leger goed te activeren. Kankercellen blijken slecht in staat de dendritische cellen te laten uitrijpen en een afweerreactie op te wekken. Dit is slecht en goed nieuws. Het bevestigt dat de afweerreactie tegen kankercellen moeilijk op gang komt. Het betekent echter ook dat we nu beginnen te begrijpen waarom dit zo is, en dat we het afweersysteem kunnen helpen. Dendritische cellen die kankercellen hebben opgenomen, moeten weten dat er een groot gevaar is, dat ze moeten uitrijpen, net als bij een infectie. In dit verband is het vermeldenswaardig dat bacteriële producten worden uitgetest en toegepast in de behandeling van kanker, en zelfs nagenoeg complete bacteriën (BCG, *Mycobacterium bovis bacillus Calmette-Guerin*) in de behandeling van blaaskanker. Recent is aangetoond dat voor de werking van deze bacteriële producten de gevaarreceptoren een belangrijke rol spelen, en dat ze de rijping van de dendritische cellen beïnvloeden.

Het doorgronden van het rijpingsproces van de dendritische cel en de eiwitmoleculen die daarbij een rol spelen, kan ons leren hoe we de immuunbalans kunnen beïnvloeden. Rijpe dendritische cellen zijn belangrijk voor het genereren van immuniteit, we kunnen ze als vaccin gebruiken tegen kanker, maar ook tegen andere ziektes.

Immunologie in z'n totaliteit

Tot zover het fundamenteel moleculair en immunologisch onderzoek aan de dendritische cel en de inzichten die dit heeft opgeleverd. Om te onderzoeken hoe we de dendritische cel het best kunnen opleiden en toepassen als vaccin, is het essentieel om de dendritische cellen in het complete immuunsysteem te bestuderen. Dierexperimenteel onderzoek is hiervoor van groot belang. Op de afdeling tumorimmunologie maken we gebruik van een muizen-huidkanker-model, om te onderzoeken hoe we de dendritische cellen als vaccin tegen kanker kunnen gebruiken. We isoleren de dendritische cel uit de muis en vermenigvuldigen de cellen buiten het lichaam. Tijdens deze stap worden de dendritische cellen gevoerd met een extract van kankercellen. Tevens krijgen ze als extra informatie de gevaarsignalen die de dendritische cellen doen uitrijpen tot generaal. Deze extra informatie kan bijvoorbeeld bestaan uit een selectie van de signaalstoffen die bacteriën en virussen ook afgeven. Vervolgens worden rijpe dendritische cellen als vaccin teruggegeven aan de muis om

de afweerreactie op gang te brengen die de uitgroei van kankercellen moet voorkomen. Marco Schreurs heeft tijdens zijn promotieonderzoek op de afdeling laten zien dat deze manier van vaccinatie muizen bescherming biedt tegen de uitgroei van kankercellen. Vaccinatie met dendritische cellen werkt stukken beter dan andere tot dan toe veel toegepaste vaccinatiemethoden. De immuunbalans verschuift naar immuniteit, de huidkankercellen worden opgeruimd. De tolerantie tegen lichaamseigen cellen heeft even minder aandacht gekregen, op de plaats waar de kankercellen zaten zijn witte haren in de zwarte vacht zichtbaar geworden. Niet alleen de kankercellen zijn opgeruimd, ook een aantal gezonde cellen, met name de cellen waaruit de kankercellen zijn ontstaan en die het pigment maken dat de haren van de muis zijn zwarte kleur geven, zijn aangevallen.

Weten we nu voldoende van de immuunbalans? Nee, het leger van T- en B-lymfocyten, samen met andere afweercellen, zoals de macrofagen en 'natural killer'-cellen, slagen ook na vaccinatie er lang niet altijd in de kankercellen of de indringer volledig op te ruimen. Soms veranderen de kankercellen zodanig dat het afweersysteem ze niet langer herkent. Net als virussen, kunnen kankercellen veranderen; waarna het afweersysteem opnieuw geïnstrueerd en geactiveerd moet worden. Het is een continu gevecht tussen indringer en immuunsysteem. Denkt u maar aan de jaarlijks aangepaste griepvaccinatie. Soms geven de kankercellen signalen af waardoor de afweercellen geremd worden of de weg kwijtraken. Wat ontbreekt er nog aan de immuunbalans? U had het vast al gezien, de balans is niet evenwicht.

De regulatoire T-cel

Tijd om een tweede belangrijke speler te introduceren, de regulatoire T-cel. In 1975 werden door Gershon bijzondere T-cellen beschreven. In plaats van een afweerreactie te stimuleren zoals de tot dan toe bekende T-cellen deden, hadden deze nieuwe soort T-cellen een remmende werking op de afweerreactie. Echter, in die tijd konden de verantwoordelijke cellen niet goed geïsoleerd worden en kon hun werking niet opgehelderd worden. De interesse in de remmende T-cellen nam af en ze werden door veel wetenschappers als artefact afgedaan. Pas in 1995 kwamen de remmende T-cellen, nu regulatoire T-cellen genoemd, door het werk van Sakaguchi weer volop in de aandacht (voor ingewijden: de intrinsieke regulatoire T-cel). Sakaguchi's experimenten toonden aan dat bij afwezigheid van deze regulatoire T cellen in de muis

er auto-immuunziekten ontstaan. Door onderdrukking van T-cellen, maar ook andere afweercellen, remmen de regulatoire T-cellen het immuunsysteem. Ze bewaken lichaamseigen cellen en voorkomen auto-immuunziekten. De regulatoire T-cel, de tweede cel in de balans.

Wat gebeurt er nu met de regulatoire T-cellen tijdens de afweerreactie, gaat de rem er af? Samen met andere onderzoekers hebben we gevonden dat het tijdelijk uitschakelen van de regulatoire T-cellen inderdaad helpt om een sterke afweerreactie te induceren. Ook vaccinaties met dendritische cellen worden potenter in de afwezigheid van regulatoire T-cellen en bieden beter bescherming tegen kanker. Zeer recentelijk heeft Roger Suttmuller aangetoond dat de regulatoire T-cellen ook aan- en uitgezet kunnen worden. Kankercellen lijken zelfs signalen af te kunnen geven die de regulatoire T-cellen aanzetten om hun remmende effect uit te oefenen op de goede T-cellen die de kankercellen aanvallen. Welke signalen de regulatoire T-cellen aan en uit zetten en hoe deze signalen op moleculair niveau werken, is een van de uitdagingen waar we ons in de nabije toekomst op zullen richten. Gedetailleerde kennis van de signalen die de remmende functie van regulatoire T-cellen blokkeren en van de signalen die de dendritische cellen laten uitrijpen, maken het mogelijk om de immuunbalans te sturen. De lessen die we hieruit leren, kunnen we toepassen om de vaccins tegen kanker verder te ontwikkelen.

Onderzoek en onderwijs

Tot zo ver de wonderlijke wereld van het afweersysteem. Veel vragen, nog te weinig antwoorden. Voor het beantwoorden van al die vragen is een multidisciplinaire aanpak door een multidisciplinair onderzoeksteam gewenst, zo niet essentieel. Moleculair biologisch, celbiologisch en immunologisch onderzoek gaan hand in hand om de functie van nieuwe eiwitten op te helderen. Basaal en preklinisch dierexperimenteel onderzoek gaan hand in hand om de werking op het niveau van het organisme te ontrafelen. Fundamenteel onderzoek gaat hand in hand met toegepast onderzoek. Ze zijn van elkaar afhankelijk. Ook synergie tussen onderzoekers van verschillende disciplines is een must. Door de complexiteit van het immuunsysteem is in het verleden soms de neiging ontstaan de immunologie in hokjes op te delen, dit terwijl de onderliggende mechanismen toch universeel zijn. Het samen brengen van de 'life science' onderzoekers in het NCMLS, het Nijmegen Center for Molecular Life

Sciences, is een extra stimulans om van de kennis en expertise van elkaar gebruik te maken. En het werkt: als afdeling tumorimmunologie zijn we nieuwe contacten aangegaan met diverse afdelingen, waaronder de afdelingen infectieziekten, medische virologie, nierziekten, reumatologie, kinderoncologie en heekunde, en zijn bestaande contacten versterkt. De eerste wetenschappelijke vruchten zijn geplukt, en er hangen er nog meer. Bundeling van krachten is van levensbelang, niet alleen om te overleven in de wetenschappelijke wereld, maar ook voor toekomstige patiënten.

Ten aanzien van het onderwijs wil ik kort zijn: de recent gepubliceerde onderwijs-enquêtes laten zien dat we er goed voor staan. Het is een uitdaging dit vast te houden en tegelijkertijd de volgende stap te zetten, naar internationalisering van ons onderwijs. Internationalisering is in toenemende mate zichtbaar in het aantal buitenlandse promovendi en postdocs dat Nijmegen weet te vinden. Momenteel werken op de afdeling tumorimmunologie onderzoekers van tien verschillende nationaliteiten en is Engels de voertaal. De internationalisering van het onderwijs komt op gang, projectgroepen zijn gestart en de eerste onderwijsblokken in het Engels zijn in de maak. Internationalisering is echter niet alleen een uitdaging voor docenten, het heeft consequenties voor de gehele organisatie, denkt u maar aan visum- en werkvergunningaanvragen of het regelen van woonruimte. Het is een hele klus om een aantrekkelijk internationaal masterprogramma neer te zetten, maar uit ervaring weten we dat het meer dan de moeite waard is om in een stimulerend internationaal klimaat werkzaam te zijn, wetenschappelijk gezien maar ook sociaal-cultureel.

Vertalend onderzoek

Fundamenteel en preklinisch gericht onderzoek, multidisciplinair onderzoek, is prachtig. Maar het kan nog mooier, er is nog een volgende stap: het vertalen van de nieuw verkregen inzichten naar de behandeling van een patiënt, 'from bench to bedside'. Als relatief jonge afdeling in ons UMC is de afdeling tumorimmunologie door het inzicht en de inzet van de hooggeleerden Figdor, De Mulder en De Witte van de afdelingen tumorimmunologie, medische oncologie en hematologie/centraal hematologisch laboratorium, in een setting terecht gekomen die vertalend onderzoek mogelijk maakt. In een hecht samenwerkingsverband is er een situatie gecreëerd, waarin de dendritische cel vaccinaties van de 'bench' zijn gebracht naar de 'bedside'.

Na acht jaar fundamenteel en dierexperimenteel onderzoek, en twee jaar preklinisch onderzoek door Jolanda de Vries en haar team, is in 1998 de eerste kankerpatiënt in Nijmegen behandeld met een op dendritische cellen gebaseerd vaccin; de eerste keer in Nederland. Wederom synergie. Synergie tussen fundamenteel, preklinisch en klinisch onderzoek. Synergie tussen afdelingen, van klinische farmacie tot heelkunde, van nucleaire geneeskunde tot pathologie en dermatologie en nog vele andere afdelingen. Ook de recente bundeling van de klinische immunologie in Nijmegen biedt nieuwe mogelijkheden voor de vertaalslag naar de patiënt en voor een bredere toepassing van immuuntherapie. Dendritische cel vaccinaties, een experimentele kankertherapie zonder ernstige bijwerkingen. Ja er zijn patiënten genezen, maar nog veel te weinig. We zijn hoopvol, maar er is nog een lange weg te gaan.

Ik wil graag nog even stil te staan bij deze stap naar de patiënt, vertalend onderzoek. De vertaalslag van fundamenteel en preklinisch onderzoek naar nieuwe therapieën is een uitdaging voor klinische en niet-klinische afdelingen. Dit grensgebied biedt enorme mogelijkheden voor onderzoekers uit beide disciplines. Vertalend onderzoek past bij uitstek in een Academisch medische setting. Vertalend onderzoek is wel kostbaar. Willen we dit mogelijk blijven maken dan ligt hier een gezamenlijke opdracht voor de Academische ziekenhuizen, de farmaceutische industrie, subsidiegevers, de maatschappij. Wel is het belangrijk de balans te bewaken. Fundamenteel onderzoek vormt de basis voor preklinisch onderzoek en klinisch onderzoek. De balans tussen fundamenteel, preklinisch en klinisch onderzoek dient in evenwicht te zijn. De een kan niet zonder de ander, het is een delicate balans.

Dankwoord

Aan het einde van mijn rede gekomen wil ik graag nog enkele woorden van dank uitspreken.

Ik dank het college van bestuur van de Katholieke Universiteit van Nijmegen en de raad van bestuur van het UMC St. Radboud voor het vertrouwen dat zij in mij gesteld hebben door de instelling van de persoonlijke leerstoel moleculaire immunologie. Ik beschouw het als een voorrecht om de moleculaire immunologie in de komende jaren verder uit te mogen bouwen en een bijdrage te leveren aan vertaalslag naar de kliniek.

Hooggeleerde Figdor, beste Carl, als geen ander heb jij bijgedragen aan mijn wetenschappelijke vorming. Jij hebt mij begeleid op mijn eerste stappen in de immunologie, mij de weg gewezen in subsidieerland, maar mij ook de vrijheid gegeven om mijn eigen weg te vinden. Bedankt voor je steun en vertrouwen. Niet alleen heb ik veel van je geleerd, ook ben ik je dankbaar voor het bruisende wetenschappelijk onderzoeksklimaat dat je op de afdeling tumorimmunologie, maar ook daarbuiten hebt weten te creëren. Ik herinner me nog goed dat we in 1994 met elf mensen aan het 'Nijmegen avontuur' begonnen. Inmiddels zijn we verviervoudigd; een resultaat om terecht trots op te zijn. Ik hoop ook in de komende jaren nog veel van je te leren, en onze afdeling mede vorm te geven.

Zeergeleerde Torensma en De Vries, collega-stafleden, beste Ruurd en Jolanda. Beste medewerkers en ex-medewerkers van de afdeling tumorimmunologie. We zijn inmiddels met meer dan veertig en ik heb de rector beloofd het dankwoord kort te houden. De beperkte tijd maakt het mij onmogelijk iedereen te noemen, ik zal jullie op een ander moment nog persoonlijk bedanken. Weet wel dat ik jullie collegialiteit, enthousiasme en inzet bijzonder waardeer. Mede dankzij jullie is onze afdeling geworden tot een bruisend internationaal team en staan er fantastisch mooie dingen te gebeuren!

Hooggeleerde Punt, De Mulder en De Witte, beste Kees, Pieter en Theo. Ik wil jullie zeer bedanken voor jullie steun en vertrouwen. Jullie steun en visie op de combinatie van fundamenteel, preklinisch en klinisch onderzoek is cruciaal geweest voor de introductie van het onderzoek aan dendritische cellen in Nijmegen, en de vertaalslag van het dendritische cel-onderzoek naar de patiënt. Dank hiervoor.

Hooggeleerde Lips, zeergeleerde Baas en Hoppener, beste Cees, Piet en Jo. Tijdens mijn stage op de afdeling fysiologische chemie en het daarop volgende promotie-onderzoek hebben jullie mij nog enthousiaster gemaakt voor wetenschappelijk onderzoek. Helaas is mijn promotor, de hooggeleerde Jansz, er niet meer. Zijn vermogen om complexe problemen tot behapbare stukken onderzoek terug te brengen heeft mij mede gevormd. Cees, jouw ongelimiteerd enthousiasme als clinicus voor mijn toch puur fundamenteel promotieonderzoek heeft mede mijn visie op de relatie tussen fundamenteel en klinisch onderzoek bepaald.

Collega-onderzoekers in en buiten Nijmegen, familieleden, vrienden en vriendinnen, ik wil jullie allen van harte bedanken voor jullie steun, samenwerking, discussies en voor de getoonde interesse.

Lieve Tiny en Jo, jullie wil ik danken voor al jullie steun op tal van fronten. Eén wil ik er in het bijzonder noemen: jullie meer dan flexibele en liefdevolle zorg, samen met Mia, voor onze meiden, hebben mijn wetenschappelijke carrière mede mogelijk gemaakt.

Lieve pa en ma, jullie hebben mij altijd gestimuleerd en mij onvoorwaardelijke gesteund in mijn keuzes. Ik wil jullie allebei hartelijk bedanken voor jullie liefdevolle zorg en interesse. Ik ben heel gelukkig dat ik dit moment met jullie kan delen. Ambitie heb ik altijd wel gehad, maar het moet voor jullie, net als voor mijzelf, toch wel een verrassing zijn geweest dat ik juist op het gebied van 'kennisvergaring' ben uitgekomen.

Lieve Christa, Milou en Linde, ik ben meer dan trots op jullie, meiden. Jullie hebben vandaag drie kwartier naar me geluisterd zonder commentaar en zonder me uit te lachen om mijn jurk en pet! Dat belooft veel goeds. Milou, nog even voor de duidelijkheid: nee, je mag mijn jurk en pet niet aan met carnaval.

Allerliefste Marjon, zonder jouw onvoorwaardelijke steun en liefde had ik hier niet gestaan. Als geen ander weet jij de balans in ons gezin en in ons leven in evenwicht te houden en te brengen indien mijn 'hobby' de overhand dreigt te krijgen.

Ik heb gezegd.

Referenties

- Rosenberg, S.A. *Levenswerk*. A.W. Bruna Uitgevers B.V. Utrecht (1992).
- Ehrlich P. 'The partial function of cells' (Nobel Prize address given on 11 December 1908 at Stockholm). *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 1954;5(2):67-86.
- Steinman R.M, Lustig D.S., Cohn Z.A. 'Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. 3. Functional properties in vivo' *J. Exp. Med.* 1974 Jun 1;139(6):1431-45.
- Steinman R.M., Cohn Z.A. 'Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. II. Functional properties in vitro' *J. Exp. Med.* 1974 Feb 1;139(2): 380-97.
- Steinman R.M., Cohn Z.A. 'Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. I. Morphology, quantitation, tissue distribution' *J. Exp. Med.* 1973 May 1;137(5):1142-62.
- Medzhitov R, Preston-Hurlburt P, Janeway CA Jr. 'A human homologue of the Drosophila Toll protein signals activation of adaptive immunity' *Nature* 1997 Jul 24;388(6640):394-7.
- Matzinger P. 'Tolerance, danger, and the extended family' *Annu Rev Immunol.* 1994;12:991-1045.
- Nagorsen D, Marincola FM, Kaiser HE. 'Bacteria-related spontaneous and therapeutic remission of human malignancies' *In Vivo.* 2002; 16(6):551-6.
- Gershon RK. 'A disquisition on suppressor T cells' *Transplant Rev* 1975; 26:170-185.
- Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, Itoh M, Toda M. 'Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases' *J Immunol* 1995; 155(3):1151-1164.
- Sterkenburg, P.G.J. *Van Dale, groot woordenboek van hedendaags Nederlands*. Van Dale Lexicografie, Utrecht/Antwerpen (1991).

