



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Aangeboren immuniteit in beeld

Meijer, A.H.

Citation

Meijer, A. H. (2015). *Aangeboren immuniteit in beeld*. Leiden: Universiteit Leiden. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/35458>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Leiden University Non-exclusive license](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/35458>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Prof.dr. A.H. Meijer

Aangeboren immunititeit in beeld



Universiteit
Leiden

Bij ons leer je de wereld kennen

Aangeboren immuniteit in beeld

Oratie uitgesproken door

Prof.dr. A.H. Meijer

bij de aanvaarding van het ambt van op het gebied van de

Immunobiologie

aan de Universiteit Leiden

op maandag 21 september 2015



Universiteit
Leiden

Mijnheer de Rector Magnificus, zeer gewaardeerde toehoorders,

In miljoenen jaren evolutie hebben wij een uiterst effectief immuunsysteem ontwikkeld dat ons verdedigt tegen ziekteverwekkers zoals bacteriën, virussen, schimmels en parasieten. Tegelijkertijd hebben de ziekteverwekkers zich met ons mee ontwikkeld en daarbij hebben sommige soorten ons immuunsysteem beter leren kennen dan de beste wetenschappers. Net zoals hackers zelfs de meest beveiligde computers kunnen binnendringen, weten sommige micro-organismen precies hoe ze ons immuunsysteem kunnen omzeilen, om de tuin leiden en zelfs op vernuftige wijze manipuleren.¹ Ik ga u vertellen over de strijd van het immuunsysteem met deze ongenode gasten. De spelers op dit strijdtoneel zijn de witte bloedcellen. Het immuunsysteem omvat verschillende typen witte bloedcellen, elk met hun eigen specialisatie in de afweer tegen infecties. Sommige van deze afweercellen zijn erin gespecialiseerd om micro-organismen op te ruimen door ze op te eten. De verzamelnaam voor deze etende cellen is fagocyten. “Fago” is afgeleid van het Griekse woord voor eten en “cyt” betekent cel. De fagocyten eten door uitstulpingen te vormen waarmee ze een micro-organisme omsluiten en in zich opnemen. Terwijl u hier rustig naar mij zit te luisteren, zitten de fagocyten in uw lichaam niet stil. Fagocyten circuleren in uw bloed, met zo’n vijf miljard per liter. Fagocyten kruipen ook rond in de weefsels van uw huid en in al uw andere weefsels en organen. Ze vormen de schildwachters van het immuunsysteem en zijn voortdurend aan het patrouilleren om indringers meteen te kunnen detecteren.

Aangeboren en verworven immuniteit: een krachtig samenspel

Nu kan ik mij voorstellen dat u bij het immuunsysteem een ander beeld heeft dan dat van etende cellen. Bij immuniteit denkt u vermoedelijk als eerste aan antistoffen. Dat is zeker niet onterecht, want door antistoffen aan te maken kan uw immuunsysteem een ziekteverwekker onschadelijk maken en ervoor zorgen dat u in de toekomst niet meer vatbaar bent

voor diezelfde ziekteverwekker. Het immuunsysteem onthoudt namelijk wat het eerder heeft gezien. Dit is het principe van de vaccinaties die u in de loop van uw leven zult hebben gekregen. Met een vaccin is een verzwakte vorm of een onderdeel van de ziekteverwekker aangeboden aan uw immuunsysteem, waardoor u antistoffen heeft gevormd en immuun bent geworden voor deze ziekteverwekker. Deze vorm van immuniteit was dus niet bij uw geboorte aanwezig, maar u heeft die verworven tijdens uw leven. De immuniteit die de fagocyten u bieden is wel aangeboren. Fagocyten hoeven niet te leren om ziekteverwekkers te herkennen en kunnen daarom veel sneller reageren op een infectie. De cellen van het verworven immuunsysteem hoeven dan ook pas in actie te komen als de fagocyten een infectie in hun eentje niet aankunnen.

Pas in de jaren negentig werd duidelijk hoe belangrijk het samenspel is tussen aangeboren en verworven immuniteit.² Het ene systeem kan niet zonder het andere. Het is het aangeboren immuunsysteem dat de instructies geeft aan het verworven immuunsysteem. Zonder deze instructies kan het verworven immuunsysteem niet vol in actie komen. Omgekeerd krijgt het aangeboren immuunsysteem ook weer signalen van het verworven immuunsysteem, waarmee de fagocyten geactiveerd worden om een infectie nog effectiever te bestrijden.

Pionierend onderzoek naar de rol van fagocyten

Voor het grootste deel van de 20^e eeuw werd voornamelijk aandacht besteed aan het verworven immuunsysteem, terwijl onderzoek naar aangeboren immuniteit maar weinig in beeld kwam. Toch was er aan het einde van de 19^e eeuw al iemand die van fagocyten zijn levenswerk heeft gemaakt: de Russische zoöloog Elie Metchnikoff. Het werk van Metchnikoff illustreert op een prachtige manier hoe je in de biologie algemene principes kunt ontdekken door vergelijkend onderzoek tussen verschillende soorten.³ Metchnikoff bestudeerde sponzen, platwormen, watervlooien, zeesterren en nog veel meer ongewervelde diersoorten. Aanvankelijk wilde hij weten hoe eenvoudige organismen, zonder een volledig ontwikkeld darmstelsel,

voedingsstoffen opnemen. Hij diende gekleurde kristallen toe aan wormen en zag dat dit materiaal zich ophoopte in blaasjes in gespecialiseerde cellen. Met kleurstoffen kon hij vervolgens aantonen dat die blaasjes zuur worden en hij bedacht dat voedingsstoffen in die zure blaasjes verteerd kunnen worden. Gaandeweg kwam hij op het idee dat dezelfde cellen die kristallen of voedingsstoffen opnemen, misschien ook wel voor de afweer tegen ziekteverwekkers zorgen. Zijn eigen verhaal is dat hij dit briljante idee kreeg toen hij zich voor een rustperiode had teruggetrokken op zijn vakantieverblijf in Sicilië.⁴ Nu ging Metchnikoff nooit met vakantie zonder zijn microscoop. Hij had op Sicilië zelfs een compleet privélaboratorium ingericht. Daarom kon hij meteen een experiment uitvoeren om zijn idee te testen. Hij ging naar het strand om larven van zeesterren te verzamelen. Vervolgens haalde hij uit zijn tuin een doorn van een roos en stak het puntje daarvan in een van de larven. De larven van zeesterren zijn prachtig transparant en daarom kon hij de volgende ochtend onder zijn microscoop zien dat de fagocyten naar de doorn waren gekropen. Hiermee bracht hij voor het eerst een ontstekingsreactie in beeld, zoals die op precies dezelfde manier bij u optreedt als u een splinter in de vinger heeft. Metchnikoff toonde vervolgens aan dat fagocyten micro-organismen kunnen vernietigen, hij breidde zijn onderzoek uit naar gewervelde dieren en lanceerde de termen microfagen en macrofagen. De microfagen noemen we tegenwoordig granulocyten en de macrofagen hebben hun naam gehouden. De macrofagen - de naam zegt het al - zijn de grote eters onder de fagocyten.⁵ Macrofagen eten niet alleen micro-organismen, maar kunnen ook complete eigen lichaamscellen in zich opnemen. Dit is belangrijk bij ontwikkelingsprocessen en om het lichaam te zuiveren van beschadigde en dode cellen. Metchnikoffs fagocytosetheorie omvatte al deze verschillende functies van fagocyten en ik vind het schitterend om te zien hoe hij zijn microscopische waarnemingen in gedetailleerde pentekeningen heeft vastgelegd.⁶

Reality-tv in zebravislarven: kleurrijk zicht op de functies van fagocyten

Mijn ouders zullen zich herinneren dat ik mijn eerste microscoop vroeger ook meenam met vakantie. De microscopen die we vandaag de dag gebruiken zijn niet meer van reisformaat. In het Celobservatorium van onze faculteit hebben wij de meest geavanceerde microscopen, voorzien van camera's, laserscanners en beeldschermen, waarmee we in de voetsporen van Metchnikoff kunnen treden en fagocyten in actie zien in meer detail dan ooit tevoren. Voor mijn onderzoek naar fagocyten maak ik gebruik van zebravissen. De zebravis is een blauw gestreept, tropisch zoetwatervisje. Een vrouwtjeszebravis kan iedere week een paar honderd eitjes leggen. Die eitjes zijn ongeveer een millimeter groot en het mooie is dat je er onder de microscoop doorheen kunt kijken en precies kunt volgen hoe het embryo zich ontwikkelt. Na een paar uur is het een klompje cellen, na ruim een halve dag zijn de ogen en de wervelkolom herkenbaar en na één dag heeft het embryo een kloppend hart.⁷ Op dat moment verschijnen ook de fagocyten. Ze kruipen de bloedvaten in, circuleren met de bloedstroming door het embryo en nestelen zich vervolgens in alle weefsels in de kop, romp en staart.⁸ Als het embryo na twee dagen uit het eitje komt, is het dus al beschermd door het aangeboren immuunsysteem. Vanaf drie dagen noemen we het embryo een larve. De overeenkomst met de larven van Metchnikoffs zeesterren is dat de larven van onze zebravissen in dit stadium van hun ontwikkeling ook nog steeds prachtig transparant zijn. Waarom geef ik dan voor mijn onderzoek de voorkeur aan zebravissen boven zeesterren? Beide hebben fagocyten, maar het immuunsysteem van zebravissen staat veel dichterbij dat van de mens. Het is uniek voor de gewervelde diersoorten dat fagocyten van het aangeboren immuunsysteem samenwerken met andere gespecialiseerde cellen van het verworven immuunsysteem. Dat samenspel is 450 miljoen jaar geleden begonnen tijdens de vroege evolutie van de vissen.⁹ Zebravissen hebben dus een immuunsysteem dat in alle opzichten vergelijkbaar is met dat van ons.

Hoezeer vissen en mensen op elkaar lijken wordt duidelijk als je de genetische codes vergelijkt.¹⁰ De genetische code van onze eigenschappen ligt in de genen in ons DNA. Meer dan tachtig procent van de genen waarvan we weten dat ze verband houden met ziekten en met het immuunsysteem is overeenkomstig tussen mens en vis. De transparante embryo's en larven van de zebravis zijn ideaal om de functies van genen te bestuderen. Zo zijn er met behulp van genetische screenings duizenden genen ontdekt die een rol spelen bij de ontwikkeling van het embryo.¹¹ Dit heeft onderzoekers wereldwijd geïnspireerd om de zebravis te gaan gebruiken voor onderzoek naar ziekten, waaronder kanker, infectieziekten, ontstekingsziekten, spierziekten, hart- en vaatziekten, diabetes, de ziekte van Parkinson en nog veel meer ziekten dan ik hier zal opnoemen.¹² Het is zeker niet zo dat onderzoek in proefdieren zoals muizen en ratten hiermee overbodig wordt, maar de embryo's en larven van de zebravis vormen voor bepaalde onderzoeksvragen wel een goed alternatief én bieden nieuwe onderzoeksmogelijkheden. De zebravis heeft vooral toegevoegde waarde voor onderzoek waarbij microscopische analyse komt kijken. Alle celtypen en organen in de transparante embryo's en larven kunnen zichtbaar worden gemaakt met eiwitten die licht uitstralen oftewel fluoresceren, wanneer je ze bekijkt onder een fluorescentiemicroscop. Voor mijn onderzoek gebruik ik bijvoorbeeld zebravislarven die genetisch zo gemodificeerd zijn dat de macrofagen rood licht uitstralen en de andere fagocyten groen licht uitstralen.¹³ Door deze larven te infecteren met bacteriën en ze uren lang door de microscoop te filmen kunnen we de werking van het aangeboren immuunsysteem letterlijk in beeld brengen.¹⁵ Dit is reality-tv op zijn best!

Macrofagen als paard van Troje bij infectieziekten zoals tuberculose

Macrofagen zijn een van de eerste immuuncellen waarmee ziekteverwekkers in contact komen. Ze zijn noodzakelijk voor de afweer, maar kunnen helaas ook een ongewenste rol spelen bij het ontstaan van infectieziekten. Sommige bacteriën gebruiken de macrofagen als een paard van Troje. Deze bacteriën

zijn zo gespecialiseerd dat ze grotendeels weten te ontsnappen aan de afweermechanismen van de macrofagen. Deze bacteriën kunnen dus in het hol van de leeuw overleven en ze misbruiken de macrofagen om het lichaam van hun gastheer binnen te dringen en zich daarin te verspreiden¹⁵. Een goed voorbeeld is *Mycobacterium tuberculosis*, de bacterie die tuberculose veroorzaakt, in de volksmond ook bekend als tbc of de toring. Tegenwoordig komt tuberculose voornamelijk elders in de wereld voor, maar deze infectieziekte is nog altijd verantwoordelijk voor anderhalf miljoen doden per jaar¹⁶. Het vaccin tegen tuberculose is slechts zeer beperkt effectief en wie de ziekte krijgt moet behandeld worden met een cocktail van antibiotica, die een half jaar moet worden ingenomen. Veel patiënten maken die lange therapie niet af, waardoor de kans toeneemt dat de bacteriën resistent worden. Multiresistente stammen van de tuberculosebacterie zijn wereldwijd in opmars en het is daarom van groot belang dat er nieuwe behandelingsmethoden worden ontwikkeld. Dat *Mycobacterium tuberculosis* zo lastig te bestrijden is heeft alles te maken met de manier waarop deze bacterie zich heeft aangepast aan het leven binnenin de macrofagen van ons immuunsysteem.

Mycobacterium tuberculosis wordt door hoesten verspreid en wordt dan in de longen van een nieuw slachtoffer opgenomen door macrofagen.¹⁵ In de macrofagen komt de bacterie terecht in een blaasje dat we een fagosoom noemen. Normaalgesproken zou zo'n fagosoom moeten samensmelten met lysosomen. Dat zijn de zure blaasjes waarin verteringsenzymen zitten om bacteriën af te breken. De tuberculosebacterie is echter in staat om het samensmelten van het fagosoom met lysosomen te verhinderen. Daardoor kan deze bacterie veilig in het fagosoom blijven zitten en zich daar vermenigvuldigen. Uiteindelijk raakt de macrofaag zo vol met bacteriën dat de macrofaag daaraan dood gaat. Andere macrofagen komen die dode cel opruimen, maar die raken vervolgens zelf ook geïnfecteerd. Dit proces blijft zich herhalen en er worden steeds meer macrofagen en andere immuuncellen aangetrokken. Dit leidt tot een opeenhoping van immuuncellen die de infectie weliswaar kunnen

insluiten, maar niet kunnen opruimen. We noemen zo'n knobbeltje van immuuncellen een granuloom of een tuberkel. Dat de vorming van granulomen typisch is voor tuberculose is al in de 17^e eeuw ontdekt door Franciscus Sylvius, een Leidse wetenschapper naar wie het laboratorium is genoemd waarin nu de Biologie gehuisvest is. Sylvius beschreef de granulomen meer dan twee eeuwen voordat de befaamde microbioloog Robert Koch bewees dat tuberculose wordt veroorzaakt door een bacterie.¹⁷ Een gezond persoon zal van een besmetting met tuberculosebacteriën niet meteen ziek worden. Het immuunsysteem houdt de bacteriën dan goed ingeperkt binnen granulomen. Echter, de bacteriën overleven in die granulomen in een slapende vorm en kunnen zelfs na tientallen jaren nog weer wakker geschud worden. Het aantal mensen dat *Mycobacterium tuberculosis* bij zich draagt in zo'n slapende vorm wordt geschat op twee miljard, bijna een derde van de totale wereldbevolking.¹⁶ Bij al deze mensen blijft het risico bestaan dat de tuberculosebacteriën weer uitbreken uit de granulomen als het immuunsysteem om wat voor reden dan ook verzwakt raakt.

De sleutel tot een goed begrip van tuberculose ligt verborgen in de granulomen. Wie profiteert er nu eigenlijk het meest van granulomen? Is dat de gastheer die de tuberculosebacteriën hierin opsluit? Of hebben de tuberculosebacteriën er zelf juist het meeste voordeel aan, omdat het granuloom een perfecte broedkamer voor ze is? Om de functie van granulomen te begrijpen, moeten we bestuderen hoe ze precies worden gevormd. Op dit punt in mijn verhaal komt de zebravis weer boven water zwemmen.

Wat zebravissen ons kunnen leren over tuberculose

Het zal u misschien verbazen, maar zebravissen kunnen ook tuberculose krijgen. Net zoals *Mycobacterium tuberculosis* de mens als gastheer gebruikt, is *Mycobacterium marinum* de natuurlijke vijand van vissen en kikkers. Professor Lalita Ramakrishnan, aan de Universiteit van Washington in Seattle, is als eerste de zebravis gaan gebruiken voor onderzoek naar tuberculose.¹⁸ Ik verwijs bij subsidieaanvragen voor mijn onderzoek

graag naar het succes van haar werk, dat overigens in het begin met een behoorlijke hoeveelheid scepsis werd ontvangen. "Hoe kun je nu tuberculose willen bestuderen in vissen die niet eens longen hebben?" werd er tegenin gebracht. Inmiddels heeft de zebravis als tuberculosemodel zijn strepen wel verdiend. Voor veel onderzoeksvragen is het niet zo relevant dat de bacteriën in zebravissen via een andere route dan de longen naar binnen komen. Wat er veel meer toe doet, is dat de bacteriën na infectie worden opgenomen in macrofagen en dat de macrofagen vervolgens samen met andere immuuncellen ophopen in granulomen. In volwassen zebravissen veroorzaakt *Mycobacterium marinum* granulomen waarvan de structuur precies vergelijkbaar is met de granulomen in tuberculosepatiënten. De zebravisembryo's en -larven geven een unieke toegang tot de allervroegste stadia van de granuloomvorming en dit heeft in belangrijke mate bijgedragen aan een nieuwe kijk op de functie van granulomen.¹⁹ Zo is gebleken dat het de bacterie is die de granuloomvorming zelf aanstuurt. Nadat tuberculosebacteriën door een macrofaag zijn opgenomen, gaan ze signaalstoffen uitscheiden waardoor er nieuwe macrofagen worden agetrokken. Zo groeit het granuloom en dit helpt de bacteriën om zich uit te breiden naar andere macrofagen. In de transparante zebravislarven is ook te zien dat er af en toe een geïnfecteerde macrofaag uit een granuloom ontsnapt en ergens verderop het centrum wordt van een nieuw granuloom. Dit is vergelijkbaar met de uitzaaiing van kankercellen. Kunnen de macrofagen dan helemaal geen weerstand bieden tegen de tuberculosebacteriën? Jazeker wel, want als we met een genetische truc zebravisembryo's maken zonder macrofagen, dan zijn die embryo's veel bevattelijker voor een tuberculose-infectie. De macrofagen bieden dus weerstand, maar worden tegelijkertijd gemanipuleerd door de tuberculosebacteriën om de infectie te verspreiden. Dat is het profijt dat de bacterie ervan heeft om zich juist in het hol van de leeuw te begeven. Zulke complexe wisselwerkingen tussen gastheer en ziekteverwekker vind ik fascinerend. Niet alleen tuberculosebacteriën, maar tal van andere bacteriesoorten hebben zich erin gespecialiseerd om in de macrofagen te overleven en ze doen dat ieder op hun eigen

manier.²⁰ Bij iedere reactie van het immuunsysteem moeten we ons daarom afvragen of het wel een effectieve afweerreactie is of dat de bacterie die reactie zelf heeft opgewekt en er zijn voordeel mee doet.

Aangeboren immuniteit is “Toll”

Om een afweerreactie in te zetten moet het immuunsysteem de ziekteverwekker allereerst herkennen. Een doorbraak op dit gebied was de ontdekking dat fagocyten de aanwezigheid van micro-organismen herkennen door middel van zogenaamde Toll-receptoren.²¹ Laat ik u eerst uitleggen wat een receptor is en dan vertellen waarom ze “Toll” heten. Een receptor kun je vergelijken met een antenne. Receptoren zitten aan de buitenkant van een cel of binnenin de cel en pikken signalen op die vervolgens worden vertaald in een reactie van de cel. “Toll” betekent niets meer dan een kreet van puur enthousiasme van professor Christiane Nüsslein-Volhard van het Max Planck Instituut in Tübingen. Deze markante vrouw kreeg in 1995 de Nobelprijs voor haar grensverleggende onderzoek naar de genetische principes van de ontwikkeling van embryo's. Dagenlang staarde zij door haar microscoop naar de larven van fruitvliegen op zoek naar mutanten met een afwijkende vorm. Op een dag zag zij een mutatie die zij nog nooit eerder had gezien en riep spontaan uit: “Toll!”. Dat is goed Duits voor wat ik in mijn studententijd “onwijs gaaf” zou hebben genoemd. Zo kwam de receptor die bij deze mutatie hoort aan de naam “Toll”. “Toll” werd met recht “supertoll” toen ontdekt werd dat het ook een rol speelt in het immuunsysteem. Toll bleek volwassen fruitvliegen te beschermen tegen schimmelinfecties en kort daarna volgden de eerste publicaties over de rol van Toll-receptoren bij immunoreacties in mens en muis. Dit heeft geleid tot een compleet hernieuwde interesse in aangeboren immuniteit. De Toll-receptoren herkennen signalen die specifiek zijn voor micro-organismen en - naar mijn idee nog belangrijker - samen met andere receptoren herkennen ze alarmsignalen die vrijkomen wanneer een micro-organisme schade aanricht aan onze eigen cellen. De herkenning van die signalen zet het hele afweersysteem in werking. Het stuurt de

eigen afweer van de fagocyten aan en het zorgt ervoor dat de fagocyten indien nodig de gespecialiseerde cellen van het verworven immuunsysteem activeren. In 2011 waren deze belangrijke nieuwe inzichten in het samenspel tussen aangeboren en verworven immuniteit het onderwerp van de Nobelprijs voor geneeskunde.²¹

Het is nu ruim tien jaar geleden dat ik in samenwerking met professor Herman Spaink ging werken aan het aangeboren immuunsysteem van zebravisembryo's en er was op dat moment eigenlijk nog weinig van bekend. Wel lag er al een eerste ruwe schets van de DNA-code, het genoom, van de zebravis. Wij besloten om als eerste stap de Toll-receptoren van de zebravis in kaart te brengen en dat was een goede zet, want de publicatie daarover is inmiddels enkele honderden keren geciteerd.²² Onze promovendus Oliver Stockhammer liet vervolgens zien dat een van die Toll-receptoren, nummer 5, net als Toll-receptor 5 van de mens het eiwit flagelline herkent.²³ Dat is een eiwit dat uitsluitend voorkomt in de staarten waarmee sommige bacteriën, zoals Salmonella, zich voortbewegen. De tuberculosebacteriën hebben zulke staarten niet, maar ze hebben een celwand met karakteristieke vetten die door verschillende Toll-receptoren herkend worden. Uit onderzoek in menselijke cellen was bekend dat bijna alle Toll-receptoren hun signaal doorgeven via een ander eiwit dat als een soort tussenschakelaar fungeert. Dat eiwit heeft verschrikkelijk saaie naam, “MyD88”, maar de functie ervan is wel weer “Toll”. Wij hadden het geluk dat er in een zebraviscollectie van het Utrechtse Hubrecht Instituut een mutant was gevonden waarin het MyD88-gen is uitgeschakeld. Om die MyD88-mutant te onderzoeken zochten wij de samenwerking met professor Wilbert Bitter en doctor Astrid van der Sar van het Medisch Centrum van de Vrije Universiteit in Amsterdam. Zij waren namelijk als eerste in Nederland begonnen om de zebravis te gebruiken als model voor tuberculose en Salmonella-infecties en hadden de technieken daarvoor al goed lopend. Het resultaat van deze vruchtbare samenwerking was dat wij konden aantonen dat zebravisembryo's zonder MyD88 niet goed in staat zijn om zich

te verdedigen tegen bacteriële infecties.^{24,25} Ter vergelijking: kinderen met een defect in MyD88 zijn ook zeer bevattelijk voor infecties. Het was een cruciale stap in ons onderzoek om te weten dat afweermechanismen die door de Toll-receptoren worden aangestuurd al functioneel zijn in de vroege embryostadia van de zebravis. Dat was een belangrijke voorwaarde om dit model verder te gaan gebruiken in ons onderzoek naar infectieziekten.

Wij zijn vervolgens zwaar gaan investeren in nieuwe technieken om de immuunrespons van ons modelorganisme beter te karakteriseren. Tijdens een immuunrespons verandert de activiteit van honderden genen. Naarmate een gen actiever is worden er meer transcripten gevormd en dat kunnen we nauwkeurig meten met nieuwe generaties sequentieapparatuur die de laatste jaren op de markt zijn gekomen. Hiermee hebben wij in kaart gebracht welke genen gereguleerd worden tijdens tuberculose- en Salmonella-infecties in zebravissen en welke genactiviteiten specifiek zijn voor de macrofagen.²⁶⁻²⁸ Op die manier zijn wij bijvoorbeeld genen op het spoor gekomen waarvan Erica Benard functies bij de opname en afbraak van bacteriën heeft kunnen aantonen.^{29,30} Dankzij technisch zeer uitdagend werk van Ania Zakrzewska en Julien Rougeot is het nu ook gelukt om geïnfecteerde macrofagen te sorteren uit de granulomen van zebravislarven en om de genactiviteiten te meten in de minieme hoeveelheid materiaal die dat oplevert. Dit heeft ons nieuw inzicht gegeven in de signalen die de macrofagen onderling met elkaar uitwisselen tijdens de granuloomvorming. De geïnfecteerde macrofagen vertonen een sterk verhoogde activiteit van een gen dat codeert voor een signaaleiwit, een zogenaamd chemokine, dat andere macrofagen kan aantrekken. Vincenzo Torraca en Chao Cui hebben gevonden welke receptor van de macrofagen reageert op dit signaaleiwit. Als we deze chemokine-receptor uitschakelen dan groeien de granulomen minder snel en kunnen de tuberculosebacteriën zich minder goed door de zebravislarven verspreiden.³¹ Dat betekent dat de tuberculosebacteriën in de natuurlijke situatie juist profijt hebben van de aanwezigheid van deze receptor op

hun gastheercellen. Dit is een mooi voorbeeld dat aantoont hoe een immuunrespons de ziekteverwekker soms meer ten goede komt dan de gastheer.

Alles met mate

Behalve dat sommige bacteriën misbruik maken van fagocyten om zich in hun gastheer te vestigen, zit er nog een andere gevaarlijke kant aan de rol van de fagocyten. Bij een immuunrespons maken de fagocyten stoffen zoals zuurstofradicalen die nuttig zijn om bacteriën te doden, maar ook schadelijk voor onze eigen weefsels. Een overactief immuunsysteem kan daarom chronische ontstekingsziekten veroorzaken. De activiteit van het immuunsysteem moet dan ook strak gereguleerd worden. Hierbij spelen onder andere fosfatasen een rol. Dat zijn eiwitten die de activiteit van andere eiwitten kunnen aan- of uitschakelen door er fosfaatgroepen af te halen. In samenwerking met professor Jeroen den Hertog heeft Zakia Kanwal in mijn groep aangetoond dat zebravisembryo's die het fosfatase Ptpn6 missen een ongecontroleerde immuunreactie vertonen.³² Ondanks dat het immuunsysteem sterker reageert, zijn zebravisembryo's zonder Ptpn6 niet goed in staat om zich te verdedigen tegen infecties. Ook hier is er weer een duidelijke parallel met de mens. Kleine verschillen tussen mensen in het gen voor Ptpn6 houden namelijk verband met ontstekingsziekten en auto-immuunziekten. Veel onderzoek in het tuberculoseveld wijst momenteel op het belang van een goed gebalanceerde immuunreactie bij deze ziekte³³. De tuberculosebacterie profiteert ervan als het immuunsysteem te weinig doet, maar ook als het teveel doet. Dit inzicht heeft belangrijke implicaties voor de behandeling van patiënten. Wie een overactief immuunsysteem heeft kan er baat bij hebben om naast antibiotica ook ontstekingsremmers te krijgen.³⁴

Een “zelf etend” afweermechanisme

Ik begon mijn oratie met u te vertellen over de rol van fagocyten als de etende cellen van het immuunsysteem. Nu vindt er binnenin die cellen nog een belangrijk eetproces plaats, namelijk autofagie. Autofagie betekent letterlijk “zelf eten”. Het

is een systeem waarmee cellen hun rommel opruimen.³⁵ Oude of kapotte onderdelen worden ingesloten in een blaasje, een autofagosoom, dat samensmelt met lysosomen om de inhoud te verteren en te recyclen. De huishoudfunctie van dit proces is al lang bekend, maar we weten nog maar sinds kort hoe belangrijk autofagie is voor het immuunsysteem en hoeveel ziekten ermee te maken hebben dat afval zich in cellen ophoopt als de autofagie niet goed werkt. Men heeft lang gedacht dat alle afweermechanismen van macrofagen zo onderhand wel bekend waren, maar het spannende in de wetenschap is dat er steeds weer doorbraken zijn die een heel nieuw onderzoeksterrein openen. Zo heeft de groep van professor Vojo Deretic ontdekt dat tuberculosebacteriën het slachtoffer kunnen worden van autofagie in macrofagen.³⁶ Dit wetende, viel het ons op dat er in geïnfecteerde zebravisembryo's een gen wordt aangeschakeld dat codeert voor een modulator van autofagie. Die modulator heet Dram, een naam met een dubbele betekenis. De afkorting Dram staat officieel voor “DNA-damage regulated autophagy modulator”, maar in het lab van professor Kevin Ryan in Glasgow staat “a dram” voor “a wee glass of Scotch Whisky”. Zij vieren daar hun ontdekkingen graag met een “dram” en hebben gevonden dat het gen voor Dram een belangrijke rol speelt bij de celdood van tumorcellen en dat het hierbij wordt aangeschakeld door een bekende tumorsuppressor, p53.³⁷ Michiel van der Vaart in mijn groep ontdekte dat Dram tijdens infectie heel anders wordt aangeschakeld: niet via p53, maar via de Toll- en MyD88-route.³⁸ Wij hadden zodoende met Dram een ontbrekende schakel in handen tussen de herkenning van bacteriën en de stimulatie van autofagie. Wij hebben die ontdekking en de publicatie ervan in *Cell Host & Microbe* óók gevierd, niet met een “dram”, maar - naar goed gebruik in ons lab - met taart. Het onderzoek naar autofagie laat de kracht van microscopische analyse in zebravislarven zien. We kunnen inzoomen tot in de granulomen en met lichtgevend eiwit zichtbaar maken hoe er autofagosomen gevormd worden rond de bacteriën. Daarmee hebben wij aangetoond dat de macrofagen in zebravisembryo's zonder Dram bijna geen autofagie vertonen en niet in staat zijn om de tuberculosebacteriën binnen boord te houden.

Omgekeerd, als we zebravisembryo's meer Dram laten produceren dan beschermt dat tegen de tuberculose-infectie. We weten inmiddels dat Dram ook beschermt tegen infectie met *Salmonella*. Ik zie Dram daarom als een goed aanknopingspunt voor de ontwikkeling van nieuwe therapieën tegen infectieziekten en een belangrijk deel van mijn toekomstige werk zal erop gericht zijn om het precieze werkingsmechanisme van deze autofagie-modulator te achterhalen.

Stimuleren van de aangeboren afweer

Als we de eigen aangeboren afweer tegen tuberculose of andere infecties kunnen stimuleren, dan zou dat oplossingen kunnen bieden voor het toenemende probleem van de antibioticum-resistenties. Dat is het onderwerp van een nieuw samenwerkingsproject met professor Tom Ottenhoff en doctor Mariëlle Haks van het Leids Universitair Medisch Centrum. Uit hun onderzoek met *Mycobacterium tuberculosis* en macrofagen van de mens is een groot aantal stoffen naar voren gekomen die werken op het immuunsysteem. Daar zitten stoffen bij die autofagie stimuleren, maar ook stoffen die werken op andere processen in de macrofagen die gemanipuleerd worden door de tuberculosebacteriën. Van veel van die stoffen weten we nog niet precies hoe ze werken, maar op een of andere manier bewerkstelligen die stoffen dat de tuberculosebacteriën hun schuilplaats in de macrofagen kwijtraken. In ons samenwerkingsproject gebruiken we het zebravismodel om te onderzoeken of die stoffen ook nog goed werken als de bacteriën zich verstopt hebben in granulomen. Als dat zo is, dan zal dat zeker ook nog bevestigd moeten worden in andere diermodellen en volgt er nog een lange ontwikkelingsfase voordat het mogelijk tot medische toepassingen kan leiden. Ik wil dan ook benadrukken dat al het onderzoek waarover ik heb verteld in de eerste plaats fundamenteel van aard is. Het primaire doel is om de wisselwerking tussen ziekteverwekker en gastheer beter te leren begrijpen. We moeten beleidsmakers ervan blijven overtuigen dat fundamenteel onderzoek onmisbaar is voor onze vooruitgang en dat onderzoekers niet van te voren kunnen voorspellen welke ontdekkingen uiteindelijk de grootste

maatschappelijke impact zullen hebben. Bij de oorspronkelijke vondst van Toll in de fruitvlieg had niemand voorzien wat er zou volgen. De kennis over de rol van Toll-receptoren bij de aansturing van het hele immuunsysteem vertaalt zich nu in nieuwe strategieën voor de behandeling van ontstekings- en auto-immuunziekten, in de verbetering van vaccins, en in de ontwikkeling van nieuwe immuuntherapieën tegen kanker.³⁹ Ik verwacht nog veel meer spannende ontwikkelingen. Zo is bijvoorbeeld recent gebleken dat Toll-receptoren en andere belangrijke eiwitten van het immuunsysteem ook op neuronen in de hersenen zitten en deze zijn misschien wel bepalender voor het gedrag van dier en mens dan ooit werd gedacht.^{40,41} De onverwachte rol van deze eiwitten bij leerprocessen, geheugen en neurologische aandoeningen roept om meer onderzoek en wie weet zullen hier op termijn ook weer nieuwe toepassingen uit voortvloeien.

10

Verbondenheid van onderzoek en onderwijs

Soms droom ik wel eens heel even dat ik net als Elie Metchnikoff een privélaboratorium op Sicilië zou kunnen inrichten, maar het zou nooit opwegen tegen het plezier dat ik hier in Leiden beleef aan de dagelijkse interactie met de mensen in mijn groep en aan de samenwerking met collega's. Ik noem bijvoorbeeld doctor Ewa Snaar, die de interactie van het aangeboren immuunsysteem met tumorcellen bestudeert, en doctor Marcel Schaaf, die geïnteresseerd is in de effecten van stresshormonen op het immuunsysteem. Ook met andere collega's in ons instituut en in de faculteit lopen enorm stimulerende samenwerkingsprojecten die ik graag wil voortzetten en intensiveren. Met name de inbreng van bioinformatica zal steeds belangrijker worden voor ons onderzoek. De technologische mogelijkheden om data te genereren overstijgen inmiddels verreweg de mogelijkheden om deze te analyseren. De recente oprichting van een expertisecentrum zoals het Leiden Centre of Data Science en de start van een nieuwe bacheloropleiding Informatica & Biologie juich ik daarom van harte toe. In internationaal verband hoop ik voort te bouwen op FishForPharma, een project waarin ik Europese onderzoeksgroepen

heb kunnen verenigen die de zebravis gebruiken als model voor infectieziekten. FishForPharma is een zogeheten Marie Curie-trainingsnetwerk, een uitstekend middel van de Europese Commissie om de opleiding en internationale mobiliteit van jonge onderzoekers te stimuleren. Als coördinator van dit netwerk geeft het mij veel voldoening om te zien hoe de promovendi in dit project zich ontwikkelen en hoe het hen de kans geeft om al vroeg in hun loopbaan een internationaal netwerk op te bouwen. Dit hebben zij hard nodig in het huidige klimaat waarin een zware competitie om financiering van onderzoeksvoorstellen heerst. De huidige generatie studenten heeft ook een veelzijdige opleiding nodig, of zij nu een onderzoekscarrière ambiëren of een andere rol in de maatschappij. Gelukkig is er in de biologieopleiding, ondanks toegenomen studentenaantallen, intensief contact tussen docenten en studenten. Dat gebeurt bijvoorbeeld tijdens practica, maar vooral tijdens de onderzoeksstages, die veel studenten als het meest motiverende onderdeel van hun studie ervaren. Als zij met hun resultaten co-auteur van een publicatie worden, dan zijn zij terecht apetrots. Veel studenten hebben tijdens hun stage bijgedragen aan het onderzoek waar ik over heb verteld. Ik zie ernaar uit om het onderwijs in de immunobiologie verder in onze opleiding te integreren, om mij in te zetten voor vernieuwingen in het onderwijs en bovenal om jonge mensen te blijven motiveren voor een studie en carrière in de biologische wetenschap.

Dankwoord

Tot slot wil ik een woord van dank uitspreken. Graag wil ik het College van Bestuur, het Faculteitsbestuur en allen die verder hebben bijgedragen aan mijn benoeming hartelijk danken voor het vertrouwen dat zij hiermee in mij hebben gesteld.

Mijn promotor, professor Rob Verpoorte, wil ik bedanken voor zijn belangrijke rol als leermeester en coach en voor de vrijheid die ik kreeg om eigen richting aan mijn project te geven. Mijn dank gaat ook uit naar twee mensen die helaas zijn overleden, professor Rob Schilperoort en doctor Harry Hoge, met wie ik met veel plezier aan de biologie van planten heb gewerkt.

Het aanstekelijke enthousiasme van professor Herman Spink heeft mij doen overstappen naar het dierlijke veld. Jouw bewonderenswaardige vermogen om mensen bij elkaar te brengen laat zich mooi illustreren met de EMBO-workshop die wij acht jaar geleden hielden in het Leidse Lorentz Center. Er zijn daar hechte banden gesmeed tussen de veertig toponderzoekers uit het zebraavisveld die waren uitgenodigd. Dit heeft Leiden sterk op de kaart gezet en was de start van een jaarlijkse Zebrafish Disease Models Society Meeting, dit jaar met meer dan vierhonderd deelnemers. Ik heb veel van jou geleerd en ben je zeer dankbaar voor je enorme steun bij de ontwikkeling van mijn loopbaan en voor de uitstekende samenwerking die ik bijzonder graag wil voortzetten.

Onderzoek is teamwork en ik heb veel te danken aan alle promovendi, postdocs, technici en studenten met wie ik heb mogen werken, zowel in mijn vroegere plantenjaren als in het recente zebravistijdperk. Het feit dat ik hier sta, is beslist ook jullie verdienste. Ook al mijn samenwerkingspartners in binnen- en buitenland wil ik bedanken voor hun belangrijke bijdragen die tot veel gezamenlijke publicaties hebben geleid.

Een speciaal woord van waardering gaat naar onze diervorzorgers, die met enorme toewijding de aquaria onderhouden en zorgen voor het welzijn van de zebravissen.

Pieter, wij delen ons leven al sinds onze promotietijd en jij betekent meer voor mij dan ik kan verwoorden. Tot je overstap naar het bedrijfsleven hebben wij ook met veel plezier hier in Leiden samengewerkt. Ik heb veel respect voor het doorzettingsvermogen waarmee je nog altijd de avonduren besteedt om publicaties uit die tijd af te ronden. Onze grote levensvreugde, Ylva, mag niet ongenoemd blijven. Ik ben mijn broer en schoonzus enorm dankbaar dat ik deze viervoetige zwarte macrofaag tijdens mijn werk bij hen in goede handen mag achterlaten.

Ten slotte, mijn ouders. Ik weet dat jullie trots op mij zijn,

maar ik ben minstens zo trots op jullie. Jullie moesten een leven opbouwen in een moeilijke tijd, terwijl ik als jullie jongste dochter de luxe had om het vak te kunnen studeren waarvoor ik al sinds mijn vroegste jeugd een passie heb. Jullie hebben mijn interesse in de biologie met liefde omarmd en aangemoedigd. Het is geweldig hoe jullie op hoge leeftijd nog altijd intens meeleven met alles wat jullie kinderen doen of overkomt en ik ben ontzettend blij dat we deze mijlpaal samen hebben kunnen delen.

Geachte toehoorders, in hoeverre mijn enthousiasme voor de biologie is aangeboren of verworven kan ik niet zeggen, maar ik hoop in ieder geval dat ik er een stukje van aan u heb kunnen overdragen.

Ik heb gezegd.

Referenties

- 1 Bhavsar AP, Guttman JA, Finlay BB (2007) Manipulation of host-cell pathways by bacterial pathogens. *Nature* 449: 827-834.
- 2 Germain RN (2004) An innately interesting decade of research in immunology. *Nat. Med.* 10: 1307-1320.
- 3 Kaufmann SHE (2008) Immunology's foundation: the 100-year anniversary of the Nobel Prize to Paul Ehrlich and Elie Metchnikoff. *Nat. Immunol.* 9: 705-712.
- 4 Bibel DJ (1982) Centennial of the rise of cellular immunology: Metchnikoff's discovery at Messina. *ASM news*: p. 558-560.
- 5 Wynn TA, Chawla A, Pollard JW (2013) Macrophage biology in development, homeostasis and disease. *Nature* 496: 445-455.
- 6 Tauber AI (2003) Metchnikoff and the phagocytosis theory. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 4: 897-901.
- 7 Kimmel CB, Ballard WW, Kimmel SR, Ullmann B, Schilling TF (1995) Stages of embryonic development of the zebrafish. *Dev. Dyn.* 203: 253-310.
- 8 Herbomel P, Thisse B, Thisse C (1999) Ontogeny and behaviour of early macrophages in the zebrafish embryo. *Development* 126: 3735-3745.
- 9 Renshaw SA, Trede NS (2012) A model 450 million years in the making: zebrafish and vertebrate immunity. *Dis. Model. Mech.* 5: 38-47.
- 10 Howe K, Clark MD, Torroja CF, Torrance J, Berthelot C, et al. (2013) The zebrafish reference genome sequence and its relationship to the human genome. *Nature* 496: 498-503.
- 11 Ingham PW (1997) Zebrafish genetics and its implications for understanding vertebrate development. *Hum. Mol. Genet.* 6: 1755-1760.
- 12 Santoriello C, Zon LI (2012) Hooked! Modeling human disease in zebrafish. *J. Clin. Invest.* 122: 2337-2343.
- 13 Meijer AH, Van der Vaart M, Spaink HP (2013) Real-time imaging and genetic dissection of host-microbe interactions in zebrafish. *Cell. Microbiol.* 16: 39-49.
- 14 Benard EL, Van der Sar AM, Ellett F, Lieschke GJ, Spaink HP, Meijer AH (2012) Infection of zebrafish embryos with intracellular bacterial pathogens. *J. Vis. Exp.*: e3781.
- 15 Russell DG (2006) Who puts the tubercle in tuberculosis? *Nat. Rev. Microbiol.* 5: 39-47.
- 16 World Health Organization, Global tuberculosis report 2014.
- 17 Sylvius F (1679) *Opera medica*.
- 18 Ramakrishnan L (2013) The zebrafish guide to tuberculosis immunity and treatment. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 78: 179-192.
- 19 Ramakrishnan L (2012) Revisiting the role of the granuloma in tuberculosis. *Nat. Rev. Immunol.* 12: 352-366.
- 20 Torraca V, Masud S, Spaink HP, Meijer AH (2014) Macrophage-pathogen interactions in infectious diseases: new therapeutic insights from the zebrafish host model. *Dis. Model. Mech.* 7: 785-797.
- 21 O'Neill LAJ, Golenbock D, Bowie AG (2013) The history of Toll-like receptors – redefining innate immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 13: 453-460.
- 22 Meijer AH, Krens SFG, Rodriguez IAM, He S, Bitter W, Snaar-Jagalska BE, Spaink HP (2003) Expression analysis of the Toll-like receptor and TIR domain adaptor families of zebrafish. *Mol. Immunol.* 40: 773-783.
- 23 Stockhammer OW, Zakrzewska A, Hegedus Z, Spaink HP, Meijer AH (2009) Transcriptome profiling and functional analyses of the zebrafish embryonic innate immune response to *Salmonella* infection. *J. Immunol.* 182: 5641-5653.
- 24 Van der Sar AM, Stockhammer OW, Van der Laan C, Spaink HP, Bitter W, Meijer AH (2006) MyD88 innate immune function in a zebrafish embryo infection model. *Infect. Immun.* 74: 2436-2441.
- 25 Van der Vaart M, Van Soest JJ, Spaink HP, Meijer AH (2013) Functional analysis of a zebrafish myd88 mutant identifies key transcriptional components of the innate immune system. *Dis. Model. Mech.* 6: 841-854.
- 26 Hegedus Z, Zakrzewska A, Agoston VC, Ordas A, Racz P,

- Mink M, Spaink HP, Meijer AH (2009) Deep sequencing of the zebrafish transcriptome response to mycobacterium infection. *Mol. Immunol.* 46: 2918-2930.
- 27 Ordas A, Henkel CV, Stockhammer OW, Butler D, Jansen HJ, Racz P, Mink M, Spaink HP, Meijer AH (2010) Deep sequencing of the innate immune transcriptomic response of zebrafish embryos to Salmonella infection. *Fish Shellfish Immunol.* 31: 716-724.
 - 28 Zakrzewska A, Cui C, Stockhammer OW, Benard EL, Spaink HP, Meijer AH (2010) Macrophage-specific gene functions in Spi1-directed innate immunity. *Blood* 116: e1-11.
 - 29 Benard EL, Roobol SJ, Spaink HP, Meijer AH (2014) Phagocytosis of mycobacteria by zebrafish macrophages is dependent on the scavenger receptor Marco, a key control factor of pro-inflammatory signalling. *Dev. Comp. Immunol.* 47: 223-233.
 - 30 Benard EL, Racz PI, Rougeot J, Nezhinsky AE, Verbeek FJ, Spaink HP, Meijer AH (2015) Macrophage-expressed perforins mpeg1 and mpeg1.2 have an anti-bacterial function in zebrafish. *J Innate Immun.* 7:136-152.
 - 31 Torracca V, Cui C, Boland R, Bebelman J, Van der Sar AM, Smit MJ, Siderius M, Spaink HP, Meijer AH (2015) The CXCR3-CXCL11 signaling axis mediates macrophage recruitment and dissemination of mycobacterial infection. *Dis. Model. Mech.* 8: 253-269.
 - 32 Kanwal Z, Zakrzewska A, Den Hertog J, Spaink HP, Schaaf MJM, Meijer AH (2013) Deficiency in hematopoietic phosphatase Ptpn6/Shp1 hyperactivates the innate immune system and impairs control of bacterial infections in zebrafish embryos. *J. Immunol.* 190: 1631-1645.
 - 33 Mayer-Barber KD, Sher A (2015) Cytokine and lipid mediator networks in tuberculosis. *Immunol. Rev.* 264: 264-275.
 - 34 Tobin DM, Roca FJ, Oh SE, McFarland R, Vickery TW, Ray JP, Ko DC, Zou Y, Bang ND, Chau TT, Vary JC, Hawn TR, Dunstan SJ, Farrar JJ, Thwaites GE, King MC, Serhan CN, Ramakrishnan L (2012) Host genotype-specific therapies can optimize the inflammatory response to mycobacterial infections. *Cell* 148: 434-446.
 - 35 Deretic V, Klionsky DJ (2008) How cells clean house. *Sci. Am.* 298: 74-81.
 - 36 Deretic V, Saitoh T, Akira S (2013) Autophagy in infection, inflammation and immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 13: 722-737.
 - 37 Crichton D, Wilkinson S, O'Prey J, Syed N, Smith P, Harrison PR, Gasco M, Garrone O, Crook T, Ryan KM (2006) DRAM, a p53-induced modulator of autophagy, is critical for apoptosis. *Cell* 126: 121-134.
 - 38 Van der Vaart M, Korbbe CJ, Lamers GEM, Tengeler AC, Hosseini R, Haks MC, Ottenhoff THM, Spaink HP, Meijer AH (2014) The DNA damage-regulated autophagy modulator DRAM1 links mycobacterial recognition via TLR-MYD88 to autophagic defense. *Cell Host Microbe* 15: 753-767.
 - 39 Connolly DJ (2012) New developments in Toll-like receptor targeted therapeutics. *Curr. Opin. Pharmacol.* 12: 510-518.
 - 40 Shatz CJ (2009) MHC class I: an unexpected role in neuronal plasticity. *Neuron* 64: 40-45.
 - 41 Okun E, Griffioen KJ, Mattson MP (2011) Toll-like receptor signaling in neural plasticity and disease. *Trends Neurosci.* 34: 269-281.



- 1983 Eindexamen gymnasium β, Maerlant Lyceum, Den Haag
- 1988 Doctoraal Biologie, Universiteit Leiden (cum laude)
- 1993 Promotie Universiteit Leiden. Titel van het proefschrift: "Cytochrome P-450 and secondary metabolism in *Catharanthus roseus*"
- 1993-2002 Postdoctoraal onderzoeker en projectleider rijstonderzoek, coördinator EU-project "Transcription factors controlling plant responses to environmental stress conditions", Instituut voor Moleculaire Plantkunde, Universiteit Leiden
- 2003-2010 Universitair docent, coördinator EU-project "High-throughput tools for biomedical screens in zebrafish", Instituut Biologie Leiden
- 2010-heden Professor honoris causa, Universiteit van Szeged, Hongarije
- 2011-2015 Universitair hoofddocent, coördinator Marie Curie-trainingsnetwerk "Zebrafish infection models for pharmaceutical screens", Instituut Biologie Leiden
- 1 mei 2015 Benoeming tot hoogleraar Immunobiologie

Macrofagen zijn een van de eerste immuuncellen waarmee ziekteverwekkers in contact komen. Ze zijn noodzakelijk voor de afweer, maar sommige micro-organismen zijn in staat om zich in de macrofagen te vermenigvuldigen en maken misbruik van deze cellen om zich door het lichaam van hun gastheer te verspreiden. Een goed voorbeeld is de bacterie die tuberculose veroorzaakt, een infectieziekte die zich kenmerkt door de vorming van granulomen, waarin de bacterie jarenlang in een slapende vorm kan overleven. Annemarie Meijer bestudeert de afweermechanismen van macrofagen tegen tuberculosebacteriën en andere intracellulaire pathogenen. Voor dit onderzoek maakt zij gebruik van de transparante embryo's en larven van zebrafissen, waarin de macrofagen en andere cellen van het aangeboren immuunsysteem met fluorescerende eiwitten zichtbaar kunnen worden gemaakt. Haar werk heeft verschillende aanknopingspunten opgeleverd voor de ontwikkeling van nieuwe strategieën voor de behandeling van infectieziekten.

