Niets zo veranderlijk als het HIV

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

Omslag: Nauta & Haagen, Oss
Opmaak: JAPES, Amsterdam
Foto omslag: Carmen Freudenthal, Amsterdam

ISBN 90 5629 405 9
© Vossiuspers UvA, Amsterdam, 2005

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 j0 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.

Niets zo veranderlijk als het HIV

Rede

uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar in de Virologie,
in het bijzonder de viro-pathogenese van AIDS,
aan de Universiteit van Amsterdam
op donderdag 23 juni 2005

door

H. Schuitemaker

Vossiuspers UvA

Mijnheer de Rector Magnificus,
Mevrouw de Decaan,
Zeer Gewaardeerde Toehoorders,

Misschien herinnert u zich nog de angstaanjagende berichtgeving in het nieuws rond Kerstmis 2002: 'Geheimzinnige ziekte maakt slachtoffers in Hongkong' en 'Dodelijke longontsteking verspreidt zich naar Europa'. Binnen vier maanden was de veroorzaker van de longontsteking – inmiddels SARS genaamd – geïdentificeerd als een nieuw coronavirus (Drosten et al., 2003, p. 1967-1976) en werd er snel een diagnostische test ontwikkeld waarmee nieuwe gevallen nog voordat ze besmettelijk waren, konden worden geïdentificeerd. Hierdoor kon de epidemie uiteindelijk redelijk in de kiem worden gesmoord. Dit suggereert dat wetenschappers en politiek in staat zijn snel te reageren op uitbraken van nieuwe pathogenen en dat het met de huidige stand van de wetenschap mogelijk is om binnen redelijk korte tijd de ziekmaker te identificeren en vervolgens te bestrijden.

Met het humane immuun deficiëntie virus is het anders gebleken. Ruim twintig jaar na de ontdekking van HIV als veroorzaker van AIDS is er nog steeds geen vaccin, geen genezende therapie, laat staan een therapie zonder bijwerkingen die de ziekte onder controle kan houden, laat staan een therapie die voor iedereen ter wereld toegankelijk is.

In de zomer van 1981 werden in de Verenigde Staten de eerste meldingen gedaan van patiënten met een vreemd ziekteverloop met zeldzame infecties en tumoren. Allen waren jonge homoseksuele mannen, deel uitmakend van seksueel zeer actieve en promiscue circuits, en allen hadden klachten die wezen op een verstoorde afweer. Het ziektebeeld werd benoemd als GRID: 'gay related immune deficiency'. Het eerste ziektegeval in Nederland werd in het voorjaar van 1982 geregistreerd. Pas in 1983 publiceerde de Franse onderzoeksgroep onder leiding van Luc Montagnier de isolatie van een T-lymfotroop-retrovirus uit een patiënt die, zoals we nu weten, AIDS had. Dit virus werd eigenlijk pas als de veroorzaker van AIDS geaccepteerd na een publicatie van de onderzoeksgroep van de in Ame-

rika gevestigde Bob Gallo die in 1984 vervolgens meer dan dertig artikelen publiceerde over het nieuwe virus, alle in zeer toonaangevende wetenschappelijke tijdschriften. Een van die artikelen betrof de ontwikkeling van een diagnostische test waarmee met HIV geïnfecteerde personen die nog geen klinische symptomen hadden, geïdentificeerd konden worden. Dit maakte het mogelijk om bijvoorbeeld bloeddonaties te screenen op de aanwezigheid van het virus, waarmee overdracht van HIV door bloed en bloedproducten drastisch verminderde.

Door de geweldige stroom van nieuwe resultaten waren de verwachtingen omtrent het snel vinden van een vaccin indertijd hooggespannen. Tijdens een van de eerste grote AIDS-congressen in Stockholm in 1988 sprak Gallo de verwachting uit dat er binnen vijf jaar een werkzaam vaccin zou zijn. Anno 2005 spreken wij de hoop uit dat er ooit een vaccin zal komen.

De oorsprong van de virologie

De eerste beschrijving van een virale infectie stamt uit het oude Egypte van 3700 voor Christus waar in hiëroglyfen een priester staat afgebeeld met typische verschijnselen van een poliovirusinfectie. De mummie van de in 1196 voor Christus overleden Farao Ramses de vijfde vertoont littekens van een doorgemaakte pokkenvirusinfectie. Het waren Koch en Pasteur die rond 1880 met hun gezamenlijke 'kiem theorie voor ziekten' als eersten onderkenden dat er organismen verantwoordelijk waren voor bepaalde ziekten, waarbij overigens nog geen onderscheid werd gemaakt tussen bacteriën en virussen. De Rus Iwanowski was in 1892 de eerste die een infectie kon overdragen tussen tabaksplanten na passage door een filter. Dat hield bacteriën tegen maar niet de infectiviteit. Niet hij maar Beijerinck realiseerde zich hoe groot het belang van deze bevinding was en formuleerde in 1898 de moderne ideeën over virussen bij planten en dierenziekten. Uiteindelijk bewezen Landsteiner en Popper in 1909 als eersten dat een menselijke ziekte, polio, door een virus veroorzaakt werd.

De oorsprong van HIV

Het onderzoek naar de oorsprong van het HIV is boeiend en lang stof tot speculatie geweest. Er waren kandidaat-apenvirusvarianten aangetroffen in makaken, de zogenaamde SIVs, maar deze waren te verschillend van het HIV om een rechtstreekse overdracht naar mensen aannemelijk te maken. In 1999 lieten Amerikaanse onderzoekers zien dat ze een chimpanseevirus hadden gevonden dat genoeg verwantschap vertoonde met het HIV om overdracht hiervan van chimpansee op mens aannemelijk te maken (Gao et al., 1999, p. 436-441). Hoe is het virus van chimpansee op mens overgegaan? Het meest aannemelijk is de 'jagers-theorie' waarin uitgegaan wordt van overdracht door het eten van vlees van bij de jacht gevangen chimpansees of door besmetting via bloed tijdens het slachten van de dieren. Een recent artikel in de Lancet toont aan dat retrovirussen ook nu nog overgaan van primaten op jagers (Wolfe et al., 2004, p. 932-937). Deze bevinding heeft geleid tot een voorstel om het eten van vlees van oerwouddieren, het zogenaamde 'bushmeat', te verbieden om zo de overdracht van apenvirussen op mensen te voorkomen. Dit is een moeilijke opgave wanneer voedsel schaars is, maar een noodzakelijke maatregel. We weten immers niet welke virussen er kunnen worden overgedragen en welke epidemieën die zouden kunnen veroorzaken.

De ziekte AIDS heeft inmiddels wereldwijd 30 miljoen levens gekost. Er leven op dit moment bijna 40 miljoen mensen met HIV waarvan ruim 25 miljoen in Afrika en ruim 7 miljoen in Azië. In bijvoorbeeld Botswana is bijna veertig procent van de bevolking HIV-geïnfecteerd en is de levensverwachting gedaald van 72 jaar voor het uitbreken van de AIDS-epidemie naar 39 jaar in 2005. Inmiddels hebben ruim 14 miljoen kinderen 1 of beide ouders aan AIDS verloren (*Epidemiological fact sheets on HIV/AIDS and sexually transmitted diseases*, 2004). Daarnaast is er het economische drama omdat volwassenen die normaal gesproken in de kracht van hun leven zouden zijn door de ziekte zijn uitgeschakeld voor het arbeidsproces. Iedere 10 seconden sterft er iemand aan AIDS en per jaar komen er 5 miljoen nieuw geïnfecteerden bij. Tachtig tot negentig procent van de infecties vind plaats door onveilige seks en had door condoomgebruik voorkomen kunnen worden. De recente verkiezing van een zeer conservatieve paus is dus ook in dit opzicht te betreuren. Zelfs in Nederland, waar condoomgebruik wijdverspreid gepropageerd is, zien we een toename van de HIV-incidentie onder allochtonen, wat roept om mogelijk nog betere voorlichting voor alle bevolkingsgroepen.

Homoseksuele mannen zijn goed geïnformeerd, maar lijken minder noodzaak te zien in veilig vrijen, wat recent bleek uit een forse toename van het aantal HIV-infecties in 2004 ten opzichte van 2003. Het idee dat HIV een behandelbare ziekte is geworden, heeft mogelijk de angst voor infectie verminderd. Dit is te betreuren omdat de huidige therapieën niet leiden tot genezing en vaak gepaard gaan met veel bijwerkingen. Bovendien zien we ondanks de beschikbare therapie in Nederland nog steeds een tweemaal hogere sterfte onder mensen met HIV-infectie dan onder mensen zonder HIV in dezelfde leeftijdscategorie.

Een volwaardige tegenstander

Ik zal u nu proberen duidelijk te maken met welke tegenstander we in het humane immuundeficiëntie virus te maken hebben. Mogelijk als gevolg van het feit dat we de infectie nog steeds niet kunnen voorkomen of bestrijden, is er veel onderzoekstijd gestopt in het begrijpen van de pathogeen-gastheerinteracties, natuurlijk steeds vanuit het oogpunt dat er mogelijk een les uit geleerd kon worden voor vaccin- of therapieontwikkeling.

Het ziektebeloop van HIV-infectie kan tussen individuen sterk variëren, met extremen van ziekteprogressie binnen 12 maanden na infectie of een infectie zonder enige symptomen voor meer dan 20 jaar. Het verlies van CD4-positieve T-cellen, de helpercellen van het afweersysteem, is een kenmerk van progressieve HIV-infectie en leidt uiteindelijk tot AIDS, wat een verzamelnaam is voor klinische verschijnselen en opportunistische infecties die horen bij een defect immuunsysteem. Omdat CD4 de HIV-receptor is, was het aannemelijk dat HIV zelf dit verlies van CD4-cellen veroorzaakte. HIV infecteert inderdaad de helper-T-cellen en interfereert daarmee rechtstreeks met de op hem gerichte afweer.

De groep van Frank Miedema heeft aangetoond dat het verlies van CD4-positieve T-cellen mede een gevolg is van een toegenomen verbruik van immuuncellen vanwege een HIV-gedreven chronische activering van het immuunsysteem (Hazenberg et al., 2000, p. 285-289). Voor deze toename kan de thymus, het orgaan waar de T-cellen worden opgevoed, niet compenseren. De activering van het immuunsysteem is patiënt-afhankelijk en wordt gedreven door het virus. Bepaalde apen hebben met SIV geen hypergeactiveerd immuunsysteem en worden ook niet ziek (Silvestri, et al., 2003, p. 441-452). Recent is aangetoond dat kort nadat

aapjes met SIV geïnfecteerd worden, er een massale virusvermenigvuldiging plaatsvindt in T-cellen in het darm-geassocieerde lymfoïde weefsel (Mattapallil et al., 2005, p. 1093-1097; Li, Q. et al., 2005, p. 1148-1152). Dit resulteert in zeer korte tijd in een meer dan tweevoudige reductie van het totaal aantal CD4-cellen. De eerdergenoemde aapjes die geen hyperactivering laten zien, blijken ook geen SIV-target T-cellen in hun darm lymfoïde weefsel te hebben en ook geen massaal verlies van CD4+ T-cellen vlak na infectie. Zowel virus gemedieerde celdood als hyperactivering zouden dus relevant kunnen zijn voor het ziekteproces.

De genetische variatie van HIV

Het grootste probleem in de bestrijding van HIV is dat het zo variabel is. Om te beginnen onderscheiden we HIV-1 en HIV-2. HIV-1 komt wereldwijd voor terwijl HIV-2 vrijwel uitsluitend in West Afrika voorkomt. Beiden worden overgedragen door seksueel contact, door bloedcontact of van moeder op kind en leiden tot klinisch niet van elkaar te onderscheiden AIDS. HIV-2 wordt echter minder makkelijk overgedragen en de infectie kent een langere incubatietijd voordat zich klinische symptomen ontwikkelen.

Binnen HIV-1 onderscheiden we drie groepen: groep M (van 'major', dus grootste groep), de 'outlier' groep O, en de 'nieuwe' groep N. Deze drie groepen representeren waarschijnlijk drie aparte introducties van het apen-immuundeficiëntievirus SIV in de mens.

Binnen groep M onderscheiden we ten minste negen verschillende subtypen. Subtype C is verantwoordelijk voor de helft van alle infecties in de wereld en dominant in grote delen van Afrika. In Europa, Amerika, en Australië komt nog steeds voornamelijk subtype B voor.

Op basis van de genetische code zijn virussen van hetzelfde subtype maar van verschillende personen van elkaar te onderscheiden. Met die genetische code is het ook mogelijk om verwantschap aan te tonen, wat bijvoorbeeld gebruikt wordt in rechtspraak als personen verdacht worden van moedwillige overdracht van het virus. Zelfs binnen één geïnfecteerd individu bevindt zich een zwerm van weliswaar gerelateerde maar verschillende HIV-varianten.

De biologische variatie van HIV

De genetische variatie van het virus uit zich ook in verschillende eigenschappen van het HIV, de zogenaamde 'biologische variatie'. Aan dit onderzoek hebben wij significant bijgedragen met de ontdekking van de niet syncytium inducerende NSI-varianten, en syncytium inducerende SI-varianten. Thijs Tersmette, Maarten Koot en Peter Schellekens van onze afdeling lieten zien dat ten opzichte van een NSI-virus een SI-virus is geassocieerd met een sneller verlies van CD4-afweercellen en een slechte prognose voor de patiënt (Koot et al., 1993, p. 681-688).

Met de Amerikaanse ontdekking in 1995 van de coreceptoren CXCR4 voor SI HIV en CCR5 voor NSI HIV (Dragic et al., 1996, p. 667-673; Deng et al., 1996, p. 661-666; Feng et al., Science, 1996, p. 872-877) werd het biologisch fenotype pas echt relevant. Was het onderzoek aan de biologische variabiliteit van het virus tot dan toe voornamelijk een Europees onderonsje geweest tussen Amsterdam en Stockholm, de Amerikaanse ontdekking van de coreceptoren en de nieuwe nomenclatuur van X4 voor SI, en R5 voor NSI-virussen, zette het volledig op de kaart.

Angelique van 't Wout en Hetty Blaak in onze groep hebben een verklaring gevonden voor het met X4 HIV-infectie geassocieerde versnelde CD4-celverlies (Blaak et al., 2000, p. 1269-1274). CXCR4 zit namelijk op de zogenaamde 'naïeve' of 'jonge' T-cellen die dus geïnfecteerd kunnen worden door X4-virussen. Dit resulteert in de dood van die T-cel, waarmee ook het ontstaan van een dochtercelpopulatie na antigeenstimulatie, en dus de aanwas van nieuwe T-cellen, wordt voorkomen.

Martijn Groenink en Ron Fouchier in ons laboratorium, deels in samenwerking met de groep van Goudsmit op het AMC, toonden aan dat twee aminozuren in het derde variabele domein van de envelop de genetische basis zijn voor het NSI/SI-fenotype (Fouchier et al., 1992, p. 3183-3187). Fylogenetische analyse van envelopsequenties toonde aan dat R5-varianten, via een R5X4-fenotype, evolueren tot X4-varianten in ongeveer de helft van de mensen met HIV. Waarom dit in slechts de helft van de geïnfecteerden gebeurt, onderzoeken wij nog steeds. Nadat een persoon X4-virussen heeft ontwikkeld, blijven R5- en X4-virussen als coëxisterende en apart doorevoluerende populaties naast elkaar bestaan (van Rij et al., 2002, p. 1039-1052). Dit laatste is relevant voor de gevoeligheid van HIV-varianten voor co-receptorblokkers die recent zijn ontwikkelt als een nieuwe klasse van

antivirale middelen. In studies waarin wij de gevoeligheid voor deze blokkers hebben getest, bleek dat vroeg voorkomende HIV-varianten gevoeliger waren voor remming dan virussen die later in infectie aanwezig waren (Koning et al., 2003, p. 864-872; Stalmeijer et al., 2004, p. 2722-2728). Dit suggereert dat er in de natuurlijke infectie voortdurend geselecteerd wordt op viruspopulaties die het meest optimaal binden aan de coreceptor.

De gastheer

Tal van ziekten, waaronder hemofilie, taaislijmziekte en kanker, zijn voorbestemd door de samenstelling van ons eigen genetisch materiaal. Ook wordt steeds duidelijker dat de gevoeligheid voor infectieziekten genetisch bepaald is. Een belangrijke genetische gastheerfactor met betrekking tot HIV is een defect in de vorm van een 32-base parendeletie in het gen wat codeert voor HIV-coreceptor CCR5. Mensen die homozygoot zijn voor deze deletie brengen geen CCR5 tot expressie op hun cellen en zijn daarmee resistent tegen R5 HIV-varianten. Omdat juist R5 HIV-varianten overgedragen worden van het ene individu op het andere was deze bevinding een enorme doorbraak in het AIDS-onderzoek. Immers, er bleek een natuurlijke resistentie tegen HIV te bestaan. Deze mensen kunnen wel geïnfecteerd raken met X4 HIV maar die worden slechts zeer zeldzaam overgedragen.

In de Kaukasische of witte bevolking is ongeveer één procent homozygoot voor de 32 bp-deletie in CCR5 terwijl ongeveer twintig procent heterozygoot is. Onder de bevolking in meer noordelijk gelegen landen komt de deletie veel vaker voor terwijl onder de meer zuidelijk wonende bevolking de deletie afwezig is. In de meer noordelijk gelegen landen is er dus ooit een selectievoordeel geweest voor dragers van de 32 bp deletie in CCR5. Berekeningen op basis van allelfrequentie en geografische verdeling suggereren dat die selectie vrij recent, ongeveer 700 jaar geleden, heeft plaatsgevonden. Juist in die periode woedde de pest door Europa, en er is gesuggereerd dat hetzelfde defect in CCR5 ook beschermend heeft gewerkt tegen die ziekte. Dat bleek echter niet het geval te zijn. Zweedse onderzoekers vonden een vergelijkbare frequentie van de CCR5-deletie onder slachtoffers van de pest in een massagraf in Noord-Duitsland als onder personen uit hetzelfde dorp die overleden waren vóór de eerste pestepidemie. Over diepgravend onderzoek gesproken.

Naast de deletie in CCR5 kennen we inmiddels een aantal genetische variaties die de gevoeligheid voor HIV of het klinisch beloop van de infectie beïnvloeden. Het uitblijven van HIV-infectie bij een groep homoseksuele mannen met frequente onbeschermde seksuele contacten en het uitblijven van ziekteprogressie bij een aantal HIV-geïnfecteerden is echter nog steeds onbegrepen. Dat dit een genetische achtergrond heeft, lijkt aannemelijk. Het is dan ook een uitdaging om met behulp van nieuwe chiptechnologieën snel te screenen op het voorkomen van kleine veranderingen in het DNA van deze mensen, welke mogelijk relevant zijn voor de bescherming tegen HIV. Samen met Angelique van 't Wout, die recent met de relevante ervaring is teruggekeerd bij Sanquin willen we ons in dit genomicsveld gaan bewegen. Hiervoor is het aantal deelnemers aan de cohortstudies eigenlijk te klein, maar gelukkig participeren wij in samenwerkingsverbanden die hun meerwaarde al bewezen hebben.

Ook het onderzoek naar cellulaire factoren die HIV-replicatie beïnvloeden, is recent met de ontdekkingen van TRIM5a en APOBEC weer enorm in de belangstelling geraakt. Beide eiwitten kunnen de vermenigvuldiging van HIV remmen. Neeltje Kootstra heeft tijdens haar verblijf in de Verenigde Staten zeer elegant aangetoond hoe het virus aan de remming van TRIM5a kan ontsnappen. Terug bij Sanquin onderzoekt zij met haar groep hoe TRIM5a de virus vermenigvuldiging restricteert en eventueel het klinisch beloop van HIV-infectie beïnvloedt. Er is dus een uitstekende synergie tussen haar onderzoek en de andere onderzoekslijnen binnen mijn afdeling.

Een andere belangrijke genetische factor in HIV-infectie is het humane leukocyten antigeen. Ieder mens heeft een unieke combinatie van HLA-eiwitten op iedere lichaamscel, welke stukjes van binnendringende pathogenen aan het immuunsysteem presenteren. Daarmee zijn ze bepalend voor het ontstaan van een immuunreactie. Welke stukjes gepresenteerd worden en de efficiëntie waarmee dat gaat, hangt af van het type HLA-molecuul. Het immuunsysteem reageert door cytotoxische-T cellen te maken die de geïnfecteerde cellen kunnen doden. Het virus kan aan deze immuundruk ontsnappen. Iedere keer als het immuunsysteem weet op welk viraal eiwit het moet reageren, selecteert het automatisch voor die virussen die een klein beetje anders zijn in dat stukje eiwit en door die verandering niet door het immuunsysteem gezien worden. Eigenlijk loopt het afweersysteem dus voortdurend achter de feiten aan.

Dit is anders als de escapemutatie ten koste gaat van de fitheid van het virus, wat mogelijk een rol speelt in de sterke correlatie tussen een HLA B*57 of HLA B*27-typering en een langdurig asymptomatische HIV-infectie. Met name de groep van Goulder heeft aangetoond dat veranderingen in HLA B57-epitopen die HIV laten ontsnappen aan het immuunsysteem ten koste kunnen gaan van de optimale fitheid van HIV (Leslie et al., 2004, p. 282-289). Doordat het virus vervolgens minder snel repliceert, zal de hoeveelheid virus laag zijn. Er is dan een voor de gastheer gunstige balans ontstaan tussen een sterke immuundruk die het virus controleert en een sterk verminderd replicerend virus zodra dit zich aan deze immuundruk onttrekt door escapemutaties. Deze balans kan worden verstoord door zogenaamde 'compenserende mutaties' die het virus weer fitter maken zonder de epitoop te herstellen, of door het uitgeput raken van de CTL waardoor de selectiedruk wegvalt in het voordeel van de minder fitte escapevariant.

Onderzoek naar het onderliggend mechanisme voor HLA geassocieerde bescherming tegen ziekteprogressie staat op dit moment enorm in de belangstelling, en met de groep van Frank Miedema hebben ook wij inmiddels een vruchtbare samenwerking op een prachtige en intrigerende onderzoekslijn. Ik verwacht daar veel van.

Vaccin tegen HIV

Gebaseerd op de waarneming dat mensen die de pokken hadden overleefd beschermd waren tegen volgende pokkeninfecties, gingen de Chinezen in 1000 voor Christus al over tot variolatie. Dit was het bewust besmetten van mensen met pokken, bijvoorbeeld door het laten opsnuiven van gedroogde, fijngemalen korsten van pokken. Het doel was om vervolgens ernstiger pokkeninfecties te voorkomen, maar variolatie leidde in sommige gevallen zelf tot een ernstige pokkeninfectie, die de dood tot gevolg kon hebben. Edward Jenner constateerde eind achttiende eeuw dat melkmeisjes met koepokken vrij bleven van echte pokken. In 1796 bracht hij pus uit een koepok van een melkmeisje over op een 8-jarig jongetje dat hij twee weken later opzettelijk blootstelde aan pus van een patiënt met echte pokken. Het jongetje werd niet ziek!

Tegenwoordig wordt bijna ieder kind buiten de bijbelbelt en van niet-antroposofische ouders gevaccineerd tegen allerlei virussen en bacteriën waardoor, afge-

zien van kinkhoest, veel ziekten worden voorkomen. Ook voor reizigers naar verre oorden is vaccinatie tegen bijvoorbeeld hepatitisvirussen of gele koorts vanzelfsprekend geworden.

Gebaseerd op al deze beschermende vaccins en niet gehinderd door enige kennis van de ontsnappingsmogelijkheden van HIV zijn onderzoekers sinds het begin van de epidemie optimistisch geweest over het ontwikkelen van een vaccin. In het begin richtten de meeste onderzoekers zich voornamelijk op de virale envelop. Het gp120-eiwitvaccin wekte de productie van antistoffen op die goed aan HIV konden binden. Ze waren zelfs in staat om de virusstammen die in het laboratorium gebruikt werden te neutraliseren. De teleurstelling was dan ook groot toen bleek dat HIV-varianten zoals die voorkomen bij patiënten niet door deze antistoffen geneutraliseerd konden worden.

Het was daarom onbegrijpelijk dat het bedrijf Vax-gen doorging met het testen van een gp120 eiwitvaccin bij 5400 vrijwilligers, terwijl tevoren vaststond dat het geen neutraliserende antistoffen zou opwekken. Nog opmerkelijker is het dat de Amerikaanse overheid bereid is geweest om 120 miljoen dollar te betalen voor een volgende trial met een vergelijkbaar vaccin.

Met het ophelderen van de kristalstructuur van de envelop van HIV werd duidelijk waarom dit virus resistent is tegen neutraliserende antistoffen. Het envelopcomplex is namelijk opgebouwd uit 3 gp120-moleculen die dusdanig tegen elkaar aanliggen dat epitopen voor neutraliserende antistoffen ontoegankelijk zijn. Dit bleek geen toevalligheid. Zoals gezegd zijn virusstammen waarmee voorheen in het laboratorium werd gewerkt gemakkelijk te neutraliseren door antistoffen. In de Verenigde Staten is een laboratoriummedewerker zeer onfortuinlijk geïnfecteerd geraakt met een dergelijk neutralisatiegevoelig HIV. Tim Beaumont, samen met Silvia Broersen en Ad van Nuenen, toonde aan dat het virus neutralisatieresistent was geworden, maar pas nadat er neutraliserende antistoffen aangetoond konden worden in de laboratoriummedewerker (Beaumont et al., 2001, p. 2246-2252). De neutralisatie resistentie van HIV is dus een mechanisme via welk het virus kan ontsnappen aan de afweer van de gastheer.

Net zoals bij het ontsnappen aan CTL zou de resistentie van HIV tegen neutraliserende antistoffen ten koste kunnen gaan van de replicatiesnelheid van het virus. Dit betekent ook dat in de aanwezigheid van neutraliserende antistoffen, ondanks de neutralisatie-resistentie van HIV, het virus indirect toch onder controle wordt gehouden omdat het alleen kan persisteren met een envelopconfiguratie, die het

virus weliswaar onttrekt aan neutraliserende antistoffen maar het niet in staat stelt om zich optimaal te vermenigvuldigen. Dit zijn wij thans aan het onderzoeken.

U begrijpt dat het gegeven dat de HIV-envelop moeilijk toegankelijk is voor neutraliserende antistoffen het ook heel moeilijk maakt om een werkzaam vaccin te genereren. Niet alleen is het zeer ingewikkeld om de juiste structuur van de envelop na te bootsen zodat neutraliserende antistoffen gemaakt worden, voor die antistoffen is het welhaast onmogelijk om de epitopen te bereiken op het infectieuze virus, en als dat wel lukt worden direct ongevoelige escapevarianten geselecteerd. Twee antistoffen kunnen alle isolaten die wereldwijd voorkomen in meer of mindere mate neutraliseren. Alle virusisolaten hebben exact dezelfde epitoop, wat betekent dat het virus zich daar geen verandering kan permiteren. De vraag was natuurlijk waarom dan niet alle HIV-geïnfecteerden die antistoffen maken en of het dus zin heeft om deze epitoop in een vaccin te verwerken. Zeer recent is daar een nieuw inzicht in ontstaan (Haynes et al., 2005, p. 1906-1908). De epitoop blijkt namelijk een exacte mimicri te zijn van het lichaamseigen cardiolipine. Het is een voorzorgmaatregel van het immuunsysteem om niet te reageren op lichaamseigen antigenen, en abusievelijk wel reageren leidt tot autoimmuunziekten. Er is dus door de tijd een HIV-populatie geselecteerd waarin de relatief zwakke plekken van het virus lijken op lichaamseigen stoffen, zodat het immuunsysteem er niet op zal reageren. Dergelijke structuren zullen in een vaccin dus waarschijnlijk ook niet immunogeen zijn. Als ze dat wel zijn, is dat gunstig voor de bescherming tegen HIV maar geeft het mogelijk ook nadelige, misschien zelfs wel onacceptabele bijwerkingen voor het gevaccineerde individu.

Er moeten dus nieuwe geconserveerde epitopen worden geïdentificeerd waartegen breed reagerende neutraliserende antistoffen kunnen worden opgewekt. Hier wordt wereldwijd hard aan gewerkt. Wij willen zelf proefdieren immuniseren met een volledige HIV-envelopstructuur afkomstig van een HIV-variant van iemand met breed neutraliserende antistoffen. In apen heeft deze benadering goede neutraliserende antistoffen opgeleverd die inderdaad beschermden tegen infectie. De aanwezigheid van antistoffen bij een individu die een eventueel binnenkomend virus direct kunnen neutraliseren, voorkomt de selectie van een escapevariant. Alleen met deze voorsprong kan het immuunsysteem het virus de baas blijven.

Een benadering die de veranderlijkheid van HIV omzeild, is gericht op humorale immuniteit tegen de HLA-moleculen op het virion, die het virus meeneemt als het

een cel verlaat. Apen die gevaccineerd waren met geïnactiveerd SIV bleken beschermende anti-SIV-immuniteit te hebben die was gericht tegen de HLA-moleculen van de cellijn waarin het SIV geproduceerd was. In een internationale samenwerking willen we nu mensen immuniseren met HLA-antigenen om te kijken of er HIV-neutraliserende HLA-antistoffen ontstaan. Mensen zouden zo beschermd kunnen worden tegen HIV afkomstig van iemand met een ander HLA-type. De keerzijde is dat een geïmmuniseerde persoon mogelijk geen donororgaan meer kan ontvangen omdat de kans op afstoting verhoogd zal zijn. In ontwikkelingslanden weegt het terugdringen van het aantal HIV-infecties hier sterk tegenop.

Naast de antistof inducerende eiwitvaccins zijn er virale vectoren en zelfs naakt DNA die in een gevaccineerde persoon een cytotoxische T-celrespons induceren. Deze respons is belangrijk voor het elimineren van HIV-geïnfecteerde cellen. In diermodellen geven dergelijke vaccinaties echter geen bescherming tegen infectie. Fransje Koning uit mijn groep vond HIV-specifieke CTL bij HIV-negatieve mannen die vervolgens toch HIV geïnfecteerd raakten (Koning et al., 2004, p. 1117-1126). Sterker nog: een recente studie laat zien dat een gevaccineerde persoon met goede HIV-specifieke CTL-reactiviteit en met een HLA-type wat geassocieerd is met een gunstig ziektebeloop, toch HIV-geïnfecteerd raakt, vervolgens immuun-escapevirusvarianten ontwikkelt en ziek wordt (Betts et al., 2005, p. 4512-4517). We weten dus niet hoe HIV-beschermende immuniteit er uit moet zien, wat het beoordelen van een vaccin natuurlijk zeer lastig maakt.

Tot slot zijn er nog de vaccins die gebruikmaken van verzwakte levende virussen, zoals het mazelenvaccin. Deze induceren wel een immuunreactie maar geen ziekte. Levend verzwakt HIV zou zo kunnen werken. In Sydney is een groep mensen geïnfecteerd door bloeddonaties van een enkele donor. Allen bleven lang gezond ondanks hun HIV-infectie. Dit niet-ziekmakende karakter werd veroorzaakt door het ontbreken van het virus gecodeerde nef-gen. Aapjes die experimenteel geïnfecteerd werden met een verzwakt SIV zonder nef vertoonden ook geen ziekteprogressie. Bovendien waren deze dieren beschermd tegen infectie met bepaalde SIV-varianten en tegen ziekteprogressie als infectie toch optrad. Het verzwakte virus was echter zeer agressief bij heel jonge aapjes, waardoor vooralsnog geen toestemming is gegeven om dit concept uit te testen bij mensen. Toch is dit concept een kanshebber. De nadelen van B- en T-celvaccins, de selectie voor escapevarianten, geldt misschien minder voor het levende verzwakte virus, omdat hiermee simultaan ieder mogelijk immuunreactie wordt geïnduceerd. Recent is

inderdaad gevonden dat zelfs na verwijdering van de killer CD8 T-cellen een deel van het gunstige effect van vaccinatie met levend verzwakt virus aantoonbaar blijft, waarschijnlijk als gevolg van humorale immuniteit.

Hoewel het dus nog niet mogelijk is gebleken een beschermend vaccin te ontwikkelen tegen HIV, is het onderzoeksveld positief gestemd omdat een natuurlijke infectie met HIV wel lijkt te beschermen tegen een volgende infectie met HIV. Dit was tegen beter weten in. Immers, er zijn HIV-recombinantvirussen die alleen ontstaan kunnen zijn door meerdere virussen in één persoon. Inmiddels weten we dat superinfectie vaak optreedt en dat dus ook HIV zelf in ieder geval geen blijvende beschermende immuniteit induceert.

Bij een niet volledig beschermend vaccin zullen er nieuwe virussen ontstaan die kunnen ontsnappen aan de vaccin-geïnduceerde immuunrespons. Deze virussen zullen zich ook in de gevaccineerde populatie verspreiden, wat herhaaldelijk vaccineren met aangepaste vaccins noodzakelijk zou maken. In analogie, het griepvaccinatieprogramma wordt ook jaarlijks herhaald, ingegeven door het feit dat het griepvirus zich ieder jaar aanpast aan de heersende immuniteit onder de bevolking.

En nu ik het toch over griep heb: dat virus is pas echt gevaarlijk. Het aantal doden dat in 1918 in vier maanden tijd door de Spaanse griepepidemie werd veroorzaakt, was wereldwijd veertig miljoen, zijnde twee procent van de wereldbevolking. Omgerekend naar de huidige wereldbevolking zouden dat 120 miljoen doden zijn in hetzelfde tijdsbestek. Dat is van een andere orde van grootte dan de dertig miljoen AIDS-doden in ruim twintig jaar tijd. Het meest zorgwekkend hieraan is dat de wetenschappers, en dan in Nederland met name collega Osterhaus, al jaren tevergeefs waarschuwen voor de dreiging van een nieuwe griepepidemie. Er worden onvoldoende middelen vrijgemaakt voor het opschalen van de productie van het anti-griepmiddel of om vaccinproducenten zonder *return on investment*-garantie te laten investeren in productiecapaciteit. Met het herhaaldelijk opduiken van de nieuwe vogelgriepvariant H5N1, niet alleen in vogels maar ook in mensen in wijdverspreide delen van Azië, is het niet zozeer de vraag of, maar wanneer de nieuwe griepepidemie zich zal aandienen. Met het huidige beleid zal er dus niet tijdig een beschermend vaccin zijn en zal er onvoldoende geneesmiddel zijn om de totale bevolking te beschermen.

Niets zo veranderlijk als het HIV

Misschien bent u inmiddels wel onder de indruk geraakt van wat het HIV allemaal lijkt te kunnen. Dat is misplaatst. Het virus kan zelfstandig namelijk helemaal niets. Een virus kan zich alleen in een cel van een ander organisme vermenigvuldigen. Sterker nog, het maakt fouten en mist een systeem om zijn fouten te corrigeren. Maar juist het ontbreken van dat 'proofreading-systeem', zoals we dat noemen, is een van de belangrijkste fitnesscriteria geweest waarop geselecteerd is. Immers, doordat immuunsysteem en antivirale therapie bepaalde virussen onderdrukken, krijgen de virussen met een onbedoeld foutje in een CTL-epitoop of in een aangrijpingspunt voor een drug ineens de kans om uit te groeien, met de schijn van superieure escapevariant. In plaats van fascinatie voor het virus moeten we dus bewondering hebben voor de natuur. Ook in dit kleine systeem van HIV en gastheer vindt evolutie van het virus plaats door selectie van veranderingen die onder nieuwe omstandigheden gunstig zijn volgens het principe van de 'survival of the fittest'. Wij hebben geen *intelligent design* nodig om te verklaren wat we waarnemen.

Een virus heeft er normaal gesproken baat bij dat zijn gastheer blijft leven. De dood van de gastheer betekent natuurlijk ook het einde van dat virus. Veel virussen die wij kennen zijn dan ook veel milder voor hun gastheer. De meeste mensen zijn drager van bijvoorbeeld het Epstein Barr virus of het Cytomegalo virus, zonder daar last van te hebben. Ook de eerdergenoemde aapjes hebben geen last van hun infectie met SIV. Het lijkt erop dat pathogeen en gastheer een goede balans kunnen vinden.

Een recenter voorbeeld hiervan is bijvoorbeeld syfilis, wat ongeveer 500 jaar geleden vanuit Indië in Europa geïntroduceerd werd door zeevaarders. In die tijd stierven mensen aan deze infectie die zich snel uitbreidde door Europa. Syfilis is vandaag de dag nog steeds geen onschuldige infectie, maar het verloop ervan is veel milder. Het pathogeen heeft zich aangepast aan zijn gastheer en wij zijn de nakomelingen van hen die 500 jaar geleden syfilis overleefd hebben. Wij zijn ook de nakomelingen van de overlevenden van de Spaanse griep. Kortom, wij zouden wel eens een sterk geslacht kunnen zijn.

HIV en zijn gastheer lijken nog niet op elkaar ingesleten te zijn, immers, onbehandeld is HIV-infectie een dodelijke ziekte. Echter, gezien zijn succesvolle verspreiding is het onduidelijk of HIV daar last van heeft. Het virus verspreid zich via

seksueel contact, een aantrekkelijke en voor het instandhouden van de mensheid tevens noodzakelijke bezigheid. Of we ooit het stadium bereiken dat HIV een latent virus wordt, is dus de vraag. Bovendien, de aanpassing van virus en gastheer is beperkt omdat we met antivirale behandeling de natuurlijke selectie van HIV-overlevenden belemmeren. Dat is evolutionair gezien misschien een gemiste kans, maar ethisch gezien zou therapie voor iedereen met HIV een van de belangrijkste doelen moeten zijn voor de zeer nabije toekomst, helemaal nu een beschermend vaccin voorlopig niet beschikbaar is. Het lijkt een onmogelijke opgave te zijn om miljoenen mensen te voorzien van genoeg medicijnen in gebieden in de wereld waar het nog niet eens is gelukt om kinderen reeds lang beschikbare vaccinaties te geven tegen bijvoorbeeld polio, difterie, mazelen en tetanus – niet alleen vanwege de logistiek van een dergelijke operatie maar ook vanwege de miljarden euro's die hiermee gemoeid zullen zijn. Toch is dit het beste wat we op dit moment hebben. Door verlaging van de hoeveelheid virus door therapie zal een persoon minder infectieus zijn. Behandeling stelt dus niet alleen ziekteprogressie uit bij een HIV-geïnfecteerde persoon, maar zal ook de verspreiding van het virus beperken. Berekeningen suggereren dat optimale suppressie van HIV-replicatie in 75 procent van de bevolking zal leiden tot een tien procent verlaging van het aantal nieuwe infecties.

Ik ben niet optimistisch gestemd over de kans dat binnen afzienbare tijd de HIV-epidemie met een beschermend vaccin gestopt zal worden. Daarom vind ik ideeën om de hoeveelheid virus in een persoon te verlagen door bewust te streven naar vermindering van de fitheid van HIV interessant. Het ontsnappingsmechanisme van HIV aan de afweer en antivirale middelen zouden we bij de bestrijding van HIV in ons voordeel moeten gebruiken. Aminozuurveranderingen die het virus laten ontsnappen aan cellulaire en humorale immuniteit, maar die leiden tot een verlies van virale fitheid, moeten nauwkeurig worden geïdentificeerd. We kunnen niet iedereen een HLA B57-typering geven, maar we kunnen die selectiedruk op geconserveerde, fitheid bepalende aminozuren wel nabootsen met bijvoorbeeld siRNAs waar het virus ook aan kan en zelfs mag ontsnappen. Daarnaast moet er optimale druk op het virus gehouden worden met de bestaande en nieuw te ontwikkelen antivirale middelen, en natuurlijk ook met vaccingeïnduceerde HIV-specifieke immuniteit, zodra een werkend vaccin beschikbaar is. Alleen een combinatie van suppressiemiddelen zal werken; immers zelfs virussen die alleen drugresistentie mutaties hebben, kunnen nog overgedragen worden. Die combina-

tie moet ook voorkomen dat er fitnesscompenserende mutaties ontstaan. Gecombineerde selectiedruk zal idealiter kunnen leiden tot een verzwakte, niet ziekmakende ontsnappingsvariant van het virus die zich niet of zeer inefficiënt zal verspreiden.

Echter, totdat we het virus op een andere manier kunnen bestrijden, moet condoomgebruik, nog steeds de best beschikbare beschermer tegen HIV, blijvend gepropageerd worden.

Financiering van wetenschap

Onderzoekers hebben weliswaar een gemeenschappelijk doel om bepaalde vraagstukken op te lossen, maar willen stuk voor stuk zelf met de eer strijken door bevindingen als eerste te publiceren in de toonaangevende wetenschappelijke tijdschriften met kans op eeuwige roem. In plaats van optimaal samen te werken, zijn de meeste groepen met elkaar in competitie. Dit systeem wordt mede in stand gehouden doordat groepen die goed publiceren makkelijker geld binnenhalen voor het vervolgonderzoek. Iedere onderzoeker heeft meer ideeën dan geld om ze te realiseren. Het schrijven van onderzoeksvoorstellen voor financiering is een zeer tijdrovende bezigheid waarmee relatief kleine subsidies verworven kunnen worden, vergeleken met bijvoorbeeld de toekenningen in de VS, waar het jaarlijkse HIV R&D-budget vijf miljard dollar bedraagt. Mijn werkplek is bij Sanquin, waar we niet beschikken over een zogenaamde 'eerste geldstroom' voor fundamenteel onderzoek. Het is te betreuren dat Den Haag Sanquin nog steeds niet wil erkennen en financieren als het expertisecentrum op het gebied van bloed maar haar wel verantwoordelijk houdt voor optimale veiligheid en kwaliteit van bloedproducten. Dergelijke financiering zou riskant onderzoek, in mijn geval op het gebied van bloedoverdraagbare pathogenen, zoals bijvoorbeeld prionen en onbekende virussen, enorm stimuleren. Tot die tijd competeren we voor EU-geld uit Brussel, om de te hoge nettobijdrage van Nederland terug te halen.

Met een verworven subsidie dient het probleem zich aan van het vinden van de bezielde AIO. Het is bijna niet meer van deze tijd dat jonge mensen bereid zijn een groot deel van hun tijd op te offeren aan de wetenschap terwijl een volledige toewijding absoluut noodzakelijk is om succesvol te kunnen zijn. Ook ik pleit voor het Amerikaanse systeem waar de promovendi tussentijds regelmatig exa-

mens en verantwoording afleggen voor een commissie die goedkeuring moet geven aan de voortgang. Met de oprichting van de graduate school gaat het AMC al in de goede richting. Daarnaast is het altijd goed om hardwerkende getalenteerde mensen het perspectief van passende carrièremogelijkheden te bieden, ook in de wetenschap. Ikzelf prijs mij gelukkig met over het algemeen zeer gemotiveerde medewerkers en beleef al jaren enorm veel plezier aan het opleiden van jonge mensen tot wetenschapper. Daarbij komt dat wetenschappelijk onderzoek, werken op de grens van het onbekende, een prachtig vak is.

Vrouwen in de wetenschap

Natuurlijk voel ik mij geroepen als vrouwelijke hoogleraar nog iets op te merken over vrouwen op de wetenschappelijke carrièreladder. Ex-collega en wetenschapper Linde Meyaard heeft ooit gezegd dat er pas echt sprake zou zijn van vrouwenemancipatie in de wetenschap als vrouwelijke promovendi geen stellingen meer zouden opnemen bij hun proefschrift over de achterstand van vrouwen. Ikzelf voelde in 1992 nog de noodzaak om de volgende stelling te poneren: *"De negatieve houding die in wetenschappelijk Nederland bestaat ten aanzien van de combinatie kinderen en carrière maken leidt nog steeds tot een voortijdig vertrek van vrouwen uit het onderzoek en een voortzetting van een voornamelijk door mannen bepaald beleid."* Toch heb ik gemeend de uitdaging van de combinatie te moeten aangaan, vooropgesteld dat ik de juiste partner had om die keuze überhaupt te maken, zowel voor het maken van kinderen als voor werken aan een wetenschappelijke carrière naast het moederschap.

In dit tijdperk waarin het lijkt dat steeds meer vrouwen benoemd worden tot hoogleraar en waarin sommige mannelijke collega's zich de opmerking durven te permitteren dat vrouwen hun benoeming mede te danken hebben aan hun vrouwzijn, blijkt dat landelijk het percentage vrouwen onder hoogleraren nog steeds beneden de tien procent ligt. Het cortege hoogleraren hier vandaag aanwezig lijkt dus een redelijke afspiegeling te zijn van dit landelijke gemiddelde. Nederland neemt in een vergelijking tussen vijftien Europese landen de op een na laatste plaats in met 6,7 procent vrouwelijke hoogleraren. In die vergelijking scoren Portugal en Finland met vier en twintig procent overigens het hoogst.

Ondanks de erkenning dat er te weinig vrouwen doorstromen naar hogere universitaire posities en ondanks bijvoorbeeld het NWO stimuleringsprogramma ASPASIA is het niet gelukt het percentage vrouwelijke universitair hoofddocenten en hoogleraren drastisch te verhogen. Om aan de spagaat van zorgtaken en werk te ontsnappen, stappen vrouwen vaak zelf van de carrièreladder. Om deze vrouwen tegemoet te komen, zouden meer mannen, bijvoorbeeld met financiële prikkels, aangespoord moeten worden een deel van de zorgtaken op zich te nemen. Dit zou kunnen bijdragen aan eerlijker concurrentie op de werkvloer, niet alleen tussen mannen en vrouwen maar ook tussen mannen onderling. Een dergelijk systeem heeft in Noorwegen geleid tot meer vaderlijke zorg en meer arbeidsparticipatie van vrouwen.

Dankwoorden

Het College van Bestuur van de Universiteit van Amsterdam en de Raad van Bestuur van het Academisch Medisch Centrum, in het bijzonder mevrouw professor Louise Gunning-Scheper, dank ik zeer van harte voor het in mij gestelde vertrouwen. Het opnieuw benoemen van iemand bij het AMC die als werkplek het Landsteiner Laboratorium bij Sanquin Research op de locatie Plesmanlaan heeft, getuigt in mijn ogen van strategisch inzicht om optimaal gebruik te blijven maken van de synergie tussen het AMC en Sanquin. Ook al is Sanquin niet meer het immunologisch instituut bij het AMC, het onderzoek dat er nu bedreven wordt, biedt in mijn ogen nog steeds voldoende synergie met het AMC om deze unieke samenwerking in stand te houden, en ik concludeer uit mijn benoeming dat de Raad van Bestuur van het AMC dat exact zo waardeert.

De Raad van Bestuur en de directie van Sanquin ben ik zeer erkentelijk voor het mij in staat stellen de benoeming te accepteren en te combineren met mijn functie als afdelingshoofd bij Sanquin Research.

Professor Frank Miedema, Frank. Wij hebben ruim zestien jaar intensief samengewerkt aan de pathogenese van AIDS en op een unieke manier zeer degelijk immuno-virologisch en pathogenetisch onderzoek gedaan. Niet alleen jouw vermogen om conceptueel te denken is een enorme bijdrage geweest aan het AIDS-onder-

zoek van Sanquin, jouw managementstijl om jong talent alle ruimte en credits te gunnen, hebben ook voor mij de weg naar waar ik nu ben een stuk eenvoudiger gemaakt. Zeer veel dank daarvoor. Jouw tomeloze energie en drive werken bovendien altijd stimulerend en je gevoel voor humor maakt de samenwerking zeer aangenaam. Ik vind het oprecht jammer maar begrijpelijk dat je de stap naar Utrecht hebt gemaakt, maar ben blij met de wederzijdse intentie om de samenwerking voort te zetten.

Mevrouw dr. Neeltje Kootstra en mevrouw dr. Angelique van 't Wout, beide promovenda van het eerste uur maar inmiddels in het buitenland uitgegroeid tot zelfstandige onderzoekers met prachtige nieuwe ideeën. Ik dank jullie zeer voor jullie keuze om terug te keren naar Sanquin en voor jullie niet aflatende inzet om de afdeling KVI te laten bloeien. Ik verheug mij op een zeer productieve en plezierige toekomst met jullie.

Ik realiseer mij heel goed dat ik mijn onderzoek nooit had kunnen doen zonder de Amsterdamse Cohort Studies. Het is zeer belangrijk stil te staan bij de bereidwilligheid van mensen die lange tijd door hun HIV-infectie ten dode opgeschreven waren, om toch voortdurend en onvoorwaardelijk mee te werken aan wetenschappelijk onderzoek. Het getuigt van grote visie van de grondleggers van de Amsterdamse Cohort Studies om in de beginjaren van de HIV-epidemie in een samenwerking tussen AMC, GGD en Sanquin te beginnen met het driemaandelijks verzamelen van gedraggegevens, klinische gegevens en biologische materiaal. Dit heeft inmiddels klinische samples en informatie van onschatbare waarde opgeleverd waarmee het Amsterdamse zich, mede door het multidisciplinaire onderzoek, prominent heeft gepositioneerd in het mondiale AIDS-onderzoek. Het is dan ook bijzonder prettig dat de financiering van de Amsterdamse Cohort Studies door VWS, ZON-MW, het AIDS fonds, het AMC en Sanquin in 2004 is veiliggesteld en vanaf nu gecontinueerd zal worden door het RIVM. Ik verheug mij op de samenwerking met het politburo nieuwe stijl bestaande uit Ben Berkhout, Roel Coutinho, Taco Kuijpers Joep Lange, Frank Miedema, Jan Prins, Maria Prins, Frank de Wolf en mijzelf, en ik bedank de mensen die het dagelijks werk in uitvoering op de verschillende instituten voor hun rekening nemen. In het bijzonder bedank ik mevrouw dr. Marijke Roos en alle medewerkers door de jaren heen voor de perfecte organisatie en uitvoering van het Sanquin-aandeel in de cohort-

studies. Ik heb zeer hoge verwachtingen van de nieuwe leiding, mevrouw Linda Dekker en mevrouw Agnes Harskamp en hun medewerkers, die deze activiteit binnen Sanquin zullen voortzetten.

Daarnaast wil ik mijn dank uitspreken voor de nimmer saaie en mij scherp houdende samenwerking met een aantal AIDS-behandelaren, in het bijzonder professor Joep Lange, dr. Jan Prins, dr. Peter Reiss en hun zeer gewaardeerde medewerkers.

Ik dank mevrouw Gerty Damhuis en mevrouw Wanda Winkel voor hun adequate en plezierige secretariële ondersteuning. Ik dank de heer Fokke Terpstra voor zijn nooit aflatende inzet ten aanzien van het voortreffelijke beheer van de afdeling en voor het op gezette tijden fungeren als nuchter Fries klankbord. De heer dr. Thijs Tersmette dank ik voor zijn degelijke begeleiding tijdens mijn promotieonderzoek, wat een belangrijke basis heeft gelegd voor mijn verdere onderzoekscarrière. U begrijpt, ik kan niet iedereen noemen. Maar ik wil hier heel sterk benadrukken dat ik echt alle medewerkers en ex-medewerkers van de afdeling KVI dank voor hun enorme inzet en productiviteit in een bijzonder aangenaam en stimulerend werkklimaat.

Ik dank mijn zus Marja, mijn familie en vrienden, de meeste hier vandaag aanwezig, voor de band die we hebben en de zeer gewaardeerde vriendschap die een goede balans brengt in een soms te druk leven.

Mijn ouders dank ik voor de grote vrijheid en ruime mogelijkheden die ze me hebben geboden en voor het mij bijbrengen van zelfstandigheid en eigen verantwoordelijkheid. Ik ben zeer blij dat mijn vader hier vandaag aanwezig is. Het is een onuitsprekelijk verdriet dat mijn moeder niet meer bij ons is en we deze dag, die voor haar een half jaar te laat komt, zonder haar moeten beleven. Naast dat zij de liefste moeder van de wereld was, is ze als werkende moeder een enorm voorbeeld voor mij geweest. Bovendien is de hulp van mijn ouders bij de soms onmogelijke combinatie van twee carrières en een gezin met kinderen van onschatbare waarde geweest.

Peter, Thomas, Ruben en Job: de belangrijke mannen in mijn leven. Ik hou ontzettend veel van jullie en dank jullie voor jullie onvoorwaardelijke liefde. We heb-

ben het prachtig voor elkaar en ik verheug me op een lang en gelukkig leven samen met jullie. En als je dan denkt dat deze kinderen van een vrouwelijke hoogleraar geëmancipeerd zijn, kom je alsnog bedrogen uit. Toen ik vertelde dat mama een professor was geworden, keken ze me niet gelovend aan en onder het weglopen hoorde ik Ruben mompelen: 'Een professor is een oude man met een lange grijze baard.'

Ik heb gezegd.

Literatuur

Beamont, T., van Nuenen, A., Broersen, S., Blattner, W.A., Lukashov, V.V., Schuitemaker, H. 'Reversal of human immunodeficiency virus Type 1 IIIB to a neutralisation-resistant phenotype in an accidentally infected laboratory worker with a progressive clinical course.' In *J. Virology* 75, p. 2246-2252, 2001

Betts, M.R., Exley, B., Price, D.A., Bansal, A., Tres Camacho, Z., Teaberry, V., West, S. M., Ambrozak, D.R., Tomaras, G., Roederer, M., Kilby, J.M., Tartaglia, J., Belsche, R., Gao, F., Douek, D.C., Weinhold, K.J., Koup, R.A., Goepfert, P, Ferrari, G. 'Characterization of functional and phenotypic changes in anti-Gag vaccine-induced T cell responses and their role in protection after HIV-1 infection.' In *PNAS*, 102, p. 4512-4517, 2005

Blaak, H., van 't Wout, A.B., Brouwer, M., Hooibrink, B., Hovenkamp, E., Schuitemaker, H. 'In vivo HIV-1 infection of $CD45RA^{+}CD4^{+}$ T cells is established primarily by syncytium-inducing variants and correlates with the rate of $CD4^{+}$ T cell decline.' In *PNAS*, 97, p.1269-1274, 2000

Deng, H.K., Liu, R., Ellmeier, W., Choe, S., Unutmaz, D., Burkhart, M., Di Marzio, P., Marmon, S, Sutton, R.E., Hill, C.M., Davis, C.B. 'Identification of a major co-receptor for primary isolates of HIV-1. In: *Nature* 381, p. 661-666, 1996.

Dragic, T., Litwin, V., Allaway, G.P., Martin, S.R., Huang, Y., Nagashima, K.A., Cayanan, C., Maddon, P.J., Koup, R.A., Moore, J.P. 'HIV-1 entry into CD4+ cells is mediated by the chemokine receptor CC-CKR-5.' In *Nature* 381, p. 667-673, 1996

Drosten, C., Gunter, S., Preiser, W., Van der Werf, S., Brodt, H.R., Becker, S., Rabenau, H., Panning, M., Kolesnikova, L., Fouchier, R.A., Berger, A., Barguiere, A.M., Cinatl, J., Eickmann, M., Escriou, N., Grywna, K., Kramme, S., Managuerra, J.C., Muller, S., Rickerts, V., Sturmer, M., Vieth, S., Klenk, H.D., Osterhaus, A.D., Schmitz, H., Doerr, H.W. 'Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome'. In *N. Engl. J. Med*. 348, p. 1967-1976, 2003

Epidemiological fact sheets on HIV/AIDS and sexually transmitted diseases, 2004 update: http://www.who.int/hiv/pub/epidemiology/pubfacts/en/

Feng, Y., Broder, C.C., Kennedy, P.E., Berger, E.A. 'HIV-1 entry cofactor: functional cDNA cloning of a seven-transmembrane, G protein-coupled receptor.' In *Science* p. 272, 872-877, 1996

Fouchier, R.A.M., Groenink, M., Kootstra, N.A., Tersmette, M., Huisman, H.G., Miedema, F., Schuitemaker, H. 'Phenotype-associated sequence variation in the third variable domain of the human immunodeficiency virus type 1 gp120 molecule.' In *J. Virology* 66, p. 3138-3187, 1992

Gao, F., Bailes, E., Robertson, D.L., Chen, Y., Rodenburg, C.M., Michael, S.F., Cummins, L.B., Arthur, L.O., Peeters, M., Shaw, G.M., Sharp, P.M., Hahn, B.H. 'Origin

of HIV-1 in the chimpanzee Pan troglodytes troglodytes.' In *Nature* 397, p. 436-441, 1999

Haynes, B.F., Fleming, J., St. Clair, E.W., Katinger, H., Stiegler, G., Kunert, R., Robinson, J., Scearce, R.M., Plonk, Kelly, Staats, H.F., Ortel, T.L., Liao, H-X., Munir Alam, S. 'Cardiolipin polyspecific autoreactivity in two broadly neutralizing HIV-1 antibodies'. In *Science* 308, p. 1906-1908, 2005

Hazenberg, M.D., Hamann, D., Schuitemaker, H., Miedema, F. 'T cell depletion in HIV-1 infection: how $CD4^+$ T cells go out of stock.' *Nature Immunology* 1, p. 285-289, 2000

Koning, F.A., Jansen, C.A., Dekker, J., Kaslow, R.A., Dukers, N., van Baarle, D., Prins, M., Schuitemaker, H. 'Correlates of resistance to HIV-1 infection in homosexual men with high-risk sexual behaviour.' In *AIDS* 18, p. 1117-1126, 2004

Koning, F.A., Kwa, D., Boeser-Nunnink, B., Dekker, J., Vingerhoed, J., Hiemstra, H., Schuitemaker, H. 'Decreasing sensitivity to RANTES (Regulated on activation, normally T-cell-expressed and -secreted) neutralization of CC chemokine receptor 5-using, non-syncytium-inducing virus variants in the course of human immunodeficiency virus type 1 infection.' In *J. Infect. Dis.* 188, p. 864-872, 2003

Koot, M., Keet, I.P.M., Vos, A.H.V., de Goede, R.E.Y., Roos, M.Th.L., Coutinho, R.A., Miedema, F., Schellekens, P.Th.A., Tersmette, M. 'Prognostic value of HIV-1 syncytium-inducing phenotype for rate of $CD4^+$ cell depletion and progression to AIDS.' In *Annals Internal Medicine* 118, p. 681-688, 1993

Li, Qingsheng, Duan, L, Estes, J.D., Ma, Z-M., Rourke, T., Wang, Y., Reilly, C., Carlis, J., Miller, C.J., Haase, A.T. 'Peak SIV replication in resting memory CD4+ T cells depletes gut lamina propria CD4+ T cells. In *Nature* 434, p. 1148-1152, 2005

Leslie, A.J., Pfafferott, K.J., Chetty, P. Draenert, R., Addo, M.M., Feeney, M., Tang, Y., Holmes, E.C., Allen, T., Prado, J.G., Altfeld, M., Brander, C., Dixon, C., Ramduth, D., Jeena, P., Thomas, S.A. 'HIV evolution: CTL escape mutation and reversion after transmission.' In *Nature Medicine* 10, p. 282-289, 2004

Mattapallil, J.J., Douek, D.C., Hill, B., Nishimura, Y., Martin, M., Roederer, M. 'Massive infection and loss of memory CD4+ T cells in multiple tissues during acute SIV infection'. In *Nature* 434, p. 1093-1097, 2005

Rij, R.P. van, Blaak, H., Visser, J.A., Brouwer, M., Rientsma, R., Broersen, S., De Roda Husman, A.M., Schuitemaker, H. 'Differential coreceptor expresion allows for independent evolution of non-syncytium-inducing and syncytium-inducing HIV-1.' In *J. Clin. Invest.* 106, p. 1039-1052, 2000

Silvestri, G., Sodora, D.L., Koup, R.A., Paiardini, M., O'Neil, S.P., McClure, H.M., Staprans, S.I., Feinberg, M.B. 'Nonpathogenic SIV infection of Sooty Mangabeys is characterized by limited bystander immunopathology despite chronic high-level viremia.' In *Immunity* 18, p. 441-452, 2003

Stalmeijer, E.H.B., van Rij, R.P., Boeser-Nunnink, B., Visser, J.A., Naarding, M.A., Schols, D., Schuitemaker, H. 'In vivo evolution of X4 human immunodeficiency virus

type 1 variants in the natural course of infection coincides with decreasing sensitivity to CXCR4 antagonists.' In *J. Virology* 78, p. 2722-2728

Wolfe, N.D., Switzer, W.M., Carr, J.K., Bhullar, V.B., Shanmugam, V., Tamoufe, U., Tassy Prosser, A., Torimiro, J.N., Wright, A., Mpoudi-Ngole, E., et al. 'Naturally acquired simian retrovirus infections in central African hunters. In *The Lancet* 363, p. 932-937, 2004