Een mens is nooit alleen

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 295 1
© 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.

Een mens is nooit alleen

Rede

Uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt
van bijzonder hoogleraar Humane Retrovirologie
aan de Faculteit der Medische Wetenschappen
van de Universiteit van Amsterdam
op vrijdag 9 mei 2003

door

Ben Berkhout

Vossiuspers UvA

Who has seen the wind?
Neither I nor you;
But when the leaves hang trembling
The wind is passing through.

Who has seen the wind?
Neither you nor I;
But when the trees bow down their heads
The wind is passing by.

Christina Georgina Rossetti (1830-1894)

'Il n'existe pas de sciences appliquées,
mais seulement des applications de la science.'

Louis Pasteur (1822-1895)

Mijnheer de rector magnificus,
Geachte aanwezigen,

Na de Tweede Wereldoorlog leek het er even op dat de mens de infectieziekten onder de duim zou krijgen. Belangrijk hierbij was de verbeterde hygiëne en een gezonder eetpatroon. Vooral door vaccinaties en antibiotica werden onze kleine tegenstanders, de virussen en de bacteriën, verder in de hoek gedrukt. Mensen als Frank MacFarlane Burnet – winnaar van de Nobelprijs voor geneeskunde in 1960 voor zijn bijdragen aan de immunologie – vertolkte in 1953 de algemene mening dat de infectieziekten onder controle waren gebracht. Dit bleek een misrekening. Onze vijanden, de micro-organismen, blijken zich steeds aan te passen en zijn ons daardoor steeds een stap voor. U kunt hierbij denken aan antibiotica-resistente bacteriën en varianten van het HIV-virus die resistent zijn geworden voor antivirale middelen. We zien naast oude bekenden ook veel nieuwe gezichten op de voorpagina's van de kranten: legionella, meningokokken, Anthrax, gekke koeienziekte, varkenspest, vogelpest, mond- en klauwzeer, pokken, Ebola, West Nijl-virus en de allernieuwste: SARS, het *severe acute respiratory syndrome* oftewel ernstige plotselinge ademhalingsaandoening, veroorzaakt door een coronavirus. Tevens stoppen infectieziekten niet bij nationale of continentale grenzen, en de enorm toegenomen mobiliteit van mensen maakt de kans op snelle verspreiding van 'nieuwe' ziekten alleen maar groter. Difterie uit Oost-Europa, malaria uit Azië, de Lassa-koorts uit Afrika of SARS uit China: de moderne reiziger en vakantieganger loopt de kans met zo'n ongewild souvenir terug naar huis te keren. De mens is bijna nooit alleen.

Ik ben opgeleid als biochemicus en vervolgens als moleculair bioloog, maar de laatste jaren noem ik mij meestal moleculair viroloog. Een moleculair viroloog is iemand die virussen op het moleculaire niveau bestudeert. Ik ga vanmiddag proberen om iets van mijn fascinatie voor virussen op u over te dragen. De virussen blijven uiteraard onze tegenstanders, maar in het laboratorium gaat dat soms over in respect

en ontzag voor deze kleine organismen die op subtiele wijze de gastheer in hun greep nemen. Inmiddels bevind ik me in het centrum van de medische wereld, en met deze oratie aanvaard ik in het openbaar de positie van hoogleraar in de humane retrovirologie, het vakgebied dat zich bezighoudt met het HIV-virus, welk verantwoordelijk is voor de ziekte AIDS. Voordat ik iets ga vertellen over ons onderzoek aan het HIV-virus, de huidige therapiemogelijkheden en de stand van zaken met betrekking tot de ontwikkeling van een vaccin tegen AIDS, wil ik u eerst meenemen naar de wereld van de moleculaire biologie, vooral wat betreft de ontrafeling van het genetische materiaal – waaronder het complete menselijk genoom – en de consequenties van deze belangrijke mijlpaal voor ons onderzoek. Daarna zal ik ons virusonderzoek nader belichten en ook wil ik wat zeggen over het onderzoeksbedrijf in het algemeen en de virologie op het AMC in het bijzonder.

Het oude dogma van de moleculaire biologie: over DNA en RNA

Toen ik in de zeventiger jaren in Leiden in de collegebanken zat, werd de moleculaire biologie gepresenteerd aan de hand van het centrale dogma, de gouden regel dat genetische informatie op de volgende wijze tot expressie komt: van DNA naar RNA naar eiwit. DNA kent u waarschijnlijk wel van de DNA-test; het is het molecuul waaruit ons genetisch materiaal bestaat. De eiwitten doen het uiteindelijke werk, bijvoorbeeld het hemoglobine dat zuurstof in ons bloed transporteert of het insuline dat de bloedsuikerspiegel regelt. Maar de grote onbekende van het drietal is ongetwijfeld het RNA, het intermediair tussen DNA en eiwit waarover ik u meer ga vertellen. Even voor alle duidelijkheid: onze chromosomen bestaan uit DNA, draadjes erfelijk materiaal die zich in lichaamscellen bevinden. Op die chromosomen liggen genen die een chemisch bouwpakket vormen waarmee uiteindelijk eiwitten en enzymen kunnen worden gemaakt die het lichaam gaande houden. Het totaal van alle genetische informatie van een organisme noemen we het genoom. Het DNA, de opslagvorm van het genetische materiaal, bestaat uit een schier onuitputtelijke reeks van vier bouwstenen met de letters G, A, T of C die we 'nucleotiden' noemen. Ik zal u vandaag meer vertellen over het RNA, wat chemisch gezien het broertje is van DNA. De genetische code daarvan, de code die vertelt hoe de nucleotide volgorde in het DNA en RNA wordt overgeschreven in de aminozuur-

bouwstenen van een eiwit, werd in de vijftiger jaren gekraakt. Het ontrafelen van deze code moet te vergelijken zijn geweest met de vondst en ontcijfering van de Steen van Rosetta. Deze steen werd in 1799 gevonden door Thomas Young en Jean-François Champollion in de Nijldelta, en bevatte een en dezelfde tekst in drie talen, waaronder het hiërogliefenschrift en het Grieks. Hiermee kon de taal van het oude Egypte worden ontcijferd, iets wat voorheen niet was gelukt bij gebrek aan kennis over het alfabet, het vocabulaire en de grammaticaregels. Terug naar het dogma van de moleculaire biologie, van DNA naar RNA naar eiwit. Het was al wel bekend dat er een enkele uitzondering op die gouden regel was: er bestond een groep van exotische virussen die de eerste stap kon omdraaien en van RNA weer DNA maken. Dit noemen we de omgekeerde ofwel de 'reverse transcriptie'. Deze groep virussen werd daarom retrovirussen genoemd. Het HIV-virus is nu de bekendste vertegenwoordiger van deze groep.

Zoals gezegd vormt het RNA een intermediair tussen enerzijds het genetisch materiaal, welke stabiel ligt opgeslagen in het DNA, en anderzijds de uitvoerders van veel activiteiten in de cel, de eiwitten en enzymen. RNA-moleculen zijn dan ook voor langere tijd door veel onderzoekers afgedaan als weinig interessante intermediairen die slechts de boodschap voor het te coderen eiwit doorgeven. Onderzoekers die aan RNA-virussen werkten, zoals het poliovirus, wisten wel beter. Zo'n RNA-molecuul kan namelijk ook heel goed dienstdoen als genetisch materiaal zonder dat er DNA aan te pas komt.

Recentelijk is er in de cellulaire biologie ook meer waardering gekomen voor dit RNA-intermediair, dat heel verrassende en diverse functies bleek te bezitten. Allereerst was er de demonstratie dat een RNA-molecuul als enzym kan optreden en een chemische reactie teweeg kan brengen, een vinding waarvoor Thomas Cech en Sydney Altman in 1989 de Nobelprijs voor de chemie hebben ontvangen. Tot dan toe werd aangenomen dat alleen eiwitten dit konden. Toch heeft het nog lange tijd geduurd voordat de implicaties van deze doorbraak daadwerkelijk zijn doorgedrongen. Onderzoekers zijn ook maar mensen en veelal toch conservatief als het gaat om het accepteren en implementeren van nieuwe inzichten. Een recent voorbeeld dat het belang van RNA onderstreept, betreft het ribosoom, een complex apparaat in de cel dat de vertaling van RNA in eiwitten uitvoert. Dit ribosoom bestaat uit veel eiwitten en slechts enkele RNA-moleculen. Ik ben in Leiden in dat specifieke onderzoeksveld begonnen, en het leek toen duidelijk: de eiwitten doen het echte werk en het RNA is slechts nodig als kapstok om de verschillende eiwitten op de

juiste positie te krijgen. Inmiddels weten we beter: de rollen zijn precies omgedraaid. Het RNA is de belangrijke speler die het ingewikkelde translatieproces uitvoert. Nog een paar voorbeelden van de belangrijke rol van het multi-functionele RNA. RNA is betrokken bij de DNA-replicatie waar het de reactie opstart, en het enzymsysteem dat de uiteinden van onze chromosomen repareert, bezit ook een belangrijke RNA-component. RNA is ook nauw betrokken bij processen zoals *splicing* en zelfs het eiwittransport. Kortom, RNA is overal.

RNA kan dus in feite zowel de rol van het DNA vervullen – de opslag van genetisch materiaal – als de functie van eiwitten op zich nemen en enzymatische reacties uitvoeren. Deze bevindingen vormen de grondslag voor een zeer interessante theorie over het ontstaan en de ontwikkeling van de eerste levende organismen. Het is namelijk zeer onwaarschijnlijk dat er vanuit het niets is begonnen met de complexe DNA-RNA-eiwitcascade. Veel waarschijnlijker is dat alles met het RNA, het multifunctionele molecuul, is begonnen. We hebben het dan over een RNA-wereld – een term die voor het eerst is gebruikt door Walter Gilbert in 1986. Tijdens de evolutie heeft het RNA wat specifieke taken overgedragen aan nieuwe moleculen: enerzijds het DNA dat gespecialiseerd is in de stabiele opslag van genetisch materiaal en anderzijds de eiwitten, de uitvoerders van allerlei taken. Het RNA lijkt nu slechts een intermediair, maar zou wel eens de spin in het web geweest kunnen zijn, en ik zal beargumenteren dat het RNA nog steeds cruciale rollen speelt in de biologie.

RNA is niet zo erg stabiel, en de maximale grootte van RNA zoals we het aantreffen in virussen is 30.000 bouwstenen of 'nucleotiden'. Omdat de evolutie van de eerste levensvormen zeer waarschijnlijk gepaard ging met een significante toename van de omvang van het genetisch materiaal was RNA al snel niet meer toereikend als stabiele opslagplaats van genetische informatie. DNA is veel stabieler, en daarom is deze chemische variant van het RNA geselecteerd voor zijn huidige rol. De omzetting van RNA in DNA betreft trouwens een uiterst simpele 1-staps chemische reactie, dus deze route is chemisch gezien zeer wel mogelijk. Voor het katalytisch werk is ook een specialist ontwikkeld die deze taak heeft overgenomen van het RNA. We hebben het dan over de eiwitten waarin veel meer variatie mogelijk is met maar liefst twintig verschillende chemische bouwstenen, de aminozuren, die onderling sterk variëren in grootte, lading en hydrophobiciteit. Eiwitten zijn aldus beter uitgerust voor het katalytische werk, maar zouden niet ontstaan zijn zonder de fundering die door het RNA is gelegd.

Er is geen direct bewijs voor deze RNA-wereld: het is met name een hypothese die is gestoeld op de veelzijdigheid van het RNA-molecuul. Toch biedt dit RNA-scenario de meest waarschijnlijke verklaringen voor het ontstaan van de eerste vormen van leven. Kortom, ik vraag meer respect voor RNA, tot voor kort het lelijke eendje onder de biomoleculen. Dit respect is, zoals we zullen zien, van essentieel belang voor een beter begrip van het menselijk genoom, voor het begrijpen van erfelijke ziekten, maar ook voor een beter begrip van het HIV-retrovirus en de ontwikkeling van nieuwe antivirale therapieën.

Het menselijk DNA-genoom

Recentelijk is er veel publieke belangstelling ontstaan voor biologisch onderzoek. Dat komt vooral door de belangrijke mijlpaal die onlangs is behaald: de opheldering van de nucleotide volgorde van het volledige menselijke DNA-genoom. We hebben het dan over ruim 3 miljard bouwstenen. Op persconferenties in 2001 te Washington en Londen bleek reeds dat je verschillende dingen in dit genoomboek kan lezen, maar wellicht komt dat omdat de eerste lezers politici waren. De Britse premier Tony Blair beweerde dat deze gebeurtenis belangrijker was dan de ontdekking van antibiotica. De toenmalige president Bill Clinton zei, handig geformuleerd met het oog op de miljoenen gelovigen in Amerika die nog steeds aanhikken tegen de evolutiegedachte, dat nu bekend was in welke taal God het leven had geschapen. Sommige onderzoekers waren enigszins teleurgesteld over het geringe aantal menselijke genen, ofwel de onderdelen die voor eiwitten coderen. De mens bezit zo'n 35.000 genen, ongeveer evenveel als bij de muis, en slechts tweemaal zoveel als het aantal genen van een lagere platworm (*Caenorhabditis elegans*). Dit aantal menselijke genen is naderhand wel naar boven bijgesteld. Het is tevens belangrijk te beseffen dat het DNA slechts de opslagvorm van het genetisch materiaal betreft. Op RNA- en eiwitniveau wordt er nog heftig geknutseld om het eindproduct in verschillende vormen en variaties te produceren, en deze vervolgstappen zouden wel eens veel complexer kunnen zijn in hogere organismen. Ik zal er trouwens ook geen probleem mee hebben om uiteindelijk vast te stellen dat wij als mens genetisch gezien niet veel complexer zijn dan andere organismen.

Inmiddels is het genetisch materiaal van meer dan honderd organismen opgehelderd. De uitvinding van automatische sequence-apparaten en analysemethoden

heeft dit onderzoek in een enorme stroomversnelling gebracht. Nog steeds rollen er nieuwe organismen van de band. De meeste genomen die tot nu toe zijn opgehelderd, zijn relatief klein, met een nadruk op ziekteverwekkende organismen. De achterliggende gedachte is dat inzicht in hun DNA kan bijdragen aan de ontwikkeling van nieuwe manieren om infectieziekten te bestrijden. Bekende voorbeelden zijn de tuberculosebacterie *Mycobacterium tuberculosis* in 1998 en de pestbacterie *Yersinia pestis* in 2001. Een ander mooi resultaat betreft het malaria-onderzoek met de gezamenlijke presentatie van het genoom van *Plasmodium falciparum*, de parasiet die malaria veroorzaakt, en van *Anopheles gambiae*, de mug die tijdens het bloedzuigen de mens met de parasiet besmet. Met het ontsluiten van het DNA van de drie spelers, de mug, de parasiet en de mens, wordt het wellicht mogelijk om gericht vaccins of nieuwe medicijnen te ontwikkelen.

Het eerste redelijk grote genoom dat in 1997 werd opgehelderd, was dat van een micro-organisme: de bakkersgist *Saccharomyces cerevisiae*. Daarna volgden hogere organismen zoals de reeds eerder genoemde platworm *Caenorhabditis elegans* in 1998, de fruitvlieg (*Drosophila melanogaster*) in 2000 en de huismuis (*Mus musculus*) in 2002, alle veelgebruikte dieren voor biologische en genetische studies. Vooral de muis is populair bij onderzoekers vanwege zijn grote gelijkenis met de mens. Naar schatting worden jaarlijks 21 miljoen muizen in laboratoria gebruikt. Door bij de muis een specifiek gen uit te schakelen, kan je wellicht leren wat de rol van dat gen en het gecodeerde eiwit bij de mens is. Binnen afzienbare tijd zullen er volledige DNA-sequenties bekend zijn van de rat, zebravis en de schimmel *Neurospora crassa*, allemaal veelgebruikte modellen in het biologisch onderzoek. Bij de eenvoudiger organismen gaat de belangstelling uit naar de zee-egel, een paar schimmels en een ééncellig organisme. Er is inmiddels ook een prioriteitenlijstje opgesteld van de dieren die vervolgens aangepakt moeten worden. Hierin zijn de kip, de chimpansee en de honingbij opgenomen. Wij zoogdieren zijn vooral geïnteresseerd in het DNA van andere zoogdieren; daarvan kunnen we immers het meest leren. Recentelijk werden aan deze plannen ook nog de koe en de hond toegevoegd – de koe uiteraard vanwege haar landbouwkundig belang, de hond omdat die een goed model voor menselijke aandoeningen blijkt te zijn.

Wat vertelt het DNA-genoom ons over RNA?

Opmerkelijk in de meeste genomen is de aanwezigheid van heel veel repetitief DNA. Een groot deel van deze elementen, zo'n 8% in het menselijk genoom (schattingen gaan naar 30%) blijken afkomstig te zijn van retrovirus-achtige elementen die ooit, in een vroeg stadium van de evolutie van de mens, in ons genetisch materiaal geïnserteerd zijn. We zien nu nog de restanten van HIV-achtige virussen die de mensheid ruim 30 miljoen jaar geleden geïnfecteerd hebben en die een weg hebben gevonden naar het DNA van de cellen van onze kiembaan. Een interessante mogelijkheid is dat deze retrovirussen van nut zijn geweest voor de evolutie van ons genetisch materiaal door af en toe te verspringen en zodoende ons genetisch materiaal wat op te schudden. Daarnaast zijn er enkele menselijke genen die worden aangestuurd door zo'n viraal element. Alhoewel de impact van een retrovirus op de mens in de huidige AIDS-epidemie eenduidig als negatief kan worden aangeduid, zijn er dus ook wat positievere verhalen te noteren over deze virus-gastheerinteractie als we die betrekken op een wat ruimer evolutionair tijdsbestek.

Wat opvalt in al die genomen is dat slechts een heel klein deel daadwerkelijk codeert voor eiwitten. In het menselijk genoom is dat slechts 2%. Het DNA-genoom van de mens en de muis komt in hoge mate overeen, hetgeen wellicht niet zo verrassend is voor de stukken die voor eiwitten coderen. Wat echter opvalt, is de hoge mate van conservering van juist die niet-coderende stukken DNA, het zogenaamde 'junk-DNA'. Kennelijk zijn deze stukken DNA in de loop van de evolutie niet veranderd, en dat duidt erop dat ze toch een belangrijke betekenis hebben. Daarnaast is aan de evolutie van hogere organismen heel opvallend dat hierbij juist dit niet-coderende DNA is toegenomen. Je zou dus kunnen aannemen dat complexe organismen hun genoom volstoppen met zinloos junk-DNA, of dat er iets heel anders aan de hand is. De oplossing ligt in het feit dat niet alleen de stukken DNA die voor een eiwit coderen van belang zijn, maar ook de andere stukken DNA die veelal belangrijke RNA-moleculen blijken te maken die iets heel anders doen dan voor een eiwit te coderen. Het is inmiddels duidelijk geworden dat RNA-gebaseerde regulatie van cellulaire processen veel meer wijdverspreid en sophisticated is dan we voorheen aannamen. De meeste onderzoekers die niet zelf aan RNA werken, hebben het daar echter moeilijk mee omdat ze nog steeds ofwel in een 'DNA-wereld' of in een 'eiwitwereld' leven. De verwachting is dat tweederde van onze genen helemaal geen eiwit maar alleen RNA coderen. Dat zou betekenen dat we zo'n 100.000 ge-

nen bezitten en niet 35.000. Daar waar het onderzoek zich op deze RNA-moleculen heeft gestort, zien we dat ze een belangrijke rol spelen in de ontwikkeling van zowel plant als dier.

Een belangrijke, recente doorbraak in dit vakgebied betreft de opheldering van het mechanisme van RNA-interferentie, waarbij een RNA-molecuul een ander RNA-molecuul kan afbreken. Dit mechanisme is oorspronkelijk wellicht bedoeld als beschermingsmechanisme tegen virussen, en deze RNA-gemedieerde mechanismen maken zeer waarschijnlijk een integraal onderdeel uit van de normale celbiologie. We moeten ons echter realiseren dat de meerderheid van de niet-coderende RNA's nog niet zijn ontdekt en/of onderzocht, veelal omdat we er niet naar op zoek waren. De meeste genetische screeningsmethoden zijn hiervoor niet ontwikkeld en dus ook niet geschikt om deze moleculen in kaart te brengen.

Kortom, er moet nog zeer veel kennis worden vergaard voordat we het boek van de erfelijkheid kunnen lezen. De sequentie van het DNA-genoom van de mens is nu vrijwel volledig bekend, en ook weten we vrij precies welke eiwitten er gecodeerd worden. Maar van de belangrijke regulatieprocessen binnen een cel hebben we slechts een rudimentair beeld; fundamenteel onderzoek naar de functie van cellulaire RNA's is hierbij essentieel. Wij zijn nu met andere woorden in staat om de DNA-code om te zetten in de eiwitcode en om losse woordjes of zelfs hele zinnen te lezen, maar vooralsnog is onbekend in welke volgorde deze zinnen moeten staan, en de opdeling in paragrafen en hoofdstukken is ook onbekend. U begrijpt, essentiële kennis ontbreekt voor het begrijpend lezen van dit boek. Dit is een geschikt moment om te benadrukken dat wij als onderzoekers dus nog tamelijk onwetend zijn. Dit is voor u wellicht een verrassende uitspraak omdat onderzoekers zich er meestal op beroepen veel te weten. Het moge inmiddels duidelijk zijn dat er binnen de moleculaire biologie nog veel meer is waar we weinig of niets van weten. Een onderzoeker zou zich niet moeten schamen voor deze onwetendheid. Charles Darwin heeft het goede voorbeeld gegeven, want in zijn veelal kraakheldere analyses kom je frequent een opmerking tegen over onze onwetendheid. Een bescheiden opstelling van de onderzoeker heeft een bijkomend voordeel: daardoor staat deze open voor verrassende resultaten uit het laboratorium. Vreemde bevindingen zullen namelijk snel terzijde worden geschoven als je eigenlijk toch al weet hoe iets zit. Ik heb mezelf juist aangeleerd alert te zijn op dit soort onverwachte zaken; het blijkt soms het begin te zijn van iets heel moois.

Over genomics, proteomics en ribonomics

Ik wees al op de aandacht voor het genetisch onderzoek, die modieus is omgedoopt tot 'genomics' en een speerpunt vormt voor subsidiëring door de overheid. Als we het goed doen, zal de genomics-kennis onze kijk op de geneeskunde vrij grondig kunnen wijzigen. Voor het eerst wordt het mogelijk om op basis van een gestructureerde aanpak de complexe biologische, levensstijl-gerelateerde en omgevingsfactoren te ontrafelen die bijdragen aan menselijke gezondheid en ziekte. Het wordt mogelijk om de oorzaken van complexe ziektebeelden te begrijpen, maar wellicht ook om nieuwe methodes te ontwikkelen voor preventie of therapie. Dit alles zal niet lukken binnen 5 of 10 jaar, en daarom is het belangrijk dat er in dit nieuwe tijdperk van de geneeskunde een juiste balans wordt gevonden tussen toegepast onderzoek, dat direct vanuit de kliniek wordt aangestuurd door een medisch probleem, en het meer fundamentele onderzoek.

Naast genomics is er ook veel aandacht voor 'proteomics', het in kaart brengen van alle eiwitten die in een bepaalde cel aanwezig zijn. Het lijkt zeker op zijn plaats het RNA-intermediair in deze ontwikkelingen niet te vergeten. Door mijn collega's is reeds de term 'ribonomics' verzonnen, want u begrijpt dat het nodig is een passend uithangbord te hanteren dat aangeeft dat dit werk ook deel uitmaakt van de huidige trend van genomics-onderzoek. Er zijn ook duidelijke aanwijzingen dat cellulaire RNA-moleculen een heel belangrijke rol kunnen spelen in het ontstaan van allerlei ziekten. Om een enkel voorbeeld te geven uit een lange lijst: het telomerase-enzym, dat verantwoordelijk is voor het handhaven van de uiteinden van onze chromosomen, lijkt een beetje op het Reverse Transcriptase-enzym van een retrovirus en is daar wellicht heel vroeg in de evolutie van afgeleidt. Dat biedt wederom een aanwijzing dat er sprake is van interactie tussen een retrovirus en zijn gastheercel. Dit telomerase-enzym bestaat niet slechts uit eiwit, maar bevat tevens een klein, maar essentieel RNA-molecuul. Mutaties in het RNA-deel zijn recentelijk gecorreleerd aan verschillende ziektebeelden. Deze ontdekking was zeker onverwacht voor eenieder die eiwit op de eerste plaats heeft staan, maar niet zo onverwacht voor een RNA-onderzoeker. Er wordt al gesproken over pathogene RNA's, een uitstekende term om dit onderzoeksterrein mee te adverteren, maar we moeten beseffen dat vooralsnog weinig tot niets bekend is over de rol van deze gemuteerde RNA-moleculen in de pathogenese. Kortom, er is veel werk te doen, waarbij het belangrijk zal zijn om het pathogene RNA-molecuul centraal te plaatsen en bij-

voorbeeld te analyseren met welke andere moleculen in de cel dit RNA een interactie aangaat. Toen ik deze oratie onder de kerstboom zat te schrijven, bleek dat het blad *Science* die kleine RNA-moleculen heeft uitgeroepen tot 'de moleculen van het jaar 2002'. Het lijkt erop dat de RNA-liefde minder exclusief zal worden. Sinds de ontdekking van de helixstructuur van DNA door James Watson en Francis Crick in 1953 heeft dit molecuul een halve eeuw in het centrum van de belangstelling mogen staan, maar als het aan mij ligt, is de komende 50 jaar voor het RNA.

We zien diezelfde onderschatting van het biologisch vermogen van een RNA-molecuul terug in het HIV-onderzoeksveld. Die onderdelen van het virale RNA-genoom die coderen voor de virale eiwitten, en dan met name het envelop-eiwit, zijn reeds vele duizenden malen gesequenced, terwijl de niet-coderende delen veelal onaangeroerd zijn gebleven – me dunkt een grove onderschatting, te meer omdat we inmiddels weten dat het niet-coderende deel van het HIV-genoom enkele essentiële stappen van de virusreplicatie reguleert. Een sterke aanwijzing hiervoor is het feit dat het niet-coderende deel van het virale RNA-genoom veel beter geconserveerd is tussen verschillende virusstammen dan het deel dat wel voor eiwitten codeert. U herkent dit verhaal inmiddels. Misschien is het maar goed dat niet alle HIV-onderzoekers zich op dat niet-coderende deel van het virale genoom hebben gestort. Het is namelijk een heel vruchtbare niche gebleken voor onze onderzoeksgroep. Recentelijk hebben wij dit veld flink opgeschud door te laten zien dat dit RNA verschillende vormen kan aannemen, waardoor het belangrijke stappen tijdens de vermeerdering of replicatie van het virus kan reguleren. Het ziet ernaar uit dat onderzoek aan de structuur en functie van HIV-RNA voorlopig op ons bordje zal blijven liggen.

HIV en AIDS: de huidige stand van zaken

We zijn inmiddels via het RNA bij HIV aanbeland. De AIDS-epidemie raast door, ondanks het vele onderzoek aan het verantwoordelijke HIV-virus en de vooruitgang met betrekking tot antiretrovirale therapie. Cumulatief heeft het virus inmiddels meer dan 60 miljoen mensen geïnfecteerd; 22 miljoen mensen zijn eraan overleden en dus zo'n 40 miljoen mensen leven momenteel met een infectie die uiteindelijk fataal is wanneer hij niet wordt behandeld. Elke dag infecteert HIV zo'n 14.000 mensen op deze wereld. De meeste daarvan leven in ontwikkelingslanden. De rava-

ge die AIDS in Afrika heeft aangericht, vindt op dit moment ook plaats in het Caribische gebied, in Azië en in Midden- en Oost-Europa. Alleen al tijdens mijn oratie zullen er zo'n 300 mensen overlijden aan de gevolgen van een HIV-infectie. Het is overduidelijk dat de ontwikkeling van een vaccin dat mensen beschermd tegen besmetting met het HIV virus van groot belang is. Er zijn grotere killers, maar het bijzondere aan HIV-AIDS is dat het een nieuw virus en een nieuwe ziekte betreft, tenminste voor de mens. Er zijn zeer goede aanwijzingen dat het virus van de chimpansee op de mens is overgegaan. Waarschijnlijk zijn er meer 'dier-naar-mens'-besmettingen geweest in de eerste helft van de vorige eeuw, maar een nauwkeuriger beschrijving en datering van deze gebeurtenissen is vooralsnog niet mogelijk. In de laatste 20 jaar van de vorige eeuw hebben we de verspreiding van HIV over de wereld kunnen aanschouwen, en tegenwoordig is de situatie zeker nog niet stabiel. Botswana geldt momenteel als het Afrikaanse land met de hoogste infectiegraad. Dit heeft mede te maken met het feit dat daar een goede administratie is. Waarschijnlijk wordt de omvang van het probleem in veel andere landen onderschat. Botswana telt een bevolking van 1,6 miljoen mensen, waarvan 762.000 volwassenen tussen de 15-49 jaar. Daarvan zijn er zo'n 300.000 geïnfecteerd met HIV, wat neerkomt op een infectiegraad van zo'n 38,8%. De levensverwachting voor een inwoner van Botswana was in 1987 nog 63 jaar, maar de prognose voor 2005 is inmiddels teruggelopen naar 37 jaar. De explosieve groei van HIV-AIDS blijft niet tot Afrika beperkt. Als de voorspellingen bewaarheid worden en interventies falen, zijn er bijvoorbeeld in China in het jaar 2010 zo'n 10 miljoen mensen besmet met HIV, ruim tweemaal zoveel als het huidige aantal geïnfecteerden in Afrika. Als er niet een dramatische verandering plaatsvindt, zal AIDS in 2020 meer doden veroorzaken dan enig andere epidemie in de menselijke geschiedenis.

De HIV-AIDS-situatie in Nederland is niet te vergelijken met de mondiale situatie, maar kent problemen van een andere aard. Naar schatting zijn 17.000 mensen in Nederland besmet met het HIV-virus, 5000 daarvan hebben al AIDS en zeker 150 mensen per jaar gaan dood aan deze ziekte. De brandhaard van HIV-AIDS in Nederland bevindt zich nog steeds onder mannen met homoseksuele contacten. Ook de ontwikkelingen onder allochtonen zijn reden tot zorg. Deze groep is oververtegenwoordigd in het aantal kinderen met HIV en in het aantal nieuwe HIV-infecties. Het is heel belangrijk dat deze onderwerpen blijvend onder de aandacht worden gebracht van het publiek. De laatste jaren wordt weer een toename gezien van het aantal mensen dat besmet raakt met HIV. Vooral homosexuele mannen zien minder

noodzaak om veilig te vrijen. Ze zijn minder bang voor het HIV-virus omdat de medicijnen enorm zijn verbeterd. Voorlichting aan jongeren en risicogroepen in de vorm van de Vrij-Veilig-campagne blijft dus heel belangrijk, want voorkomen is beter dan genezen, zeker voor een ziekte waar geen geneesmiddel voor beschikbaar is.

Antivirale middelen en nieuwe therapieën

De afgelopen 20 jaar is er heel veel gebeurd in het HIV-onderzoek. Een zeer korte samenvatting: het HIV-virus werd in 1983 geïdentificeerd, zo'n 2,5 jaar nadat de ziekte AIDS voor het eerst was beschreven. Er was nog 2 jaar nodig om een bloedtest te ontwikkelen, waarna het mogelijk was de transmissie door bloedtransfusie in de westerse wereld tot bijna nul te reduceren. In 1987 werd het eerste antivirale middel, AZT, geïntroduceerd, dat het virale Reverse Transcriptase-enzym remt. Dankzij de ontwikkeling van HIV-protease-remmers en het succes van de combinatietherapie met minstens drie antivirale middelen zijn veel patiënten, die anders reeds lang overleden zouden zijn, vandaag nog in leven. Het is echter geen compleet succesverhaal. De combinatietherapie heeft soms significante bijwerkingen, en het gevaar dat het virus ongevoelig ofwel resistent wordt voor de remmers ligt altijd op de loer. Er zijn nieuwe antivirale middelen in ontwikkeling, en met name de *entry*-remmers die het virus buiten de cel weten te houden, zijn veelbelovend. Aan deze nieuwe remmers doen wij actief onderzoek in samenwerking met de AIDS-kliniek in het AMC.

Ook zou een nieuwe behandeling met behulp van gentherapie mogelijk kunnen worden. Op basis van de recente doorbraken in het RNA-interferentie-onderzoek is er een zeer efficiënte methode ontwikkeld om genen uit te zetten. Wij en anderen hebben deze methode toegepast om menselijke T-cellen uit te rusten met een RNA-molecuul dat zich specifiek richt tegen het HIV-virus. Deze methode werkt fantastisch in het laboratorium: de behandelde cellen worden resistent tegen HIV. Het idee is nu om hetzelfde te doen met T-cellen, of voorlopers daarvan, van HIV-patiënten die geen baat meer hebben bij de therapie met antivirale drugs. De cellen worden uit het bloed of beenmerg gehaald en met behulp van gentherapie uitgerust met het anti-HIV-construct. De cellen worden vervolgens in het lichaam teruggebracht, waar ze overleven omdat ze resistent zijn tegen HIV. Hierdoor kan het immuunapparaat zich hopelijk weer herstellen van de schade die is aangericht

door het virus. Het AMC lijkt de ideale plaats te zijn om de klinische waarde van deze nieuwe therapiemogelijkheid te onderzoeken.

Tot zover de toekomstmuziek. Momenteel hebben we wel veel antivirale middelen, maar dit is slechts een lokaal succes voor de westerse wereld. Er zijn momenteel grote internationale plannen om de antivirale middelen goedkoper te maken en beschikbaar te stellen voor mensen in Afrika. Dit is uiteraard een heel goed en loffelijk streven, maar er zijn een aantal serieuze kanttekeningen bij te plaatsen. Allereerst is het duidelijk dat het niet volledig volgen van de combinatietherapie de situatie zal verslechteren. Er ontstaan dan resistente virussen die zich vervolgens zullen verspreiden, zodat nieuw-geïnfecteerden niet meer goed behandeld kunnen worden. We zien dit nu ook reeds in het Westen gebeuren – nog niet of nauwelijks in Nederland, maar bijvoorbeeld wel in Amerika. Daarnaast blijft het onzeker of het zal lukken om de mensen in Centraal-Afrika te bereiken. Ook nu sterven jaarlijks twee miljoen kinderen en één miljoen volwassenen aan infectieziekten die door vaccinaties zijn te voorkomen. In de armste landen ten zuiden van de Sahel krijgt vaak nog niet de helft van de kinderen de vaccinaties tegen ziekten als kinkhoest, polio, difterie, mazelen en tetanus. Deze vaccinaties behoeven slechts één bezoek aan de dokter of verpleegkundige. De HIV-therapie is veel lastiger omdat er in principe niet mee gestopt mag worden. Laten we positief blijven en hopen dat ook die andere vaccinatieprogramma's een stimulans krijgen door het wereldwijde AIDS-initiatief. Desondanks staat het buiten kijf dat er een grote behoefte is aan een effectief en goedkoop vaccin tegen HIV.

HIV-vaccins

In het voorjaar van 1984 maakte de Amerikaanse overheid bekend dat onderzoekers van het National Institute of Health in Bethesda, nabij Washington DC, het virus geïdentificeerd hadden dat AIDS veroorzaakt. Er werd bij vermeld dat binnen twee jaar een vaccin klaar zou zijn om getest te worden. Die boodschap bevatte twee fouten. Om te beginnen was het virus in feite het jaar daarvoor voor het eerst geïsoleerd door onderzoekers van het Pasteur Instituut te Parijs, maar ik zal over deze zaak niet verder uitwijden. Daarnaast weet u allen dat het niet is gelukt om binnen twee jaar een vaccin te produceren. Een periode van twee jaar is ook wel erg kort om een vaccin te ontwikkelen, maar de gemiddelde Amerikaan is een optimist. Aan

de andere kant zou niemand hebben voorspeld dat het zo'n 20 jaar later nog niet zou zijn gelukt, maar dat is wel de feitelijke situatie. In de afgelopen jaren hebben de vaccinonderzoekers zeker niet stilgezeten, maar de focus van het HIV-AIDS-onderzoek en de belangstelling van de publieke opinie is toch langzaam verschoven naar het succes van programma's om HIV-infectie te voorkomen (Vrij-Veilig-campagne) en het succes van antivirale middelen. AZT was daarvan het eerste middel, maar inmiddels zijn er meer dan tien antivirale middelen beschikbaar. Ik zal proberen een kort historisch overzicht te schetsen van het HIV-vaccinonderzoek, de moeilijkheden, de frustraties, maar zeker ook de meer recente ontwikkelingen die er veelbelovend uitzien, alhoewel we zeker niet te vroeg moeten juichen.

In eerste instantie leek de opdracht gemakkelijk. De meeste onderzoeken richtten zich op het envelop-eiwit van het virus als belangrijkste component die door het immuunsysteem van de mens wordt herkend. Het eiwit werd geproduceerd in insectencellen, in bacteriën, gist en zoogdiercellen, en de verwachting was dat vaccinatie met dit eiwit antilichamen zou oproepen die in staat zouden zijn het virus te remmen, de zogenaamde 'neutraliserende antilichamen'. Deze strategie bouwt voort op het succes van de ontwikkeling van het vaccin tegen het hepatitis B-virus, een van de eerste succesverhalen met een zogenaamd 'recombinant' eiwitproduct. Voor de bestrijding van HIV bleek de situatie minder gemakkelijk te zijn. Het envelop-eiwit induceert antilichamen die het virus wel herkennen, maar niet remmen. Soms bleek de herkenning van virussen die we in het laboratorium gebruiken heel redelijk te zijn, maar de virusisolaten waarmee mensen geïnfecteerd zijn bleken veel minder gevoelig te zijn; de bescherming was in ieder geval zeker niet breed genoeg om allerlei virusstammen die we wereldwijd tegenkomen te neutraliseren. Deze strategie heeft geresulteerd in het VaxGen-product, een vaccinkandidaat die momenteel bij zo'n 8000 vrijwilligers wordt getest in een fase III klinische trial in Amerika, Canada, Thailand en Nederland. Bij de meeste onderzoekers zijn de verwachtingen niet hooggespannen: het lijkt onwaarschijnlijk dat vaccinatie met dit eiwit bescherming biedt tegen besmetting met het HIV-virus. Zeer onlangs is deze voorspelling helaas uitgekomen.

Een andere vaccinatiemethode maakt gebruik van een zogenaamd 'levend-verzwakt virus'. Het idee is simpel: je verandert het virus zodanig dat het zich minder goed vermenigvuldigt of repliceert, waardoor het niet meer pathogeen is en geen ziekte induceert. Kortom, een gekortwiekt HIV-virus dat geen AIDS meer veroorzaakt. Deze vaccinatiemethode is heel succesvol gebleken en vormt de basis van de

huidige vaccins tegen bijvoorbeeld mazelen of pokken. Het principe van deze vaccinatiemethode werd reeds aan het eind van de achtttiende eeuw ontwikkeld op basis van een oude volkswijsheid: melkmeisjes die waren besmet met de relatief onschuldige koepokken waren immuun voor de echte pokken. Edward Jenner nam in 1796 – niet gehinderd door enige ethische commissie – de proef op de som in Engeland. Hij bracht pus uit een koepok van een melkmeisje aan op een wondje op de arm van een 8-jarig jongetje. Hoewel die werd blootgesteld aan het pokkenvirus bleef hij vrij van de ziekte. Dit type vaccin is gebruikt om het virus wereldwijd uit te roeien door een grootschalig vaccinatieprogramma van de WHO, de wereldgezondheidsorganisatie.

Eradicatie van het pokkenvirus was alleen mogelijk omdat een geïnfecteerd individu heel gemakkelijk te herkennen is. Door vervolgens de mensen eromheen te vaccineren (ringvaccinatie), kan het virus zich niet verder verspreiden. Daarnaast heeft dit virus slechts vat op de mens; en is er dus geen sprake van een dierreservoir. Na de virus-eradicatie is in de zeventiger jaren besloten om te stoppen met vaccineren. Pas onlangs is die discussie weer opgelaaid door de dreiging van het bio-terrorisme. Het pokkenvirus ligt veilig opgeslagen op slechts twee plekken in de wereld, in Amerika en Rusland, maar het is niet uitgesloten dat terroristische groeperingen dit virus ook bezitten en zouden kunnen laten ontsnappen. Kortom, het vaccin dient voorradig te zijn. De Amerikaanse regering heeft zelfs besloten militair en ziekenhuispersoneel te vaccineren en de gehele bevolking op vrijwillige basis een spuitje te verschaffen. Het vaccin is echter niet zonder gevaar: volgens schattingen krijgen ongeveer 50 op de miljoen mensen ernstige bijwerkingen, waaraan enkelen overlijden. Inmiddels zijn in Amerika de eerste doden gevallen en blijkt de publieke opinie zich te keren tegen deze vaccinatiecampagne, vooral vanwege het gebrek aan een echte dreiging. In Nederland vertrouwen we voorlopig op het succes van de ringvaccinatiemethode die toegepast kan worden als het virus inderdaad wordt ingezet door terroristische groeperingen. Tot op de dag van vandaag worden de voorraden pokkenvaccins gefabriceerd volgens het oude principe. Het RIVM in Bilthoven bijvoorbeeld maakt de vaccins van korsten die zich vormen op de huid van runderen die zijn besmet met pokken – weliswaar een andere virusvariant dan Edward Jenner gebruikte.

Er zijn ook heel goede vaccinatieresultaten geboekt met een gekortwiekt HIV-virus, en dan doel ik eigenlijk op dierexperimenten met het apen-HIV (SIV) in macacen. Dit type vaccin induceert een brede bescherming tegen verschillende vi-

russtammen, maar er kleeft een groot probleem aan deze aanpak. Een levend-verzwakt vaccin gebaseerd op het pokkenvirus induceert namelijk het immuunsysteem van de mens en wordt vervolgens door dat systeem opgeruimd. Het virus is na enkele weken niet meer aanwezig; opgeruimd staat netjes. De situatie voor retrovirussen, waaronder HIV, is volledig anders omdat dit type virus zich in het genetisch materiaal van de mens nestelt. Dit feit, tezamen met het vermogen van het HIV-virus om zich snel te veranderen en aan te passen, leidt tot een onveilige situatie: je raakt het vaccinvirus nooit meer kwijt. We hebben het dan over een persisterende infectie, en langzaam maar zeker weet het verzwakte virus zich te verbeteren via spontane evolutie. Dit zou kunnen betekenen dat je uiteindelijk ziek wordt van het vaccin. Inderdaad is in dierstudies aangetoond dat zo'n vaccin op termijn AIDS kan veroorzaken. Met dit enorme veiligheidsprobleem leek zo het einde in zicht van deze op zich succesvolle vaccinontwikkeling. Desondanks wil ik er zo op terugkomen.

Recentelijk zijn veel mensen weer enthousiast geworden over een nieuwe vaccinatiemethode. Met behulp van virale vectoren (vaccinia virus, pokkenvirus, adenovirus, alphavirus) of met zogenaamd 'naakt DNA' is het gelukt om één of enkele HIV-eiwitten aan te maken in de cellen van een gevaccineerd individu. In tegenstelling tot een vaccinatie met eiwit, die alleen de antilichaamrespons oproept, blijkt deze methode geschikt te zijn om de cellulaire arm van het immuunsysteem in te schakelen. Met name van cytotoxische T-cellen (CTLs) wordt verwacht dat ze HIV-geïnfecteerde cellen kunnen herkennen en doden. Veel mensen, en zeker ook enkele bedrijven, zijn behoorlijk enthousiast over deze nieuwe ontwikkeling. U heeft het waarschijnlijk al van mijn gezicht kunnen aflezen: ik verwacht niet dat dit type vaccin de oplossing is. Allereerst blijkt het in diermodellen niet in staat te zijn bescherming te bieden tegen een primaire infectie ofwel besmetting met het HIV-virus. De onderzoekers hebben inmiddels het idee losgelaten dat dit type vaccin moet beschermen tegen de besmetting. Het nieuwe idee is dat het heel nuttig zou kunnen zijn voor mensen die reeds geïnfecteerd zijn met HIV. Wellicht dat de hoeveelheid virus in het lichaam ermee verminderd kan worden, wat gepaard zou kunnen gaan met uitstel van ziekteprogressie. Ik wil niet zeggen dat dit geen goed streven is, maar het moet niet worden gezien als het vaccin waar de hele wereld, en met name de derde wereld, op zit te wachten. Enkele van deze vaccins bevinden zich momenteel in kleine klinische studies waarmee ze allereerst op hun veiligheid worden getest, en het is dus nog een lange weg voordat we zullen weten of deze vac-

cins effectief zijn. Daarover heb ik mijn twijfels, die nog worden versterkt door recente publicaties waaruit blijkt dat het virus ook weet te ontsnappen aan dit type vaccin.

Een kort resumé: de eerste simpele aanpak met een eiwitvaccin werkt niet, een levend-verzwakt virusvaccin werkt wel maar is onveilig, en over de effectiviteit van de nieuwe vaccinrichtingen heb ik zo mijn twijfels. In feite is de opdracht aan de onderzoeker heel duidelijk: kan het eiwitvaccin zodanig verbeterd worden dat het neutraliserende antilichamen oproept, of kan het levend-verzwakte virusvaccin veilig worden gemaakt? Wij doen onderzoek in beide richtingen. Het meest bijzondere project is zonder twijfel dat waarbij we het HIV-virus in het laboratorium zodanig hebben veranderd dat het aan en uit te zetten is. Dit principe zou als veiligheidsklep moeten werken voor een levend-verzwakt virus. Het virus staat even aan, laten we zeggen twee weken, om als vaccin dienst te doen, waarna je het virus voorgoed uitzet en zodoende ongewenste virusevolutie voorkomt. We hopen u in de toekomst meer over dit onderzoek te kunnen melden.

Wij hebben dus gekozen voor een high-tech oplossing gebaseerd op onze gedetailleerde moleculaire kennis van het virus. Maar het kan ook heel anders. Het is namelijk voor veel toepassingen van biologisch onderzoek helemaal niet nodig om precies te weten hoe iets werkt. De tulp, rond 1550 vanuit Turkije naar West-Europa geïmporteerd, veroorzaakte een ware sensatie, zoals nog te zien is in veel stillevens van Vlaamse en Hollandse schilders uit het begin van de zeventiende eeuw. Vooral voor de gevlamde tulp werd grof geld betaald, en al in 1637 wisten de Hollandse bollenkwekers hoe ze het gestreepte patroon konden doorkweken om er een fortuin mee te verwerven. Ruim 250 jaar later werd bekend dat het vlammenpatroon een symptoom is van een virusziekte. Je hoeft iets dus niet precies te begrijpen om er toch goed geld mee te verdienen. Een voorbeeld uit de vaccinwereld wordt geleverd door Louis Pasteur, de vader van de microbiologie die veel fundamentele ontdekkingen en praktische toepassingen op zijn naam heeft staan, waaronder het vaccin tegen hondsdolheid. Volgens Pasteur wordt bescherming opgebouwd door uitputting van een bepaalde bouwsteen die het micro-organisme, een virus zoals we inmiddels weten, nodig heeft. Pasteur dacht dat deze bouwsteen uitgeput werd door de moedwillige infectie met het verzwakte vaccinvirus, zodat het echte virus bij een latere infectie geremd zou worden in zijn groei. Wij weten inmiddels beter: het immuunsysteem speelt hier een cruciale rol, maar deze kennis was absoluut niet nodig voor de ontwikkeling van het vaccin tegen hondsdolheid.

Nog wat politiek

Er wordt soms beweerd dat er teveel geld wordt gestoken in het AIDS-onderzoek ten opzichte van andere onderzoeksterreinen. Inderdaad ligt het gevaar op de loer dat elk modieus onderzoeksgebied bedreigt: het trekt mensen aan die ten onrechte gebruik willen maken van de extra financiële mogelijkheden. Een simpele remedie die binnen Nederland wordt gehanteerd, is denk ik beoordeling van onderzoeksvoorstellen door internationale vakgenoten op anonieme basis. Deze methode staat meestal borg voor selectie van kwalitatief hoogwaardig onderzoek. Daarnaast is de tijd dat de Nederlandse overheid extra geld beschikbaar stelde voor AIDS-onderzoek reeds lang voorbij. Goed onderzoek aan het HIV-virus heeft trouwens een veel bredere betekenis dan alleen voor de bestrijding van AIDS. Virussen zijn bij uitstek geschikte modelsystemen om nieuwe biologische mechanismen te ontdekken. Hier zijn vele voorbeelden van. Oncogenen die een belangrijke rol spelen bij het ontstaan van kanker zijn ontdekt door fundamenteel onderzoek aan dierlijke retrovirussen. Ook in het RNA-veld is deze voortrekkersrol heel duidelijk aan te wijzen: het proces van RNA-splicing is het eerst beschreven voor het adenovirus, en HIV-onderzoek heeft een heel nieuw mechanisme opgehelderd voor export van RNA uit de celkern. Ook de klinische virologie heeft onder invloed van de ontwikkelingen in het HIV-veld een forse gedaantewisseling ondergaan.

Er is de laatste jaren een modieuze opgang van multidisciplinair of interdisciplinair onderzoek merkbaar. Dit wordt veelal bevorderd, of beter gezegd opgelegd, door de subsidiegever, of het nu de Nederlands overheid of de Europese Unie betreft. De Europese Unie heeft daarnaast de op zich begrijpelijke eis van internationalisering, dus voeren we allen ook minstens één partner op uit een Zuid-Europees en een Oost-Europees land om de subsidie-aanvraag kansrijker te maken. Uiteraard is zo'n samenwerking goed voor onze collega's in Portugal en Griekenland, maar het dient geen werktuig te zijn om wetenschapsbeleid te maken; het hoort meer thuis bij ontwikkelingssamenwerking. Charles Darwin observeerde reeds 'It is not the strongest of the species that survive, nor the most intelligent, but the one that is most responsive to change'. Om te kunnen overleven, zal de onderzoeker dus flexibel moeten zijn, en meestal schikken we ons in die nieuwe randvoorwaarden voor subsidies. Echter, goede wetenschappers barsten van de ambitie en vechten met elkaar om de eer. Ze weten zelf beter dan wie ook wat de beste manier van werken is en met wie je daarvoor nuttig kan samenwerken. Ook zijn de monodisciplines hele-

maal niet zo monomaan als de voorstanders van multidisciplinair onderzoek ons willen doen geloven. Toponderzoek is per definitie bijzonder dynamisch, met snelle implementatie van nieuwe technieken, ook als die uit een andere discipline moeten komen. Kortom, deze inmenging vanuit de politiek is uit den boze en veelal contra-productief.

De Tijdelijke Adviescommissie Kennisinfrastructuur Genomics heeft de overheid geadviseerd om vijf onderzoeksgebieden te stimuleren, waaronder 'Mechanismen van Infectieziekten'. Op het gebied van de HIV-genomics hebben wij een innovatieve en productieve onderzoekslijn opgebouwd. Deze lijn zal verder verdiept worden, daarbij gebruikmakend van de Amsterdamse HIV-AIDS *cohort samples* en met behulp van de onlangs toegekende VICI-subsidie van NWO, de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek. Daarnaast hoop ik het terrein van de microbiële genomics tot zwaartepunt te kunnen maken binnen het AMC-onderzoek, met toepassingen op het gebied van de diagnostiek, therapie en vaccins. NWO heeft ook het initiatief genomen om het Nederlandse onderzoek aan de infectieziekten te stimuleren, onder andere door het oprichten van een landelijke coördinatiestructuur en uiteraard het genereren van extra financiële middelen vanuit de overheid. Hopelijk zal dit initiatief, TOPIZ genaamd, in staat zijn het infectieziektenonderzoek binnen Nederland verder uit te bouwen. Ik ondersteun dit initiatief volledig, en wellicht dat de recente vogelpest en SARS-problematiek ook de politici zal weten te overtuigen. De hernieuwde aandacht voor dit vakgebied in deze genomicstijden zal veel opleveren in de vorm van kennis, bijvoorbeeld over de microbe-gastheer-interactie, maar zeker ook in de vorm van betere bestrijdingsmogelijkheden.

Voor de realisering van sommige onderzoeksprojecten zijn wij als academische onderzoeksgroep aangewezen of zelfs afhankelijk van het bedrijfsleven. De vraag doet zich voor of dit zomaar kan. In het verleden werd zo'n interactie veelal als negatief ervaren, maar de tijden zijn veranderd. Inmiddels worden onderzoekers zelfs gestimuleerd om hun eigen bedrijfje te starten, en NWO, de organisatie voor zuiver wetenschappelijk onderzoek, doet hier vreemd genoeg druk aan mee. Mijn visie is dat je te allen tijde ervoor moet waken dat de richting van je onderzoek niet te veel wordt beïnvloed door derden. Eerst moet je een eigen onderzoeksopzet formuleren en daarna kijken of er andere relevante vragen zijn die binnen dit onderzoek passen. Zo ja, dan zoek je er externe geïnteresseerden bij vanuit de maatschappij of de industrie. Deze partners mogen je primaire onderzoeksrichting echter niet di-

rect beïnvloeden. Gelukkig is het AMC-bestuur zich terdege van dit gevaar bewust, en wordt de onderzoeker volledig gesteund en beschermd in de interactie met derden.

De toekomst van de virologie binnen het AMC

Binnen het patiëntenbestand van academische ziekenhuizen zoals het AMC wordt men in toenemende mate geconfronteerd met een verschuiving en uitbreiding van het palet aan virusinfecties dat zich aanbiedt. Er is recentelijk ook een explosieve groei geweest in de diagnostische mogelijkheden. Moderne immunologische en moleculair-biologische technieken – waaronder ELISA, PCR en sequentie-analyse – hebben geleidelijk hun intrede gedaan in het diagnostisch virologisch laboratorium en vormen een steeds groter deel van de lopende routine. Beperkte de klassieke virologie zich veelal tot het eenmalig stellen van een diagnose door de identificatie van een bepaald virus, de moderne virologie is onmisbaar geworden bij het actief volgen van een antivirale therapie. Deze ontwikkeling is heel duidelijk gekatalyseerd door fundamenteel en klinisch onderzoek aan het HIV-virus. Het is nu standaard om dit virus nauwlettend te volgen tijdens de combinatietherapie, waarbij zowel de hoeveelheid virus (virale load) en de aanwezigheid van resistentiemutaties (genotype test) worden bepaald. De rol van de klinisch viroloog is hierdoor sterk veranderd: hij helpt niet alleen de diagnose te stellen, maar geeft ook aan of de therapie succesvol is en hoe deze kan worden bijgesteld. Daarnaast is het voor een diagnostisch laboratorium, zeker wanneer we het over een academisch ziekenhuis hebben, van belang dat het zich in de nabijheid bevindt van de onderzoekers. Een hechte interactie tussen de clinici en de onderzoekers is heel belangrijk, en het HIV-onderzoek op het AMC is hiervan een goed voorbeeld. De kruisbestuiving gaat als het goed is beide kanten op. Zo hebben wij onlangs, gebruikmakend van de klinische samples van een AMC-patient, een geheel nieuwe HIV-variant gevonden. Aan de andere kant zullen nieuwe inzichten of nieuwe therapieën die in het laboratorium uitgedacht worden hun weg naar de kliniek moeten kunnen vinden. Het is daarom van belang om enerzijds de interactie tussen de kliniek en het laboratorium te versterken, en anderzijds om alle virologische expertise te bundelen binnen het AMC.

Het is boeiend om met enthousiaste medewerkers onderzoek te doen, de laatste experimenten te bespreken en de toekomstige experimenten in kaart te brengen. De onderzoeker staat als het goed is nooit alleen. Op de vraag wat onze medewerkers zoal doen, hoor ik liever niet als antwoord vergaderen, organiseren en coördineren, maar juist welk experiment ze hebben gedaan, hoe het volgende experiment er uit zal zien, en welke ideeën ze hebben. Mijn motivatie komt enerzijds voort uit het doen van grensverleggend onderzoek, en anderzijds uit het opleiden van jonge mensen – studenten, aio's, nieuwe postdocs – tot kritische en gedreven onderzoekers. De virologie is en blijft een zeer boeiend onderzoeksterrein en is bij uitstek geschikt om nieuw inzicht te verwerven in de fundamenten van het leven. Daarnaast is het een enorme uitdaging om binnen het AMC te kunnen bijdragen aan methoden om virussen te bestrijden. Het is mijn missie om goed en innovatief virologisch onderzoek te doen, en de daarbij gegenereerde kennis zal waar mogelijk ten goede komen aan de geneeskunde. Het is een voorrecht in zo'n stimulerende omgeving te mogen werken: het is misschien hard werken aan het front van de wetenschap, maar het levert vaak voldoening op. Verwacht u echter niet elk jaar een revolutionaire ontdekking. We doen ons best, maar besef dat onderzoek doen riskant is: 'In het verleden behaalde rendementen bieden geen garantie voor de toekomst.'

Dankwoord

Mijnheer de Rector, dames en heren,

Ik heb een schets gegeven van het stadium waarin ons AIDS-onderzoek zich momenteel bevindt, en tevens waar we binnen de virologie naartoe willen. Ik ben ervan overtuigd dat we met het onderzoek een zeer boeiende tijd tegemoet gaan met veelbelovende aangrijpingspunten voor preventie en therapie van virusziekten. Ik wil deze oratie zoals de traditie voorschrijft afsluiten met een dankwoord, want u weet het reeds: een mens is nooit alleen.

Leden van de Raad van Bestuur van het Academisch Ziekenhuis en het College van Bestuur van de Universiteit van Amsterdam,

Ik ben u zeer erkentelijk voor het in mij gestelde vertrouwen.

Medewerkers van de Afdeling Humane Retrovirologie,

Uw werk staat internationaal in hoog aanzien. Het is een genoegen om met u te mogen werken en ik hoop dat de wetenschap en de patiëntenzorg nog lang mag profiteren van uw kennis, inzet en enthousiasme. Tevens heb ik hoge verwachtingen van de nauwere interactie met de medewerkers van de afdeling Medische Microbiologie.

Zeergeleerde van Duin, Beste Jan,

Jij leerde me om een relatief simpel organisme als een bacteriofaag te gebruiken om een complex moleculair fenomeen te doorgronden. Ook heb je me geleerd om niet te snel op te geven als het even tegenzit in het onderzoek; de aanhouder wint. Daarnaast heb je me overtuigd van de schoonheid van RNA, wat ook mijn liefde is geworden.

Zeergeleerde Jeang, Beste Kuan-Teh,

Zonder jouw inbreng was ik nooit geworden tot de onderzoeker die ik nu ben. Het was een verademing om op jouw laboratorium te mogen werken en elke dag het idee te hebben dat we met iets bijzonders bezig waren, en soms was dat ook zo. Je passie en volledige toewijding aan het onderzoek zijn aanstekelijk.

Hooggeleerde van der Noordaa, Beste Jan,

Ik herken in jou de ware viroloog, en het was een genoegen dit vakgebied een aantal jaren met jou te mogen delen. Het is daarnaast een heel bijzondere eer om jouw toga te mogen dragen. Deze toga heeft inmiddels een heel verleden binnen de Amsterdamse Microbiologie, want hij is in 1940 gemaakt voor professor Charlotte Ruys en later aan jou overgedragen. Nu is de eer aan mij. Ik waardeer dit bijzondere gebaar en het vertrouwen mij gegeven om dit vakgebied verder te ontwikkelen.

Hooggeleerde Goudsmit, Beste Jaap,

Jij hebt me vanuit Amerika naar het AMC gehaald, en onze interactie heeft sindsdien zowel goede als slechte tijden gekend. Wellicht liggen onze ideeën toch niet zo

ver uit elkaar, bijvoorbeeld dat onderzoek toch vooral 'fun' moet zijn. Ik dank je voor het achterlaten van een dynamische afdeling op een mooie locatie binnen het AMC. Alle condities zijn aanwezig om er iets heel moois van te maken. Ik zal daarvoor in elk geval mijn uiterste best doen.

Vader en moeder,

Het is een vreugde dat jullie hier aanwezig zijn, bedankt voor alles.

Joris, Robbert en Kasper,

Door jullie aanwezigheid is het altijd gemakkelijk om zaken te relativeren. Er is tenslotte meer dan alleen het onderzoek. Jullie hebben mij ervan overtuigd dat deze rede niet zo heel bijzonder is. Veel interessanter is wat nu komen gaat, de receptie en het feest. Ik hoop dat ik snel genoeg heb gesproken, zodat er geen kostbare tijd verloren is gegaan.

Marianne,

Gelukkig was deze mens niet alleen. Ik dank je voor de onvoorwaardelijke steun die ik door de jaren heen van je heb mogen ontvangen. Op een vanzelfsprekende manier heb je mij de ruimte gegeven mijn onderzoek te doen, zo vanzelfsprekend dat ook voor de kinderen mijn werken en reizen heel gewoon waren. Daarnaast was er op beslissende momenten die belangrijke adviesfunctie, want een onderzoeker kan dan wel leuke experimenten bedenken, het meedraaien in een academisch ziekenhuis is soms iets heel anders. Bedankt voor de zwier en het enthousiasme waarmee je je leven met me deelt en mijn werk ondersteunt.

Ik dank u allen hartelijk voor uw aanwezigheid en uw aandacht.

Ik heb gezegd.