

Normen, wormen en waarden

Mijnheer de Rector Magnificus, leden van de raad van bestuur van het LUMC, zeer gewaardeerde toehoorders

Ik wil het vandaag hebben over hoe een recente verminderde blootstelling aan micro-organismen en parasieten de “normen” van ons immuunsysteem heeft veranderd. Ik zal het vooral hebben over parasitaire wormen.

Hoe kan de kennis die we verkrijgen uit de bestudering van het veranderingsproces enerzijds bijdragen aan het terugdringen van infectieziekten en anderzijds aan het terugdringen van het toenemend aantal ontstekingsziekten zoals astma, diabetes of multiple sclerose.

Hygiëne in het verleden

Wij in Nederland, hebben het enorme voorrecht om prachtige musea te bezoeken met schitterende schilderijen die ons in staat stellen een reis naar het verleden te maken.

Schilders zoals van der Poel op zijn schilderij ‘een boerendeel’, Molenaer met zijn schilderij ‘de reuk’, Jan Steen met het schitterende tafereel ‘de dorpschool’ en van der Tonge met het ‘Larens interieur’ maar ook anderen hebben het beeld op linnen vast Gelegd van huishoudens met de toendertijd (1600-1900) gangbare leefgewoonten.

Een lemen vloer, blote voeten, slechte hygiëne, direct contact met in en om het huis levende dieren en met het traditionele boerenleven.

Deze leefgewoonten waren ideaal voor een forse blootstelling aan micro-organismen en parasieten. Een bezoek aan het Amsterdams Historisch Museum zal bevestigen dat de hygienische toestanden tot de tweede wereldoorlog sterk te wensen overlieten.

In sommige delen van Amsterdam, zoals in de Jordaan, werden met de “Bolderwagens” van de gemeentelijke dienst de emmers opgehaald, gevuld met de dagelijkse behoeften, omdat er nog geen riolering was.

In het museum zijn interieurfotos te zien met het toilet in de keuken of in de huiskamer. Het is goed om ons ook de overbevolkte huizen tot rond 1930 voor ogen te houden. In het Amsterdams Museum zijn maquettes te zien van “volkswoningen” waar 10 mensen op 20 vierkante meter leefden. Dicht op elkaar leven betekent een hoge mate van uitwisseling van virussen, bacteriën en parasieten.

Bacteriën en virussen zijn bekend, maar wat is een parasiet? Het woord parasiet komt van het Griekse woord parasitos. Para betekent: ernaast- of erbij-.

Het Indo-Europese woord Sitos betekent “graan” en werd gebruikt om een maaltijd aan te duiden. Het woord parasitos betekent daarom ook “degene die van een andere tafel eet” of, “mee-eter”. Wij raken besmet met parasieten die leven door, van ons voedsel te onttrekken, als het ware in ons aan tafel gaan. Parasieten verschillen sterk in vorm en grootte maar hebben altijd een celkern wat hen onderscheidt van bacteriën en virussen.

Deze binnendringers kunnen gevaarlijk zijn en veel schade veroorzaken en dus noemen we ze pathogenen, maar sommige doen hun gastheer weinig kwaad. Niet alle micro organismen en parasieten zijn ziekteverwekkend.

De malariaparasiet, een eencellige parasiet, is wereldwijd verantwoordelijk voor een groot aantal dodelijke slachtoffers. Parasitaire wormen zijn meercellig en complex. Ze veroorzaken geen dodelijke ziekteverloop en in meestegevallen is de infectie zonder klinische gevolgen. Parasieten zijn erg slim in hun strategie om te overleven, ze kunnen het gedrag of het immuunsysteem van hun gastheer veranderen om zodoende "als ongewenste gast aan tafel te kunnen blijven zitten". In ontwikkelingslanden zijn parasieten een normaal verschijnsel, echter nog niet zo lang geleden waren ze ook aanwezig in westeuropese landen. Malaria en worminfecties kwamen beiden in Europa voor: sommige soorten (*Plasmodium Vivax*) troffen sporadisch de nederlandse bevolking (het laatste bericht over een uitbarsting kwam uit 1966); een wormparasiet zoals de spoelworm (*ascaris*) was in de vorige eeuw wijd verspreid. Uit een publicatie van 1936 bleek dat op Terschelling 50% van de kinderen een besmetting hadden met een van de darmparasieten spoelworm of zweepworm(*trichuris*).

Het is dus niet zo lang geleden dat kinderen in Nederland in omstandigheden leefden die hun immuunsysteem intensief blootstelde aan lichaamsvreemde stoffen afkomstig van parasieten zoals we nu zien in de rurale gebieden van ontwikkelingslanden.

Wat is het effect van micro-organismen/parasieten op het afweersysteem of immuunsysteem

Ons immuunsysteem is geleidelijk ontstaan in wisselwerking met veel binnendringende micro-organismen en parasieten. Het heeft een evolutionair geconserveerd stel moleculen dat de binnendringende micro organismen en parasieten herkent. Deze herkenning leidt tot een proces waardoor binnendringers tegen gehouden worden. Een belangrijke groep moleculen in dit proces zijn de familie van Toll Like Receptoren.

Wat gebeurt er precies? Bijvoorbeeld: endotoxine is een molecuul aanwezig op een bacterie waarvan de structuur bestaat uit ketens van vetten en suikers die er heel anders uitzien dan de vetten en suikerketens in ons lichaam. Deze structuur wordt herkend door de Toll Like Receptor 4 die aanwezig is op het oppervlak van onze cellen. De binding van TLR aan endotoxine leidt tot een snelle reactie in de cel waardoor er een alarmbel gaat rinkelen. Deze zet aan tot het afgeven van producten die de pathogenen direct aanpakken en vernietigen.

Voor het geval deze aanval mislukt heeft de interactie tussen TLR en endotoxine nog een belangrijk effect. Het bereidt de meer verfijnde onderdelen van het immuunsysteem voor om een plan te ontwikkelen om de binnendringers onder controle te krijgen. Momenteel zijn er 11 verschillende TLR's die elk een eigen specifieke binding aangaat met de verschillende soorten binnendringers zoals de intra- en extracellulaire bacteriën, virussen en parasieten. Deze laten elk hun eigen alarmbel afgaan zodat het immuunsysteem gereed is voor een georkestreerde aanval op de verschillende typen binnendringers. Deze moleculen zijn pas ontdekt en het is werkelijk opwindend om het effect van de micro organismen en parasieten, op de reeks van processen in de cel in kaart te brengen.

Maar nog spannender wordt het doordat ook de slimme binnendringers, voornamelijk diegene die chronische infecties veroorzaken, specifieke strategieën hebben ontwikkeld om onder de vernietiging uit te komen. Ze zetten, op het zelfde moment dat TLR een onderdeel van hun herkent , andere receptor-moleculen aan op onze cellen. Deze receptor-moleculen hebben het vermogen om de signalen van de

TLRs te verzwakken. Zodoende, veranderen ze de toon van het belsignaal van een irritant “vogeltjeszang” naar een harmonieuze “girl van ipanema”.

De strijd tussen micro-organismen/parasieten en het immuunsysteem is al honderdduizenden jaren aan de gang.

Dit proces kreeg echter in de vorige eeuw een nieuwe wending. Ongeveer vier generaties geleden wijzigde onze omgeving zich drastisch: waterleiding, riolering, afvalverzameling in combinatie met vaccinaties en curaties- leidde tot een veel geringere blootstelling aan micro-organismen en parasieten.

Het is zeer relevant om te onderzoeken wat het effect is van deze verminderde blootstelling aan de moleculen die aan TLRs binden. Hoe gedragen zich de TLRs en de daaraan gerelateerde batterij aan moleculen die normaliter continu ingeschakeld waren en nu nauwelijks geactiveerd worden. Is het immuunsysteem in staat zich op dezelfde manier te ontwikkelen zoals het deed toen het continu in actie moest komen? Zien we daardoor nieuwe ziekten als mogelijk gevolg van de veranderingen in ons immuun systeem?

Nieuwe ziekten

Met de toename van de economische ontwikkeling en de afname van de infectieziekten zijn de westerse landen nog niet uit de problemen:

We zien namelijk een geleidelijke toename in ontstekingsziekten. Dit zijn ziekten, die het gevolg zijn van ontsporing van het afweersysteem. Het immuunsysteem reageert bijzonder heftig op lichaamsvreemde eiwitten zoals de onschuldige graspollen en pindas, of op lichaamseigen eiwitten zoals spierceleiwitten of de al-vlees-klier. Hierdoor worden organen aangetast en daardoor ontwikkelen we allergische ziekten zoals astma en autoimmuunziekten, waarvan diabetes, de ziekte van Crohn en multiple sclerose het meest bekend zijn.

Ik schrok toen ik hoorde dat op veel scholen in Engeland vrij normaal is dat elk klas een astma kast heeft. Deze kast is bestemd voor medicatie van kinderen met asthma.

Er is in de laatste 4 decennia een geleidelijke toename in asthma geconstateerd. Sinds 1985 is er zelfs een verdubbeling van asthma en allergien opgetreden.

Dit is niet alleen te wijten aan een verbetering van de diagnose, maar ook aan een reële toename van deze aandoeningen in gebieden met een westerse leefstijl.

Ik heb net gezegd dat we in deze moderne tijd veel minder zijn blootgesteld aan bepaalde micro organismen en parasieten en dat we tegelijkertijd een toename zien van ontstekingsziekten.

Is er werkelijk een causal verband tussen verminderde infecties en ontstekingsziekten? Hoe zit het precies?

Er waren in 18^e en 19^e eeuw geleerden die geloofden in de helende kracht van afval. Dit zou de goede gezondheid van darmsnaarmakers en rioolwerkers verklaren. Met name de Franse Parent-Duchatelet beweerde patiënten met reuma genezen te hebben door ze intensief in contact te brengen met, wat we

nu weten, en heftige bron van micro-organismen en parasieten is. Dat klonk ons lang krankzinnig in de oren, maar zou daar wat van waarheid in zitten?

In de 20^e en 21^e eeuw hebben epidemiologische studies aangetoond dat onder omstandigheden, waar ons immuunsysteem veel aan micro organismen is blootgesteld, het voorkomen van allergien significant lager is.

Bijvoorbeeld kinderen, die opgroeien op boerderijen met traditionele veehouderij en die ongepasteuriseerde melk drinken, hebben een 5 tot 10 keer lagere kans op allergische aandoeningen in vergelijking met hun leeftijdsgenoten die niet op een boerderij opgroeiden. Een andere studie in Italië heeft laten zien dat mensen, die in hun jeugd hepatitis A hebben gehad, een verminderd risico hadden op allergien. Hepatitis A in de jeugd is kenmerkend voor een leven onder minder hygienische omstandigheden. Een negatief verband tussen infectie- en ontstekingsziekten zoals allergieën werpt de volgende vraag op:

“ kan blootstelling aan micro-organismen of parasieten het immuunsysteem zodanig veranderen dat we vrijgewaard worden van het krijgen van ontstekingsziekten?”. Concreete antwoorden krijgen we uit dierproefonderzoek. Uit dierproefonderzoek op astma en diabetes blijkt dat dieren, die bepaalde bacteriele of parasitaire infecties hebben, beschermd zijn tegen het krijgen van ontstekingsziekten. Het is heel belangrijk om te weten dat het “bepaalde infecties” betreft.

Zo heeft Hermelijn Smits laten zien dat biharziawormen een remmend effect hebben op de ontwikkeling van astma. Muizen, die chronisch geïnfecteerd waren met de bilharziaworm en blootgesteld werden aan allergenen, vertoonden in de longen weinig pathologie. In een niet geïnfecteerd dier zou dezelfde blootstelling astma veroorzaakt hebben. De immunologische mechanismen worden momenteel tot in de details uitgezocht maar de belangrijke vraag blijft hoe het in de mens gaat.

Het is van essentieel belang dat we de immunologische mechanismen, die ons beschermen tegen astma, goed in kaart brengen. We hebben gezien dat bepaalde infecties een beschermende werking kunnen hebben op ontstekingsziekten. Mensen behandelen met infecties is geen optie. We gaan natuurlijk niet terug naar het stenen tijdperk, naar de pest en choleraepidemieën, nee, maar we willen deze bescherming wel nabootsen. Door geavanceerde immunologisch en technische kennis toe te passen, zouden we in staat kunnen zijn ontstekingsziekten te voorkomen.

Als we een verband willen leggen tussen de veranderingen in het immuunsysteem van de mens en de ontwikkeling van ontstekingsziekten hebben we de hulp nodig van ontwikkelingslanden.

Het onderzoek in ontwikkelingslanden

In de westerse wereld boekt men geleidelijk vooruitgang met het intensieve onderzoek naar de immunologische mechanismen die ontstekingsziekten veroorzaken. Echter we moeten het antwoord op de vraag, waarom de prevalentie van deze ziekten in zo een alarmerend tempo toeneemt, schuldig blijven. Om dit antwoord te achterhalen moeten we teruggaan in de tijd. We moeten het moment te pakken zien te krijgen dat de immunologische veranderingen in Europa enkele generaties terug weerspiegelt.

Dan pas, kunnen we begrijpen wat de “norm” was in het functioneren van het immuunsysteem en wat er is veranderd dat ons zo kwetsbaar heeft gemaakt voor nieuwe ziekten.

Dat er onderzoek nodig is in gebieden waar infecties rampzalig zijn wordt door niemand betwijfeld. Er sterven per jaar wereldwijd 13 miljoen mensen aan besmettelijke ziekten; daarnaast zijn er honderden miljoenen die er niet aan sterven maar wel ernstig aan lijden. Een aanzienlijk deel hiervan komt door parasitaire infecties. Van de 13 miljoen jaarlijkse doden zijn er 2.7 miljoen gestorven ten gevolge van malaria en geschat wordt dat er minstens 300 miljoen mensen ziek zijn ten gevolge van parasitaire infecties. Het mag duidelijk zijn dat onze prioriteit ligt bij het uitroeien van deze infectieziekten. Aan de ontwikkeling van nieuwe vaccins heeft de afdeling parasitologie van de Leidse universiteit zich dan ook sterk gecommitteerd. Door de interactie tussen parasiet en gastheer goed te begrijpen zullen we in staat zijn om de immuuninterventies te identificeren, die effectief zijn in de bestrijding van deze infecties in ontwikkelingslanden.

Maar tegelijkertijd moeten we ons blik richten op iets dat verder gaat dan dit, een groot aantal ontwikkelingslanden en vooral landen met de snelste economische groei (India, Brazilië en Zuid-Afrika) worden geplaagd met een snelle toename in niet-besmettelijke ziekten met de daaraan gepaarde ziektelast en sterfte. De hoogste incidentie van de niet besmettelijke ontstekingsziekten zien we in de verstedelijkte gebieden van de ontwikkelingslanden. Bij voorbeeld: terwijl in de rurale gebieden van Indonesië, Ghana of Gabon astma nauwelijks voorkomt wordt men in de hoofdsteden van die landen geconfronteerd met een epidemie. Het wordt duidelijk, en door WHO ook onderstreept, dat onderzoek naar ontstekingsziekten hogere prioriteit krijgt - ook in ontwikkelingslanden.

Dus onderzoek in de ontwikkelingslanden geeft aan de ene kant de mogelijkheid om vaccins te helpen vinden tegen gevaarlijke infectieziekten en aan de andere kant geeft het de mogelijkheid om ontstekingsziekten in de kiem te kunnen smoren.

Met het gevaar dat ik jullie aandacht gaan verliezen wil ik toch een aantal specifieke voorbeelden van ons onderzoek- van populaties naar het molecuul- geven.

Het gaat over verminderde immuunreacties en chronische infecties

Wanneer de immuunreacties van individuen in Indonesië of Gabon met chronische worminfecties, zoals filaria of bilharzia, worden bestudeerd wordt het duidelijk dat het specifieke immuunsysteem tegen deze parasieten bij de meerderheid van de bevolking tekortschiet.

De in het bloed aanwezige Tlymfocyten worden geactiveerd om de verschillende 'spelers' in het immuunsysteem te mobiliseren om de infectie te gaan bestrijden. Deze Tcellen worden geactiveerd door antigenen uit binnendringende microorganismen en parasieten. Wij hebben waargenomen dat de Tcellen in mensen met chronische worm infecties niet of nauwelijks op de parasiet reageren. De activiteit van Tcellen kan door verschillende mechanismen geremd worden. Erliyani Sartono heeft aangetoond dat een van de mechanismen waarbij de Tcel activiteit in chronisch geïnfecteerde personen is lamgelegd, is het in overmaat aanwezige interleukine 10 (IL-10). IL-10 is een remmende cytokine dat zorgt ervoor dat de T cellen niet tot actie in staat zijn. De immunologische suppressie is van groot belang

voor het overleven van de parasiet. We werken aan strategieën om deze suppressie op te heffen en daardoor dit soort infecties te elimineren.

Verminderde immuunreacties en allergieën

Dat de ontdekte verminderde immuunreactie in patiënten met chronische worminfecties een verrassende wending kan krijgen wordt door het volgende voorbeeld uit een Afrikaanse studie geïllustreerd:

Anita van den Biggelaar bestudeerde schoolkinderen, uit gebieden in Gabon waar de prevalentie van bilharzia hoog is. Het doel van haar onderzoek was om de relatie tussen worminfecties en allergieën te bepalen.

Allergieën gaan gepaard met het aanmaken van bepaalde antistoffen, IgE, in het bloed. Een type T cell, de Th2 cel, helpt de aanmaak van IgE. Als we in Nederland een kind met allergische aandoening zoals astma onderzoeken, zien we dat de aantal van Th2 cellen toegenomen is. Het is interessant dat kinderen in Gabon die blootgesteld zijn aan wormparasieten ook een verhoogde toename van Th2 cellen hebben. Zij ontwikkelen echter geen allergieën. In feite namen we in ons onderzoek waar dat kinderen met bilharzia minder gauw een allergie vertoonden dan die zonder bilharzia.

Het onderzoek in Gabon was van belang voor een beter begrip omdat het aantoonde dat niet alle Th2 reacties aanleiding gaven tot allergische ziekten. Het blijkt dat de verhoogde IL-10 die van belang is voor het overleven van de parasiet kan ook een remmend effect hebben op de ontwikkeling van allergieën. We weten ook dat IgE antistoffen die allergische reacties tot stand brengen zich anders gedragen wanneer ze afkomstig zijn van kinderen met worminfecties dan de IgE antistoffen van Nederlandse kinderen zonder worminfecties. Dit belangrijk aspect van ons onderzoek, uitgevoerd samen met Dr van Ree, kan ik vanwege tijd-gebrek niet verder toelichten. Als we er in slagen er achter te komen hoe diegenen met een sterke aantal Th2 cellen en een verhoogde IgE toch geen astma krijgen -dan zijn we in staat om nieuwe therapieën te ontwikkelen.

Immuunmodulerende effect van bepaalde moleculen afkomstige van parasieten

Wij, en collega's parasitologen hebben ontdekt dat parasieten die chronische infecties veroorzaken moleculen schijnen mee te dragen die het immuunsysteem af kunnen zetten. Dit heeft een evolutionair voordeel voor de parasiet die daardoor langer kan overleven. Desiree van der Kleij, heeft prachtige studies gedaan om te laten zien dat moleculen afkomstig uit bilharziawormen dendritische cellen, die van groot belang voor het immuunsysteem zijn, kunnen remmen. Het karakteriseren van deze moleculen, wat structuur en functie betreft, geeft de mogelijkheid om het immuunsysteem te kunnen veranderen. Aan de ene kant verschaft het ons de mogelijkheid, om door deze moleculen specifiek uit te schakelen, verminderde immuunreacties te voorkomen en daardoor de parasiet uit te roeien. Aan de andere kant creëert dit geweldige mogelijkheden om allergieën en autoimmuunziekten te onderdrukken. Maar de uitdaging zit er juist in om specificiteit in het systeem te bouwen waarbij we in staat zijn om het ziekteproces gericht aan te pakken zonder de hele immuunsysteem te beïnvloeden.

Deze voorbeelden geven de koers aan, die we de komende tien jaar willen volgen - we willen doorgaan met het ontrafelen van het immuunsysteem op moleculair niveau- van populatie studies naar het molecuul.

Wat hebben we nodig om met success door te kunnen gaan?

We gaan door met ontwikkelen van testen die nodig zijn om niet tientallen maar duizenden mensen te onderzoeken. We hebben technieken nodig die eenvoudig uitvoerbaar zijn onder moeilijke omstandigheden maar tegelijkertijd moleculaire veranderingen in een ziekte proces weergeven. Franca Hartgers, is met dit momenteel, intensief mee bezig. Deze testen moeten ook met high throughput technologieën verbonden zijn. De serieuze investering van het LUMC in technologie zoals de massa spectrometrie en NMR moet toegejuicht worden- een massa spectrometer is een instrument dat moleculen, op basis van hun massa, met een verbazingwekkende precisie identificeert.

Niet alleen eiwitten maar ook suikers en vetten kunnen in kaart gebracht worden om aan te geven welke moleculen een mogelijk rol spelen bij de initiatie en het in tot stand houden van ziekten. Dit inzicht kan verkregen worden door analyse van kleine hoeveelheid bloed , urine of speeksel.

Niet alleen technieken maar ook statistische methoden zijn nodig om de enorme hoeveelheid aan gegevens, die dergelijke onderzoeken produceren, te kunnen verwerken. Met Professor Laura Rodrigues van de LSHTM, werk ik aan dit doel. Ook Dr Houwing en haar collega's van de afdeling medisch statistiek van het LUMC zijn er nu bij betrokken om nieuwe methoden specifiek voor immunoepidemiologisch onderzoek te ontwikkelen.

Het LUMC heeft hele goede klinische afdelingen actief op het gebied van ontstekingsziekten. Een intensievere samenwerking tussen deze klinische afdelingen van het LUMC en de afdeling parasitologie geeft een unieke kans aan het LUMC om zich binnen Nederland te positioneren in het onderzoek naar de vraag waarom ontstekingsziekten wereldwijd toenemen.

Dit vind ik is nodig om de hypothese vanuit mijn eigen werkveld kritisch te bekijken vanuit verschillende disciplines. Zo kunnen vragen beantwoord worden als: Hoe komt het dat we in rurale gebieden niet zoveel allergische aandoeningen of autoimmuunziekten zien? Worden ze niet goed gediagnosticeerd? Verschilt het klinisch verloop? Spelen genetische verschillen een rol? Worden ze ergens door beschermd? En zo ja door welke immunologische mechanismen en hoe kunnen we dan deze immunologische mechanismen nabootsen?

Het is verheugend dat de Leidse universiteit zijn oude traditie van internationale samenwerking aan het uitbereiden is. Ik zou ook meer ruimte vragen om dit uit te bouwen naar een intensievere samenwerking met bepaalde ontwikkelingslanden.

Waarom zouden we niet in Leiden een internationaal fellowship programma beginnen, om excellente onderzoekers, vooral vanuit ontwikkelingslanden, te laten zich ontplooiën. Deze fellowships kunnen specifiek gericht zijn op onderzoeksvragen die al niet in NWO/WOTRO fellowships terecht komen, omdat die onderzoeksvragen meestal heel toegepast moeten zijn.

We zouden dit bijvoorbeeld het Leidse, Blue Sky Fellowship kunnen noemen.

Met een betaalbare bursaal van 18.000 euros per persoon per jaar creëer je geweldige kansen voor onderzoekers uit ontwikkelingslanden terwijl het onze internationale samenwerking bevordert.

Er zijn mensen die zich zorgen maken om de brain drain; voor een deel hebben ze gelijk maar in het algemeen brengen deze onderzoekers contacten met hun moederland tot stand waardoor uitgebreide training en educatie kan bijdragen aan belangstelling in wetenschappelijk onderzoek. Ik heb zelf zo 'n voorbeeld bij de hand met mijn eerste gepromoveerde student: dr.Sartono. Zij is van origine Indonesisch, die nu in Nederland woont maar zet veel onderzoeksprojecten op tussen ons en haar

vroegere universiteit. Er zijn nu vele getalenteerde onderzoekers die opgeleid worden om excellent onderzoek in Indonesie uit te voeren- immunologen met veel capaciteiten om immunologische metingen en daarmee gepaard gaande data-analyse in Indonesie uit te voeren

Ik wil graag even stil staan bij het feit dat samenwerking een win-win situatie moet zijn

Als we een samenwerking met een internationaal instelling door willen zetten dan verwachten we dat deze betrouwbaar, verantwoordelijk en aanspreekbaar is en voldoende organisatorische capaciteit heeft.

Ik ken de verhalen van verschillende samenwerkingen die tot niets hebben geleid behalve dan frustratie. De reden was: dat de verwachtingen van elkaar niet helder waren, dat de tijdslimiet werd overschreden, dat er geen volledige aansprakelijkheid was voor het geld en dat onderzoek niet de eerste prioriteit was van de betrokken groep.

Een samenwerking moet een win-win situatie opleveren anders werkt het niet.

In LUMC moeten we wetenschappers opleiden en hen betrekken bij de planning van elke stap in het onderzoek. Van elke onderzoeker verwachten we dat hij/zij zich strikt houdt aan de regels van good clinical and good laboratory practice. Bij de groep moet onderzoek altijd op de eerste plaats staan of het nu in Leiden is of in een ontwikkelingsland. Wij zijn geen hulporganisatie: wij doen onderzoek in een ontwikkelingsland omdat we wetenschappelijke vragen hebben en zij hebben belang bij beantwoording van die vragen.

Ik was van plan om iedereen te verrassen en het niet te hebben over vrouwen in de wetenschap- maar helaas de verleiding is te groot

We horen vaak : des te hoger op de ladder des te lager het aantal vrouwen; aan hoogtevrees ligt het niet.

Van de 37 afdelingen van het LUMC, die vroeger vakgroepen genoemd werden, is slechts een vrouw hoofd= 3%!

Het blijft een feit dat vrouwen kinderen baren –daar is genoeg over gediscussieerd- daarom wil ik enkele simpele suggesties voor verbetering aangeven: zorg voor een behoorlijke vertegenwoordiging van vrouwen in alle universiteitscommissies en management teams. De EU streeft om participatie van vrouwen in de wetenschap naar 40% te brengen. In wetenschappelijke commissies in Noorwegen is 48% vrouw, het enige land in EU met zo een hoog cijfer. Met zijn 21% kan Nederland het beter doen en LUMC nog beter. Meer vrouwen in commissies en management teams is een heel simpele manier om vrouwen het gereedschap te geven om hoger op de ladder te klimmen. Om het verbazingwekkend laag getal van 3% te verhogen geef ik de voorkeur aan een natuurlijke proces net met positieve discriminatie.

We komen dicht bij het einde van mijn betoog- ik heb het gehad over normen, wormen en nu wil ik het over waarden hebben

Ik hoop dat u zich realiseert dat, tenzij er iets dramatisch fout gaat in de komende eeuwen, de meeste mensen die ooit leven nog geboren moeten worden. Uw acties en beslissingen hebben een enorme invloed op diegenen die nog geboren moeten worden. Lange termijn visie is essentieel.

Het feit dat ik hier kan staan en u kan vertellen over mijn onderzoek dank ik aan degenen die het waarderen dat het voor een geciviliseerde maatschappij belangrijk is om universiteiten te hebben en te investeren in wetenschap en techniek. Nederland doet het erg goed in wetenschappelijk onderzoeksterrein en mag zich scharen onder de besten in de wereld. Maar, door een sterk opkomende wedloop belanden we echter in een tredmolen waarin we moeten rennen om stil te kunnen staan- laat staan om vooruit te komen.

Ik maak me zorgen als mensen in mijn omgeving, waarvan sommigen aanwezig in dit gehoor, vinden dat we genoeg betalen aan wetenschap en innovatie. Het budget van NWO voor biomedisch onderzoek is ongeveer 51 miljoen euro per jaar. Nu verwacht ik dat men mij spoedig zal vertellen dat ik me nergens hoeft zorgen over te maken omdat het NWO bestuur de regering gevraagd heeft het haar toegekende bedrag te verdubbelen. En VWS stelt 60 miljoen beschikbaar voor gezondheidsonderzoek per jaar. Dus, in het meest optimistische scenario zouden we dan in Nederland 162 miljoen per jaar voor biomedisch onderzoek beschikbaar hebben. Dan zou dat per hoofd van de bevolking neerkomen op een bedrag van ongeveer 10 euro --- Weet u wat het budget van NIH in de V.S. voor biomedische onderzoek is? 27.5 miljard dollar- per hoofd van de bevolking uitgerekend is dit ongeveer 100 euro: 10 keer hoger dan in NL.

Vanwege de waarde die de Amerikanen hechten aan fundamenteel onderzoek wordt er ook zoveel in wetenschap geïnvesteerd. De resultaten zijn navent: een groot aantal nobelprijswinnaars en een bloeiende industrie. Uit een grafiek die Ronald Plasterk heeft gemaakt is te zien dat het aantal nobelprijswinnaars in exacte wetenschappen in de V.S. de laatste honderd jaar sterk is toegenomen van bijna 2 procent in het begin van 1900 tot 100% in 2006 tergelijktijd is in Europa het aantal nobelprijswinnars in deze categorie afgenomen van 98% tot nul. De drastische afname in Europa moeten we zien terug te draaien door op de eerste plaats meer waarde te gaan hechten aan fundamenteel wetenschappelijk onderzoek.

We subsidiëren regressie in Europa !!! In Nederland hebben we drie miljoen koeien. Aan elke koe wordt jaarlijks 913 euro subsidie gegeven. In totaal, alleen voor Nederland, hebben we het over een bedrag van 3 miljard euro. We hebben meer wetenschappers nodig dan koeien. Dat kan alleen door de subsidiestroom van Europa anders te laten lopen.

Geduld is ook nodig

Nixon lanceerde in 1971, na de succesvolle stappen van de eerste mens op de maan, het gevecht tegen kanker. Vanuit een sympathieke maar naïeve veronderstelling dat als je een mens op de maan kan zetten dan kun je ook kanker bestrijden. Deze campagne mislukte jammerlijk. De fundamentele kennis, die nodig was om de mens op de maan te zetten, had, net als de reis zelf, een lange weg afgelegd. De wetenschappelijke kennis die we nodig hebben om kanker te genezen is er nog niet. We hebben meer fundamentele kennis nodig van hoe een cel werkt onder verschillende omstandigheden, pas dan kunnen we infectieziekten, onstekingsziekten en kanker bestrijden.

Behalve uit de boek van Tonko Dragt "brief van de koning" dit is de langste Nederlandse tekst die ik heb voorgelezen. In de hoop dat ik hiermee aan mijn inburgeringsplicht voldaan heb.

Mijn dankwoord zal grotendeels in het Engels zijn.

Dankwoord

Ik dank de college van Bestuur van de Universiteit Leiden en de Raad van Bestuur van het LUMC voor mijn benoeming. Hiermee tonen ze hun belangstelling voor Parasitologie en voor mijn onderzoeksveld.

There are many people, colleagues and friends, that will remain unmentioned due to limited time available- I thank them all.

A few I would like to mention:

My PhD supervisor at CLB, Professor Roos, dear Dirk, your clarity of mind on tackling problems and pursuing a research question in ultimate detail has given me tools that I have always used. I have been very lucky to work with such a great scientist.

During my post doctoral period at Imperial college London University- I worked with Professor Selkirk and in close collaboration with Professor Maizles both of whom are here among us- dear Murray and dear Rick, it has been a pleasure knowing you, learning molecular immunoparasitology from two leading figures in the field. And then our continuing collaboration after our success with the EU grants which has allowed us to work together for many years very productively.

After my post doctoral period, Professor Deelder, invited me to join the Parasitology group in Leiden, the best parasitology group in the Netherlands. Dear Andre, I got to know you as a highly knowledgeable man, modest despite the immense knowledge, enthusiastic about science and about placing the dept of parasitology at a highly competitive position internationally. Discussion with you is an experience not only because you talk at a v high velocity but also because your mind runs 10 times faster than you speak. Andre, you have been extremely supportive of my career and I thank you for it.

Next I would like to thank some of my national collaborators:

Dr. van Ree from AMC- dear Ronald, our collaboration on the interaction between helminths and allergies has been very successful. I have always been impressed by your good vision of how science and industry can complement each other and work together. Your support of getting us into the world of allergy is highly appreciated and I look forward to the continuation of our collaboration.

Professor Tielens from Utercht university- dear Lodewijk, you are a role model- someone who is always in a good mood, even when data look terrible, the deadline is two hours away, and colleagues are about to give up. You remain calm and collected and can totally turn around a dark atmosphere into one that feels like a beautiful sunny day. I have appreciated our collaboration, I have learnt a lot about lipid biochemistry and also about how not to compromise but to go for the ultimate answer to research questions. We will go on collaborating I am sure.

Professor Kapsenberg and Dr de Jong from AMC- dear Martien and Esther, it has been exciting to work together on dendritic cells and how parasites modulate their activity. Generosity and comradeship is such a characteristic of your group – a group with a leading position in dendritic cell biology worldwide. I hope we will continue to work together to answer questions that have our common interest.

Professor Lambrecht- Erasmus MC- dear Bart, our three year old collaboration has been highly fruitful. You have convinced me that the future is bright, the future is not orange but is animal models.

Dr Luty from Nijmegen University, dear Adrian- I have always appreciated your in depth knowledge of malaria immunology and am very much looking forward to our collaboration on studies of malaria and helminth coinfections.

Internationally (more or less chronologically):

Indonesia is where it all started, we have been collaborating with a wonderful colleague, Dr Supali, from University of Indonesia- dear Tania , it has been great experience to work with you and your group. Tania is a superb scientist and extremely modest. She has trained her group to be efficient, effective and interested in research. We have a true, what I consider win-win collaboration- I hope our new KNAW and WOTRO grants will be successful and I hope you will continue supervising our students, while we supervise yours. I am looking forward to our joint PhD students to finish and defend their thesis in Leiden or in Jakarta.

Professor Kreamsner from Tuebingen University, dear Peter, more than 10 years we have worked together on schistosomiasis in your research unit at the Albert Schweitzer hospital in Gabon. There is one thing we have in common, love working very hard, to push ourselves to the limit of what is possible get done in 24 hours. One story to remind is that night in Gabon, when we were counting parasites under the microscope, the challenge was to get as many patient samples done as possible, we started in the afternoon, and by 12 midnight everyone had given up and gone to bed, but none of us exhausted as we were was going to be the first to admit to humiliation of stopping before the other and so we went on until 3 am till the bitter end- then we both burst out laughing at our foolishness.

Professor Rodrigues, from LSHTM- Laura is an infectious disease epidemiologist and has been involved in our studies of interaction between helminths and allergy- She has been instrumental to many of our complex data analysis and I hope with her we can develop the field of immunoepidemiology both at LSHTM and LUMC.

Dr Boakye from NMIMR, in Ghana- dear Daniel, our collaboration is relatively recent but together we have taken on some serious challenges. Daniel is a committed scientist who wants to put his group on the international map of allergy and immunology research. I am sure you will reach this goal.

Professor Aaby and Dr Benn from Copenhagen as well as Bandim project in Guinea Bissau- dear Christine, also among us , although our group is only involved in the immunological aspects of the studies that you run in Bissau, I want to mention your very dedicated and very talented group involved in very valuable studies in one of the poorest countries in the world.

Now department of Parasitology:

My colleagues, I would like to thank each of you for different ways you contribute to the expertise as well as the unique atmosphere at our department.

My group:

In addition to the ones already mentioned, I would also like to name my past PhD students, Bauke de Boer, Jane Grogan, Annemarie Terhell, Melang Haarbrink, and Sitti Wahyuni who have over the years been the building blocks of the research that we are puzzling out now.

Current PhD students, some of them shared with colleagues, in the order they joined our group- - Heri Wibowo, Elly van Riet, Kim Retra, Yenny Djuardi, Benedicta Obeng, Akim Adegnika, Carsten Koehler and Bart Everts-they are all contributing to the pieces of the puzzle- thank you all.

I particularly would like to thank two of our technicians who have worked with me for a long time.

Yvonne Fillie- dear Yvonne, you have been a hard working and very dedicated member of the group- you run your own projects and you support others- you make sure there is teamwork and you are constructively critical. Thank you for all the support and energy you have put into our group.

Yvonne Kruize- dear Yvonne, we started together in an empty lab, ordered the bottles, the pipettes, the Petri dishes more than 15 years ago- your support for the lab and for the field studies, has been relentless- your contribution is highly appreciated and if there was a professorship for technical staff, you would be the first to get it.

My family- I would first like to thank my grandmother, Antigo Shahverdian, an Armenian matriarch with only a few years of schooling but someone who thought herself several languages and made sure that her two daughters became one of the first female professionals in Iran- she brought me up and she was behind us receiving the best education possible in Iran and in the UK. For those who have known her, she was a great cook but she refused to teach us, “what do you want to learn to cook for – to stand in a kitchen all your life? Go and study and become a career woman” so none of us are any good in cooking- thanks and many thanks. My parents who did everything to give us the best possible international education and my aunt who has always been a role model.

My siblings, Karina, Shahik, Patrick- who have flown in from New York and London and taken the train from Dordrecht to be here- we are scattered all over but we keep intense contact- thanks for always sharing the ups and downs and being great sister and brothers

Today is an unusual day, Friday 13th, to those superstitious, is a day that brings bad luck, many thought surely there was no other date available for Maria's oratie. No- wrong- it was exactly 24 years ago, on Friday 13th of October that I married Jac- it has brought me luck- Jac thanks so much for everything, for endless support and for giving up a good job recently when it was no longer possible to sustain two hectic jobs with two growing children- it has always been great to have your enthusiasm about my work- and of course thanks for putting so much energy into translating this text for the oratie- into Dutch - there are no words suitable for thanking a special person like you.

Lieve Moja en Maya: jullie wil ik voor jullie geduld en begrip bedanken. Want ik was of bezig met een subsidieaanvraag of een presentatie of ik was weer eens op reis. Het is prachtig jullie te zien opgroeien met een faire, open houding tegenover de wereld.

Ik heb gezegd