

## PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/83200>

Please be advised that this information was generated on 2018-07-21 and may be subject to change.



# De kracht van het verschil

INAUGURELE REDE DOOR PROF. DR. IRMA JOOSTEN

Radboud Universiteit Nijmegen



## INAUGURELE REDE

PROF. DR. IRMA JOOSTEN



Hoe komt het dat transplantatie en transfusie niet mogelijk zijn zonder rekening te houden met weefselovereenkomsten en/of het gebruik van afweeronderdrukkende middelen en dat een zwangerschap, waarbij genetische verschillen tussen moeder en kind volop aanwezig zijn, veelal probleemloos verloopt? Irma

Joosten gaat in haar oratie in op deze vraag en laat zien hoe we van het zwangerschapsproces kunnen leren om de immunorespons bij transplantatie van organen of cellen actief te controleren. De klinische resultaten van transplantaties zijn mede door goede laboratoriumondersteuning beter dan ooit tevoren, echter het donortekort en de nadelen van langdurig gebruik van immuunsuppressie vragen om een bijgestelde aanpak. De medisch immunoloog, als laboratoriumsPECIALIST, ziet zich gesteld voor nieuwe uitdagingen om transplantaat- en transfusieoverleving te bevorderen en het donorpotentieel optimaal te benutten. Genetische verschillen, mits goed gedoseerd, kunnen helpen bij donorselectie en het ontwikkelen van nieuwe afweeronderdrukkende strategieën. Innovatieve diagnostiek en bijbehorende adviezen aan de arts dienen ertoe diagnosestelling en behandeling van patiënten met een immunologisch probleem optimaal te laten verlopen.

Prof. dr. Irma Joosten is hoogleraar Medische immunologie, in het bijzonder de transplantatie- en transfusie-immunologie aan de Radboud Universiteit Nijmegen. Irma Joosten studeerde Diergeneeskunde aan de Universiteit Utrecht en promoveerde in 1990 aan diezelfde universiteit op het gebied van de immunologie. Vanaf 1994 is Joosten verbonden aan het UMC St Radboud, als medisch (transplantatie-)immunoloog. In 2009 werd ze benoemd tot hoofd van het nieuw gevormde Laboratorium voor Medische Immunologie binnen de afdeling Laboratoriumgeneeskunde.

DE KRACHT VAN HET VERSCHIL



## **De kracht van het verschil**

*Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar Medische immunologie, in het bijzonder de transplantatie- en transfusie-immunologie aan het UMC St Radboud/ de Radboud Universiteit Nijmegen op donderdag 4 februari door*

**door prof. dr. Irma Joosten**

Vormgeving en opmaak: Nies en Partners bno, Nijmegen  
Fotografie omslag: Gerard Verschooten  
Drukwerk: Drukkerij Roos en Roos, Arnhem

ISBN 978-90-9025219-3

© Prof. dr. Irma Joosten, Nijmegen, 2010

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



*Meneer de rector magnificus, mijne dames en heren, lieve familie en vrienden,*

In deze openbare les wil ik het vooral met u hebben over een onderwerp binnen mijn vakgebied dat mij al 25 jaar bezighoudt, namelijk de reactie van ons lichaam op vreemde organen en cellen.

Hoe komt het, dat transplantatie en transfusie niet mogelijk zijn zonder rekening te houden met weefselovereenkomsten of het gebruik van afweersonderdrukkende middelen, en dat een zwangerschap, waarbij genetische verschillen tussen moeder en kind volop aanwezig zijn, veelal probleemloos verloopt?

Ik hoop gedurende dit verhaal mijn fascinatie voor dit nog niet verklaarde verschil aan u over te kunnen brengen en u te laten zien hoe we eraan werken vergaarde kennis hierover om te zetten naar mogelijk klinische toepassing.

#### MEDISCHE IMMUNOLOGIE

Eerst wil ik u graag kort kennis laten maken met mijn vakgebied: de medische immunologie. De medische immunologie is een laboratoriumspecialisme binnen het ziekenhuis. De medisch immunologen zijn er voor de patiënt met een immunologisch probleem; dat kan bijvoorbeeld zijn een allergie, of een auto-immuunziekte zoals reuma, maar ook – en belangrijk voor mijn verhaal vandaag – transplantatie en transfusieproblematiek.

We verrichten ter ondersteuning van de behandelend arts specialistische diagnostiek en we verstrekken adviezen om diagnosestelling en behandeling van de patiënt zo goed mogelijk te laten verlopen.

Door het uitvoeren van onderzoek op ons vakgebied werken we aan continue verbetering van ons bepalingenpakket en dragen we bij aan de ontwikkeling van nieuwe therapeutische mogelijkheden. Tevens dragen we onze kennis actief over op nieuwe generaties artsen, immunologen en overige medische wetenschappers.

In veel ziekenhuizen is de medisch immunologische diagnostiek verspreid over meerdere laboratoria. In het UMC St Radboud hebben we gekozen voor zo veel mogelijk bundeling. Dat betekent dat we bijna alle aspecten van de immunologische diagnostiek, inclusief transplantatie-immunologie en transfusiedienst, onder één dak hebben. We zijn ervan overtuigd dat dit inhoudelijk zijn meerwaarde blijvend zal bewijzen en dat een dergelijke organisatie, zeker in de snel om ons heen veranderende laboratoriumwereld, adequaat kan inspelen op wensen en behoeften van onze klanten. Het instellen van de huidige leerstoel, nieuw voor dit ziekenhuis, samen met de vorming van ons Laboratorium voor Medische Immunologie als één van de vier pijlers van de nieuw opgerichte Afdeling voor Laboratoriumgeneeskunde geeft deze ontwikkeling een enorme impuls.

Met ons team van laboratoriummedewerkers, medisch immunologen en transfusiespecialisten verrichten we inmiddels diagnostiek over de volle breedte van het vak en leveren we de bijbehorende consulten, niet alleen binnen maar zeker ook buiten het

UMC St Radboud. Ons onderzoek richt zich vooral op de immunologische reacties die optreden bij het transplanteren van organen en bloedcomponenten.

EEN KLEIN UITSTAPJE: 'DE KRACHT VAN HET VERSCHIL' GEÏLLUSTREERD

In 1859 verscheen Darwins boek *On the origin of species by means of natural selection*: genetische verschillen ontstaan door aanpassing van de soort aan de omgeving. Darwins tijdgenoot Spencer introduceerde op basis daarvan de term 'survival of the fittest'. De theorie had niet alleen een impact op de wetenschap, maar leidde ook tot interessante sociologische verschijnselen. Er ontstond, vooral in de hogere maatschappelijke klassen, een verlangen naar avontuur en ontdekking. Er was een drang naar het testen van het eigen kunnen door het reizen naar onontgonnen gebieden. Avontuur en ontdekken werden een testcase voor het eigen kunnen en de eigen 'fitness'.

In deze geest was het dat de Engelse marine vol inzette op een zoektocht naar een noordelijke doorgang van de Atlantische Oceaan naar de Grote Oceaan, de fameuze North-West Passage, dwars door Arctisch gebied. Met klassieke zeilschepen die totaal ongeschikt waren voor dit harde klimaat en in kleding die ook in warme klimaten niet had misstaan, vond een ontmoeting plaats tussen kapitein John Ross, zijn bemanning en een groep Groenlandse Inuit (pooleskimo's). Deze optimaal aan de omgeving aangepaste inheemse bewoners zagen een wereldvreemd schouwspel voor zich. Twee totaal verschillende culturen stonden tegenover elkaar. Het verschil kon niet groter zijn!

De Engelsen maakten kortstondig contact, maar in hun drang om snel hun doel te bereiken besteedden ze op geen enkele wijze aandacht aan de gewoontes en gebruiken van de inheemse bevolking. Ook later niet. Signalen werden door hen niet opgepikt, het verschil werd niet benut!



Figuur 1. Ontmoeting tussen kapitein John Ross, luitenant William Parry en lokale Inuit, Groenland (door John Sacheuse).

Ze stapelden fout op fout, negeerden adviezen en gingen ten overstaan van niet begrijpende Inuit ten onder in ijs en kou. Honderd jaar van mislukte expedities volgden. Pas toen was Robert Peary één van de eersten die wel oog had voor de verschillen, de signalen op waarde wist te schatten en daar optimaal gebruik van maakte. Hij koppelde de Inuit-

kennis aan zijn eigen inzichten en werkte met hen samen. Zo wist hij verder dan wie ook in het Arctisch gebied door te dringen<sup>1</sup>.

Het verschil tussen Peary en de Inuit werkte positief, omdat over en weer de correcte signalen werden uitgezonden en ontvangen. Er was duidelijk sprake van chemie.

In mijn rede wil ik u laten zien hoe in mijn vakgebied het zoeken naar deze vorm van chemie, namelijk het gericht gebruik maken van verschillen, nieuwe wegen opent voor diagnostiek en behandeling bij transplantaties van organen en cellen. De rol van het immuunsysteem is hierbij cruciaal. Het is het immuunsysteem dat bepaalt of het transplantaat (orgaan, bloed) geaccepteerd wordt of niet.

#### EEN KORTE GESCHIEDENIS

Hoewel er over de eeuwen heen druk geëxperimenteerd werd met transplantatie van weefsels, organen en bloed, is de succesvolle klinische toepassing van deze activiteit nog relatief jong.

In deze van oudsher katholieke universiteit is het niet onaardig te vermelden dat de eerste in de literatuur beschreven bloedtransfusie plaatsvond in het Vaticaan, en wel in 1492: sowieso een goed jaar voor ontdekkingen. Op aanraden van de lokale arts gaven drie jongens van 10 jaar hun bloed aan paus Innocentius VIII, die op sterven lag. Dat ging toen nog via de mond. Bloed werd gezien als een mogelijkheid tot verjonging. De drie kinderen overleefden het niet en ook de paus stierf kort daarna. Of dit een waar gebeurd verhaal is blijft nog steeds de vraag. Ook van een wonder was hier – gezien het resultaat – geen sprake.

Dat was duidelijk anders bij de eerst beschreven transplantatie in de derde eeuw AD, waarbij de Syrische geneesheren Cosmas en Damianus het onderbeen van een zwarte slaaf overzetten naar een koopman die een gezwel aan zijn been had. Genoemde koopman heeft nog jaren gezond geleefd zonder enige vorm van afweeronderdrukking. Voorwaar een wonder. Hoe het afgelopen is met de donor vertelt het verhaal overigens niet. *Het moge duidelijk zijn dat in beide gevallen men geen notie had van wat men deed.*

Het zou nog eeuwen duren voordat enig serieus succes geboekt werd. Vooral vanaf de zeventiende eeuw werd veel geëxperimenteerd op dit gebied, maar met zeer wisselend succes. Transfusies werden pas echt succesvol nadat in 1900 Landsteiner de ABO-bloedgroepen beschreef<sup>2</sup> en het duidelijk werd dat goed typeren en matchen van essentieel belang waren voor een goede uitkomst.

Na Cosmas en Damianus was het lang stil met betrekking tot transplantaties. Los van wat incidentele rapporten, vond de eerste succesvolle orgaantransplantatie pas plaats in 1954 in Boston, een niertransplantatie bij een eenjarige tweeling. Aangezien het weefsel van beide broers precies overeenkwam, bleek afstoting van het orgaan geen probleem. Doordat de medische wetenschap toen nog onvoldoende inzicht had in het menselijke afweersysteem, waren transplantatiepogingen bij niet-tweelingen destijds

gedoemd te mislukken. De klinische transplantatie nam pas echt een vlucht toen de medische wereld het mechanisme van afstoting beter ging begrijpen en zowel de chirurgische technieken als de medicatie beter werden.

Eind jaren vijftig waren het Jean Dausset, Jon van Rood en Rose Payne die de componenten van het humane weefselantigenencomplex opspoorden. Het was Dausset die ontdekte dat bij het geven van transfusies niet alleen reacties tegen rode bloedcellen, maar ook tegen witte bloedcellen optraden. Er werden antistoffen gevormd die in een aantal gevallen tot heftige transfusiereacties konden leiden<sup>3</sup>. Het waren vervolgens Van Rood en Payne, die vaststelden dat ook vrouwen die meerdere zwangerschappen achter de rug hadden antistoffen maakten tegen witte bloedcellen. Met behulp van voor die tijd ingenieuze testsystemen en de opkomst van computeranalyse werd het mogelijk de moleculen te karakteriseren die tot deze reacties aanleiding gaven, de HLA-moleculen<sup>4</sup>. Tot op de dag van vandaag zijn we bezig de complexiteit van dit systeem verder te onttrafelen.

Direct na zijn eerste vinding liet Van Rood zien dat wanneer je huid transplanteerde en rekening hield met de weefselverschillen tussen donor en ontvanger, afstoting voorkomen kon worden. Baanbrekend was zijn gedachte dat het op basis van deze bevindingen mogelijk zou zijn voor iedere patiënt een geschikte donor op te sporen, waardoor een transplantatie veel meer kans van slagen zou hebben<sup>5</sup>. Dit heeft geleid tot de oprichting van Eurotransplant, heden ten dage dé organisatie die orgaanuitwisseling regelt, onder andere op basis van weefseltypering.

#### UITDAGINGEN

Uit voorgaande moge duidelijk worden dat genetische verschillen tussen individuen slecht zijn voor het uiteindelijk succes van transplantatie en transfusie en dat het zoeken naar overeenkomst van belang is.

En inderdaad, we zijn in ons laboratorium continue bezig donor en ontvanger zo goed mogelijk te ‘matchen’, met andere woorden te zoeken naar weefsel- en bloedgroepovereenkomst. We maken gebruik van de meest moderne technieken om de juiste donor bij de juiste ontvanger te selecteren. Dat selectieproces moet ervoor zorgen dat het orgaan of de cellen zo goed mogelijk hun werk kunnen gaan doen in de ontvanger. Op het terrein van matching hebben we forse vooruitgang geboekt, de klinische resultaten zijn mede door goede laboratoriumondersteuning beter dan ooit tevoren.

Echter, we zijn er nog niet:

- Het donortekort wordt steeds nijpender:  
Daar waar op politiek en sociaal-medisch gebied hard gewerkt wordt om het potentiële donorbestand uit te breiden, richten wij als immunologen ons op het bevorderen van transplantaatoverleving, en het beter benutten van het donorpotentieel.
- Het chronisch gebruik van afweeronderdrukkende middelen bij solide orgaantransplantaties vraagt zijn tol.

Inmiddels blijkt dat vele niet-specifieke afweerremmende middelen schadelijke bijwerkingen hebben, zoals nierschade, hoge bloeddruk en het optreden van infecties en tumoren. Individuele aanpassing van medicatie op geleide van laboratoriumbepalingen is ons streven.

- Voor stamceltransplantaties die gegeven worden om tumorcellen op te ruimen, geldt dat het slagingspercentage sterk is toegenomen door medisch technologische vooruitgang, maar het optreden van de graft-versus-hostziekte, de omgekeerde afstotingsreactie, is nog steeds een probleem.

Door onder andere te werken aan veranderde samenstelling van het transplantaat zoeken we naar mogelijkheden de anti-tumor respons te versterken, met behoud van de integriteit van het eigen weefsel.

- Ook voor bloedtransfusies geldt dat nadelige reacties ongewenst zijn. Goede ondersteunende diagnostiek en correcte indicatiestelling is een must. Verminderd gebruik van bloedproducten is het streven. Hogere opbrengst per product en langere overlevingsduur van het gegeven product zijn zaken die aandacht vragen.

Hoe kunnen we dit aanpakken? Dat ligt onder andere besloten in de titel van mijn voordracht: 'de kracht van het verschil'. Nu zult u zeggen: verschil?? We moeten toch zoeken naar overeenkomst?

In de wetenschap is het van essentieel belang een 'open mind' te houden. Het loslaten van aannames is van belang om de huidige uitdagingen in ons vakgebied aan te pakken.

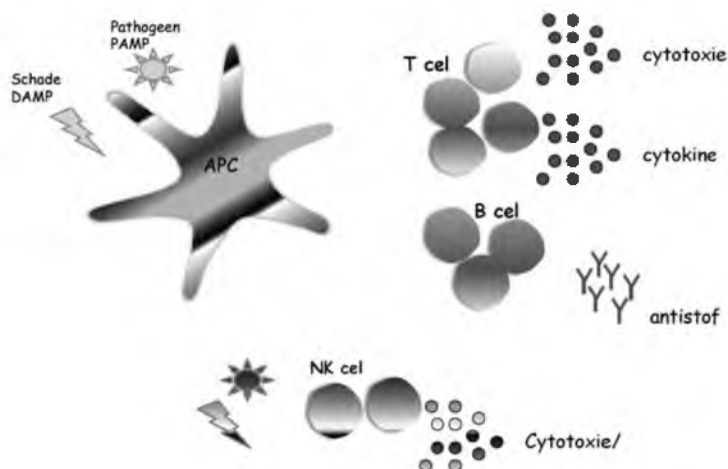
Er is niets zo mooi als chemie tussen mensen, een bijzondere vorm van communicatie. Peary en de Inuit vonden elkaar, tussen Ross en de Inuit ging het mis. Verschil, mits goed gecommuniceerd, leidt tot deze vorm van chemie.

Ook de componenten van het immuunsysteem en de weefsels communiceren actief met elkaar en ook daar zijn de juiste signalen van belang. Met andere woorden, ondanks dat we standaard naar overeenkomst zoeken in transplantatie en transfusie, is het zo dat we wel degelijk weefselverschillen tussen donor en ontvanger kunnen en misschien wel moeten benutten om via actieve communicatie in het immuunsysteem de klinische toepassing te verbeteren.

#### ENKELE IMMUNOLOGISCHE BEGRIPPEN

Het immuunsysteem wordt wel omschreven als een leger dat ten aanval trekt tegen de vijand, lees een virus of bacterie, om deze onschadelijk te maken, maar dat is slechts een deel van het verhaal. Als het immuunsysteem al een leger is, dan is het toch minimaal een leger op vredesmissie. Het immuunsysteem streeft naar evenwicht. Het pakt signalen uit de omgeving op, herkent deze als goed of slecht voor het lichaam en ruimt daar waar nodig afval (denk aan beschadigd weefsel of cel materiaal) op. Het immuunsysteem zorgt voor homeostase en het is daartoe altijd aan het werk. Het is een actief proces waarbij het weefsel stuurt en er chemie dient te zijn tussen weefsel en het immuunsysteem.

Het immuunsysteem bestaat uit een aantal oplosbare en cellulaire componenten die nauw samenwerken om de genoemde balans te bewaren. Er is een eerstelijnsrespons die vaak breed en weinig specifiek is, maar in een aantal gevallen de ontstane schade goed kan aanpakken. In andere gevallen, denk bijvoorbeeld aan virale infecties, is het nodig een aantal extra componenten te activeren. Dat noemen we de verworven respons die heel specifiek gericht is tegen de verwekker van de schade en waarvan na afloop van de respons een deel geheugencellen achterblijft, die bij een hernieuwde ontmoeting heel snel de draad weer kunnen oppakken.

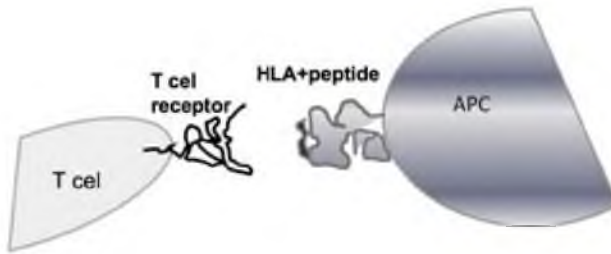


Figuur 2. Schematische weergave van de activatie van de immuunrespons

Voor een goed begrip van mijn verdere verhaal zijn enkele zaken van belang: signalen afkomstig van pathogenen (PAMPs) of van beschadigd weefsel (DAMPs) bepalen hoe sterk de immuunrespons zal zijn en welke vorm deze zal aannemen<sup>6,7</sup>. De cellen die geactiveerd worden zijn onder andere de witte bloedcellen, vooral de T-cellen en B-cellen. Deze cellen kunnen zich, na activatie via een antigeen presenterende cel (APC) ontwikkelen in een voor de respons gewenste richting, zich vermeerderen en zorgen voor het doden van geïnfecteerd weefsel. Dit gebeurt via celgebonden of antistof-gemedieerde reacties. Ook worden sommige cellen tot geheugencellen of helpercellen. De laatste helpen de respons te versterken en verder te sturen in de gewenste richting. Tevens kennen we nog de Natural Killer-cel (NK-cel), deze cellen zijn sterk weefseldodend en belangrijk bij het aanpakken van geïnfecteerde of kankercellen.

Hoe passen nu de weefselantigenen in het verhaal, de HLA-moleculen? T-cellen herkennen heel specifiek hun doel. Dat kunnen ze doordat ze een receptor hebben die

kan binden aan een HLA-molecuul op de APC. Dit HLA-molecuul, ook wel weefselantigeen genoemd, presenteert een klein stukje van het virus of bacterie aan de T-cel en die raakt daardoor geactiveerd. Het is een soort sleutel-slotinteractie.



Figuur 3. Herkenning van vreemd eiwit via de binding van een T-celreceptor aan een HLA-molecuul

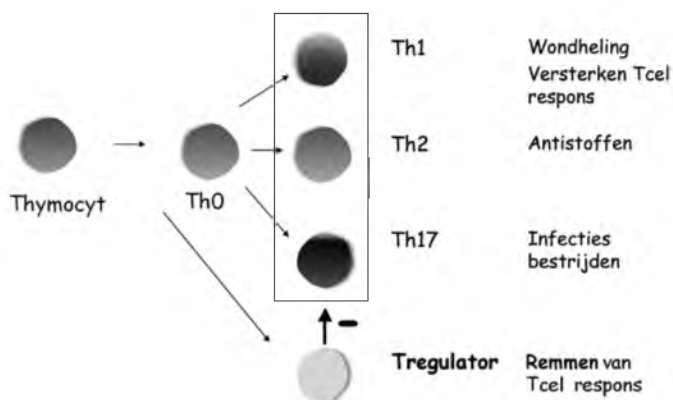
De HLA-moleculen kennen een hele grote diversiteit. Dat is van belang omdat de structuren allerlei mogelijke eiwitten afkomstig van virussen, bacteriën moeten kunnen presenteren aan de T-cellen om een goede afweer te krijgen. Er bestaan meer dan duizend HLA-varianten die ook nog in allerlei combinaties kunnen voorkomen<sup>8</sup>. Elk individu heeft maar een beperkte set aan mogelijkheden. Zo komen we aan onze verschillen in weefselantigenen.

Je kunt dat weer terug voeren naar Darwin. Er is een grote genetische diversiteit niet alleen tussen, maar ook binnen de soorten. Deze genetische verschillen maken dat wij als soort in staat zijn om met alle facetten uit onze omgeving om te gaan. Daarbij leren we en geven het geleerde, ook via de genetische route, door aan ons nageslacht. Als individu kunnen we nooit alles behappen. Dus om als soort te overleven is het van belang dat binnen de soort er een zodanige vorm van diversiteit is dat onder druk minimaal enkelen overleven. Deze diversiteit werd vooral zichtbaar tijdens de grote epidemieën die we in het verleden hebben gekend, denk aan de pest en de Spaanse griep. In een periode waar hele gemeenschappen werden uitgedund, bleven bepaalde individuen gespaard. Dit impliceerde dat er individuele verschillen in gevoeligheid bestonden en dat sommigen beter in staat waren bepaalde vormen van infectie af te weren dan anderen. Zij waren immuun. Het genetisch verschil tussen individuen is dus van belang voor het overleven van de soort, daar zit de kracht. Alleen, er was geen rekening gehouden met transplantatie.

#### REGULATIE VAN DE RESPONS

Belangrijk is ons te realiseren dat het resultaat van een immuunrespons in principe een fysiologische ontstekingsreactie is. Deze reactie zal veelal gunstig zijn, maar kan onder specifieke omstandigheden uit de hand lopen. Om dat te voorkomen zijn er een aantal regulatormechanismen. Om te beginnen is het aantal T-cellen dat kan reageren met

eigen weefsels klein. Er heeft selectie van cellen plaatsgevonden tijdens de ontwikkeling van het immuunsysteem. Toch kan het soms mis gaan. Daarom zijn er regulator T-cellen, die deze reacties controleren. Zodra er een afweerreactie plaats dient te vinden zullen de effectorcellen hun werk doen. Tegelijkertijd zullen de regulatorcellen zich vermeerderen en voorkomen dat de reactie doorschiet en leidt tot weefselbeschadiging. Een goede balans tussen effectorcel en regulatorcel is dus essentieel om weefselschade te voorkomen<sup>9</sup>.



Figuur 4. Regulatorcellen controleren de immuunrespons

Het intact laten van eigen weefsels in het lichaam door immuuncellen, zonder dat daar enige vorm van medicatie bij komt kijken, noemen we immuuntolerantie. Dit proces wordt gezien als het hoogst haalbare in de transplantatiewereld, tolerantie tegen vreemde weefsels; dat willen we via immunotherapie bewerkstelligen.

#### WAAROM GAAT HET NU MIS BIJ TRANSPLANTATIE?

Daar zijn in het licht van mijn verhaal minimaal twee redenen voor:

1. Door medisch handelen, denk aan chirurgie, of therapeutische bestraling en medicatie worden weefsels beschadigd en geven ze sterke activerende signalen af (DAMPs).
2. Tevens zullen door de verschillen in weefselantigenen relatief veel meer T-cellen geactiveerd kunnen worden dan bij een standaardreactie tegen een virus, bijvoorbeeld. Daarom is het lastiger bij transplantaties de natuurlijke balans tussen effector- en regulator-mechanismen in stand te houden.



Figuur 5. Stimuleren van de natuurlijke balans



Onze uitdagingen zijn dus de ontstekingsbevorderende signalen te verminderen en de natuurlijke balans te stimuleren.

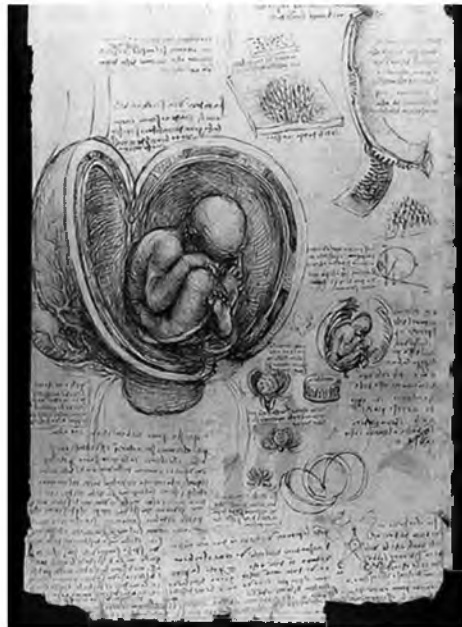
HOE GAAN WE DAT AANPAKKEN? ZWANGERSCHAP EN NATUURLIJKE  
TOLERANTIE.

Allereerst kunnen we leren van natuurlijke processen. Wetend dat de mens er als soort bij gebaat is genetische diversiteit in stand te houden om te kunnen overleven is het goed om ons te realiseren dat genetische verschillen tijdens zwangerschap dus juist gekoesterd moeten worden. Dat betekent dat het immuunsysteem eigenlijk prima weet hoe in natuurlijke omstandigheden met weefselverschillen om te gaan. Kennis over dit proces kan ons dus helpen transplantaatafstoting te leren behandelen en voorkomen. Een deel van ons onderzoek is hierop gericht.

De chemie tussen moeder en kind tijdens de zwangerschap is ongekend. Dat vinden we normaal, maar als je het bekijkt vanuit het licht van transplantatie is dat dus heel bijzonder. Denk u zich maar eens in, de helft van de weefselantigenen van de foetus is afkomstig van de vader en dus vreemd. Hoe komt het dat deze foetus zo goed groeit en er helemaal geen afstoting plaatsvindt?

Er is en wordt nog steeds veel gespeculeerd over dit vermeende immunologische wonder. Men dacht lang dat de respons in de placenta volledig onderdrukt zou worden, of dat de foetus niet gezien zou worden door diverse natuurlijke barrières, maar onverwacht bleek het tegenovergestelde. Contact is juist nodig en verschillen tussen moeder en foetus zijn belangrijk voor een succesvolle zwangerschap. Ook voor het begrip van zwangerschap is dus een 'open mind' essentieel.

Zelf houdt ik me al heel lang bezig met dit immunologisch fenomeen. Als student diergeneeskunde vertrok ik in de jaren tachtig naar Thailand om het voortplantingsgedrag van waterbuffels te bestuderen. De buffels waren te klein geworden om de ploegen te kunnen trekken en er moest gericht aan een fokprogramma worden gewerkt om deze ontwikkeling terug te draaien. Het op het juiste moment kunstmatig insemi-



Figuur 6: Da Vinci's visie op de zwangerschap

neren was daarbij een aandachtspunt. Koeien vertonen kenmerkend gedrag dat als leidraad kan dienen en de vraag was of waterbuffels dat ook doen. Ik kan u zeggen dat dat niet zo was. Hun gedrag was weinig inspirerend. Ze lagen bijna de hele dag in het water en als ze dat al niet deden stonden ze stil. Na een aantal maanden was ik dan ook volledig op hun gedragingen uitgekeken. Hoe het ook zij, we vonden een andere oplossing en het onderzoek kreeg meerdere prijzen. Het legde de basis voor mijn studie naar voortplantingsstoornissen bij het rund en de invloed van weefselantigenen daarop, uitgevoerd op de faculteit Diergeneeskunde in Utrecht.

Al snel kwam ik in contact met het werk van Chaouat en Wegmann die een voor die tijd uniek concept voorstelden<sup>10</sup>. Zij waren degenen die poneerden dat weefselverschillen tussen moeder en foetus het immuunsysteem aanzette – niet tot afstoting – maar juist tot het maken van placentastimulerende factoren. De verschillen waren nodig om groei van de foetus te bevorderen. Een uniek concept voor die tijd, dat helaas min of meer uit de boeken verdwenen is. Naar mijn mening onterecht, want de ‘immunotrophism hypothese’ heeft de basis gelegd voor het begrip dat wij nu hebben van de regulerende processen in de placenta. *Er is sprake van actieve sturing! Verschil is nodig.*

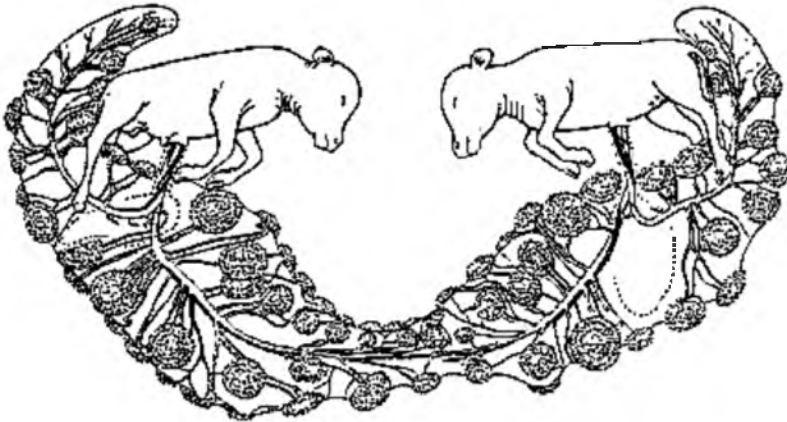
De maternale placenta bevat heel veel witte bloedcellen. Regulator T-cellen zijn nodig om de respons in balans te houden, dat weten we uit muizenstudies. Ook zijn er verrassend genoeg heel veel NK-cellen. Opvallend, omdat deze cellen juist geassocieerd worden met celdood. Hoe worden deze cellen gestuurd? HLA-moleculen spelen hierbij een rol. We weten nu dat de placenta heel gericht HLA-moleculen tot expressie brengt. Specifieke varianten van deze moleculen activeren en remmen de immuuncellen daar waar nodig. Verschillen in HLA-C zijn nodig om voldoende NK-cel activiteit te bewerkstelligen; deze cellen zorgen ervoor dat de innesteling van de foetus in de baarmoederwand goed verloopt. Dat moet niet te veel zijn en niet te weinig. Remming van hun celdodende kwaliteit vindt dus plaats, maar heel sterk gereguleerd door onder andere HLA.

Heel belangrijk is dat de NK-cellen ook zorgen voor de productie van de juiste groeifactoren. Bij zwangerschapsvergiftiging is aangetoond dat een onjuiste combinatie van HLA-C en NK-receptoren een oorzaak is van de onvoldoende omvorming van de bloedvaten in de placenta, waardoor de bloedvoorziening verstoord wordt<sup>11</sup>. Dit leidt tot de bekende klinische complicaties.

HLA-G is een ander voorbeeld van een uniek molecuul dat sterk tot expressie komt in de placenta. Samen met collega's van de afdelingen Gynaecologie en Pathologie hebben we laten zien dat gebrek aan expressie van dit molecuul in de placenta gepaard kan gaan met zwangerschapsproblemen. Hoe kan dat? Om die vraag te beantwoorden hebben we functionele studies nodig. Experimenten met HLA-G getransfecteerde cellijnen en recombinant oplosbare producten, uitgevoerd in samenwerking met collega's van MSD en het National Institute of Health, Bethesda in de Verenigde Staten, hebben ons geleerd dat dit molecuul het immuunsysteem heel specifiek aanstuurt: de oplosbare vorm van HLA-G remt T-cellen, maar stimuleert NK-cellen. Dit gebeurt op een wijze die

zwangerschapsbevorderend is, namelijk via de productie van oplosbare stoffen<sup>12</sup>. Inmiddels weten we dat HLA-G ook buiten de placenta tot expressie komt, in ontstoken en getransplanteerde weefsels, en op cellen van het immuunsysteem. Kortom van een molecuul dat eerst alleen met regulatie van de immuunrespons in zwangerschap werd geassocieerd, hebben we nu geleerd dat dit molecuul op meerdere plaatsen in het lichaam ontstekingsprocessen kan beïnvloeden<sup>13</sup>. Daar werken we nu aan verder.

Maar we hebben meer geleerd van de zwangerschap met betrekking tot natuurlijke vormen van tolerantie. Peter Medawar probeerde tijdens de Tweede Wereldoorlog in Engeland huidtransplantaties toe te passen bij soldaten met brandwonden. Dit verliep niet goed en hij vermoedde een rol voor genetische verschillen. Via dierexperimentele studies deed hij een onverwachte vinding. Acceptatie van getransplanteerde huid vond plaats tussen eeneiige kalvertweelingen, zoals verwacht, maar ook tussen twee-eiige kalvertweelingen. Hij kon dit niet verklaren, ze waren immers genetisch anders, totdat hij gewezen werd op het werk van Ray Owen die had laten zien dat er bloedgroepmenging bestond bij twee-eiige tweelingen. Dit komt doordat in de baarmoeder van het rund, anders dan bij andere soorten, de bloedvaten van beide foetussen verbonden zijn.



Figuur 7. Tweelingdracht bij runderen

Medawar postuleerde vervolgens dat tijdens de zwangerschap tolerantie wordt verkregen tegen de niet-eigen weefselantigenen via uitwisseling van cellen. De kritische factor hiervoor ligt in het feit dat het immuunsysteem van de foetus nog in een onrijp stadium verkeert<sup>14</sup>. Hij zou voor zijn werk de Nobelprijs krijgen in 1960 en het stond aan de basis van veel later onderzoek naar immuuntolerantie.

Voortbordurend op dit idee postuleerden Claas en Van Rood in de jaren tachtig de NIMA-hypothese<sup>15</sup>. De foetus komt tijdens de zwangerschap in aanraking met cellen van de moeder. De helft van de HLA-moleculen op deze cellen zijn vreemd voor de foetus, het is het deel dat niet overgeërfd is. Zoals Medawar aangaf, kan in dit stadium van ontwikkeling de foetus tolerantie opbouwen, dus ook tegen de niet-overgeërfde antigenen (de NIMAS). Inmiddels is door anderen aangetoond dat in de foetus NIMA-specifieke regulatorcellen geïnduceerd worden, ze worden aangetoond in het navelstrengbloed, maar zijn jaren na de geboorte ook nog in het individu zelf aanwezig. Bij transplantatie zullen mismatches bij de donor die overeenkomen met de niet-overgeërfde moederlijke antigenen dus op deze gronden tot een betere uitkomst kunnen leiden dan willekeurig welke andere mismatch. Retrospectieve studies in nier- en stamceltransplantatie bleken de NIMA-hypothese te ondersteunen. Bij donorselectie kun je hier rekening mee houden, mits de typering van de moeder beschikbaar is. Het donorpotentieel wordt hiermee uitgebreid. Alhoewel nog lastig in te passen in de dagelijkse orgaantransplantatie-setting, is toepassing bij stamceltransplantaties mogelijk dichterbij. Een recent artikel van Van Rood over het succes van transplantaties met navelstrengbloed geeft hier aanleiding toe<sup>16</sup>. Acties om typering van moeders toe te voegen aan donorbestanden zijn in voorbereiding.

Samenvattend hebben we dus geleerd dat in de zwangerschap het over en weer uitzenden van signalen tussen foetus en moeder van groot belang is. De aard en de kracht van deze signalen bepaalt de richting van de T-cel- en NK-celrespons, die veelal gunstig is voor de ontwikkeling van de placenta en foetale groei. Dit is een kwestie van actieve sturing, gebruik makend van de verschillen tussen moeder en kind. Tevens hebben we geleerd dat tolerantie tegen vreemd weefsel opgebouwd kan worden wanneer het immuunsysteem gestimuleerd wordt als het in een 'onrijp'stadium verkeerd. *Deze kennis gebruiken we in ons verder onderzoek naar het bevorderen van transplantatie en transfusie uitkomsten.*

#### ONDERZOEK IN MEER DETAIL

In ons laboratorium hebben we enkele van bovenstaande aspecten tot verder onderzoek van studie gemaakt. We werken aan :

1. het stimuleren van de effector-regulator T-celbalans en het 'tijdelijk' onrijp maken van het immuunsysteem door middel van gerichte medicatie,
2. het sturen van de NK-celrespons
3. het verminderen van ontstekingsbevorderende prikkels
4. het vaststellen van betrouwbare biomarkers voor individuele afstemming van immuuntherapie

Ons onderzoek is ingebed in het Nijmegen Institute for Infection, Inflammation and Immunity (N4i) en het Nijmegen Centre for Molecular Life Sciences (NCLMS). Deze gecombineerde setting van zowel klinisch als fundamenteel gericht onderzoek, biedt

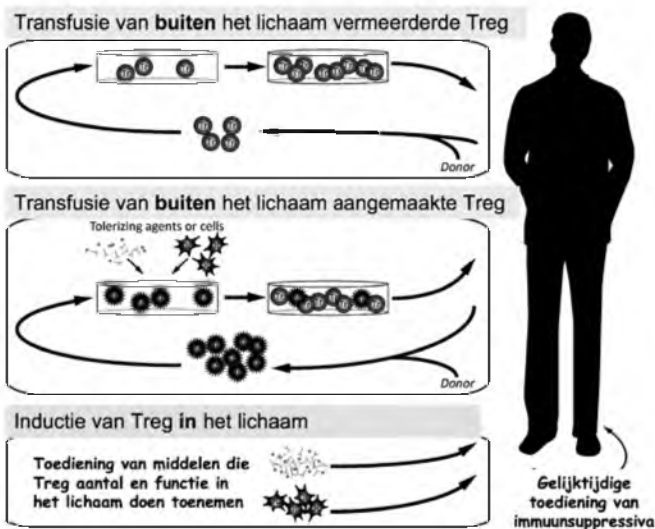
een uitstekende voedingsbodem voor de translationele aspecten van ons onderzoek. We werken daarbij nauw samen met klinische en fundamenteel immunologisch gerichte afdelingen.

*1. Hoog op onze onderzoeksagenda staat het sturen van de balans tussen effector en regulator T-cel.*

Dit onderzoek wordt in mijn laboratorium begeleid door Dr. Hans Koenen en heeft reeds geleid tot een groot aantal succesvolle publicaties, waarvan vele in samenwerking met collega Hilbrands van de afdeling Nierziekten.

Zoals ik u heb uitgelegd zijn regulatorcellen essentieel bij het voorkómen van immunopathologie. Deze cellen zijn in staat effectorcellen in hun functie te remmen. Het gaat om een goede numerieke balans tussen beiden. Het stimuleren van regulatorcellen in aantal en functie kan transplantatieoverleving bevorderen en het optreden van GVH-ziekte, de omgekeerde afstotingsreactie, remmen<sup>17</sup>. In muismodellen is dit principe al succesvol toegepast. Het gaat hier om een actief proces, daarom is het denkbaar dat een HLA-verschil tussen donor en ontvanger dit proces kan faciliteren. Er zijn zelfs voorzichtige aanwijzingen dat een lichte, goed behandelbare rejectie-episode gunstig kan zijn voor de langetermijntransplantaatoverleving.

Om de functie van de regulatorcellen meer gericht te stimuleren kunnen we grofweg twee wegen bewandelen:



Figuur 8: Regulator T-celtherapie in transplantatie en autoimmuuniteit

*1.1 We kunnen de regulatorcellen in het lichaam stimuleren. Dit kan door gericht immuun-suppressieve middelen toe te dienen.*

Afweeronderdrukkende medicijnen die alle cellen remmen, kunnen nooit actief tot tolerantie leiden. Het immuunsysteem wordt immers niet geactiveerd. Je moet de medicijnen dus blijven nemen om afstoting te voorkomen. Wij zoeken naar medicijnen die onderdelen van het immuunsysteem in de zogenaamde 'onrijpe staat' brengen, denk even terug aan de bevindingen van Medawar. Hiermee kunnen we specifiek effectorcellen remmen, en de regulatorcellen stimuleren. We willen de balans dus laten uitslaan in het voordeel van de laatste. We hebben in ons laboratorium goed omschreven testsystemen ontwikkeld waarin we uitgebreid de effecten van diverse experimentele medicijnen op regulatorcelactiviteit uitzoeken, samen met diverse klinische en farmaceutische partners. Op geleide hiervan kunnen keuzes gemaakt worden ten aanzien van verdere ontwikkeling en klinische toepassing.

*1.2. We kunnen ook de regulatorcellen buiten het lichaam vermeerderen en vervolgens in grote aantallen toedienen aan de patiënt, een specifieke vorm van transfusie zou je kunnen zeggen.*

Allereerst hebben we geïnvesteerd in het ontwikkelen van unieke celzuiveringsmethoden en protocollen voor vermeerdering. Samen met onze collega's van de afdelingen Hematologie en Nierziekten zullen we nu naar mogelijkheden zoeken deze cellen verder richting kliniek te brengen.

Onverwacht was onze vinding in 2008, samen met collega's van MSD, dat regulatorcellen helemaal geen homogene groep cellen zijn, maar onder ontstekingsomstandigheden zelf ook ontstekingskarakteristieken verkrijgen<sup>18</sup>. Een deel van de geactiveerde cellen ging het aan chronische ontsteking gerelateerde cytokine IL-17 maken. Dit cytokine speelt een rol bij aandoeningen zoals reuma en psoriasis, maar was nooit eerder geassocieerd met regulatorcelactiviteit. Deze vinding kan grote implicaties hebben voor de toepassing van de regulatorcellen in de kliniek, zoals dat nu al in de Verenigde Staten en Duitsland gebeurt. De cellen moeten remmen en niet het ontstekingsproces verergeren. Dat betekent dat we meer te weten moeten komen over hoe we dit proces van omvorming kunnen voorkomen. Inmiddels heeft onze publicatie zijn weg naar de wetenschappelijke wereld gevonden, met vele citaties, en gaan we gesterkt door externe subsidies werken aan het ontwikkelen van protocollen om deze cellen stabiel te houden voor de succesvolle toepassing in de kliniek.

Of deze omvorming ook voorkomt bij de ontstekingsprocessen die in het lichaam optreden na transplantatie weten we nog niet, wel hebben we inmiddels met collega's van de afdeling Dermatologie vastgesteld dat in patiënten met psoriasis, een chronische ontstekingsziekte, de regulatorcellen inderdaad meer de neiging vertonen het ontstekingsgerelateerde IL-17 te maken. Deze vinding zal aan de basis liggen van veel van ons toekomstig onderzoek. In humane huidmodellen, zowel als in een gehumaniseerd

muishuidtransplantatiemodel zullen we samen met collega's Schalkwijk en van de Kerkhof het gedrag van de cellen lokaal in de weefsels verder gaan bestuderen.

*2. Behalve aan de regulatorcellen werken we aan het gericht activeren van nk-cellen door gebruik te maken van genetische verschillen*

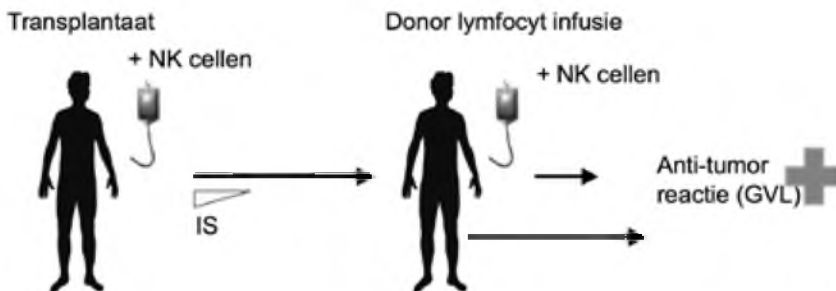
Zoals ik u heb uitgelegd, is één van de taken van het immuunsysteem om ontspoorde cellen in toom te houden. NK-cellen spelen daarbij een rol, mits ze op de juiste wijze geactiveerd worden. Van dit principe kunnen we gebruik maken door deze cellen in zetten ter ondersteuning van het anti-tumoreffect bij stamceltransplantatie<sup>19</sup>. Dat onderzoek wordt in ons laboratorium begeleidt door dr. Arnold van der Meer.

Evenals bij de regulatorcellen kunnen we ook hier op twee manieren te werk gaan:

*2.1. We kunnen zorgen dat de nk-cellen in het lichaam geactiveerd worden. nk-cellen worden geactiveerd door een combinatie van remmende en activerende receptoren, ook hier weer een balans.*

NK-cellen reageren in principe niet met gezonde lichaamscellen, maar wel bijvoorbeeld met tumorcellen, omdat hier de expressie van de liganden anders is. Ook in het geval van een stamceltransplantatie kan een mismatch tussen donor en ontvanger leiden tot een veranderde balans en kan de NK-cel actief worden. We kunnen dus actief NK-celfunctie stimuleren door heel specifiek tussen donor en ontvanger te mismatchen. Dat kan via HLA-C mismatches of NK-celreceptor (KIR) mismatches. Diverse groepen in de wereld hebben aangetoond dat afhankelijk van de indicatiestelling dit type mismatch inderdaad leidt tot verlenging van de tumorvrije periode. Ook wij doen hier verder onderzoek naar.

*2.2. We kunnen extra giften nk-cellen aan de patiënt toedienen. We kunnen dus de samenstelling van het transplantaat beïnvloeden.*



Figuur 9: NK-celtherapie in stamceltransplantatie

Er zijn verschillende methoden om vanuit het door beenmerg- of bloedafname verkregen donorproduct de gewenste cellen voor transplantatie te verkrijgen. Veelal wordt gewerkt met stamcellen die later uitgroeien tot de gewenste effectorpopulaties. De dosis benodigde T-cellen wordt daarbij dan nog heel specifiek afgemeten. We weten inmiddels dat vooral de T-cellen naast het gewenste anti-tumoreffect, ook het ongewenste graft-versus-hostziekte-effect kunnen bewerkstelligen. Voor NK-cellen geldt dat niet en het extra toevoegen van NK-cellen aan het transplantaat, of later na stamceltransplantatie, zou gunstig kunnen zijn voor het anti-tumoreffect. We werken daarom inmiddels al enige jaren aan het karakteriseren en opkweken van NK-cellen uit perifere bloed die specifiek de tumorcel zien en niet reageren tegen eigen weefsel. Deze cellen zouden potentieel ingezet kunnen worden bij celtherapie.

Ook zijn we actief betrokken bij het ZonMW-project van collega Dolstra die NK-cellen uit navelstrengbloed opkweekt. Met deze cellen zal in het Radboud op korte termijn een fase I trial uitgevoerd worden bij leukemiepatiënten. Ook hier zullen wij via uitgekende HLA- en KIR-matching en/of -mismatching de meest geschikte NK-celdonor-en-ontvangercombinaties selecteren.

Bij orgaantransplantaties weten we nog weinig af van de functie en rol van NK-cellen. We weten niet of ze gunstig zijn of juist ongunstig. Wel weten we door onderzoek in ons lab dat de reguliere immuunsuppressieve drugs, die vooral T-celfunctie beïnvloeden lang niet allemaal een effect hebben op NK-cel functie. Hier valt dus nog veel te bestuderen. Zowel binnen een recent gevormd onderzoeksconsortium met het AMC en het LUMC, als in samenwerking met het Erasmus MC trachten wij de rol van NK activiteit na nier- en lever transplantatie verder uit te werken.

### *3. Modulatie van ontstekingsignalen*

Willen we bovengenoemde therapieën tot een succes maken dan dienen we ook te werken aan het verminderen van ontstekingsignalen. Ontstekingsignalen zijn belangrijk voor de uitkomst van transplantaties. Niertransplantatie met levende donoren leveren ook bij grote HLA-verschillen relatief goede resultaten op. De korte tijd dat het orgaan buiten het lichaam verblijft, maakt dat de weefselbeschadiging minder is en het immuunsysteem minder sterk geactiveerd wordt, zodat natuurlijke regulatie mogelijk blijft. We zullen gericht moeten zoeken naar mogelijkheden om de gevolgen van ischemie-reperfusieschade in te perken.

Ook bij transfusies geldt dat ontstekingsbevorderende signalen mogelijk leiden tot schadelijke antistofvorming in de ontvanger. We participeren in een onderzoeksconsortium met collega's van de afdelingen Biochemie, Hematologie, Ziekenhuis Rijnstate en Sanquin, bij het bestuderen van verouderingsprocessen van rode bloedcellen en de reactie van het immuunsysteem hierop. We denken hiermee op termijn handvatten te kunnen bieden voor meer gericht gebruik van transfusieproducten.



#### BIOMARKERS

Geen klinische studie kan zonder de beschikbaarheid van biomarkers, uitleesmogelijkheden om het resultaat van behandeling vast te stellen: de medisch immunoloog staat samen met de clinicus voor de uitdaging de komende jaren betrouwbare biomarkers te identificeren die het mogelijk maken immuunsuppressieve regimes op individuele basis te ontwikkelen en cellulaire immuuntherapie gericht te ondersteunen. Het is nodig die testen niet alleen op researchbasis uit te voeren, maar ook te valideren in een geaccrediteerde setting. Dat is geen geringe taak, maar wel één waar we samen met onze researchpartners en gesterkt door diverse subsidies, onze tanden in gaan zetten.

Samenvattend, heb ik u kennis laten maken met een aantal activiteiten waarmee we in ons laboratorium actief meewerken aan de bevordering van transfusie- en transplantatoverleving, betere benutting van het donorpotentieel en ondersteuning bij individuele afstemming van immuunsuppressieve behandeling.

*We maken gebruik van de overeenkomsten, maar zeker ook van de verschillen.*

#### DIVERSITEIT IN TEAMS

In 2009 verscheen in veel kranten een (AP) foto van President Obama tijdens zijn eerste formele activiteit: de ondertekening van het besluit de Guantanamo Bay gevangenis te sluiten. We zien Obama, de eerste zwarte president van de vs, zittend voor een heel gezelschap van achter hem staande, blanke, applaudiserende collega's en medewerkers. Een voorbeeld van een doorbraak op het gebied van diversiteit en verschil. Wie heeft het niet met groot enthousiasme zien gebeuren! Maar dit beeld, hoe stimulerend ook, liet in zijn totaliteit tegelijkertijd overduidelijk zien dat we er nog niet zijn met de diversiteit in teams. Er was geen vrouw te bekennen op de foto.

De Radboud Universiteit Nijmegen staat sinds kort in Nederland aan de kop als het gaat om het aantal vrouwelijke hoogleraren<sup>20</sup>. Dit is gelukt door gericht beleid en een heldere visie van het huidig bestuur. Dit beleid zal echter nog wel even doorgezet moeten worden om de Europese streefgetallen te halen, want we zijn er nog niet.

Quota zijn geen doel op zich, maar kunnen wel ingezet worden als kortdurend sturend instrument, daar waar kwaliteit altijd leidend moet zijn. Een beleid dat diversiteit bevordert, werpt vruchten af: gemengde teams doen het beter als het gaat om innovatie en creativiteit<sup>21</sup>. De benodigde cultuuromslag zal daartoe gerealiseerd dienen te worden, zodat de quoteringsmaatregelen snel naar de prullenbak verwezen kunnen worden.

Wie naar de top wil, zal zich moeten melden en zichtbaar moeten maken, wie selecteert zal zich de diversiteit waarin kwaliteit zich uit, moeten eigen maken. Daar rust een uitdaging voor de huidige selectiecommissies en talentscouts.

*Voor alle partijen geldt : laat talent niet verloren gaan en maak gebruik van het verschil!*

## ONDERWIJS EN OPLEIDING

Als laatste wil ik mij richten tot *toekomstige* medici, levenswetenschappers en laboratoriumspecialisten. Ik hoop u vandaag enthousiast gemaakt te hebben voor de mogelijkheden van mijn vakgebied. De medische immunologie in al haar facetten is een essentieel onderdeel van de medische zorg. De diagnostiek dient op een hoog peil te staan en continue innovatie is nodig om het hoge peil van deze zorg te waarborgen. Studenten kunnen werken aan deze innovatie via stages op onze afdeling.

Immunologie is geen vak van feitjes, het gaat om concepten en het begrip daarvan. Dat proberen we met ons onderwijs voor elkaar te krijgen. Succesvol zijn onze bachelor- en mastercursus Immunologie aan de Universiteit Twente in het curriculum Technische Geneeskunde. Dat succes willen we doortrekken.

De huidige kwaliteit en omvang van de immunologische zorg en aanpalend onderzoek in ons UMC verdient een passend beleid met betrekking tot het onderwijs in de immunologie binnen het curriculum Geneeskunde. Dit geldt voor zowel de basis als de meer specialistische onderdelen. De huidige omvang van het immunologische onderwijs in dit curriculum biedt mijns inziens onvoldoende basis om bij de uitoefening van het vak voldoende geëquipeerd immuundiagnostiek en therapie te duiden dan wel toe te passen. Uitbreiding is gewenst.

Als afdeling Laboratoriumgeneeskunde bieden we ook een uitdagend pakket aan opleidingsmodules voor arts-assistenten en laboratorium specialisten in opleiding op het gebied van de medische immunologie en transfusiegeneeskunde. In samenspraak met kliniek en overige laboratoriumspecialisten gaan we dit pakket in de komende jaren verder optimaliseren.

Onze afdeling in Nijmegen stond samen met Groningen aan de wieg van het nieuwe opleidingscurriculum Medische Immunologie, waar medische immunologie oude stijl en transplantatie-immunologie, jarenlang twee gescheiden werelden, elkaar nu hebben gevonden in een volledig nieuw geïntegreerd curriculum. Dit ging gepaard met de fusie van beide landelijke Conventen tot het nieuwe College van Medisch Immunologen en een gezamenlijk landelijk register. Een historisch moment, dat dankzij de constructieve opstelling van alle betrokkenen heeft kunnen plaatsvinden. Zoals in de ontwikkelingsfase, zal ik me ook in de implementatiefase actief inzetten voor de kwaliteit en verdere profilering van de opleiding en het vakgebied.

De opleiding medische immunologie is niet opgenomen in het landelijke opleidingsfonds. Contacten met relevante instanties hierover zijn gaande, maar bieden vooralsnog weinig perspectief. Er is daarom geen van overheidswege betaalde opleidingsplaats. Een recente behoefteanalyse van het College voor Medisch Immunologen heeft aangetoond dat er structurele behoefte is om in alle academische ziekenhuizen constant één opleidingsplaats te bezetten. Ik pleit hier voor een actieve steun vanuit de academische centra vooralsnog een dergelijke plaats uit eigen – centrale – middelen te financieren. Dit is van groot belang voor het op peil houden van het specialisme en de

daaraan gekoppelde patiëntenzorg. Vanuit de beroepsgroep kan dit verder ondersteund worden.

Meer chemie op dit vlak ligt voor het oprapen binnen de recent opgerichte Federatie voor Medische Laboratoriumspecialismen (FMLS). Samen met onze federatiepartners zullen we naar mogelijkheden zoeken om de opleidingen laboratoriumgeneeskunde, in hun diversiteit, toch eenduidig over het voetlicht te krijgen en zo onze plek in het scala van medisch ondersteunend specialisten te kunnen borgen. Ik prijs me er gelukkig mee via diverse bestuursfuncties actief aan deze ontwikkelingen te kunnen bijdragen.

#### DANKWOORD

*'How important it is for us to recognize and celebrate our heroes and she-roes'*  
(Maya Angelou)

Mijnheer de rector magnificus, dames en heren, graag wil ik eindigen met een woord van dank.

Allereerst dank ik de leden van het stichtingsbestuur en het college van bestuur van de Radboud Universiteit Nijmegen en de raad van bestuur van het Universitair Medisch Centrum St Radboud, voor het in mij gestelde vertrouwen.

Het doen van onderzoek, het vormgeven aan opleiding en onderwijs en het neerzetten van een diagnostisch laboratorium, het is alles teamwork. Natuurlijk zou ik hier nooit hebben gestaan zonder de hulp en steun van velen, zowel binnen als buiten het werk.

Mijn grote dank gaat uit naar Evert Hensen, die mij als dierenarts binnenhaalde in de wondere wereld van de immunologie en het MHC. Evert, van jou kreeg ik de passie voor dit vak.

Jon van Rood, dank voor je inspirerend voorbeeld, dat in de transplantatiewereld zijn weerga niet kent. Op ieder cruciale stap in mijn carrière heb jij een belangrijke rol gespeeld, ik ben je daar enorm dankbaar voor.

Ben de Pauw, dank voor je inspiratie en wijsheid en een bijzondere tijd op de ABTI, we waren een goed team en ik had het niet willen missen.

Klinisch-, medisch en overige immunologen in het UMC St Radboud en in het bijzonder Jos van der Meer als eerste opleider Medische Immunologie in ons huis. Hartelijk dank voor de basis die jullie hebben gelegd voor de huidige ontwikkeling en verdere groei van het specialisme. Dat onze samenwerking ook in de toekomst alleen maar meer vruchten zal mogen afwerpen.

Medewerkers van ons Laboratorium voor Medische Immunologie, – specialisten, analisten, onderzoekers en ondersteuners. We hebben een geweldig lab en dat komt door jullie, ik ben er trots op leiding te mogen geven aan dit geweldige team. Ik kan

jullie niet allemaal bij naam noemen, maar iedereen draagt op zijn of haar wijze bij aan het succes van ons werk. Ina, jouw komst naar ons lab werkte als kristallisatiepunt voor de uitbreiding van de medische immunologie. Wil Allebes wil ik speciaal danken. Wil, onder alle omstandigheden ben jij onze rots in de branding.

Fred Sweep, Jean Pierre van Beers en collega labhoofden, ons staat een forse uitdaging te wachten, maar ik heb er alle vertrouwen in dat we samen iets moois zullen neerzetten.

Postdocs, promovendi, studenten en analisten. Ons onderzoek floreert door jullie inzet en enthousiasme. Ik heb veel van jullie geleerd, en leer nog steeds. Ik hoop ook jullie iets meegegeven te hebben.

Collega's medische en voormalig transplantatie-immunologen, dank voor een heel bijzondere periode in de ontwikkeling van ons vakgebied en op naar een mooie gezamenlijke toekomst. Bouke Hepkema wil ik speciaal danken, samen 25 jaar op MHC-reis van kip en rund naar de mens, dank voor heel veel goede momenten.

Klinische- en laboratoriumpartners van binnen en buiten het UMC St Radboud, ik dank u allen voor de vruchtbare en vooral plezierige samenwerking. Ik hoop op een hele mooie voortzetting van de ingeslagen wegen.

Partners in de regio, dank voor het in ons gesteld vertrouwen, ik hoop dat we onze samenwerking in de toekomst verder kunnen uitbouwen.

Lieve familie, schoonfamilie en vrienden – geweldig dat jullie hier zijn, hartelijk dank voor al jullie vriendschap, liefde en support door de jaren heen.

Jaq, Fini en Marga, wij vormen hopelijk nog jaren een mooi team, bedankt voor dertig jaar onvoorwaardelijke vriendschap.

Pap en mam, jullie hebben me een geweldige start in het leven gegeven en me in alles gesteund. Bedankt voor alle wijsheid, liefde en geborgenheid.

Mieke, geweldig dat je hier in de corona zit; we zijn samen een bijzondere weg gegaan. Maar veel belangrijker dan dat, je bent mijn lief door dik en dun, we horen bij elkaar, 'it's very clear,....'. Bedankt voor alles wat je voor me betekent.

*Ik heb gezegd*



## REFERENTIES

- 1 Berton, P. *Arctic Grail; the quest for the North-West passage and the North Pole, 1808-1909*. First Lyons Press Edition 2000, The Lyons Press, New York, USA.
- 2 Landsteiner, K. 'Zur Kenntnis der antifermentativen, lytischen und agglutinierenden Wirkungen des Bluts erums und der Lymphe'. *Zentbl. Bakt. Orig.* 27:357-362, 1900.
- 3 Dausset J. 'Iso-leuco-anticorps'. *Acta Haematol.* 20:156-166, 1958.
- 4 Van Rood, J.J. *Leucocyte grouping and its applications*. Thesis, University Leiden, The Netherlands, 1962.
- 5 Van Rood J.J. 'A proposal for international cooperation in organ transplantation'. *Eurotransplant. Histocompatibility Testing 1967*:451-452, 1967.
- 6 Janeway, C. 'Approaching the asymptote? Evolution and revolution in immunology'. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 54 1:1-13, 1989.
- 7 Matzinger, P. 'Friendly and dangerous signals: is the tissue in control?' *Nature Immunol.* 8,11-13, 2007.
- 8 Immunogenetics database: [www.ebi.ac.uk/imgt/hla/](http://www.ebi.ac.uk/imgt/hla/)
- 9 Sakaguchi S, Sakaguchi N, Shimizu J, Yamazaki S, Sakihama T, Itoh M, Kuniyasu Y, Nomura T, Toda M, Takahashi T. 'Immunologic tolerance maintained by CD25+ CD4+ regulatory T cells: their common role in controlling autoimmunity, tumor immunity, and transplantation tolerance'. *Immunol Rev* 182:18-32, 2001. Review.
- 10 Wegman, TG. 'Placental immunotrophism:maternal T cells enhance placental growth and function'. *Am.J.Reprod.Immunol.Microbiol.* 15:67-70, 1987.
- 11 Trowsdale J, Moffett A. 'NK receptor interactions with MHC class I molecules in pregnancy'. *Semin Immunol.* 20(6):317-320, 2008. Review.
- 12 Rajagopalan S, Bryceson YT, Kuppusamy SP, Geraghty DE, Meer AV, Joosten I, Long EO. 'Activation of NK cells by an Endocytosed Receptor for Soluble HLA-G'. *PLoS Biol.* 4(1):e9, 2006.
- 13 Carosella Carosella ED, Favier B, Rouas-Freiss N, Moreau P, Lemaoult J. 'Beyond the increasing complexity of the immunomodulatory HLA-G molecule'. *Blood.* 15;111(10):4862-4870, 2008. Review.
- 14 Billingham RE, Lampkin GH, Medawar PB, et al. 'Tolerance to homografts, twin diagnosis and the freemartin condition in cattle'. *Heredity* 6: 201-212, 1951.
- 15 Claas FH, Gijbels Y, van der Velden-de Munck J, van Rood JJ. 'Induction of B cell unresponsiveness to noninherited maternal HLA antigens during fetal life'. *Science.* 30;241(4874):1815-1817, 1988.
- 16 van Rood JJ, Stevens CE, Smits J, Carrier C, Carpenter C, Scaradavou A. 'Reexposure of cord blood to noninherited maternal HLA antigens improves transplant outcome in hematological malignancies'. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 24;106(47):19952-19957, 2009
- 17 Peters JH, Koenen HJPM, Hilbrands LB, Joosten I. 'Immunotherapy with regulatory T cells in transplantation'. *Immunotherapy*, 1(5): 855-71, 2009.
- 18 Koenen HJ, Smeets RL, Vink PM, Rijssen EV, Boots AM, Joosten I. 'Human CD25highFoxp3pos regulatory T-cells differentiate into IL-17 producing cells'. *Blood.* 15;112(6):2340-52, 2008.
- 19 Velardi A, Ruggeri L, Mancusi A, Aversa F, Christiansen FI. 'Natural killer cell allorecognition of missing self in allogeneic hematopoietic transplantation: a tool for immunotherapy of leukemia'. *Curr Opin Immunol.* 21(5):525-530, 2009. Review.

- 20 'Monitor Vrouwelijke Hoogleraren 2009'. Stichting de Beauvoir in samenwerking met de VSNU, LNVH en SoFoKLes. [www.stichtingdebeauvoir.nl](http://www.stichtingdebeauvoir.nl)
- 21 Page SE. *The Difference: How the Power of Diversity Creates Better Groups, Firms, Schools, and Societies*. Princeton University Press, Princeton, New Jersey, USA, 2007.

