

De kunst van bruggen bouwen

INAUGURELE REDE DOOR PROF. DR. MIHAI G. NETEA



Radboud Universiteit Nijmegen



INAUGURELE REDE

PROF. DR. MIHAI G. NETEA



In de afgelopen halve eeuw zijn we getuige geweest van een explosie in kennis over moleculaire biologie, cellulaire fysiologie en genetica. Tegelijkertijd is er een steeds diepere kloof ontstaan tussen de onderzoeker en de klinisch specialist, en zijn de spectaculaire ontdekkingen gevolgd door een teleurstellend gering aantal

nieuwe geneesmiddelen. De uitdaging is om de bevindingen te vertalen naar de praktische klinische toepassing.

Volgens hoogleraar Experimentele interne geneeskunde Mihai Netea is het de taak van de translationele geneeskunde in het algemeen, en de experimentele interne geneeskunde in het bijzonder om een brug te bouwen tussen laboratorium en patiëntenzorg, met op die brug verkeer in beide richtingen. Hij richt zich enerzijds op de introductie van nieuwe geavanceerde technieken op het gebied van moleculaire biologie en celbiologie, en anderzijds op de versterking van translationeel onderzoek tussen fundamentele wetenschap en klinisch onderzoek. Voor die versterking zijn inspanningen nodig van alle betrokkenen: nationale organisaties, universiteiten, onderzoeksgroepen en de onderzoekers zelf.

Prof. dr. Mihai G. Netea (Cluj-Napoca, Roemenië, 1968) studeerde geneeskunde aan de Cluj-Napoca University, waar hij in 1993 afstudeerde. In 1998 promoveerde hij cum laude aan de Radboud Universiteit. Aansluitend volgde hij de opleiding tot specialist Interne geneeskunde en de opleiding Infectieziekten. Sinds 2001 is Netea in dienst van het UMC St Radboud, sinds 2007 als universitair hoofdonderzoeker/specialist infectieziekten.

DE KUNST VAN BRUGGEN BOUWEN

De kunst van bruggen bouwen

Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar Experimentele interne geneeskunde aan het UMC St Radboud/ de Radboud Universiteit Nijmegen op vrijdag 20 maart 2009

door prof. dr. Mihai G. Netea

Vormgeving en opmaak: Nies en Partners bno, Nijmegen
Fotografie omslag: Bert Beelen
Drukwerk: Thieme MediaCenter Nijmegen

ISBN 978-90-9024373-3

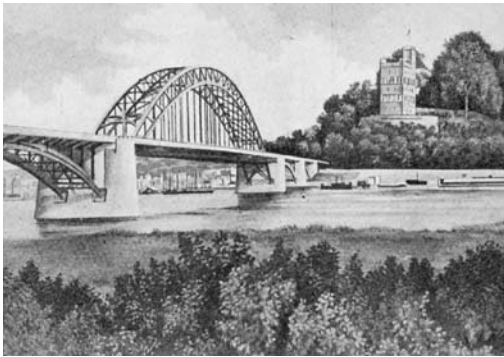
© Prof. dr. Mihai G. Netea, Nijmegen, 2009

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,
dames en heren,*

HET BEGIN: EEN BRUG VAN OOST NAAR WEST

Mijn eerste kennismaking met Nijmegen, of beter gezegd met de Waalbrug, was toen ik als kind de spraakmakende film *A bridge too far* op de Roemeense televisie zag. Hoewel



Figuur 1. De Waalbrug.

de aanval van de geallieerden mislukte, heeft de Waalbrug de Tweede Wereldoorlog overleefd. Weliswaar werd de Waalbrug in de vroege ochtend van 10 mei 1940 opgeblazen door de Nederlandse genie, maar hij werd vervolgens herbouwd. De Waalbrug is een symbool voor Nijmegen, zoals te zien op de kaft van ieder fotoboek over de stad. De brug is de belangrijkste verbinding tussen Nijmegen en Arnhem, en een brug tussen het Nederland van onder en boven de grote rivieren.

De Waalbrug is een treffend voorbeeld van de kunst van bruggen bouwen. De brug werd op 16 juni 1936 door koningin Wilhelmina geopend in aanwezigheid van 200.000 belangstellenden. De volle lengte van de Waalbrug bedraagt 604 meter, en hij is in het midden van de boog 65 meter hoog. De grootste overspanning, de boog op zich, is 244 meter lang, en was indertijd de langste boogoverspanning van Europa. In tegenstelling tot veel andere boogbruggen is de Waalbrug uniek, omdat het een zuivere boogbrug is, waarbij de twee pijlers daadwerkelijk alle krachten opvangen¹. Toen ik voor het eerst naar Nijmegen kwam, was de brug over de Waal het eerste beeld van de stad op mijn netvlies.

Dit was in 1991. Eerder, in de jaren tachtig, leek Nijmegen voor mij, als burger van een communistisch land, net zo ver als de maan. Wij mochten niet naar het buitenland reizen, en ik was inderdaad tot 1990 nooit buiten de grenzen van Roemenië geweest. De tijd leek vast te zitten in een doodlopende straat van de geschiedenis. Net op tijd kwam de Roemeense opstand van december 1989; voor mij en mijn landgenoten een brug naar de toekomst. Ik was toen derdejaars student geneeskunde in Cluj-Napoca, mijn geboorteplaats en de tweede universiteitsstad van Roemenië. In die tijd van heldendaden en opoffering waarin ik een collega heb verloren, hebben wij weer leren durven en hopen, en kreeg het woord vrijheid in zijn ware betekenis weer een plek in het woordenboek.

Het volgend jaar was een van de belangrijkste voor mijn toekomstige carrière. Ik deed toen een wetenschappelijke stage op de afdeling Moleculaire biologie, onder de

supervisie van de toen jonge docent dr. Octavian Popescu. Van hem heb ik geleerd een wetenschappelijk artikel op te zoeken en te lezen, en in de lente van 1990 las ik 'Adoptive Immunotherapy of Established Pulmonary Metastases with LAK Cells and Recombinant Interleukin-2' van dr. Steve Rosenberg². Het was het begin van het tijdperk van de cytokinen, afweerstoffen die vrijgemaakt worden door de witte bloedcellen en die het informatienetwerk van het afweersysteem vormen. De eerste van deze bijzondere afweerstoffen, interleukine-1, was een paar jaar eerder gekloneerd door prof. Charles Dinarello. Dit interleukine-1 en de tumor necrosis factor, een cytokine met vergelijkbare effecten, beloofden de toekomst te bepalen van de immunotherapie van sepsis. Het eerder genoemde interleukine-2 leek de toekomst te worden van de immunotherapie voor kanker. Onderzoek naar de biologie van cytokinen leek mij fantastisch.

In de zomer van hetzelfde jaar kreeg ik een beurs voor een immunologiecursus in het AMC in Amsterdam. Ik mocht voor vier weken naar Amsterdam, mijn eerste reis naar het buitenland. Daar ontmoette ik een aantal Nederlandse toponderzoekers in immunologie, de cursus was van de hoogste kwaliteit. Helaas deed geen van hen onderzoek naar interleukine-2. Gelukkig voor mij kwamen wel andere interessante onderwerpen aan bod, onder andere in een presentatie van prof. Jos van der Meer over de rol van de proinflammatoire cytokinen bij infecties. Dit zou het onderwerp worden van mijn onderzoek in de volgende achttien jaar.

Een brug wordt gedefinieerd als een structuur die gebouwd wordt om een obstakel over te steken. Het bouwen van een mooie en sterke brug vraagt zowel vakkundigheid als passie van de bouwers: bruggen bouwen is een kunst. In mijn rede wil ik u ervan proberen te overtuigen dat niets minder waar is wanneer men iets wil bouwen in de wetenschap.

EEN KORTE GESCHIEDENIS

Infecties zijn zonder enige twijfel de grootste vijand geweest in de geschiedenis van de mensheid. Pest, malaria, tuberculose of influenza zijn slechts een paar voorbeelden van infectieziekten die vele miljoenen mensen hun leven hebben gekost. De Grieken dachten dat de infecties werden veroorzaakt door het 'miasma' of vuile lucht. Een beroemd aanhanger van de miasmatische theorie was Abaris de Hyperboreus, die Sparta heeft verlost van de miasmae van het Taygetusgebergte. In de middeleeuwen zocht men de verklaring van pest en cholera nog steeds in de miasmatische theorie. Het was pas in het laatste deel van de negentiende eeuw, dat de meer wetenschappelijke 'kiemtheorie' naar voren werd gebracht, en tot waarheid kon worden verklaard, na de ontdekkingen van grote onderzoekers als Louis Pasteur en Robert Koch.

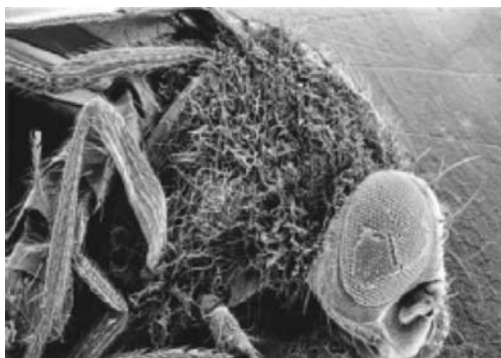
Dankzij de ontdekkingen in deze gouden tijd van de microbiologie kon men voor het eerst in onze geschiedenis bacteriën isoleren, kweken en manipuleren. Deze zouden bestreden en onschadelijk gemaakt kunnen worden, als men maar beschikte over de juiste middelen. Voor het echter zo ver was moest men begrijpen wat er gebeurde in

de geïnfecteerde gastheer. De onderzoeker Eli Metchnikov liet zien dat leukocyten, de witte bloedlichaampjes, door bacteriën aangetrokken kunnen worden en de bacteriën kunnen opeten of 'fagocyteren'; hiermee werd het eerste wetenschappelijk bewijs geleverd dat het lichaam zich verdedigt tegen indringers. Het was de ontdekking van de antilichamen door Von Behring, Kitasato en Ehrlich, die de doorbraak gaf voor het tijdperk van serumtherapie. Hoewel de serumtherapie en vaccinontwikkeling eerste stappen waren in de medische strijd tegen infectieziekten, duurde het nog enkele decennia voor effectieve behandelingen tegen infecties beschikbaar kwamen; met de ontdekking van de sulfonamiden en penicilline brak een nieuwe tijd aan.

Hoewel in de daaropvolgende decennia veel belangrijke ontdekkingen op het gebied van infectieziekten en de leer van de afweer, de immunologie, werden gedaan, bleven cruciale vragen onbeantwoord. Hoe worden de ziekmakende micro-organismen ontdekt door het afweersysteem in de eerste uren na hun invasie in het lichaam? En hoe kan een effectieve afweerreactie tegen de infectie gecoördineerd worden?

DE AFWEER TEGEN SCHIMMELS

Een belangrijke doorbraak in het onderzoek naar de afweer tegen pathogene micro-organismen kwam eind jaren negentig vanuit een onverwachte hoek. Een van de eiwitten betrokken bij de ontwikkeling van het fruitvliegje *Drosophila*, de Toll-receptor, bleek



Figuur 3. Toll-deficiënte *Drosophila*.



Figuur 2. De slachtoffers van infecties.

verwant te zijn met de receptor voor interleukine-1 bij de mens. Zoals gezegd is interleukine-1 een van de cytokinen met een centrale rol in het activeren van het afweersysteem tegen infecties bij de mens.

Onderzoek verricht in het laboratorium van Jules Hoffman in Straatsburg liet zien dat *Drosophila*-vliegen die een defect hadden in het Toll-eiwit zeer gevoelig waren voor infecties met schimmels als *Aspergillus*³. Dit is te zien in de figuur,

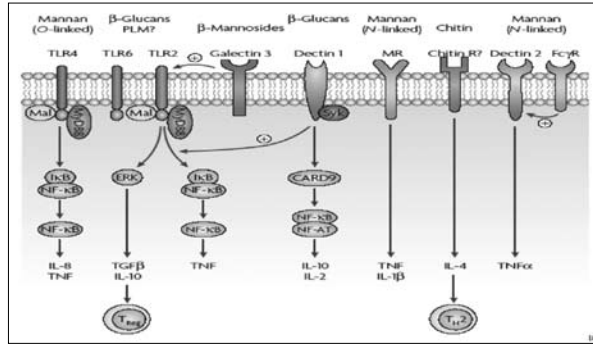
waar de *Drosophila* wordt overwoekerd door een net van schimmeldraden, die een verstikkende winterjas vormen. Deze gegevens waren een doorbraak voor het beter begrijpen van de herkenningsmechanismen van het afweersysteem voor bacteriën, schimmels en virussen. Bij de mens werden snel daarna zelfs tien Toll-like receptoren ontdekt, en de 'race' naar het ontcijferen van het herkenningsmechanisme van micro-organismen in de mens ging van start.

De interesse van ons onderzoeksteam was om te begrijpen hoe een ontstekingsreactie begint en gedurende de eerste dagen na een infectie verandert. Met name naar schimmelinfecties veroorzaakt door *Candida albicans* of *Aspergillus fumigatus* deden we veel onderzoek. Terwijl voor veel mensen *Candida* slechts een lastige bewoner is van de nagels, de huid of de slijmvliezen, kan deze schimmelsoort bij bepaalde patiëntengroepen, zoals die met een verzwakt afweersysteem, een dodelijke verwekker zijn van bloedvergiftiging (sepsis). In de Verenigde Staten staat *Candida* op de vierde plaats van de meest voorkomende verwekkers van sepsis, en het is wereldwijd het micro-organisme dat het hoogste sterftepercentage veroorzaakt wanneer het zich in het bloed bevindt. *Aspergillus fumigatus*-infecties treden vooral op bij patiënten met leukemie of na beenmergtransplantatie, en ondanks nieuwe meer effectieve anti-schimmelmiddelen blijft de sterfte van patiënten met zo'n infectie rond de vijftig procent liggen⁴.

Anti-schimmelmiddelen alleen zijn dus als behandeling vaak onvoldoende. Deskundigen op dit gebied zijn het er over eens dat alleen een combinatie van anti-schimmelmiddelen en immunotherapie, dus een behandeling die het afweersysteem stimuleert, de sterftcijfers kan verlagen. Om effectieve immunotherapie te kunnen ontwikkelen, is een grondige kennis van de afweermechanismen tijdens deze infecties noodzakelijk. Eén van de belangrijkste ontdekkingen op dit gebied in de afgelopen jaren is de rol van Toll-like receptoren (TLRs) bij de afweer tegen schimmelinfecties. Receptoren zoals TLR2 en TLR4 herkennen structuren van de *Candida*- of *Aspergillus*-celwand, zoals mannanen en mannoproteïnen. De effecten hiervan worden versterkt door herkenning van beta-glucanen door dectine-1, een lid van een tweede familie van patroonherkende receptoren, de C-type lectinereceptoren. De herkenning van deze structuren van de schimmels door combinaties van receptoren leidt daarna tot een afweerreactie tegen de ziekteverwekker. Deze reactie wordt gereguleerd door een netwerk van ontstekingsbevorderende en ontstekingsremmende cytokinen. In de loop van de afgelopen jaren hebben wij de rol van een aantal van deze cytokinen bij de afweer tegen schimmels ontcijferd. De eerste studies van prof. Bart-Jan Kullberg en prof. Jos van der Meer naar de rol van gamma-interferon en IL-1 tijdens schimmelinfecties vormden de basis voor het vervolgonderzoek naar de rol van IL-18, tumor necrosis factor en IL-17.

Bij het beschrijven van de afweermechanismen tegen infecties maakt men traditioneel een onderscheid tussen de aangeboren aspecifieke afweer en de meer specifieke verworven afweer (T-cellen en antilichaamproductie). Onze bevindingen op het gebied

van TLR geven aan dat, in tegenstelling tot de eerdere theorieën, de aangeboren afweer tegen infecties helemaal niet specifiek is, en dat deze een belangrijke sturende rol heeft bij het aanzetten van de verworven of specifieke immuniteit. Patroonherkenningsreceptoren zoals TLR's en C-type lectines vormen



Figuur 4. Herkenning van *Candida albicans*

de aangeboren en de verworven immuniteit, en maken dat het geheel van de afweerreactie een ondeelbaar en geraffineerd netwerk wordt⁵.

Maar heeft dit moleculair inzicht al bijgedragen aan het welzijn van de patiënt? Een eerste bevestigend antwoord berust op de bevinding dat de werking van deze afweerreceptoren tussen mensen onderling kan verschillen. Dit komt door genetische verschillen. Klinische studies hebben aangetoond dat de genetische variatie van receptoren zoals TLR4 en dectine-1 ten dele bepaalt wie een verhoogde kans heeft op het ontwikkelen van een *Candida*-infectie. Het is opvallend dat mensen met een genetische aanleg voor een heftige ontstekingsreactie hier juist een voordeel bij hebben. Dit werd ook door andere onderzoeksgroepen beschreven bij patiënten met levensgevaarlijke bacteriële infecties (sepsis). En dat terwijl in de wereld van de intensive care juist geprobeerd wordt de ontstekingsreactie te onderdrukken, omdat die verantwoordelijk geacht werd voor het ontstaan van sepsis. Het is deze kennis die ons ervan heeft overtuigd dat immunotherapie van ernstige schimmelinfecties alleen een kans op succes heeft als die gebaseerd wordt op het stimuleren van de afweerreactie. Een klinisch onderzoek naar de mogelijkheden van behandeling met het cytokine gamma-interferon bij levensbedreigende *Candida*-infecties zal volgend jaar gecoördineerd worden door onze groep. Na soortgelijke ontdekkingen van Annemarie Brouwer en Tom Harrison over de rol van cytokinen bij infecties met een andere belangrijke schimmel, *Cryptococcus neoformans*, wordt nu een studie naar de rol van gamma-interferon voor de behandeling van cryptococcose uitgevoerd in Zuid-Afrika.

EXPERIMENTELE INTERNE GENEESKUNDE: EEN BRUG TUSSEN LABORATORIUM EN PATIËNT

Deze voorbeelden illustreren dat het belangrijk is de precieze mechanismen van ziektes te begrijpen, om het uiteindelijke doel van het ontwikkelen van succesvolle behandelstrategieën te kunnen bereiken. Deze stelling is inmiddels universeel gebleken, en in de

afgelopen halve eeuw zijn wij getuige geweest van een explosie in kennis over moleculaire biologie, cellulaire fysiologie en genetica. De ontdekkingsreis die begon met het ontrafelen van de DNA-structuur werd gevolgd door het ontcijferen van het menselijk genoom en brengt voor de toekomst de beloftes van gen- en stamceltherapie. Tegelijkertijd was er een tweede ontdekkingsreis die geleid heeft tot de sterke professionalisering van het klinisch onderzoek. Het opzetten en uitvoeren van grote epidemiologische studies (zoals de befaamde Framingham-studie die risicofactoren voor chronische ziekten heeft geïdentificeerd), het ontwikkelen van de concepten van evidence-based medicine en de dubbel-blinde gerandomiseerde klinische trial zijn geworden tot hoekstenen van het moderne medisch handelen.

Tegelijkertijd is echter – wellicht inherent aan deze ontwikkelingen – een steeds diepere kloof ontstaan tussen de basale onderzoeker die een molecuul of hooguit een celtype bestudeert, en de klinisch specialist die grotendeels zijn tijd in de patiëntenzorg doorbrengt en soms participeert in klinische trials. Bovendien zijn de spectaculaire ontdekkingen in de moleculaire biologie tot nu toe slechts gevolgd door een teleurstellend gering aantal nieuwe geneesmiddelen. Er bestaan nog onvoldoende bruggen in de communicatie en in de uitvoering tussen de basale wetenschapper en de clinicus. Wat is de oorzaak van deze situatie? Wat dreigen we te verliezen? Het antwoord is: de klinisch onderzoeker. De arts die een hart heeft voor de patiënt, en een brein voor wetenschappelijk onderzoek; die de klinisch relevante vraagstukken, die zich voordoen aan het ziekbed kan vertalen naar de onderzoeksmogelijkheden in de moleculaire biologie. De volgende uitdaging is dan om de basale bevindingen weer terug te vertalen naar de praktische klinische toepassing. Translationele geneeskunde in het algemeen, en experimentele interne geneeskunde binnen ons eigen vakgebied, hebben de rol om deze taak te vervullen, en een brug te bouwen tussen laboratorium en patiëntenzorg met op die brug verkeer in de bovengenoemde twee richtingen.

Waardoor is die kloof ontstaan tussen onderzoeker en clinicus, en waarom zijn er steeds minder klinische onderzoekers? Een combinatie van factoren heeft een rol gespeeld bij het verzwakken van de aantrekkingskracht van klinisch onderzoek: de superspecialisatie van medici als gevolg van de toename van informatie, de verhoogde klinische werkbelasting van de medisch specialist, en de onvoldoende financiering van klinisch onderzoek.

De eerste van deze factoren is een objectief feit in dit tijdperk van informatie-*overload*. Dit leidt tot de verleiding en wellicht de noodzaak om je in een steeds kleiner onderdeel van de geneeskunde te verdiepen. Dat gaat vaak gepaard met het verlies van perspectief. Dit is een gevaar voor alle domeinen van kennis, zowel in de basale wetenschap als in een klinisch specialisme. Het is steeds moeilijker om iemand te vinden die tegelijkertijd op de hoogte is van de laatste ontwikkelingen op klinisch niveau, en een solide kennis heeft van de bijbehorende basale mechanismen van de ziekte. Het is mijn diepe overtuiging dat een toekomstige generatie van klinisch onderzoekers kan worden

opgeleid door bevoegen mentorschap voor studenten, door jonge klinici met interesse in wetenschappelijk onderzoek te koesteren, en door ondersteuning op administratief en financieel niveau.

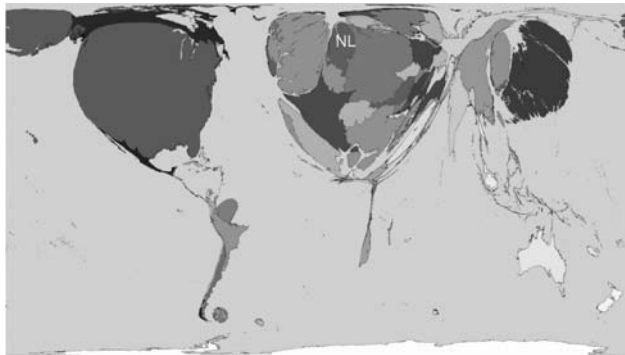
Een tweede belangrijk obstakel voor de toekomst van de klinisch onderzoeker is de toename van de hoeveelheid klinische en managementtaken van de academisch medisch specialist. De complexiteit van het medische vak neemt steeds verder toe, met steeds nieuwe behandelingen die leiden tot betere overlevingskansen van patiënten met chronische en ernstige ziekten die een intensieve begeleiding behoeven. Onze uitdaging in dit opzicht wordt het vinden van de juiste balans tussen de tijd die besteed moet worden aan de klinische taken en de tijd die beschikbaar gemaakt kan worden voor het doen van klinisch onderzoek. Een simultane sprong voorwaarts in de kwaliteit van patiëntenzorg, onderwijs en wetenschappelijk onderzoek kan alleen gerealiseerd worden door een hecht team van specialisten met complementaire taken. Dit vraagt om een gezamenlijke inzet die een *conditio sine qua non* is voor het creëren van een werkklimaat waarin de klinici zich als creatieve onderzoekers kunnen ontplooiën en waarin de inspiratie gevonden kan worden om relevante onderzoeksvragen te stellen.

Nu kom ik bij de derde cruciale factor voor de toekomst van het klinisch onderzoek: de financiële steun. Op het niveau van productiviteit en kwaliteit scoren Nederlandse wetenschappers hoog. Nederland scoort zeer goed op de schaal van citatie-impact, en de Nederlandse onderzoeker heeft een sterke internationale oriëntatie. Twaalf van de dertien Nederlandse universiteiten behoren tot de vijfhonderd beste universiteiten ter wereld, een percentage dat hoger ligt dan in Zwitserland, het Verenigd Koninkrijk of Duitsland. In figuur 5 wordt de wetenschappelijke kaart van de wereld afgebeeld, met het kleine Nederland gemetamorfoseerd in een van de wereldmachten.

Uw reactie zou dus kunnen zijn: waarom dan somber zijn en klagen? Laten we verder kijken.

Hoe ziet het Nederlandse publiek de rol van de wetenschap in de maatschappij?

Volgens de Eurobarometer, antwoordt 97 procent van de Nederlanders positief op de vraag: 'Zal de wetenschap ziekten genezen?' en vindt 55 procent dat 'technologie leidt tot economische groei'. Ook scoren de Nederlanders op de eerste plaats qua verwachtingen ten opzichte van



Figuur 5. Wetenschappelijke kaart van de wereld. {bron: Worldmapper.org}

de rol van wetenschap ter vervulling van maatschappelijke doelen. Ook onze regering wil een kenniseconomie bouwen.

Maar zijn wij ook bereid om te investeren om deze doelen te bereiken? Ook volgens de Eurobarometer scoort Nederland het laagste op de vraag: 'Zou de regering meer geld moeten investeren in wetenschap?' Slechts 25 procent van de ondervraagde Nederlanders vond dat een goed idee⁶. Met slechts 1,7 procent van het Bruto Nationaal Product (BNP) gebruikt voor wetenschappelijk onderzoek staat Nederland volgens de Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) database van 2007 op een van de laagste plaatsen wat betreft de financiering van onderzoek. Uitgaven aan onderzoek waren al laag en zijn alleen maar verder gedaald ten opzichte van andere rijke landen in de OECD, die nu scoren op een gemiddelde van 2,2 procent. Over de periode 1981-2005 namen de Nederlandse uitgaven voor research & development als percentage van het BNP af, en de achterstand ten opzichte van het OECD- en EU-15-gemiddelde neemt zelfs verder toe (OECD database 2007). Nederland is nu hekkensluiter.

Maar, zult u zeggen, we doen het desondanks toch goed? Ik denk dat we mogen zeggen dat onderzoekers in Nederland zeer zuinig en efficiënt met onderzoeksgelden omgaan, maar het is onvermijdelijk dat de prestaties zullen teruglopen. De eerste tekenen hiervan zien we in dezelfde OECD-database. Hierin kunnen wij informatie vinden over het migratiesaldo van hoogopgeleide burgers. In tegenstelling tot wat misschien het gevoel op de straat zou zijn, is Nederland samen met Duitsland en Japan een van de zeer weinige rijke landen met een negatief migratiesaldo in de categorie van jong hoogopgeleid talent. Dit trekt het land uit! Op de eerste plaatsen met een positief saldo, dus met immigratie van hoogopgeleiden, staan Australië, Canada, Zwitserland en de vs, maar ook landen als Spanje en Portugal hebben een positief migratiesaldo. Ik herhaal het dus nog graag even: de zeer geringe investeringen van Nederland in wetenschappelijk onderzoek leiden aantoonbaar tot een exceptioneel verlies van hoogopgeleid talent aan het buitenland.

Dit probleem op nationaal niveau heeft directe consequenties voor de toekomst van de klinisch onderzoeker. Aan de ene kant moet de academisch specialist meer en zekere patiënten intensiever begeleiden, en tegelijkertijd staat hij onder druk om een top-onderzoekslijn op te zetten met minder geld dan vroeger. Als gevolg hiervan dreigt de klinisch onderzoeker uit te sterven.

PROFESSIONALISERING VAN KLINISCH ONDERZOEK

Hoe kunnen we zorgen voor een ommekeer in deze gevaarlijke tendens? De erkenning van het probleem is een eerste stap in de goede richting. De tweede is de professionalisering van klinisch (of: patiëntgebonden) onderzoek.

Gelukkig krijgen we steeds meer signalen dat het probleem van de groeiende afstand tussen basaal onderzoek en de klinische praktijk wordt gezien en erkend door zowel de onderzoekers zelf als de universiteiten en nationale organisaties. 'Translationeel

onderzoek' is het sleutelwoord geworden in de onderzoeksplannen van geneeskunde-faculteiten en in subsidieaanvragen van toponderzoekers. Samenwerking tussen basaal en klinisch georiënteerd onderzoek wordt gezien als een plus voor het verkrijgen van financiële steun, en sommige faculteiten proberen stappen te nemen voor een actieve ondersteuning van academisch specialisten met aanleg voor wetenschap.

Deze inspanning moet consequent en professioneel gedaan worden op meerdere niveaus: van nationale organisaties, universiteiten en onderzoeksgroepen zelf. De focus moet blijven op het ondersteunen en stimuleren van jonge getalenteerde klinici die enthousiasme en interesse tonen voor wetenschappelijk onderzoek.

Op nationaal niveau kunnen twee belangrijke stappen genomen worden voor het ondersteunen van klinisch onderzoek: een structurele financiële ondersteuning, en het stimuleren van de aantrekkingskracht van Nederland voor internationaal talent. Voldoende steun door persoonsgebonden subsidies is waarschijnlijk de beste methode om de kans te geven aan jonge klinici om een wetenschappelijke carrière op te bouwen.

Een uniek en waardevol programma is in dit verband de agiko-constructie. Deze zeer succesvolle onderzoekssteun voor specialisten in opleiding staat thans onder druk door de nieuwe financiering van de specialistenopleiding (het Opleidingsfonds) en de daarmee samenhangende beperking van de instroom.

Het wellicht succesvolste subsidieprogramma van NWO is de Vernieuwingsimpuls, die een nieuwe generatie jonge onderzoekers heeft gestimuleerd door het toekennen van Veni-, Vidi- of Vici-subsidies. Een soortgelijk programma voor klinici, de NWO Klinische Fellows, bestaat al, maar met vijf fellows per jaar en een gemiddelde van 160.000 euro per subsidie, dus 40.000 euro per jaar, zijn de omvang van deze subsidies én het beschikbare aantal verre van wat er nodig is.

Sommige ziekte-georiënteerde fondsen hebben een goedgevulde subsidieportefeuille voor onder andere klinisch onderzoek, maar hier is sprake van een ongelijke verdeling, waarbij belangrijke velden geen publiek bekend fonds hebben (bijvoorbeeld endocrinologie, infectieziekten en gastro-enterologie).

Een structureel subsidieprogramma voor talentvolle jonge medisch specialisten is de sleutel voor succes, en het succesvolle model van de Vernieuwingsimpuls biedt het meeste perspectief. Actieve subsidieprogramma's voor buitenlandse topstudenten en programma's voor buitenlandse onderzoekers die zich op wetenschappelijk gebied in Nederland willen ontplooiën, zijn mogelijke initiatieven om meer internationaal top-talent in Nederland te verwelkomen. Een wetgeving met minder bureaucratie en een snellere toekenning van verblijfsvergunningen die de hoogopgeleide migranten verwelkomt in plaats van afstoot is dan ook cruciaal⁷.

Voor universiteiten en medische faculteiten dient de professionalisering van klinisch onderzoek een prioriteit te worden. Wat dit betreft zijn de recente initiatieven van het UMC St Radboud voor het opzetten van een nieuw onderzoeksbeleid hoopvol. De nieuwe Principal Investigator-premie is een stap in de goede richting naar het

stimuleren van de beste onderzoekers tot het opzetten van sterke onderzoekslijnen. De nieuwe onderzoeksinstituten moeten de krachten bundelen in een bepaald onderzoeksveld en zo de internationale reputatie van onze universiteit stimuleren. Klinisch onderzoek moet een belangrijke plaats krijgen in dit proces, en een partnerschap tussen basaal en translationeel onderzoek biedt de meeste kans op succes. Een van de manieren om klinisch onderzoek met een lange adem te creëren is het vormen van experimenteel georiënteerde secties binnen en ook tussen klinische afdelingen, zoals al gebeurd is in specialismen als medische oncologie, maagdarmlieverziekten en interne geneeskunde. Het lanceren van een experimentele geneeskundegroep zou vaker moeten voorkomen dan het lanceren van een missie naar Mars.

Deze nieuwe experimenteel georiënteerde secties moeten niet alleen een plaats zijn voor innovatieve onderzoekslijnen van klinisch onderzoek, maar ook een school in onderzoek voor de jonge en enthousiaste studenten. Dames en heren studenten, de opleiding tot basisarts en medisch specialist in Nijmegen behoort tot de top van Nederland. Voor diegenen van jullie die ook een carrière in klinisch onderzoek willen volgen, een open deur zal altijd aanwezig zijn bij Experimentele interne geneeskunde.

De laatste, doch niet de minst belangrijke in deze keten die het succes van klinisch onderzoek moet bevorderen, is de onderzoeker zelf. Klinisch onderzoek kan geen succes worden zonder het creatief enthousiasme en de professionaliteit van de onderzoeker. Wij zijn verantwoordelijk voor het bewaken van de kwaliteit van ons werk. Het geld dat door de maatschappij in klinisch onderzoek geïnvesteerd wordt, moet leiden tot nieuwe en relevante inzichten in ziekteprocessen die op lange termijn vertaald kunnen worden in betere patiëntenzorg. Klinisch onderzoek moet niet gezien worden als een schuilplaats voor een minder stressvol leven, maar als een veld voor de meest gedreven en enthousiaste klinisch specialisten.

Dit moet en zal gebeuren bij Experimentele interne geneeskunde in Nijmegen. De vorming van een modern laboratorium dat beschikt over state-of-the-art-technologie is vol onderweg sinds de komst van onze nieuwe UHD dr. Leo Joosten. Het versterken van de succesvolle onderzoekslijnen op het gebied van ontsteking en infectieziekten, vasculaire geneeskunde en diabetes is een prioriteit voor de komende jaren. Complementariteit en samenwerking binnen een geïntegreerd onderzoekslaboratorium zijn absolute condities voor succes. Door regelmatige *check ups* van de behaalde resultaten zal de kwaliteit van het onderzoek bewaakt worden. Twee eigenschappen zullen centraal staan: professionalisme en enthousiasme. Experimentele interne geneeskunde in het UMC St Radboud moet een plaats zijn voor vooraanstaand onderzoek, dat erkenning krijgt op nationaal en internationaal niveau.

DILETTANTISME IN WETENSCHAP

In de afgelopen minuten heb ik de focus gelegd op het professionalisme in wetenschappelijk onderzoek. Maar efficiëntie moet niet gevolgd worden door bureaucrativering van

wetenschap. Het volgen van algoritmes die statistisch een zeker resultaat bieden moet de serendipiteit van *open minded* wetenschappelijk onderzoek niet in gevaar brengen. De waardevolste ontdekkingen zijn geboren uit enthousiasme, nieuwsgierigheid en soms een factor die niet onderschat moet worden: toeval. Wij mogen dit niet vergeten en wij moeten het toeval en de verrassing omarmen. Hoeveel onderzoekers voor Fleming hebben een bacteriekweek op tafel vergeten? Maar alleen Fleming merkte op dat de schimmels die per toeval op zijn plaat waren gegroeid de bacteriën konden doden, en dit heeft geleid tot het ontdekken van penicilline. Als wetenschapper moet men altijd open blijven voor het onverwachte, omdat dit soms kan leiden tot het volgen van een onbewandeld pad. Door soms toevallige ontmoetingen kunnen de vruchtbaarste samenwerkingen ontstaan.

Mijn pleidooi voor professionalisme in wetenschap zou misschien geïnterpreteerd kunnen worden als een aanval op het dilettantisme. Volgens Van Dale's Woordenboek is de eerste definitie van dilettantisme 'de karakteristieke werkwijze of eigenschap van een persoon die zich alleen in zijn vrije tijd, maar nooit professioneel, met een kunstvorm of een wetenschap bezighoudt'. Dit suggereert het oppervlakkig benaderen van een onderwerp, en dat is iets wat wij in de wetenschap ten koste van alles moeten vermijden. Maar een tweede betekenis van dilettantisme is 'liefhebberij in een kunst'. De oorsprong van het woord is het Italiaanse *dilettante*, naar het oorspronkelijke Latijnse woord *delectare* (plezier hebben). *Dilettante* werd gebruikt om een liefhebber van kunst of wetenschap aan te duiden. Het was pas in de negentiende eeuw dat dit woord een pejoratieve betekenis kreeg, namelijk een oppervlakkige interesse in een onderwerp.

In de wetenschap moeten wij de oude betekenis van *dilettante* in ere herstellen. Passie en plezier in de wetenschap moeten nooit verloren gaan. De geschiedenis van de wetenschap is vol van voorbeelden van dilettanten: Antonie van Leeuwenhoek was ondernemer, landmeter, wijnroeier, glasblazer, maar ook de eerste microbioloog. Wikipedia beschrijft Van Leeuwenhoek als volgt: 'He has been widely regarded as a dilettante or amateur, but his scientific research was of remarkably high quality'.

Een ander prachtig voorbeeld van zo'n dilettant is de zeventiende-eeuwse advocaat Pierre de Fermat, aan wie belangrijke ontwikkelingen worden toegeschreven die geleid hebben tot de moderne differentiaalrekening. Zijn laatste theorema, waarvan hij aangaf het opgelost te hebben, heeft de wiskundigen tot 1997 beziggehouden.

In 1905, annus mirabilis van de natuurkunde, schreef Einstein vier artikelen die de wetenschap zouden veranderen: over het foto-elektrisch effect, de brownse beweging van moleculen, de speciale relativiteit, en de relatie tussen massa en energie. Maar in 1905 werkte Einstein bij het patentbureau in Bern, en zijn publicaties werden eerst als onbelangrijk gezien door de beroepswetenschappers.



Figuur 6. Emil Racovita en de expeditie Belgica

In 1897 vertrok de Roemeen Emil Racovita uit Antwerpen, aan boord van het Belgische expeditie-schip Belgica, samen met andere wetenschappers en ontdekkingsreizigers, onder andere de beroemde Roald Amundsen. Racovita was de bioloog van de Antarctische expeditie die gedurende twee jaar de biologie, geologie en meteorologie van Antarctica zou bestuderen. Hij beschreef nieuwe diersoorten en hij bestudeerde de biologie van pinguïns en walvissen, het eerste grote systematische

onderzoek van de Antarctische fauna. In 1907 publiceerde Racovita het eerste leerboek over biospeleologie (de leer van biologische levensvormen in grotten), en in 1920 vestigde hij het eerste speleologisch instituut ter wereld in Cluj-Napoca, Roemenië. Racovita werd acht jaar na de publicatie van de evolutietheorie door Darwin en Wallace geboren. Darwin heeft geneeskunde en theologie gestudeerd, en tijdens zijn reis aan boord van de Beagle was hij aangesteld als *gentleman naturalist*, een dilettant en conversatiegenoot van kapitein FitzRoy.

Met deze illustere voorgangers in mijn gedachten wil ik vandaag nog een keer pleiten voor het behouden van de ‘magie van wetenschap’ in deze moderne tijden van professionalisering van wetenschap, van efficiëntie en indicatoren. Niet voor niets vierde de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen haar tweehonderdjarig bestaan onder het motto ‘De Magie van Wetenschap’. Wetenschap moet een passie blijven, een brug tussen onze meest creatieve ideeën en de realiteit van de dag. Als wij in staat zijn om de hoge eisen van efficiëntie en professionalisme te combineren met nieuwsgierigheid, enthousiasme, creativiteit en passie, is de toekomst van het klinisch onderzoek in Nijmegen verzekerd, en zal geen brug ons te ver zijn.

AFSLUITING

Mijnheer de rector magnificus, dames en heren, op dit moment past een woord van dank.

Ik dank de leden van het Stichtingsbestuur en het College van Bestuur van de Radboud Universiteit en de Raad van Bestuur van het Universitair Medisch Centrum St Radboud voor het vertrouwen dat uit mijn benoeming spreekt.

Hoewel dit de laatste woorden van mijn rede zijn, zijn ze ook de belangrijkste. Zonder de hulp van velen was ik vandaag hier niet. Toen ik ruim tien jaar geleden promoveerde, luidde een van mijn stellingen: ‘Een Roemeen in Nederland is als een boom: wortels in de rijke aarde van het oosten en de bladeren in de zon van het westen’. Dat geldt nog steeds, en mijn woorden van dank illustreren dat.

Ik ben geboren in Cluj-Napoca en daar heb ik geneeskunde gestudeerd. Een woord van dank voor degenen die mijn eerste stappen hebben begeleid tijdens mijn opleiding tot arts en tot wetenschapper, in het bijzonder prof. Octavian Popescu, van wie ik als student geleerd heb een wetenschappelijk artikel te lezen, en prof. Ioan Baciú, die wij helaas afgelopen jaar hebben verloren, een echte wetenschapper uit de gouden tijd van de Roemeense wetenschap, het midden van de twintigste eeuw.

Hooggeleerde Van der Meer, beste prof. Van der Meer, hoe vaak heeft u mij gevraagd u Jos te noemen, en misschien zal dat ooit lukken! Vanaf het moment dat ik voor het eerst in 1991 in Nijmegen kwam als student, en later als jonge promovendus, bent u mijn mentor geweest met alles wat dit betekent: inspiratie, steun, vertrouwen en vriendschap. Hiervoor ben ik u zeer dankbaar. Als ik iets voor mijn toekomstige academische carrière wens dan is het om dezelfde passie en visie als u te hebben voor het combineren van klinische geneeskunde en wetenschappelijk onderzoek.

Hooggeleerde Kullberg, beste Bart-Jan. Jouw steun en enthousiasme voor onderzoek hebben ons team van mycologisch onderzoek ver gebracht. Ik bewonder je vermogen om de essentie van infectieziekten naar voren te brengen vanuit een heel complexe materie. Van jou heb ik dit vak geleerd. Ik hoop dat wij het onderzoek naar schimmel-infecties nog vele jaren samen blijven doen, maar ook dat jij nog steeds bereid zal blijven mijn computers te repareren.

Dear prof. Charles Dinarello, you have been a continuous source of inspiration for me and many young scientists who were lucky enough to be guests in your laboratory. During the research periods in Denver I was not only one of the researchers in your lab, but I also always felt a welcome friend in your home.

Aan dr. Leo Joosten een woord van dank. Beste Leo, wij werken al tien jaar samen, en nu twee jaar op dezelfde afdeling. Jij hielp mij altijd met het opzetten van nieuwe projecten en technieken, en nu help jij iedereen van onze afdeling vanuit je positie als hoofd van het laboratorium. In een heel korte tijd bij ons ben jij onmisbaar geworden, en niemand kan zich de experimentele interne geneeskunde in Nijmegen zonder jou voorstellen.

Beste Marcel van Deuren, jij bent vriend en collega. Van jou heb ik ontzettend veel geleerd over de compassie voor de patiënt en de complexiteit van het leven. Maar ook jouw steun en hulp voor ons jonge gezin zullen altijd in ons hart blijven.

Beste Ineke Verschuieren, Trees Jansen, Liesbeth Jacobs, Johanna van de Ven, Anneke Hijmans, Magda Hectors, Helga Toenhake, Heidi Lemmers en Cor Jacobs, zonder jullie gouden handen in het laboratorium, zonder jullie continue toewijding, soms in de late avonduren, was alles veel moeilijker geweest.

Aan mijn collega-infectiologen Reinout van Crevel (Reinout, ik ben zeer vereerd dat jij zelfs uit Indonesië voor deze gelegenheid bent gekomen), André van der Ven, Monique Keuter, Peter Koopmans, Chantal Bleeker en Annemarie Brouwer ook veel dank. Ik prijs mij gelukkig met onze samenwerking in de wetenschap en de kliniek, en dat is een voortdurende bron van plezier en collegialiteit.

Beste Alieke Vonk, ook nu je op de afdeling Microbiologie van het Erasmus Medisch Centrum in Rotterdam werkzaam bent, blijven wij de samenwerking met jou hoog waarderen. Dear Maria and Evangelos Giamarellos, our colleagues from Athens, thank you for a collaboration that is a continuous source of inspiration.

Dank aan mijn collega's van de afdeling Interne geneeskunde, maar vooral aan prof. Cees Tack, prof. Anton Stalenhoef, prof. Jacques Lenders, prof. Paul Smits en prof. Paul Stuyt. Bedankt voor jullie hulp bij het opzetten van solide onderzoeklijnen, en voor jullie steun bij het ontwikkelen van het succesvolle Experimentele interne geneeskunde-project binnen onze afdeling.

Een woord van dank aan mijn promovendi en postdocs Chantal van der Graaf, Rogier Stuyt, Calin Popa, Gerben Ferwerda, Bart Ferwerda, Frank van de Veerdonk, Theo Plantinga, Rinke Stienstra, Louis Chai, James Cheng. Het is een groot voorrecht om met zulke getalenteerde en enthousiaste mensen te mogen werken.

In mijn jaren als onderzoeker heb ik met veel collega's in en buiten Nijmegen gewerkt. Ik kan dit moment niet voorbij laten gaan zonder velen te bedanken. Ik kan niet iedereen noemen die mij heeft geholpen in de afgelopen jaren, maar een speciaal woord van dank gaat naar prof. Gosse Adema, prof. Paul Verweij en dr. Adilia Warris.

Leden van De Jonge Akademie. Ik prijs mij buitengewoon gelukkig en bevoorrecht in uw illustere midden te mogen verkeren en met u de grenzen van de wetenschap in de volle breedte te mogen verkennen en te proberen te verleggen. Ik dank jullie voor de kameraadschap.

De laatste worden gaan naar mijn familie.

Mijn schoonouders zijn altijd een steun geweest in ons Nederlandse avontuur. Bedankt voor het vertrouwen en de hulp, en het spijt mij dat mijn schoonmoeder alleen maar in onze gedachten en ons hart vandaag aanwezig is.

Aan mijn ouders ook dank voor alles wat zij mij hebben geleerd en de waarden die ze mij doorgegeven hebben: hard werken, initiatief nemen, maar ook compassie en vriendschap.

Lieve Stejara en Codrin, jullie hebben mijn leven een ware betekenis gegeven en mij elke dag beloond. Ik ben heel trots op jullie en jullie zijn het houvast in mijn bestaan. Tenslotte aan mijn allerliefste Romana. Wij varen samen in een boot op de oceaan van het leven, maar tegelijkertijd ben jij mijn vuurtoren voor de reis. Wij mogen al bijna twintig jaar samen zijn en ik hoop dat er nog veel jaren bijkomen. Daarom wil ik aan jou mijn rede opdragen.

Va multumesc si va iubesc pe toti.

Ik heb gezegd.

REFERENTIES

1. Nederlandse Bruggen Stichting, Wat is een brug? <http://www.bruggenstichting.nl/>.
2. Mulé JJ, Shu S, Schwarz SL, Rosenberg SA. 'Adoptive immunotherapy of established pulmonary metastases with LAK cells and recombinant interleukin-2'. *Science*. 1984; 225:1487-9.
3. Lemaitre B, Nicolas E, Michaut L, Reichhart JM, Hoffmann JA. 'The dorsoventral regulatory gene cassette *spätzle/Toll/cactus* controls the potent antifungal response in *Drosophila* adults'. *Cell*. 1996; 86:973-83.
4. Enoch DA, Ludlam HA, Brown NM. 'Invasive fungal infections: a review of epidemiology and management options'. *J Med Microbiol*. 2006; 55:809-18.
5. Netea MG, Brown GD, Kullberg BJ, Gow NA. 'An integrated model of the recognition of *Candida albicans* by the innate immune system'. *Nat Rev Microbiol*. 2008; 6:67-78.
6. Eurobarometer survey. http://ec.europa.eu/public_opinion.
7. Van der Meer JWM, Netea MG. 'Kennisswerkers welkom? Niet in de praktijk'. *NRC Handelsblad*, woensdag 03-10-2007.

