Gesprekken tussen mens en pathogeen

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 336 2
© Vossiuspers UvA, Amsterdam, 2004

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.

Gesprekken tussen mens en pathogeen

Rede

uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van
hoogleraar in de Inwendige Geneeskunde
in het bijzonder de afweer tegen infectieziekten
aan de Universiteit van Amsterdam
op vrijdag 14 november 2003

door

Tom van der Poll

Vossiuspers UvA

Mijnheer de Rector Magnificus,
Leden van de Raad van Bestuur van het AMC,
Hoogleraren van de Universiteit van Amsterdam en zusterfaculteiten,
Dames en Heren,

Stelt u voor, tot u spreekt een zuurvaste staaf. Als u door uw oogharen mijn kant op kijkt, moet dat niet eens zo moeilijk zijn. Infectieziektenspecialisten hebben mij aan mijn staafvormige uiterlijk en zuurvastheid herkend als de verwekker van de ziekte tuberculose. Mijn naam is *Mycobacterium tuberculosis.* Zonder mijzelf al te uitbundig op de borst te kloppen, mag ik stellen dat ik een zeer succesvol menselijk pathogeen ben. Eenderde van de hele menselijke wereldpopulatie – ik praat hier over 2 miljard van uw soortgenoten – is door mij geïnfecteerd. Tot 1882 wist niemand van mijn bestaan. Tuberculose was uiteraard wel bekend en ook berucht. Ten tijde van mijn ontmaskering door Robert Koch stierf ongeveer eenderde van alle volwassen inwoners van West-Europese hoofdsteden aan tuberculose. Als mens heeft u heden ten dage middelen ontwikkeld die mij kunnen verwonden of zelfs doden. Gelukkig voor mij zijn deze middelen niet heel krachtig. U moet er wel vier tegelijk van slikken, en dat elke dag gedurende vele maanden. 57 jaar na de ontdekking van streptomycine, het eerste antituberculosemiddel, daagt deze zuurvaste staaf de mensheid uit iets aan hem te doen.

Je zelf verplaatsen in de positie van de tegenpartij kan een nuttige bezigheid zijn. Dit gaat zeker op als we het hebben over mijn leeropdracht, Interne Geneeskunde in het bijzonder de afweer tegen infectieziekten. Hoe probeert de ziekteverwekker, het pathogeen, aan ons immuunsysteem te ontsnappen en hoe reageren wij daar weer op? Tussen mens en pathogeen vindt een continu gesprek plaats, waarvan de uitkomst telkens weer verschillend kan zijn. Ik zal proberen in het komende half uur een deel van mijn enthousiasme voor mijn eigen vakgebied aan u over te dragen. Hiertoe nodig ik u uit in mijn helikopter. Met deze helikopter zal ik over mijn vak-

gebied vliegen en hier en daar een korte stop maken. Ik bied u een helikopterview van mijn vakgebied. Deze benadering heeft voor u als toehoorder een belangrijk voordeel. Mocht u tijdens één stop de draad kwijt raken, bijvoorbeeld omdat u in slaap valt, dan kunt u deze bij de volgende stop gewoon weer oppakken.

De eerste stop

We zijn begonnen bij stop 1, tuberculose. Mijn uiteenzetting in de gedaante van pathogeen was zeker niet bedoeld om de ziekte tuberculose te ridiculiseren. Tuberculose is niet om grappen over te maken. Getallen zeggen in deze context veel. De World Health Organization schatte het aantal sterfgevallen in de wereld in het jaar 2000 op 56 miljoen. 30% hiervan werd veroorzaakt door infectieziekten. Infectieziekten zijn hiermee de tweede doodsoorzaak in de wereld. Tuberculose, HIV/AIDS en malaria zijn de grootste killers, tezamen verantwoordelijk voor circa 6 miljoen doden per jaar. Het is geen toeval dat ik deze rede begonnen ben met de ziekte tuberculose. Elk jaar sterven 2,2 miljoen mensen aan tuberculose, dat wil zeggen één dode in elke tien seconden.

Bij het bestuderen van de afweer tegen tuberculose is het onderzoeken van de interactie, van het gesprek tussen de tuberkelbacil en de mens, schreeuwend interessant. U hoorde net al dat eenderde van de wereldbevolking besmet is met de verwekker van deze ziekte, de *Mycobacterium tuberculosis*. Echter slechts een zeer klein deel van deze besmette mensen krijgt de ziekte tuberculose, zich uitend in koorts, hoesten, gewichtsverlies en algeheel onwelbevinden. Bij negen van de tien besmette mensen leidt de tuberkelbacil een zwijgend bestaan zonder merkbare schade aan te richten. Waarom krijgt die ene mens wel tuberculose en die andere negen niet? De mensen die niet ziek worden na besmetting verwijderen de tuberkelbacil niet uit hun lichaam. Dit lukt ons eenvoudigweg niet. De mycobacterie blijft in een slapende toestand achter, meestal ergens in de long en – let op – hij blijft achter in een afweercel die juist gemaakt is om hem de nek om te draaien. Gekker kan het eigenlijk niet worden. Op de een of andere manier is de mycobacterie erin geslaagd zich zo te ontwikkelen dat hij kan overleven in fagocyten, de gespecialiseerde afweercellen waar ik het zojuist over had. Bij tuberculose spelen deze fagocyten, en in het bijzonder macrofagen, een dubbelle rol. Enerzijds is de macrofaag het huis waarin de tuberkelbacil zich wil nestelen, anderzijds is deze cel in geactiveerde vorm essen-

tieel voor het voorkomen van ziekte. In sommige gevallen wordt de tuberkelbacil enorm geholpen de besmette mens daadwerkelijk ziek te maken door een bijkomende andere ziekte. Tegenwoordig is het humane immunodeficientievirus, HIV, zijn belangrijkste partner in het kwaad. HIV-infectie leidt namelijk tot een geleidelijke afname van een tweede afweercel, die samen met de macrofaag de tuberkelbacil slapende houdt in ons lichaam. Deze door HIV verdwijnende afweercel is de zogenaamde T-helper lymfocyt. In afwezigheid van voldoende T-helpercellen, krijgt de tuberkelbacil vrij spel, en kan zeer snel na besmetting ernstige ziekte optreden. Daar waar niet met HIV geïnfecteerde mensen na besmetting met *Mycobacterium tuberculosis* een kans van minder dan 10% hebben om gedurende hun hele leven tuberculose te ontwikkelen, hebben patiënten met een HIV-infectie een kans van ongeveer 10% per jaar om tuberculose te krijgen. Vooral in arme landen komen tuberculose en HIV-ziekte veel samen voor. Vooral in arme landen hebben patiënten geen toegang tot geneesmiddelen die HIV kunnen onderdrukken.

Tuberculose heeft mijn belangstelling als dokter en als onderzoeker. Eind jaren negentig zetten wij met medewerking van het Koninklijk Instituut voor de Tropen, in de personen van Arend Kolk en Paul Klatser, een muismodel op van longtuberculose. Logistiek gezien was dit niet makkelijk: er dient aan strenge veiligheidseisen voldaan te worden teneinde het risico op besmetting van de onderzoeker te minimaliseren. Met veel inzet van Nicole Juffermans en Annelies Verbon lukte het een goed ziektemodel op te zetten waarbij een schat aan informatie verkregen kon worden over de afweer tegen tuberculose. Dit type onderzoek maakt veel gebruik van genetisch gemodificeerde muizen, dieren waarbij genen die coderen voor eiwitten die van belang worden geacht voor de afweer tegen tuberculose uitgeschakeld zijn. Door het beloop van experimenteel geïnduceerde tuberculose in deze zogenaamde 'knockoutmuizen' te vergelijken met het beloop van de ziekte in normale muizen, kan inzicht worden verkregen in de functie van het 'uit-geknockte' gen bij de afweer tegen tuberculose. Dit dier model leent zich ook uitstekend voor het ontwikkelen van nieuwe diagnostische methoden, therapieën en vaccins. Want laat met het verlaten van deze stop één ding duidelijk zijn – hier komt de take-home-message –, die zuurvaste staaf van daarnet is aan de winnende hand. Hij wordt in toenemende mate resistent tegen de thans beschikbare antibiotica, en de dramatische verspreiding van HIV over Afrika en Azië maakt hem het leven erg gemakkelijk.

De dreigende catastrofe – het woord dreigend kan hier gemakkelijk weggelaten worden – is ook doorgedrongen tot de leiders van rijke landen. Sinds 2002 is het

Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria actief. Dit fonds werd opgericht op initiatief van VN-secretaris-generaal Koffi Annan met steun van de G8, de grootste geïndustrialiseerde landen plus Rusland. Het belangrijkste doel van deze organisatie is veel geld te werven en te distribueren voor de strijd tegen de drie grootste killers in de wereld. Zonder de goedheid van dit initiatief in twijfel te willen trekken, wil ik opmerken dat hierbij ook politieke en economische beweegredenen een rol spelen. Westerse landen zijn gebaat bij stabiliteit van hun handelspartners, en deze stabiliteit is sterk afhankelijk van de gezondheidssituatie ter plekke. In een land als het onze zal dit verband niet heel duidelijk zijn. Maar als in een land, zoals in sommige regio's in donker Afrika, 35% van de beroepsbevolking geïnfecteerd is met HIV en geen toegang bestaat tot effectieve therapie, dan moge duidelijk zijn dat noch de productiviteit noch de stabiliteit van die regio daarbij gebaat zijn. Er is sprake van een 'last call', waarbij veel van onze aandacht dient uit te gaan naar daar waar het meeste winst te behalen valt, namelijk het ontwikkelen van vaccins tegen de grote drie: HIV, tuberculose en malaria.

De tweede stop

We stijgen weer op. Mocht u de draad zijn kwijtgeraakt, dan is het nu tijd weer aan te haken. We vliegen van arm naar rijk, en landen in onze eigen wereld, de westerse. We landen bij een andere infectieziekte: 'sepsis', in de volksmond ook wel bloedvergiftiging geheten. Sepsis gaat uit van een infectie ergens in het lichaam. Meestal betreft dit een longontsteking, maar sepsis kan ook uitgaan van infecties in de buikholte, de urinewegen, de huid of de spieren. De infectie die zich aanvankelijk lokaal ophoudt, kan in sommige gevallen overslaan op de rest van het lichaam en algehele ziekteverschijnselen veroorzaken. In de gevallen dat dit gepaard gaat met hoge koorts, bloeddrukdaling en het uitvallen van de functie van vitale organen als nieren en/of longen, spreken we van sepsis. Sepsis is een van de belangrijkste doodsoorzaken in de westerse wereld. Recent gepubliceerde getallen uit de Verenigde Staten staven dit. Daar treedt naar schatting elk jaar bij 750.000 mensen sepsis op, van wie bijna 30% overlijdt. Ter vergelijking: ongeveer evenveel mensen sterven jaarlijks aan een hartinfarct in Amerika. Bovendien is incidentie van sepsis in de laatste decennia fors toegenomen. Sepsis, bloedvergiftiging: het komt steeds vaker voor en één op de drie mensen gaat eraan dood. Hier moeten we iets aan doen, zult u zeg-

gen. Ik ben het daar helemaal mee eens! Let wel, wij beschikken over hypermoderne intensive care units met prachtige apparaten voorzien van vele toeters en bellen, wij beschikken over een uitgebreid arsenaal aan antibiotica, en toch is het de laatste decennia niet gelukt de mortaliteit van sepsis substantieel te veranderen. We zullen het dus over een andere boeg moeten gooien.

Vele onderzoekers hebben dit geprobeerd. Laat ik u in dit kader iets vertellen over de reactie van ons afweersysteem op een ernstig verlopende infectie. Als men een proefdier injecteert met een grote hoeveelheid bacteriën, dan reageert hij hierop met de aanmaak van zeer vele ontstekingseiwitten. Deze ontstekingseiwitten – de meeste horen bij een netwerk van eiwitten die wij cytokinen noemen – hebben als doel de afweer tegen de binnentredende ziekteverwekkers te coördineren. In de tachtiger jaren werd ontdekt, mede door mijn latere Amerikaanse mentor Stephen Lowry, hier in de zaal aanwezig, dat proefdieren na een injectie met bacteriën van één bepaald cytokine wel erg veel aanmaakten. Dit cytokine is tumor necrosis factor, afgekort TNF. Aangetoond werd dat apen zeer veel TNF produceerden na blootstelling aan een hoge dosis bacteriën, en veel interessanter, dat wanneer dit endogene TNF geëlimineerd werd met een antistof, de dieren een anders dodelijk verlopende sepsis in alle gevallen overleefden. De opwinding over deze bevinding was destijds groot en voorstelbaar. Denkt u er even over na. Als wij te maken krijgen met een groot aantal bacteriën maken wij blijkbaar een eiwit – TNF – waarmee wij onszelf de dood in jagen.

Zelf begon ik in die tijd, als jongste assistent bij de interne geneeskunde, met wetenschappelijk onderzoek, waarbij ik, zeker achteraf gezien, met enige lef vijf collega's en mezelf inspoot met synthetisch TNF. We werden er goed ziek van. Vooral de hoofdpijn kan ik mij goed herinneren; de koorts en koude rillingen waren eigenlijk best prettig. Allen zijn we nog op een acceptabel niveau actief in de gezondheidszorg, dus ten aanzien van de langetermijneffecten is het reuze meegevallen.

We zijn nu 15 jaar verder. Anti-TNF en ook andere ontstekingsremmende therapieën zijn niet effectief gebleken in het reduceren van de sterfte van patiënten met ernstige sepsis. Inmiddels hebben nieuwe inzichten in de afweer tegen sepsis – onderzoek dat ook heden ten dage nog tot de *core bussiness* van ons laboratorium hoort – verschillende verklaringen voor deze teleurstellende resultaten aangedragen. Ik ga hier nu niet op in. Wat belangrijker is: hoe kunnen we dan wel op een zodanige manier in ons afweersysteem ingrijpen dat patiënten met sepsis er baat bij hebben?

Bij een deel van de patiënten, namelijk de meest zieke, is het mogelijk gebleken de uitkomst (dood of levend) te verbeteren door toediening van een medicament dat zowel ontsteking als de bloedstolling remt; dit middel is geactiveerd proteïne C. Ik ben ervan overtuigd dat dit slechts het begin is van zonniger tijden voor sepsispatiënten en behandelaars en wij in de toekomst met moderne middelen, waarover ik later nog zal spreken, sepsispatiënten kunnen aanwijzen bij wie wij het immuunsysteem moeten afremmen, maar ook patiënten bij wie wij bepaalde delen van het immuunsysteem juist moeten stimuleren. Sepsis is bij uitstek een vergaarbak van verschillende ziekten. Wat is de overeenkomst tussen een longontsteking, een nierbekkenontsteking en een uit de hand gelopen steenpuist? Sepsis wordt veroorzaakt door verschillende pathogenen, in totaal verschillende individuën. Onze sepsistherapie zal toegespitst moeten worden op de individuele patiënt om succesvol te kunnen zijn.

De derde stop

Ik heb gesproken over twee infectieziekten die respectievelijk in arme landen en in de westerse wereld een belangrijke plaats innemen, tuberculose en sepsis. Onze helikopter zet ons snel weer op de grond, nu in een gebied vol met besmettelijke vijanden. Wij stoppen slechts kort, alleen om aan te duiden dat dit gebied bestaat en dat hier zeker een rol ligt voor wetenschappers en dokters die zich bezighouden met de afweer tegen infectieziekten. Ik heb het over bioterrorisme. Bioterrorisme kan gedefinieerd worden als het moedwillig blootstellen van mensen aan gevaarlijke micro-organismen of toxinen. De Tartaren waren er in dit opzicht vroeg bij. Het lukte hen in de veertiende eeuw om, na een beleg van drie jaar, de stad Kaffa te veroveren door de lichamen van aan de pest overleden strijders over de muren van de stad te katapulten. Ook regeringen uit de moderne geschiedenis blijken zich bezig-gehouden te hebben met het ontwikkelen van biologische wapens. In 1979 deed zich in de Sovjet-Unie bij de stad Sverdlovsk een epidemie voor van inhalatie-anthrax. De infectie was te wijten aan een accidentele uitstoot van anthraxsporen door een installatie voor fabricage van biologische wapens. In Sverdlovsk zijn daardoor 77 mensen tot op een afstand van vier kilometer benedenwinds van de fabriek geïnfecteerd geraakt, van wie er 66 zijn overleden – veel meer dus dan de vijf

mensen die eind 2001 overleden in de Verenigde Staten als gevolg van de verspreiding van anthraxsporen in enveloppen.

De kennis die wij als wetenschappers hebben over enerzijds onze afweer tegen infectieziekten en anderszijds over de genetische code van ziekteverwekkers is door kwaadwillenden heel goed te gebruiken voor het produceren van effectieve biowapens. Micro-organismen als het pokkenvirus en de pestbacterie zijn in theorie uitstekend zodanig genetisch te modificeren dat ze nog virulenter worden en/of resistent worden tegen beschikbare vaccins en antimicrobiële middelen. Ook kunnen micro-organismen zodanig genetisch gemanipuleerd worden dat ze vrij simpel onze afweer kunnen verlammen. In 2001 publiceerde een Australische onderzoeksgroep een artikel in *The Journal of Virology* dat zeer veel stof heeft doen opwaaien. In dit artikel werd beschreven hoe het inbouwen van het gen coderend voor interleukine 4, een ontstekingsremmend cytokine, in een relatief onschuldig muispokkenvirus resulteerde in een zeer virulent virus dat zelfs in tevoren geïmmuniseerde muizen een dodelijk ziektebeeld veroorzaakte. Blijkbaar is het met een simpele laboratoriumprocedure mogelijk om van een licht ziekmakend virus een lethaal agens te maken.

De Amerikaanse regering heeft voor het jaar 2003 1,75 miljard dollar ter beschikking gesteld voor wat genoemd wordt 'biodefence research' – medisch wetenschappelijk onderzoek dat het land moet beschermen tegen mogelijke aanvallen met biologische wapens. Laten we hopen dat later zal blijken dat dit geld beter ergens anders aan besteed had kunnen worden.

De vierde stop

Wij hebben nu drie stops gemaakt in zowel geografisch als inhoudelijk zeer uiteenlopende gebieden. Gefascineerd ben ik door het gebied waar we nu gaan landen. Dit wordt een fictieve stop, in een gebied dat er nog niet is. Ik neem u aan de hand en laat u de 21ste eeuw in kijken door mijn brilletje. Ik hoef daarbij geen glazen bol te gebruiken; het voorspellen van de toekomst in mijn vakgebied heeft een laag Jomanda-gehalte. *Omics research* – Pieter sprak hier zojuist over – zal ons inzicht in de afweer tegen infectieziekten dramatisch veranderen. *Omics research* heeft als doel een globale kwantitatieve analyse te maken van veranderingen die optreden in een levend organisme. Bij een infectie hebben we te maken met twee levende organis-

men, namelijk de mens en het pathogeen. Als u blootgesteld wordt aan een bacterie, dan reageert niet alleen uw afweersysteem op de indringer: de indringer, de bacterie, reageert ook op u. Dikwijls zullen deze bacteriële reacties tot doel hebben uw afweersysteem om te tuin te leiden of te belemmeren in zijn functie. Er ontstaat een gesprek tussen gastheer en pathogeen, dat gepaard gaat met het aan- en weer uitzetten van genen aan zowel de kant van de gastheer als aan die van het pathogeen. Het is zeer dichtbij dat deze dynamische interacties tussen gastheer en pathogeen, deze o zo boeiende gesprekken, tot in het kleinste detail vastgelegd kunnen worden, alsof u aan het kijken bent naar een driedimensionale film waarvan u de finesses alleen kunt begrijpen met behulp van computeranalyse. We zullen dan weten welke eiwitten van het pathogeen van belang zijn om welke afweermechanismen van de gastheer te verlammen, en we zullen daar specifieke therapieën voor kunnen ontwikkelen.

Dergelijk onderzoek wordt sterk gefaciliteerd door de toenemende kennis van de genetische code van ziekteverwekkers. Pieter vertelde u zojuist dat de volledige genetische code van de mens sinds twee jaar bekend is. Daarnaast zijn wij mensen bezig in hoog tempo ook de genetische codes van belangrijke pathogenen te kraken. In 1995, acht jaar geleden pas, werd de eerste genetische code van een humaan pathogeen, *Haemophilus influenzae*, ontcijferd. Op de website van The Institute for Genomics Research vond ik deze maand de genetische code van meer dan 120 pathogenen. We staan aan het begin van een opwindende tijd, waarin niet alleen meer genetische codes van pathogenen bekend zullen worden, maar ook meer bekend zal worden over de functies van tot nu toe onbekende genen. Deze kennis zal een revolutionaire verandering teweegbrengen in de wijze van geneeskunde bedrijven, zeker binnen de infectieziekten. Voorbeelden zeggen meer dan lange uiteenzettingen. Laat ik er een paar noemen. Ik zal hierbij een logische volgorde aanhouden en u aldus de toekomst laten zien ten aanzien van (1) het voorkomen van ziekte, (2) snelle diagnostiek van ziekte en (3) het adequaat instellen van de voor de individuele patiënt beste behandeling.

Eerst een voorbeeld ten aanzien van het voorkomen van ziekte. Nekkramp of hersenvliesontsteking (artsen spreken van meningitis) wordt in een groot aantal van de gevallen veroorzaakt door een bacterie genaamd *Neisseria meningitidis*. Wetenschappers hebben zich vele jaren ingespannen een goed vaccin te ontwikkelen tegen een bepaald subtype van deze bacterie, het type B. Met de gebruikelijke methoden – ik zal hier niet op de details ingaan – lukte dit niet. In het jaar 2000 werd de gene-

tische code van *Neisseria meningitidis* type B gekraakt. Door computeranalyse van deze code werden 570 oppervlakte-eiwitten van deze bacterie geselecteerd die gebruikt zouden kunnen worden voor het opwekken van antistoffen. Deze bacteriële eiwitten werden kunstmatig, op recombinante wijze, geproduceerd en bij proefdieren ingespoten. Vervolgens kon bij deze proefdieren worden vastgesteld tegen welke eiwitten de meest krachtige antistoffen gemaakt werden. Op grond van deze experimenten werden uiteindelijk twee eiwitten geselecteerd waarvan nu in mensen onderzocht wordt of ze inderdaad een beschermende immuunreactie opwekken tegen *Neisseria meningitidis* type B. Hoewel de gegevens van deze humane studie nog niet bekend zijn, geeft dit voorbeeld aan hoe vaccins ontwikkeld zouden kunnen worden op basis van genetische kennis over pathogenen.

Ook aan onze kant, die van de mens, zal kennis van de genetische code bijdragen aan het voorkomen van ziekte. Als u om u heen kijkt, kunt u met eigen ogen zien dat geen mens gelijk is. Hoewel wij een basispakket aan genetisch materiaal hebben, bestaan er bij elk van ons kleine variaties in het DNA. Het wordt steeds duidelijker dat sommige van deze variaties ons vatbaarder kunnen maken voor bepaalde infectieziekten. Het zal in de toekomst zo zijn dat de genetische code van individuele patiënten zodanig in kaart is gebracht dat we kunnen zeggen welke mensen vatbaarder zijn voor welke infectieziekten. Met deze kennis kunnen wij groepen mensen onderscheiden waarbij we extra moeite moeten doen deze infectieziekten te voorkomen, bijvoorbeeld door gerichte vaccinatie of door profylactische behandeling.

Voorbeeld 2: Hoe zou de diagnostiek van infectieziekten er in de toekomst kunnen uitzien? Met het bekend worden van de genetische code van de belangrijkste pathogenen, ligt de weg open naar de ontwikkeling van snelle diagnostische methoden gebaseerd op moleculair biologische technieken. Het nu volgende voorbeeld in dezen is inmiddels geen onderdeel meer van de toekomst maar van de hedendaagse praktijk. Een HIV-positieve patiënt wordt hoestend opgenomen in het ziekenhuis. U weet inmiddels dat patiënten met een HIV-infectie een sterk verhoogde gevoeligheid hebben voor het ontwikkelen van tuberculose. Inderdaad vindt de microbioloog in het sputum van deze patiënt zuurvaste staven. Het diagnostisch probleem is opgelost, zult u zeggen. Deze patiënt heeft tuberculose. De zaak is echter iets ingewikkelder. HIV-geïnfecteerde patiënten zijn behalve voor *Mycobacterium tuberculosis* ook vatbaar voor infecties met andere mycobacteriën. De kweekuitslag laat in deze gevallen erg lang op zich wachten, namelijk enkele weken. Het onderscheid tussen verschillende mycobacteriën is niet triviaal. Ze worden namelijk behandeld met an-

dere medicijnen. Door het ontrafelen van de genetische code van de verschillende mycobacteriën is het goed mogelijk met een relatief simpele moleculair biologische techniek binnen een werkdag te zeggen om welk type mycobacterie het gaat. Eenzelfde benadering zal in de komende decennia toegepast worden voor veel humane pathogenen, waarbij niet alleen snel informatie verkregen zal worden over de aard van het beestje dat de individuele patiënt ziek maakt, maar ook over welke antimicrobiële therapie het beste is.

We komen nu bij mijn derde punt van aandacht, het adequaat instellen van de voor de individuele patiënt beste behandeling. Analyse van de genetische opmaak van pathogenen kan namelijk ook de aan- of afwezigheid van genen die coderen voor resistentie tegen antibiotica vaststellen. Als een dergelijk resistentie gen wordt gevonden, weten we dat we dat specifieke antibioticum niet kunnen toepassen bij deze patiënt.

De behandeling van infectieziekten kan verder geïndividualiseerd worden door een gedetailleerde analyse van de patiënt te maken. Zo'n patiëntanalyse kan op verschillende manieren. Enerzijds kan zijn genetische code ons vertellen in hoeverre hij risico loopt een ernstige vorm van een bepaalde infectie te ontwikkelen. Anderzijds kunnen we de reactie van de gastheer op een infectie vaststellen, als het ware een precieze afdruk maken van zijn afweerrespons, door middel van proteomics. Een dergelijke analyse kan ons vertellen hoe ernstig de infectie is en om welke soort infectie het gaat. De behandeling van een patiënt kan nog verder geïndividualiseerd worden met behulp van zogenaamde 'farmacogenomics'. Hiermee wordt bedoeld dat we in de toekomst op grond van de genetische code van de patiënt kunnen voorspellen op welke therapie hij het beste zal reageren en met welke therapie hij een groot risico loopt op toxische bijwerkingen. De mogelijkheden lijken onbegrensd.

Voorlopig kunnen we in de dagelijkse praktijk slechts over een fractie van deze mogelijkheden beschikken. Laat ik toch proberen te voorspellen hoe wij over 25 jaar – ik ben dan net met pensioen – een patiënt toegemoet treden die zich op de Spoedeisende Hulp van het AMC meldt onder de verdenking van longontsteking. Longontsteking of pneumonie is een lastig ziektebeeld. Vele patiënten kunnen thuis, door de huisarts behandeld worden. Echter, andere patiënten moeten worden opgenomen in het ziekenhuis en sommige daarvan zullen, ondanks behandeling met antibiotica, overlijden. In het jaar 2028 zullen we deze subpopulaties snel van elkaar kunnen onderscheiden. Direct na binnenkomst zal de genetische barcode van de patiënt, opgeslagen in de nieuwste versie van PoliPlus, worden afgelezen. Uit

diens barcode blijkt dat hij een aantal genvariaties heeft die geassocieerd zijn met een verhoogde kans op het ontwikkelen van een septische shock, een vorm van bloedvergiftiging die gepaard gaat met een sterke daling van de bloeddruk. Het lichamelijk onderzoek laat een weinig zieke patiënt zien met koorts tot 39 °C. De longfoto bevestigt wat de arts-assistent al hoorde met zijn stethoscoop: er is een ontstekingsinfiltraat te zien in een van de longkwabben. Helaas geeft de patiënt geen sputum op. In plaats daarvan worden bloed en urine naar het Laboratorium voor Moleculaire Diagnostiek van Infectieziekten – voorheen de Medische Microbiologie – gestuurd. Daar liggen DNA-chips klaar waar voorbewerkt bloed en urine opgedruppeld worden. Gezien de verdenking op longontsteking wordt de 'Pneumonie Chip' uit de kast gepakt, waarop kleine stukjes DNA geplakt zijn die complementair zijn aan bekende stukjes DNA van de meest voorkomende verwekkers van pneumonie. Binnen enkele uren wordt bekend dat zowel bloed als urine DNA-sequenties bevatten die karakteristiek zijn voor een bekende verwekker van pneumonie, namelijk *Streptococcus pneumoniae*. Op hetzelfde plaatje – men spreekt ook wel van *micro-array* – worden DNA-sequenties gevonden die geassocieerd zijn met resistentie tegen penicilline en erythromycine. Gekozen wordt voor een specifieke behandeling van pneumonie veroorzaakt door *Streptococcus pneumoniae* met Pneumoerase, een nieuw ontwikkeld antibioticum dat heel specifiek aangrijpt op een voor de pneumococ essentieel genproduct. Uiteraard kon dit nieuwe antibioticum alleen ontwikkeld worden dankzij de kennis van de genetische code van de pneumococ.

Het bloed van de patiënt wordt ook gestuurd naar het Laboratorium voor Clinical Proteomics – voorheen het routinelab van de Klinische Chemie. Het eiwitprofiel past het best bij een bacteriële infectie, en de reactie van de patiënt is heftiger dan je op grond van het klinisch beeld zou verwachten. Dit, tezamen met de al eerder bekende genetische barcode van de patiënt, maakt dat hij niet naar huis gaat, maar opgenomen wordt op een afdeling met permanente bewaking. De patiënt wordt aggressief behandeld met intraveneuze toediening van veel vocht ter voorkoming van het optreden van shock. Uiteraard loopt het in dit fictieve voorbeeld goed met hem af. In de huidige tijd zouden we er pas veel later achter komen wat de verwekker is, welke therapie het beste is en hoe aggressief de behandeling moet zijn. Het moge duidelijk zijn dat in sommige gevallen deze kennis als mosterd na de maaltijd komt.

Ik kijk zelden achterom, zeker als het om de uitoefening van mijn beroep gaat. Mijn blik als vers benoemde hoogleraar is strak gericht op de zojuist geschetste toekomst. Ik zie het als mijn taak de op handen zijnde revolutie in de infectieziekten binnen de muren van het AMC, en wellicht ook daarbuiten, te begeleiden en te faciliteren. Deze taak zal zich richten op de volledige academische trias: onderwijs, patiëntenzorg en onderzoek. Het kriebelt. Ik heb er reuze veel zin in.

De laatste stop, het Academisch Medisch Centrum

We verlaten de toekomst en landen in het Academisch Medisch Centrum. Ik leid u rond over de afdelingen waar mijn vakgebied bedreven wordt. Mijn eigen werk vindt plaats in het Laboratorium voor Experimentele Inwendige Geneeskunde en in de Afdeling Interne Geneeskunde, in het bijzonder de Onderafdeling Infectieziekten, Tropische Geneeskunde & AIDS. In het lab werken op dit moment meer dan 40 promovendi, van wie 17 op het gebied van de infectieziekten. 11 van die 17 infectiepromovendi zijn arts, de anderen hebben in meerderheid biomedische wetenschappen gestudeerd. De infectieziektengroep wordt mede geleid door twee postdocs met een immunologische, respectievelijk chemisch-moleculair biologische achtergrond. Wat ik u schets is een multiculturele samenleving. Deze club mensen is niet willekeurig bij elkaar gezet: dit is gedaan vanuit een overtuiging over de wijze waarop medisch relevant onderzoek naar de afweer tegen infectieziekten gedaan zou moeten worden. Hierbij ga ik uit van twee principes. In de eerste plaats is in het lab een persoon met een witte jas en twee linkerhanden niet per definitie een dokter. Ook dokters kunnen uitstekende laboratoriumonderzoekers zijn. Het zou zelfs aanbeveling verdienen dokters tijdens hun opleiding meer kennis te laten maken met onderzoekslaboratoria. Grote klinische tijdschriften worden steeds meer gevuld met artikelen waarin technieken aan de orde komen die voor een dokter-oude-stijl niet meer te begrijpen zijn. Hier ligt een belangrijke onderwijstaak, niet alleen gericht op studenten maar ook op afgestudeerde artsen. Het tweede principe is dat de mengeling van artsen, biomedische wetenschappers, chemici, farmacologen en wat al dies meer zij van groot belang is voor het creëren van een wetenschappelijk stimulerende en creatieve omgeving.

Inmiddels is proefondervindelijk bewezen dat dokters geen blijvende schade ondervinden van laboratoriumonderzoek. Vanaf het jaar 2000, toen de eerste infectie-

ziekten lab-onderzoekers hun proefschrift voltooiden, zijn alle artsen onder hen aan een klinische specialisatie begonnen. Zeven daarvan maken deel uit van de artsassistentengroep van de afdeling Interne Geneeskunde in het AMC. Samen met een aantal andere onderzoekslaboratoria in ons ziekenhuis draagt ons lab zodoende bij aan het afleveren van een nieuwe generatie medisch specialisten, artsen die voorbereid zijn op de geneeskundige toekomst.

Van het laboratorium naar de kliniek, in dit geval de onderafdeling Infectieziekten, Tropische Geneeskunde & AIDS – een prachtige afdeling waar de infectieziekten in de volle breedte wordt beoefend. HIV/AIDS is van oudsher een sterk ontwikkeld gebied binnen de muren van het AMC, met als huidige leiders Joep Lange, Jan Prins en Ben Berkhout. Het AMC is met bijna 1500 patiënten het grootste centrum in Nederland ten aanzien van de reguliere HIV-zorg. De Tropische Geneeskunde wordt in het AMC geleid door Piet Kager, een op-en-top dokter met vele internationale contacten die nog uitgebreider zullen worden door de recente benoeming van Martien Borgdorff binnen onze afdeling.

We lopen nog steeds door het AMC en arriveren bij de Afdeling Medische Microbiologie. Eigenlijk zouden wij één functionele eenheid moeten vormen. Het gebied van de laatste helikopterstop, de toekomst dus, kunnen we nauwelijks zonder elkaar betreden. Ik zie uit naar een verdere samenwerking en integratie, en verheug mij over de uiterst plezierige interactie met Christina Vandenbroucke-Grauls, hoofd van de Medische Microbiologie.

Dankwoord

Aan het eind van mijn rede wil ik een aantal mensen persoonlijk bedanken. Als geboren en getogen Amsterdammer voel ik mij thuis in het AMC. Van Amsterdammers wordt wel gezegd dat ze kapsones hebben en dat ze dat combineren met een grote mond. In het AMC vind je daarvan zeker iets terug, wat helemaal niet erg is. Ik ben blij dat mij juist hier de kans geboden wordt invulling te geven aan deze prachtige leerstoel.

Ik dank het College van Bestuur van de Universiteit van Amsterdam voor mijn benoeming. Ik dank ook de Raad van Bestuur van het AMC, Louise Gunning, Ernest Briët en Ed Broekhuizen, voor de kans die mij geboden wordt. In het bijzonder dank ik de voorzitter van de Raad van Bestuur en Decaan Louise Gunning. Beste Louise,

ik prijs mijzelf gelukkig met een baas van ons ziekenhuis die zo benaderbaar en positief is. Ik doe mijn best het vertrouwen dat je mij in woord en daad hebt gegeven niet te beschamen.

Mijn wetenschappelijke carrière begon in mijn vierde studiejaar aan de hand van mijn latere promotor Jan Wouter ten Cate. Beste Jan Wouter, het kan geen toeval zijn, alweer een hoogleraar afgeleverd! Mijn grote respect voor jou is de laatste jaren verder toegenomen.

Mijn klinische carrière begon aan de hand van mijn latere co-promotor Hans Sauerwein. Beste Hans, ook nu nog beoefen ik de interne geneeskunde op de manier die ik destijds van jou geleerd heb.

Mijn officiële opleider was professor Johan Vreeken. Hooggeleerde Vreeken, met uw goedvinden begon en voltooide ik mijn promotieonderzoek tijdens mijn opleiding tot internist, in de baas z'n tijd als het ware. Hiervoor ben ik u tot op de dag van vandaag dankbaar.

Tijdens mijn promotieonderzoek maakte ik kennis met Marcel Levi, thans hoofd van de Afdeling Interne Geneeskunde. Beste Marcel, wij hebben dezelfde academische wieg gedeeld en reisden destijds veelal als duo de wereld over met een wetenschappelijk alibi. Het was een feest en we waren nog productief ook. Jij koppelt een hoge intelligentie aan een ongeëvenaarde daadkracht. Ik weet zeker dat jij het voorzitterschap van Ajax uitstekend kan combineren met je huidige baan.

Aan het eind van de tachtiger en het begin van de negentiger jaren, kwam ik in aanraking met de drie mannen die mijn verdere ontplooiing als academisch specialist en wetenschapper gestimuleerd hebben. Deze drie mannen zijn voor mij van onschatbare waarde. Ik noem ze in alfabetische volgorde:

Sander van Deventer. Beste Sander, 15 jaar geleden ben ik door jou het sepsisonderzoek ingerold. Na mijn terugkeer uit de Verenigde Staten gaf je mij als hoofd van het Laboratorium voor Experimentele Inwendige Geneeskunde alle gelegenheid een eigen onderzoeksgroep op te bouwen. Van jou heb ik de visie dat je talenten vooral veel vrijheid moet geven. Mij heb je nooit ook maar geprobeerd te vertellen wat ik wanneer moest doen. Maar, neem van mij aan, ik heb altijd goed op jou gelet en heb daar mijn voordeel mee gedaan.

In 1993 I left the AMC and worked for two and a half years in the laboratory of Stephen Lowry in Cornell University, Manhattan. Dear Steve, my stay in New York has had a tremendous impact on my professional and personal life. It is without doubt that I would not have been able to lead a successful research group without

you. You supported me where necessary, yet gave me plenty of opportunities to make mistakes. Above all, we became very close friends. In this line it is almost natural that you and Susette are here today. Let me make clear, however, that today you are not only here as a friend, but also as the great scientist who I was so lucky to run into. Steve, your presence is a great honor to me indeed.

Peter Speelman, hoofd van de Onderafdeling Infectieziekten, Tropische Geneeskunde & AIDS, heeft sinds mijn assistententijd een belangrijke rol gespeeld in mijn academische vorming. Beste Peter, je bent een kei van een vent en ik kan me geen betere baas van onze afdeling voorstellen dan jij. Je hebt mij opgenomen in jouw staf na mijn terugkeer uit New York en ervoor gezorgd dat ik langs een aangepaste route de opleiding tot infectioloog kon volgen. Het vertrouwen dat je mij al die jaren gegeven hebt, maakt me sterk. Ik ben jou veel dank verschuldigd.

Elke dag ga ik met plezier naar het AMC. Ik dank de staf van de onderafdeling Infectieziekten, Tropische Geneeskunde & AIDS voor de collegiale sfeer met veel ruimte voor humor. Jan Prins is hier mijn klinisch klankbord.

In het Laboratorium voor Experimentele Inwendige Geneeskunde is Pieter Reitsma mijn counterpart. Beste Pieter, ik vorm met jou een operationele tweeeenheid waar geen speld tussen te krijgen is. Zolang we onze eigen plannen als luchtkastelen blijven aanduiden, hoeven we zelf niet de 'reality check' te ondergaan die wij anderen soms toewensen.

Dank ook aan de stafleden die ons laboratorium helpen dragen en aan het bestuur van de Divisie G dat ons laboratorium helpt drijvende te houden. Dank ook aan andere afdelingen in het AMC met wie wij wetenschappelijk collaboreren – de afgelopen jaren in het bijzonder de Heelkunde, Intensive Care, Longziekten en het Koninklijk Instituut voor de Tropen.

Dan mijn onderzoeksgroep. Jullie zijn allesbepalend voor mij. Hoe leuk vind ik de interactie met zoveel verschillende jonge mensen. Onze infectiegroep blijft maar groeien en als begeleider sta ik er gelukkig allang niet meer alleen voor. In het lab is Alex de Vos mijn rechterhand. Senior input wordt ook geleverd door Marceline van Furth en sinds kort Kees van 't Veer. Ons onderzoek wordt op geweldige wijze gesteund door de Afdeling Pathologie, met name door Sandrine Florquin, door wiens inspanning en know-how ons onderzoek veel meer diepgang krijgt. Ik verheug mij op de toekomst en op het hoger leggen van onze lat. Ik sluit mijn AMC-dankwoord af met jullie, voormalige en actuele promovendi, analisten, postdocs,

stafleden en ondersteunend personeel. Zonder jullie inzet had ik hier niet gestaan. Heel veel dank.

Een dag als deze heeft weinig betekenis zonder de aanwezigheid van dierbaren. Op zo'n dag worden sommige van deze dierbaren sterk gemist. Joke is er niet meer, maar uit mijn gedachten is ze nooit, ook niet vandaag. Voor mijn schoonvader komt deze dag een jaar te laat. Mijn vader en moeder zijn er gelukkig wel. Ze zijn mijn eregasten. Jullie hebben mij het begin van een weg getoond waarvan jullie geen vermoeden hadden waartoe die uiteindelijk zou leiden. Opmerkingen als 'Ik zou jou nooit als dokter willen, je bent er nooit' houden mij met beide benen op de grond. Ik dank jullie voor een veilige jeugd en onvoorwaardelijke steun.

Ten slotte mijn drie prachtige vrouwen. Lieve Helen en Lara, dat duurde lang! Jullie mogen los, pappa is klaar. Alles wat pappa zojuist gezegd heeft, is niet belangrijk. Waar het echt om gaat zijn jullie. Liefste Monique, wat kun je met woorden zeggen? Je bent een topvrouw die mijn leven evenwichtig en spannend tegelijk maakt. Dat we samen met onze kindjes heel oud mogen worden.

Ik heb gezegd.

Literatuur

1. Beeching, N.J., D.A. Dance, A.R. Miller, R.C. Spencer. 2002. Biological warfare and bioterrorism. *BMJ* 324:336-339.
2. Bernard, G.R., J.L. Vincent, P.F. Laterre, S.P. LaRosa, J.F. Dhainaut, A. Lopez-Rodriguez, J.S. Steingrub, G.E. Garber, J.D. Helterbrand, E.W. Ely, C.J. Fisher, Jr. 2001. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 344:699-709.
3. Chung, T.P., J.M. Laramie, M. Province, J.P. Cobb. 2002. Functional genomics of critical illness and injury. *Crit Care Med* 30:S51-S57.
4. Evans, W.E., H.L. McLeod. 2003. Pharmacogenomics – drug disposition, drug targets, and side effects. *N Engl J Med* 348:538-549.
5. Fauci, A.S. 2003. Biodefence on the research agenda. *Nature* 421:787.
6. Fauci, A.S. 2001. Infectious diseases: considerations for the 21st century. *Clin Infect Dis* 32:675-685.
7. Flynn, J.L., J. Chan. 2001. Immunology of tuberculosis. *Annu Rev Immunol* 19:93-129.
8. Hill, A.V. 2001. The genomics and genetics of human infectious disease susceptibility. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2:373-400.
9. Huang, S.H., T. Triche, A.Y. Jong. 2002. Infectomics: genomics and proteomics of microbial infections. *Funct Integr Genomics* 1:331-344.
10. Jackson, R.J., A.J. Ramsay, C.D. Christensen, S. Beaton, D.F. Hall, I.A. Ramshaw. 2001. Expression of mouse interleukin-4 by a recombinant ectromelia virus suppresses cytolytic lymphocyte responses and overcomes genetic resistance to mousepox. *J Virol* 75:1205-1210.
11. Kaufmann, S.H. 2001. How can immunology contribute to the control of tuberculosis? *Nat Rev Immunol* 1:20-30.
12. Lane, H.C., J.L. Montagne, A.S. Fauci. 2001. Bioterrorism: a clear and present danger. *Nat Med* 7:1271-1273.
13. Leemans, J.C., S. Florquin, M. Heikens, S.T. Pals, R. van der Neut, T. van der Poll. 2003. CD44 is a macrophage binding site for *Mycobacterium tuberculosis* that mediates macrophage recruitment and protective immunity against tuberculosis. *J Clin Invest* 111:681-689.
14. McNicholl, J.M., M.V. Downer, V. Udhayakumar, C.A. Alper, D.L. Swerdlow. 2000. Host-pathogen interactions in emerging and re-emerging infectious diseases: a genomic perspective of tuberculosis, malaria, human immunodeficiency virus infection, hepatitis B, and cholera. *Annu Rev Public Health* 21:15-46.
15. Moxon, R., R. Rappuoli. 2002. Bacterial pathogen genomics and vaccines. *Br Med Bull* 62:45-58.

16. Parkinson, T. 2002. The impact of genomics on anti-infectives drug discovery and development. *Trends Microbiol* 10:S22-S26.
17. Ricciardi-Castagnoli, P., F. Granucci. 2002. Opinion: Interpretation of the complexity of innate immune responses by functional genomics. *Nat Rev Immunol* 2:881-889.
18. Schoolnik, G.K. 2002. Functional and comparative genomics of pathogenic bacteria. *Curr Opin Microbiol* 5:20-26.
19. Van der Poll, T. 2001. Immunotherapy of sepsis. *Lancet Infect Dis* 1:165-174.
20. Van der Poll, T., H.R. Buller, H. ten Cate, C.H. Wortel, K.A. Bauer, S.J. van Deventer, C.E. Hack, H.P. Sauerwein, R.D. Rosenberg, J.W. ten Cate. 1990. Activation of coagulation after administration of tumor necrosis factor to normal subjects. *N Engl J Med* 322:1622-1627.