De thymus, een orgaan voor fijnproevers

Vossiuspers UvA is een imprint van Amsterdam University Press.
Deze uitgave is totstandgekomen onder auspiciën van de Universiteit van Amsterdam.

Omslag: Colorscan, Voorhout
Opmaak: JAPES, Amsterdam
Foto omslag: Carmen Freudenthal, Amsterdam

ISBN 90 5629 289 7
© Vossiuspers UvA, Amsterdam, 2003

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.

Voorzover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van artikel 16B Auteurswet 1912 j^{o} het Besluit van 20 juni 1974, St.b. 351, zoals gewijzigd bij het Besluit van 23 augustus 1985, St.b. 471 en artikel 17 Auteurswet 1912, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoedingen te voldoen aan de Stichting Reprorecht (Postbus 882, 1180 AW Amstelveen). Voor het overnemen van gedeelte(n) uit deze uitgave in bloemlezingen, readers en andere compilatiewerken (artikel 16 Auteurswet 1912) dient men zich tot de uitgever te wenden.

De thymus, een orgaan voor fijnproevers

Rede

Uitgesproken bij de aanvaarding
van het ambt van hoogleraar Celbiologie
aan de Universiteit van Amsterdam
op donderdag 27 maart 2003

door

Hergen Spits

Vossiuspers UvA

Mijnheer de Rector Magnificus,
Geachte toehoorders,

De zwezerik is een culinaire lekkernij voor velen van ons. Echter, niet iedereen beseft dat de zwezerik het hart vormt van het afweersysteem dat ons beschermt tegen levensbedreigende infecties. De wetenschappelijke naam voor zwezerik is thymus en in dit orgaan worden de T-cellen, waarbij de T staat voor thymus, gevormd. Het belang van deze T-cellen voor een goed functionerende afweer tegen allerhande infecties wordt het beste geïllustreerd door het dramatische verloop van ziektes die optreden wanneer er geen T-cellen worden gevormd, of deze wel worden aangemaakt maar worden vernietigd. Het bekendste voorbeeld daarvan is natuurlijk AIDS, een ziekte veroorzaakt door HIV. Dit virus helpt de helper-T-cellen – in feite de regelaars van de afweer – om zeep en legt daarmee het afweersysteem plat. AIDS-patiënten overlijden dan ook meestal aan infecties die bij gezonde mensen door hun immuunsysteem worden bestreden. Maar ook de afwezigheid van de thymus zelf heeft dramatische gevolgen. Patiënten die lijden aan het syndroom van DiGeorge, een zeldzame aandoening, hebben diverse afwijkingen waaronder een stoornis in de aanmaak van thymusweefsel. Kinderen met het zogenaamde 'complete DiGeorge-syndrome' hebben helemaal geen thymus en dus ook geen T-cellen. Deze kinderen overlijden op vroege leeftijd, vaak als gevolg van infecties die normaal weinig schade aanrichten. In de 90er jaren transplanteerden Louise Markert en haar medewerkers van de Universiteit van Duke in de Verenigde Staten thymusweefsel in een vijftal complete DiGeorge-patiënten.[1] Dit thymusweefsel was afkomstig van kinderen die een openhartoperatie hadden ondergaan waarbij vaak een stuk van de in de weg liggende thymus wordt weggehaald. Markert en haar medewerkers transplanteerden dit gezonde thymusweefsel in de dijbeenspier van de DiGeorge-patiënten om een optimale doorbloeding van het orgaan te waarborgen. De gevolgen van deze transplantatie waren opzienbarend: de T-cellen werden weer

aangemaakt en – wat belangrijker was – ze konden de patiënten beschermen tegen infecties. In feite was dit het eerste harde bewijs dat de thymus bij de mens essentieel is voor de vorming van functionele T-cellen. Nieuw was dit echter allerminst: al aan het begin van de jaren zestig had Jacques Miller, een Australiër van Franse afkomst, aangetoond dat de thymus bij de muis essentieel is voor een effectieve afweer. Dat was de verrassende uitkomst van een onderzoek dat als doel had na te gaan of de thymus iets te maken heeft met de vorming van leukemie die is opgewekt door een leukemievirus. Om dit te onderzoeken, verwijderde Miller de thymus bij pasgeboren muizen en diende toen het leukemievirus toe. Eigenlijk mislukte deze proef. Het eerste wat namelijk opviel was dat de muisjes, of ze nou leukemievirus kregen toegediend of niet, na het spenen zeer sterk achteruitgingen. Nog voordat ze leukemie hadden gekregen, gingen ze dood. Obductie van de overleden muisjes suggereerde dat de dood werd veroorzaakt door een fatale virusinfectie. Verdere inspectie bracht aan het licht dat de muizen opvallend weinig lymfocyten in de circulatie hadden. Dit bracht Miller op de gedachte dat het gebrek aan lymfocyten in de muisjes waarbij de thymus was verwijderd een oorzaak kon zijn van de virusinfecties waaraan ze doodgingen. De beroemde immunoloog Jim Gowans had kort daarvoor aangetoond dat langlevende lymfocyten verantwoordelijk zijn voor afstoting van stukjes huid afkomstig van andere muizen. Daarom testte Miller zijn idee door vlak na de geboorte eerst de thymus weg te halen en deze muizen vervolgens een huidtransplantaat te geven. Het resultaat was verbluffend: de stukjes huid werden in het geheel niet aangetast terwijl die in normale muizen onmiddellijk werden afgestoten. In de publicatie van dit onderzoek in de *Lancet* in 1961 schreef Miller: 'During embryogenesis the thymus would produce the originators of immunologically competent cells many of which would have migrated to other sites at about the time of birth. This would suggest that lymfocytes leaving the thymus are specially selected cells.'[2] Deze conclusie staat ruim 40 jaar later nog steeds overeind. De publicatie van Miller was de eerste waarin het belang van de thymus voor een goed functionerend afweerapparaat werd aangetoond. Het is goed om te realiseren dat dit belangrijke werk voortkwam uit onderzoek met een heel andere vraagstelling, namelijk of de thymus betrokken is bij het ontstaan van leukemie. Zo gaat het vaak bij grensverleggende doorbraken in de wetenschap. 'Serendipity' wordt dat genoemd, toeval of, zoals sommigen zeggen, geluk. De Engelsen zeggen echter 'Luck is with the prepared', een wat ongelukkige vertaling van een beroemde uitspraak

van Louis Pasteur: 'La chance favorise celui qui y est préparé.' Geluk komt dus niet zomaar, je moet het ook kunnen zien.

Nu zult u vragen: oké, de thymus is nodig voor een goede afweer, maar wat gebeurt er nu eigenlijk in dat orgaan? Om die vraag te beantwoorden, moet ik eerst vertellen wat een T-cel precies doet. Kort gezegd komt het erop neer dat T-cellen in staat zijn om gevaarlijke veranderingen in hun omgeving te detecteren. De veranderingen op zich zijn dus niet voldoende; ze moeten ook gevaarlijk zijn of althans als zodanig worden opgevat door de T-cellen. De omgeving wordt in feite vrijwel door het hele lichaam gevormd, de circulatie, de organen, de huid, enzovoorts. Infecties worden door de T-cellen opgemerkt als gevaarlijke veranderingen in hun omgeving en daar reageren ze op door andere cellen van het afweersysteem in stelling te brengen.

De thymus is een orgaan waar T-cellen worden geselecteerd die voelhoorns hebben waarmee ze de omgeving als het ware kunnen scannen. Iedere individuele T-cel heeft zijn eigen voelhoorn zodat één T-cel een verandering, veroorzaakt door bijvoorbeeld een griepvirus, kan detecteren en een andere een verandering, veroorzaakt door het mazelenvirus. In de thymus worden de voelhoorns van T-cellen op een willekeurige manier aangemaakt. Er ontstaan daardoor ruwweg drie groepen T-cellen. T-cellen uit de eerste groep hebben voelhoorns die de omgeving helemaal niet kunnen zien. Deze cellen zijn nutteloos want als je je omgeving niet kunt zien, kun je ook geen veranderingen opmerken. Een tweede groep wordt gevormd door T-cellen die voelhoorns hebben die de eigen omgeving kunnen herkennen, of die nu is veranderd of niet. Dit zijn gevaarlijke cellen omdat ze een afweerreactie tegen het eigen weefsel zouden kunnen opwekken en daardoor een auto-immuunziekte kunnen veroorzaken. Deze twee groepen, de nutteloze en de gevaarlijke T-cellen, worden in de thymus verwijderd. De derde groep bestaat uit de T-cellen die een voelhoorn hebben waarmee ze hun eigen omgeving wel kunnen zien maar deze niet aanvallen. Dit zijn de juiste jongens en deze worden door de thymus geselecteerd en vervolgens afgeleverd. Het resultaat van deze selectieprocessen is dat meer dan 90% van de nieuw aangemaakte T-cellen in de thymus worden verwijderd.

Mijn eigen belangsteling voor de thymus werd gewekt door een samenwerking met Maria Grazia Roncarolo die begon in 1986 in Dardilly vlak bij Lyon. Een goed jaar eerder had ik samen met Jan de Vries, Hans IJssel en René de Waal Malefijt het Nederlands Kanker Instituut verlaten om bij Unicet te gaan werken. Unicet was een

onderdeel van het Amerikaanse farmacieconcern Schering Plough. Maria Grazia was kinderarts en behandelde kinderen die door een erfelijke afwijking geen T-cellen konden produceren. Het ging bij hen niet om het DiGeorge-syndroom waar ik het net over had. Bij de patiënten van Maria Grazia werd de thymus namelijk wel gevormd, maar konden de stamcellen door het defect zich niet tot T-cellen ontwikkelen. Normaal krijgen deze patiënten een transplantatie met gezonde stamcellen. Veelal zijn dat beenmerg-stamcellen, afkomstig van verwante donoren, van broers of zusjes, die identiek zijn voor de zogenaamde HLA-moleculen. Dit zijn in feite de bakens die de T-cellen gebruiken om na te gaan of de omgeving vertrouwd is of niet. De getransplanteerde stamcellen, afkomstig van een geschikt familielid, ontwikkelen zich dan tot T-cellen in de thymus van de patiënt. Echter, voor veel van die patiënten is geen geschikte donor beschikbaar. Maria Grazia had enkele van deze patiënten daarom stamcellen van niet-gerelateerde donoren toegediend. Normaal is dit een uiterst riskante procedure omdat er dan bijna altijd een fatale afstotingsreactie plaatsvindt. Het is namelijk vrijwel niet te voorkomen dat er rijpe T-cellen van de donor in het stamceltransplantaat aanwezig zijn. Doordat de omgeving van die T-cellen na de transplantatie is veranderd, vallen ze de nieuwe omgeving aan. Op die manier veroorzaken deze T-cellen de beruchte 'Graft versus Host'-ziekte. Om deze afstotingsverschijnselen zoveel mogelijk te beperken, werd gebruikgemaakt van foetale stamcellen omdat de weinige T-cellen die daar meekomen niet erg gevaarlijk zijn. Sommige van de patiënten herstelden voorspoedig en konden na verloop van tijd de steriele kamer verlaten waarin ze vaak jaren hadden moeten verblijven om infecties te voorkomen.[3] U kunt zich ongetwijfeld een voorstelling maken van de vreugde en emoties bij de familie en artsen van die kleuters toen ze uit de steriele kamer kwamen. Het immuunsysteem van deze genezen patiënten was opmerkelijk omdat de T-cellen, die afkomstig waren van de ingebrachte stamcellen, genetisch geheel verschillend waren van de omgeving gevormd door de weefsels van de patiënt zelf.[4] Omdat er helemaal geen afstotingsverschijnselen optraden, hadden de T-cellen kennelijk geleerd om die genetisch heel verschillende omgeving te herkennen als die van henzelf. Hoe was dat nu precies in zijn werk gegaan? Was dat in de thymus gebeurd of hadden de T-cellen na het verlaten van de thymus bijscholing gehad? Het voert hier wat te ver om het interessante onderzoek dat Maria Grazia, Jan, Hans en ik aan de T-cellen van een van die patiënten in kwestie hebben gedaan te beschrijven. Feit is dat dit onderzoek mijn grote belangstelling wekte

voor de thymus. Immers in dat orgaan ontwikkelden zich de donorstamcellen tot de levensreddende T-cellen, en ik wilde beter begrijpen hoe dat in zijn werk ging.

Wat maakt het onderzoek naar de biologie van de thymus zo interessant? De belangrijkste aantrekkelijkheid ligt voor mij in het feit dat er vraagstukken aan de orde komen met betrekking tot de biologie van de ontwikkeling, niet alleen van T-cellen maar ook van andere celtypes alsmede van het orgaan als totaliteit. De thymus kan met recht worden beschouwd als de leerschool van het T-celsysteem. Stamcellen die zich in principe tot allerlei verschillende soorten cellen kunnen ontwikkelen, krijgen bij binnenkomst in de thymus signalen die hun vertellen een T-cel te worden en niet iets anders. De vraag hoe dat in zijn werk gaat, heeft altijd mijn grote belangstelling gehad. Een aantal voormalige en huidige medewerkers in mijn groep – Pieter Res, Mirjam Heemskerk, Bianca Blom en Remko Schotte – hebben gewerkt aan de identificatie van moleculaire schakelaars die er voor zorgen dat stamcellen in de thymus zich tot T-cellen ontwikkelen.[5,6] Ik heb al eerder verteld dat in dit orgaan de T-cellen worden geselecteerd die hun eigen omgeving weten te herkennen en dat de nutteloze en gevaarlijke T-cellen worden verwijderd. Wat dat betreft is de thymus een puur darwinistisch orgaan waarbij het principe 'survival of the fittest', of hier liever gezegd 'the useful', bij uitstek opgeld doet. Tenslotte leren de T-cellen in de thymus hun vak. Ze worden óf killercellen die bijvoorbeeld virus-geïnfecteerde cellen of kankercellen kunnen doden, óf helpercellen die andere cellen van de afweer een handje helpen, óf suppressorcellen, de regelaars die overmatig enthousiaste collega T-cellen met te gevoelige voelhoorns kunnen onderdrukken en zo auto-immuunreacties kunnen tegengaan. Hoe die vakopleiding in de thymus verloopt, is nog onbekend. Om inzicht te verkrijgen in de vraag hoe dit alles in zijn werk gaat, is dus een brede celbiologische kennis van de genetica, moleculaire biologie en biochemie noodzakelijk. Kortom, dames en heren, de thymus is niet alleen een orgaan voor culinaire maar ook voor wetenschappelijke fijnproevers.

T-cellen en kanker

T-cellen die de thymus verlaten, zijn dus als het goed is in dit orgaan optimaal voorbereid om vreemde eenden in de bijt, zoals virussen, bacteriën en parasieten, mede op te ruimen. Behalve deze ziekteverwekkers vormen ook tumoren een vreemde eend in de bijt, en er bestaat een heuse subspecialisatie die zich bezighoudt met de

afweer tegen kanker: de tumorimmunologie. Zoals de meesten van u weten, heb ik op het Nederlands Kanker Instituut gewerkt, maar liefst 17 jaar in totaal, en in die tijd ben ik ook bezig geweest met tumorimmunologie. Het leek me wel interessant om u hier wat over te vertellen. Het idee achter de tumorimmunologie is simpel. Net als een virus is een kankergezwel iets wat niet in het lichaam thuishoort. De T-cellen zouden daarom het kankergezwel moeten zien als een verandering van de normale omgeving met als gevolg een afweerreactie tegen het gezwel. Het is echter duidelijk dat die afweer bij patiënten met een progressieve kanker op de een of andere manier niet functioneert waardoor het gezwel onbekommerd doorgroeit. De tumorimmunologie beoogt er achter te komen hoe het komt dat het afweerapparaat zo weinig succesvol is in kankerpatiënten. Het uiteindelijke doel is er voor te kunnen zorgen dat het afweerapparaat van de patiënt wel in staat is de tumor als vreemde eend in de bijt te herkennen en vervolgens op te ruimen.

We weten nu ongeveer hoe de tumorcellen zich teweer kunnen stellen tegen het afweersysteem. Ze kunnen daarvoor een aantal wapens gebruiken. Ze kunnen zichzelf ongevoelig maken voor de T-cellen door moleculen te mobiliseren die voorkomen dat ze door de zogenaamde killer-T-cellen kunnen worden opgeruimd. Ze kunnen zich ook onzichtbaar voor de T-cellen maken door de moleculen, die door de voelhoorns van de T-cellen worden herkend, af te schakelen. Een ander wapen dat de kankercellen gebruiken, is het inactiveren van de T-cellen die hen zouden moeten aanvallen. De voelhoorns van die inactieve T-cellen herkennen de kankercellen nog wel, maar deze geven geen signalen meer af die de T-cel activeren; met andere woorden: de bel doet het niet meer. De manier waarop de kankercellen de bel uitzetten, is nog steeds onderwerp van intensieve studies waarop ik hier niet zal ingaan.

De meeste tumorimmunologen werken aan vaccinatiestrategieën om op die manier de normale omgeving van de T-cellen veel drastischer te veranderen dan de kankercel dat zelf doet. Op deze manier hopen ze een afweerreactie op te wekken. Helaas is die aanpak tot nu toe nog niet zo succesvol. Naar mijn mening komt dat omdat we nog onvoldoende begrijpen hoe de omgeving van de T-cel op een zo optimaal mogelijke manier veranderd moet worden. Ook weten we nog steeds niet goed hoe killer-T-cellen het beste geactiveerd kunnen worden. Ik heb echter goede hoop dat we, door meer informatie over deze processen te vergaren, er in zullen slagen in de niet zo verre toekomst succesvolle vaccinatiestrategieën tegen sommige vormen van kanker te ontwerpen.

Zelf heb ik gewerkt aan het opzetten van een geheel andere benadering. Eind jaren zeventig toen ik bij Cox Terhorst in Boston werkte, beschreven Steve Gillis en Kendall Smith een methode om T-cellen van muizen in de reageerbuis te kweken met behulp van een groeifactor.[7] Deze bevinding bracht veel mensen op het idee tumorspecifieke T-cellen van kankerpatiënten in de reageerbuis uit hun inactieve slaap te wekken en in grote aantallen op te kweken. Deze cellen zouden vervolgens weer teruggegeven kunnen worden aan de patiënt, zodat ze de tumor kunnen opsporen en vernietigen. Het idee was simpel maar de uitvoering bleek heel wat lastiger te zijn. Reeds in het lab van Cox begon ik aan de ontwikkeling van technieken om T-cellen van de mens te kweken. Ik was vooral geïnteresseerd in het vinden van een manier om één enkele T-cel te isoleren en tot grote aantallen op te kweken. Dit zou het immers mogelijk maken om veel cellen te produceren die allemaal dezelfde voelhoorn hebben waarmee kankercellen herkend kunnen worden. Bij mijn terugkomst op het NKI eind 1979 zette ik dit werk voort, en na anderhalf jaar vruchteloos ploeteren, slaagden Hans IJssel, Arie Voordouw en ik, onder toeziend oog van Jan de Vries, er eindelijk in menselijke T-cellen op te kweken, uitgaande van één enkele T-cel.[8] Een belangrijk element in dit succes was de ontwikkeling van het beroemde IJssel's kweekmedium, wat nog steeds veel gebruikt wordt.[9] Met deze techniek in de hand konden we dus verder werken aan het kweken van homogene killer-T-cellen met allemaal dezelfde voelhoorn die specifiek is voor kankercellen. Aan dat werk kwam een eind toen Jan, Hans en ik het NKI in 1985 verlieten.

Toen ik terugkwam in 1993 besloot ik het werk aan de killer-T-cellen weer op te pakken. Inmiddels was er in die acht jaar dat ik niet aan dat onderwerp had gewerkt enorm veel gebeurd in dit vakgebied. De belangrijkste vooruitgang was de identificatie van de moleculen op kankercellen, met name op melanoomcellen die door de T-celvoelhoorns worden herkend. De groep van Thierry Boon in Brussel had daarbij de grootste bijdrage geleverd,[10], maar ook de groep van Carl Figdor, toen nog op het NKI, had hierin een belangrijke rol gespeeld.[11] Melanoom is een zeer kwaadaardige huidtumor, een kanker van ontspoorde pigmentcellen. Melanoom komt lang niet zo vaak voor als borst- of longkanker maar de incidentie is wel stijgende. Dat komt door de toenemende populariteit van langdurig zonnebaden of lang onder de zonnebank liggen, iets wat u maar beter niet kunt doen. De UV-straling is de boosdoener. Het is bekend dat er afweerreacties tegen melanoom kunnen voorkomen. In een klein aantal gevallen komt het voor dat uitzaaiingen spontaan verdwijnen dus zonder aanwijsbaar effect van een of andere therapie. Er zijn sterke aanwijzingen dat

de killer-T-cellen in dat soort gevallen werden geactiveerd; met andere woorden de bel was het weer gaan doen. Waarom de killer-T-cellen nu net in die paar melanoompatiënten wel en in andere niet functioneren, is nu juist wat tumorimmunologen proberen te begrijpen. Zoals gezegd kennen we nu een aantal moleculen op melanoomcellen die herkend kunnen worden door killer-T-cellen. Deze kennis heeft, mede door het werk van Ton Schumacher op het NKI, geleid tot het ontwikkelen van gereedschappen om die killer-T-cellen met de kanker-specifieke voelhoorn te identificeren en te isoleren. Dit maakte ons werk heel wat makkelijker.

Nu heb je om T-cellen in een therapie te kunnen gebruiken er veel van nodig. Je zou deze cellen immers het liefste meerdere malen willen inspuiten bij een patiënt om er zeker van te zijn dat de kankercellen in alle uithoeken van het lichaam worden opgespoord en gedood. Echter dat was nou juist een van de grootste problemen waar wij tegenaan liepen. Het opkweken van zulke grote aantallen killercellen, uitgaande van een specifieke T-cel, bleek niet of nauwelijks mogelijk. Aanvankelijk dachten we dat dat kwam doordat we de T-cellen niet goed genoeg kweekten. Wat we echter ook deden, welke groeifactoren of soorten media we ook gebruikten, we slaagden er maar niet in dit probleem op te lossen. Gelukkig weten wij nu waar dat aan lag, namelijk aan de eindige levensduur van de T-cellen. Na een bepaald aantal delingen geven de cellen er de brui aan. Ze stoppen dan met groeien en gaan vervolgens dood. Met andere woorden: de T-cellen verouderen. Een van de redenen is dat is de chromosomen waarin onze erfelijke aanleg is opgeslagen bij iedere celdeling een beetje korter worden. De uiteinden van de chromosomen, de 'telomeren' genaamd, vormen een soort lassostructuur waardoor de verschillende chromosomen niet aan elkaar gaan kunnen gaan vastzitten. De telomeren verkorten zich dus tijdens het leven van een cel, en uiteindelijk verdwijnen die telomeer-lassostructuren, waardoor de uiteinden van de chromosomen vrij komen te liggen en deze aan elkaar kunnen vastklitten. Dit is een zeer ongewenste situatie voor een cel, en het gevolg is dat de cel stopt met delen en vervolgens doodgaat. Nu wist men al enige tijd dat er een enzym is, 'telomerase' genaamd, dat voorkomt dat de telomeeruiteinden korter worden. Gewapend met deze kennis bracht Erik Hooiberg in mijn groep het gen dat codeert voor dit enzym over op T-cellen. Het resultaat was dat Erik, en later Rosalie Luiten die het werk van Erik heeft voortgezet, de gevolgen van de T-celveroudering drastisch konden beperken.[12] Daardoor konden ze veel grotere aantallen T-cellen opkweken dan voorheen mogelijk was. In principe hebben we het probleem van de beperkte hoeveelheid killer-T-cellen nu dus opgelost. Om veroude-

ring van T-cellen te voorkomen, is echter een genetische modificatie nodig, hetgeen klinische toepassing van de door Erik Hooiberg ontwikkelde procedure vooralsnog in de weg staat. Wij blijven in het AMC aan dit probleem werken en hopen hier in de toekomst eenvoudiger oplossingen voor te vinden.

Toch blijft het een groot nadeel dat het nog steeds veel tijd en moeite kost voldoende aantallen T-cellen op te kweken. Daarom zullen wij blijven samenwerken met Ton Schumacher en John Haanen die aan een alternatief voor deze procedure werken. Ton heeft een techniek ontwikkeld waarbij de genen, die zorgen voor de aanmaak van de kankerspecifieke T-celvoelhoorns, worden overgebracht naar andere T-cellen.[13] Op die manier kunnen we dus een grote hoeveelheid T-cellen maken die alle de kankercellen te lijf kunnen gaan zonder dat we die T-cellen hoeven op te kweken. Dit is daarom in principe een veel elegantere manier dan waar ik net over heb verteld. Ik heb goede hoop dat deze technologie in de toekomst gebruikt zal kunnen worden voor de behandeling van kanker, althans van sommige soorten.

Het systeem om wetenschappelijk onderzoek te subsidiëren

Dames en heren, ik heb u iets verteld over de praktijk van het wetenschappelijk onderzoek. Ik wil het nu hebben over de wijze waarop wij in staat gesteld worden om zulk onderzoek uit te voeren. Zoals u waarschijnlijk wel weet, wordt het wetenschappelijk onderzoek in Nederland gesubsidieerd. Het geld is afkomstig uit verschillende bronnen. We kennen de zogenoemde eerste geldstroom, het geld dat direct door het Ministerie van Onderwijs wordt betaald aan de universiteiten. De tweede geldstroom is ook afkomstig van de overheid en wordt verdeeld op basis van kwaliteitscriteria die worden toegepast op subsidievoorstellen. De derde geldstroom is afkomstig uit de collectebusfondsen, bijvoorbeeld het Koningin Wilhelmina Fonds, de Hart Stichting of de Nierstichting. Ook dit geld wordt verdeeld op basis van de kwaliteit van de subsidievoorstellen. Tot de derde geldstroom behoort tevens geld dat afkomstig is van de industrie. In 2000 was het aandeel in de totale financiering van het wetenschappelijk onderzoek in Nederland van de eerste geldstroom 53,2%, de tweede 18,3% en de derde 28,5%.[14] Het aandeel van de eerste geldstroom nam in de periode 1990-2000 af met 0,79% op jaarbasis. Daar staat tegenover dat de tweede geldstroom 2,5% per jaar groeide, en daarom is het totaal

van de overheidsfinanciering heel licht toegenomen in het afgelopen decennium – niet erg indrukwekkend dus als men het gunstige economische klimaat van die tijd in aanmerking neemt. De derde geldstroom groeide in die periode iets meer dan 1% per jaar. Wat echter belangrijk is, is dat het aandeel van geld dat via gesubsidieerde projecten wordt verdeeld relatief toeneemt. Op zich is dat geen slechte zaak want op die manier komt er dus wat meer geld terecht bij de beste onderzoeksgroepen. Ik sta zeker achter dit uitgangspunt, maar ik ben niet zo gelukkig met het huidige systeem. Hoe gaat dat toekennen van de subsidies uit de tweede en derde geldstroom nu precies in zijn werk? Dit gaat als volgt: je dient een gedetailleerd onderzoeksplan in vol slimme proeven die je zou willen uitvoeren om een interessante vraag te beantwoorden. Dat plan wordt dan door een commissie, bestaande uit wijze collega's, beoordeeld en vergeleken met andere competerende subsidievoorstellen. De voorstellen met de hoogste scores worden vervolgens gehonoreerd. Het is helaas droevig gesteld met de honoreringspercentages in Nederland, overigens niet alleen in Nederland. Bij de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek, het NWO, dat wordt gefinancierd door de overheid, de tweede geldstroom dus, liggen de honoreringspercentages van verschillende subsidievormen op ongeveer 10%. Bij een redelijk vermogende stichting als het Koningin Wilhelmina Fonds is dat percentage 30%. Dit betekent dus dat de grote meerderheid van de subsidievoorstellen tevergeefs is geschreven – een enorme verspilling van tijd en mankracht, zeker als men bedenkt dat het schrijven van een goede aanvraag toch wel een tot twee maanden werk vraagt. Dit is niet de enige reden dat ik geen voorstander ben van het huidige systeem. Ik vind dat het schrijven van uitgebreide toekomstplannen haaks staat op het wezen van de wetenschap. Wetenschap is zo *serendipitous*, zo inherent onvoorspelbaar, dat het schrijven van een project met gedetailleerde toekomstplannen eigenlijk weinig zinvol is. Het komt heel vaak voor dat een project een heel andere richting inslaat dan oorspronkelijk was gepland. Toch wordt een oordeel over een subsidievoorstel voor het grootste deel gebaseerd op de vermeende kwaliteit van die toekomstplannen.

Als we het geld niet verdelen op basis van toekomstplannen, hoe moeten we dit dan wel doen? Ik heb een kleine acht jaar gewerkt in onderzoeksinstituten die eigendom waren van Schering Plough, een middelgroot farmaceutisch bedrijf. Eerst vier jaar bij Unicet in Lyon gevolgd door vier jaar bij DNAX in Palo Alto, Californië. De gangbare opvatting van een bedrijfslaboratorium is die van een plaats waar onderzoekers in het grootste geheim op zoek zijn naar nieuwe geneesmiddelen. Dit was

niet het geval bij Unicet en DNAX. Beide waren in ieder geval tot voor kort 'discovery labs' en met name DNAX was een topinstituut op het gebied van de immunologie. Er heerste een vrijwel volledige academische vrijheid en daarom verschilde DNAX eigenlijk niet veel van een uitstekend functionerend universitair instituut. DNAX kreeg van de moedermaatschappij een vast bedrag per jaar ter financiering van het onderzoek. Intern werd dit verdeeld over de verschillende onderzoeksgroepen. Mijn eigen groep bestond uit drie postdocs, gepromoveerde onderzoekers dus, en twee technische assistenten, naar universitaire maatstaven een heel klein groepje. Zolang dit groepje goed functioneerde, bleef de financiering gehandhaafd. Als je het heel goed deed, kreeg je wat meer geld en kon je meer medewerkers aantrekken Dit is eigenlijk wat een 'performance based'-systeem wordt genoemd: je krijgt geld op basis van je reeds geleverde prestaties. Dit systeem wordt niet alleen op DNAX gehanteerd maar ook op het NIH, het Amerikaans instituut voor gezondheid, een topinstituut op het gebied van medische wetenschappen, ook van de immunologie. Men kan dus niet volhouden dat het subsidiesysteem op basis van projecten met toekomstplannen beter functioneert dan een systeem dat gebaseerd is op het achteraf beoordelen van de kwaliteit van de output. Stel dat we zo'n systeem willen invoeren, dan moet er een aantal problemen worden opgelost, in de eerste plaats het probleem hoe die prestaties moeten worden gemeten. Sterker nog: kunnen die wel objectief worden gemeten? Ik kan wel stellen dat er geen onderwerp is in welke tak van wetenschap dan ook dat zoveel emotie losmaakt als de methodes om wetenschappelijke output te meten. Een veelgebruikte methode is het turven van citaties. Een citatie wordt toegewezen aan een bepaald persoon als er in een artikel van iemand anders een publicatie waar de desbetreffende onderzoeker als auteur op staat, wordt genoemd. De gedachte is: hoe hoger het aantal citaties, hoe groter de invloed van de desbetreffende onderzoeker. Het probleem is echter dat je een citatie krijgt onafhankelijk van de vraag of je nu het hele artikel hebt geschreven of er slechts een hele oppervlakkige bijdrage aan hebt geleverd. Trots werd in een recent overheidsrapport, het Nederlands Observatorium voor Wetenschap en Techniek,[14] de tussen 1994 en 1998 meest geciteerde Nederlandse publicatie vermeld. Deze was afkomstig van de Johns Hopkins Universiteit uit Baltimore waarin vijftien Amerikanen en een Nederlander als auteurs vermeld staan. De Nederlander stond bovendien nog ergens middenin de lijst. U en ik zouden dit als een Amerikaans en zeker niet als een Nederlands artikel zien, een zotte situatie die precies het probleem aangeeft met de citatie-analyses in de wetenschap. Dus het meten van

prestaties door middel van het tellen van citaties geeft een zeer onvolledig beeld van de werkelijke invloed van een bepaalde wetenschapper. Mijn collega's en ik weten dat natuurlijk heel goed maar toch worden er nog steeds felle debatten gevoerd over de waarde van die citatie-analyses, alsof we niets anders te doen hebben. In mijn ogen kunnen de prestaties van wetenschappers het beste bepaald worden door visitatiecommissies van collega's. Hierbij moeten citaties natuurlijk wel een rol spelen maar zeker niet doorslaggevend zijn. Ik stel me zo voor dat wetenschappelijke groepen die met gesubsidieerd geld onderzoek doen bijvoorbeeld iedere vier jaar worden beoordeeld door een visitatiecommissie, waarbij de prestaties in die laatste vier jaar het zwaarste wegen. Deze commissie moet dan na grondige evaluatie van het totale functioneren van de groep tot een advies komen op grond waarvan financiering op peil blijft, wordt verhoogd of zelfs verlaagd. Het belangrijkste probleem van een dergelijk systeem betreft de vraag hoe beginnende onderzoekers, die natuurlijk nog weinig hebben gepresteerd, hun geld moeten krijgen. Een mogelijkheid zou kunnen zijn dat voor die groep het huidige systeem van de NWO Veni-aanvragen wordt gehanteerd. Beoordeling van deze beginnende groep zou in twee tranches kunnen plaatsvinden, ieder na drie jaar. De criteria die moeten worden gehanteerd voor het beoordelen van deze onderzoekers zouden nog in detail uitgewerkt moeten worden. Ik zie de vele collega's die hier zijn verzameld al met de hoofden schudden, en ik moet zeggen dat ik me weinig illusies maak dat het huidige subsidiesysteem ooit overboord zal worden gezet. Echter, mijns inziens zijn de voordelen van subsidieverstrekking op basis van beoordeling van de werkelijke output, in vergelijking met beoordeling van projectvoorstellen met werkplannen die nog moeten worden uitgevoerd, zo groot dat een serieuze discussie hierover op zijn plaats zou zijn.

De toekomst van de celbiologie van het afweersysteem op het AMC

Het College van Bestuur heeft mij benoemd als hoogleraar celbiologie. Nu zult u waarschijnlijk zeggen: wat heeft dat nu te maken met immunologie, het vakgebied waarin ik gespecialiseerd ben? Alles. De meeste immunologen houden zich vooral bezig met onderzoek naar de functie van cellen. Het is hier in dit verband wel aardig om te vertellen dat een van mijn voorgangers op deze leerstoel, Wolter Leene, de

immunologie introduceerde in de vakgroep Celbiologie en Histologie. Ook professor Leene deed onderzoek aan de thymus. Ik bezet dus niet alleen dezelfde leerstoel maar zet in feite, met enige vertraging dan, ook het werk van mijn voorganger Leene voort. Over continuïteit gesproken.

Laten we terugkeren naar de celbiologie. Eigenlijk kan gesteld worden dat de celbiologie niet meer bestaat als afzonderlijk vakgebied, net zomin als de moleculaire biologie nog een afzonderlijke discipline is. De celbiologie en de moleculaire biologie zijn beide doorgedrongen tot alle onderdelen van de biologische wetenschap. Dit maakt het noodzakelijk dat niet alleen aspirantonderzoekers maar ook aankomende artsen een diepgaand begrip wordt bijgebracht van cellen en de biochemische processen die daarin plaatsvinden. Ik acht het mijn plicht me hiervoor volledig in te zetten.

Hoe gaat de celbiologie van het immuunsysteem zich de komende tijd ontwikkelen? De hoeveelheid kennis van celbiologische processen in het algemeen en die van het afweersysteem in het bijzonder is in de laatste vijftien jaar enorm toegenomen. Uiteraard hebben stormachtige technische ontwikkelingen hieraan ten grondslag gelegen. Veel van de huidige kennis is afkomstig van experimenten met proefdieren, vooral met muizen. De in de jaren tachtig en negentig ontwikkelde technieken om muizen genetisch te modificeren, zijn van doorslaggevend belang geweest voor ons huidige begrip van immunologische processen. Ik verwacht echter dat onderzoek naar de ontwikkeling en het functioneren van het afweerapparaat bij de mens steeds belangrijker gaat worden, niet alleen om de vertaalslag van fundamenteel onderzoek in proefdieren naar toepassingen in de kliniek te maken, maar ook om fundamentele inzichten te verkrijgen in juist die immunologische processen die bij de mens iets anders verlopen dan in de muis. Het Academisch Medisch Centrum is bij uitstek een plaats om dit te doen. Onze groep werkt al enige jaren met in vitro transgene modellen. Bepaalde genen, waarvan wij vermoeden dat die een belangrijke functie hebben, kunnen we op efficiënte wijze introduceren in menselijke stamcellen en ook rijpe T-cellen. Op die manier kunnen we de effecten van die genen op de ontwikkeling en functie van de T-cellen bestuderen. Genen kunnen nu op vrij eenvoudige wijze worden uitgeschakeld door middel van RNA-interferentie. Dankzij het baanbrekend werk van de groep van Reuven Agami op het NKI[15] hebben we middelen kunnen ontwikkelen om RNA-interferentie toe te passen op menselijke T-cellen en zo kunnen we nog preciezer de functie van bepaalde genen in deze cellen bestuderen. Daarnaast verwacht ik veel van immunodeficiënte

muizen waarin we na injectie van menselijke stamcellen een vrij compleet menselijk immuunsysteem kunnen laten ontstaan en dit ook kunnen laten functioneren. In dat soort modellen kunnen we veel gemakkelijker de functie van menselijke afweercellen in vivo bestuderen. We kunnen dan bijvoorbeeld onderzoeken of bepaalde vaccins de gewenste bescherming tegen infecties geven.

De celbiologie is in toenemende mate afhankelijk van zeer complexe apparatuur, onder andere geavanceerde microscopen en apparaten om cellen van elkaar te scheiden. Het AMC heeft gelukkig, samenhangende met mijn komst, fors geïnvesteerd in dergelijke apparatuur, en ik streef naar een verdere vergroting van onze technische mogelijkheden. Ik ben ook van plan om de interacties met een aantal uitstekende immunologische groepen op het AMC, zoals die van René van Lier, Martien Kapsenberg, Steven Pals, Sander van Deventer en anderen, te optimaliseren en op die manier een bijdrage te leveren aan het AMC als 'a place to be' voor het bedrijven van toponderzoek in de immunologie. Echter, ik vergeet het NKI niet, de plaats waar ik ben opgegroeid. De Raad van Bestuur van het NKI heeft mij benoemd als wetenschappelijk gastmedewerker bij het instituut. Ik ben daar verheugd over. Het maakt het voor mij gemakkelijker om te blijven samenwerken met de immunologen op het NKI, Jannie Borst, Ton Schumacher, John Haanen en Bert de Gast wat betreft de T-cell responses in melanoom, maar ook met Roderick Beijersbergen met wie wij onderzoek doen naar veroudering van T-cellen. Kortom dames en heren, er staat mij veel te doen. Gelukkig heeft het AMC mij voorzien van een fantastisch lab met *state of the art*-apparatuur om mij in staat te stellen mijn doelstellingen te verwezenlijken. Dat schept verplichtingen. Ik zal de Raad van Bestuur en het bestuur van de divisie Laboratoriumspecialismen van het AMC niet teleurstellen in hun verwachtingen.

Dankwoord

Voor ik deze rede afsluit, wil ik een aantal mensen bedanken. Om te beginnen ben ik het bestuur van het AMC erkentelijk voor het in mij gestelde vertrouwen. Ik beschouw de benoeming als hoogleraar als een grote eer. Ik wil ook het bestuur van de divisie Laboratoriumspecialismen en mensen van de afdeling Celbiologie en Histologie, met name Ron van Noorden, Martien Kapsenberg, Trees Pierik en Jan

Wormmeester, danken voor hun hulp bij de bouw, inrichting en het opstarten van mijn lab.

Hoogleraar wordt je natuurlijk nooit op eigen kracht. Dat geldt voor mij zeker. Een groot aantal mensen heeft mij in diverse opzichten geholpen en mij in staat gesteld zover te komen en niet zonder moeite. Ze hebben bijvoorbeeld allemaal moeten leren wat harder en duidelijker te spreken. Nooit weg natuurlijk maar toch. Niet een, maar twee leermeesters hebben mij de fijne kneepjes van het immunologievak geleerd, allereerst natuurlijk Jan de Vries. Beste Jan, toen ik bij je kwam, was je zelf net gepromoveerd; we hebben samen veel moeten leren. Wat ik altijd heel bijzonder heb gevonden, is dat je mij hebt begeleid zonder baas te zijn, waardoor ik al tijdens mijn promotietijd de unieke kans kreeg geleidelijk aan steeds zelfstandiger te worden. Je stimuleerde mij om ongebruikelijke wegen te volgen onder het motto 'een beetje wagen Spits'. We hebben maar liefst zeventien jaar samengewerkt, mooie avonturen beleefd in Lyon en Palo Alto en uiteraard nogal wat goed geciteerde papers geproduceerd. Ik ben je zeer dankbaar voor de tijd die je in mijn carrière hebt gestoken. Cox Terhorst, vandaag helaas niet aanwezig, bood me de opwindende mogelijkheid op het Dana Farber Cancer Center in Boston te werken waar ik voor het eerst werd geconfronteerd met afzien in de wetenschap. In dat ruim een jaar dat ik heb doorgebracht in het lab van Terhorst heb ik ongelofelijk veel geleerd, zowel op het persoonlijke als professionele vlak. Ik ben Cox daarvoor zeer dankbaar.

Een apart woord wil ik wijden aan Hans IJssel en Arie Voordouw. Met Hans en Arie vormde ik een zeer succesvol trio dat nog steeds gebruikte methoden ontwikkelde om T-celklonen te kweken. Hans en ik vormden later, samen met Jan de Vries, Maria Grazia Roncarolo en René de Waal Malefijt, de groep waarin ik acht jaar werkte, eerst in Lyon en later in Palo Alto. Dat was een heel mooie tijd waaraan ik met dankbaarheid en plezier terugdenk. Arie Voordouw ging niet mee naar het buitenland maar toen ik in 1993 weer terugkwam, aarzelde Arie nauwelijks toen ik hem aanbood om weer samen te werken. Mijn speciale dank gaat ook uit naar mijn vrienden en collegae op het NKI. Ik zal hier geen namen noemen omdat ik recentelijk op mijn afscheidssymposium al in de gelegenheid ben geweest dit te doen. Ik prijs me gelukkig in mijn groep gewerkt te hebben en nog te werken met zovele sterk gemotiveerde, hard werkende medewerkers. Ik ben zeer dankbaar voor hun inzet. Zonder af te doen aan de inbreng van de anderen wil ik hier noemen Kees Weijer, Bianca Blom, Arjen Bakker en Pieter Res met wie ik het lab op het NKI in

1993 heb opgestart. Kees en Bianca zijn er gelukkig ook nu weer bij om tien jaar later het lab op het AMC te zetten.

Hebben de mensen die ik net genoemd heb een belangrijke rol gespeeld bij mijn professionele carrière, ik had hier überhaupt niet gestaan zonder mijn familie, ouders, broers, zussen en vooral mijn kinderen en Ellen mijn vrouw. Het is geen sinecure om een slechthorend kind op te voeden en al helemaal niet in de jaren vijftig en zestig toen het bepaald niet de gewoonte was dat slechthorende kinderen naar de normale school gingen. Mijn ouders en met name mijn moeder hebben het aangedurfd om tegen de adviezen van medische specialisten in mij niet op een ambachtsschool te doen – mijn vader vond mij niet zo geschikt voor het beroep van timmerman, dat had hij heel goed gezien – maar op een normale school. Mijn moeder heeft mij vervolgens met bewonderingwaardige, taaie en liefdevolle volharding geholpen met het onder de knie krijgen van de beginselen van correct taalgebruik waarbij niet zelden de hulp werd ingeroepen van broers en zussen. Ik ben mijn familie hier intens dankbaar voor. Mijn moeder heeft deze oratie helaas niet gehaald; zij is vorige maand overleden. Ik troost me met de gedachte dat ze geweten heeft dat ik deze rede zou gaan uitspreken; zonder meer betekent dit een kroon op haar werk. Deze oratie is dan ook aan haar opgedragen.

Daan, Dirk en Menno, jullie hebben mij vergezeld van Frankrijk naar Palo Alto en weer terug naar Nederland. Het was niet altijd even makkelijk maar aan de andere kant ook opwindend en zeker nooit saai. Jullie hebben mij samen met Ellen het plezier geschonken dat ik af en toe hard nodig had bij het bedrijven van de topsport van de kennismaatschappij. Ellen, mijn steun en toeverlaat: wij maken al vanaf 1985 een fantastische tijd door, enne als ik jou niet had … enfin de rest ken je. We nemen er zo maar weer eens eentje op. Ik hou van je.

Ik heb gezegd.

Referenties

1. Markert, M.L., Boeck, A., Hale, L.P., Kloster, A.L., McLaughlin, T.M., Batchvarova, M.N., Douek, D.C., Koup, R.A., Kostyu, D.D., Ward, F.E., Rice, H.E., Mahaffey, S.M., Schiff, S.E., Buckley, R.H., Haynes, B.F. Transplantation of thymus tissue in complete DiGeorge syndrome. N. Engl. J. Med. 1999; 341: 1180-1189.
2. Miller, J.F.A.P. Immunological function of the thymus. Lancet. 1961; 2: 748-749.
3. Bacchetta, R., Vandekerckhove, B.A., Touraine, J.L., Bigler, M., Martino, S., Gebuhrer, L., de Vries, J.E., Spits, H., Roncarolo, M.G. Chimerism and tolerance to host and donor in severe combined immunodeficiencies transplanted with fetal liver stem cells. J. Clin Invest. 1993; 91: 1067-1078.
4. Roncarolo, M.G., Yssel, H., Touraine, J.L., Bacchetta, R., Gebuhrer, L., De Vries, J.E., Spits, H. Antigen recognition by MHC-incompatible cells of a human mismatched chimera. J Exp Med. 1988; 168: 2139-2152.
5. Heemskerk, M.H., Blom, B., Nolan, G., Stegmann, A.P., Bakker, A.Q., Weijer, K., Res, P.C., Spits, H. Inhibition of T cell and promotion of natural killer cell development by the dominant negative helix loop helix factor Id3. J Exp Med. 1997; 186: 1597-1602.
6. Schotte, R., Rissoan, M.C., Bendriss-Vermare, N., Bridon, J.M., Duhen, T., Weijer, K., Briere, F., Spits, H. The transcription factor Spi-B is expressed in plasmacytoid DC precursors and inhibits T, B, and NK cell development. Blood. 2003; 101: 1015-1023.
7. Gillis, S., Smith, K.A. Long term culture of tumour-specific cytotoxic T cells. Nature. 1977; 268: 154-156.
8. Spits, H., Ijssel, H., Terhorst, C., de Vries, J.E.. Establishment of human T lymphocyte clones highly cytotoxic for an EBV- transformed B cell line in serum-free medium: isolation of clones that differ in phenotype and specificity. J Immunol. 1982; 128: 95-99.
9. Yssel, H., De Vries, J.E., Koken, M., Van Blitterswijk, W., Spits, H. Serum-free medium for generation and propagation of functional human cytotoxic and helper T cell clones. J Immunol Methods. 1984; 72: 219-227.
10. Van der Bruggen, P., Traversari, C., Chomez, P., Lurquin, C., De Plaen, E., Van den Eynde, B., Knuth, A., Boon, T. A gene encoding an antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma. Science. 1991; 254: 1643-1647.
11. Bakker, A.B., Schreurs, M.W., de Boer, A.J., Kawakami, Y., Rosenberg, S.A., Adema, G.J., Figdor, C.G. Melanocyte lineage-specific antigen gp100 is recognized by melanoma-derived tumor-infiltrating lymphocytes. J Exp Med. 1994; 179: 1005-1009.
12. Hooijberg, E., Ruizendaal, J.J., Snijders, P.J., Kueter, E.W., Walboomers, J.M., Spits, H. Immortalization of human CD8(+) T cell clones by ectopic expression of telomerase reverse transcriptase. J Immunol. 2000; 165: 4239-4245.

13. Kessels, H.W., Wolkers, M.C., van den Boom, M.D., van der Valk, M.A., Schumacher, T.N. Immunotherapy through TCR gene transfer. Nat Immunol. 2001; 2: 957-961.
14. Thyssen, R.J.W., van Leeuwen, T.N., Hollanders, H., Verspagen, B. Het Nederlands Observatorium van Wetenschap en Technologie: Ministerie van Onderwijs, Cultuur en Wetenschappen; 2000.
15. Brummelkamp, T.R., Bernards, R., Agami, R. A system for stable expression of short interfering RNAs in mammalian cells. Science. 2002; 296: 550-553.