



Universiteit
Leiden

The Netherlands

Ons afweersysteem: een inspiratiebron voor vernieuwend geneesmiddelenonderzoek

Parren, P.W.H.I.

Citation

Parren, P. W. H. I. (2015). *Ons afweersysteem: een inspiratiebron voor vernieuwend geneesmiddelenonderzoek*. Leiden: Universiteit Leiden. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/35506>

Version: Not Applicable (or Unknown)

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

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/35506>

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

Prof.dr. P.W.H.I. Parren

Ons afweersysteem: een inspiratiebron voor vernieuwend geneesmiddelenonderzoek



Universiteit
Leiden

Bij ons leer je de wereld kennen

Ons afweersysteem:
een inspiratiebron voor vernieuwend
geneesmiddelenonderzoek

Oratie uitgesproken door

Prof.dr. P.W.H.I. Parren

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar in de

Moleculaire Immunologie

aan de Universiteit Leiden

op maandag 14 september 2015



Universiteit
Leiden

Mijnheer de Rector Magnificus, zeer gewaardeerde toehoorders,

Gaarne wil ik u welkom heten bij het uitspreken van de inaugurele rede waarmee ik officieel het ambt “hoogleraar moleculaire immunologie” aanvaard.

Moleculaire Immunologie. De moleculaire immunologie, een ingewikkelde benaming voor de studie van ons afweersysteem op het meest basale niveau. U zult zich misschien afvragen: Wat levert dit op? Wat is de maatschappelijke relevantie? en: Wat heb ik hieraan? Allemaal belangrijke vragen die in onze berekenende samenleving uitermate actueel zijn. Voordat ik een poging doe om deze vragen te beantwoorden, wil ik u meer inzicht geven in de ruimte waarin mijn vakgebied zich beweegt.

Allereerst de immunologie. De immunologie houdt zich van oudsher bezig met het bestuderen van het afweersysteem en het toepassen van deze kennis om uiteenlopende ziekten te voorkomen, behandelen en bestrijden. Onze natuurlijke afweer wordt voortdurend ingezet om ons lichaam tegen ziekteverwekkers te beschermen. Ziekteverwekkers worden door het afweersysteem herkend doordat ze lichaamsvreemde eigenschappen bezitten. Onze afweer is een lerend systeem; bij de geboorte heeft ons afweersysteem geleerd wat lichaamseigen is. Daarna leert het om ziekteverwekkers te herkennen en te bestrijden. Meestal is deze bescherming adequaat en wordt de ziekteverwekker onderdrukt of uitgeschakeld met weinig tot verdraaglijk ongemak tot gevolg. Soms biedt het afweersysteem onvoldoende bescherming en volgt ernstige invaliditeit of zelfs de dood. De vooruitgang in de bestrijding van ziekten gedurende de afgelopen 125 jaar heeft echter bewezen dat we met een falend afweersysteem absoluut geen genoegen hoeven te nemen. Inderdaad, het inzicht dat het afweersysteem leerbaar is en op zijn reactie tegen potentiële ziekteverwekkers voorbereid of bijgestuurd kan worden, bevat een enorm geneeskundig potentieel.

42.

Mijn grootvaders Pierre Janssens en Willem Parren werden in 1884 en 1889 geboren. In die tijd was de levensverwachting voor een in Nederland geboren jongetje 42 jaar. Bij mijn geboorte in 1963, was die levensverwachting tot 71 jaar gestegen.¹ Uit het feit dat de meeste van onze grootouders ouder dan 42 jaar zijn geworden, blijkt al gauw dat dit soort cijfers met de hoogst nodige voorzichtigheid geïnterpreteerd moeten worden. Uit nadere bestudering blijkt dan ook dat de lage levensverwachting aan het eind 19^e eeuw voor een groot deel verklaard kan worden door de enorm hoge kindersterfte als gevolg van infectieziekten. In die tijd was kroep, veroorzaakt door infectie met de difteriebacterie, de belangrijkste doodsoorzaak voor kinderen. Deze difteriebacteriën produceren een toxine dat de luchtwegen, het hart en het zenuwstelsel aantast met in 3-10% van de gevallen de dood tot gevolg. In 1890 werd door Emil von Behring en Shibashaburo Kitasato aangetoond dat het serum van dieren, die aan het difterietoxine waren blootgesteld, gebruikt kon worden om difterie bij mensen te behandelen.² Von Behring beschreef dit later als een “desinfectie in een levend lichaam, waarbij de ziekteverwekker uitgeschakeld of verwijderd wordt, maar de levende cellen in het weefsel met rust worden gelaten”.³ Na introductie van de serumtherapie tegen difterie in 1894, halveerde de kindersterfte.⁴ Later bleek dat het afweersysteem ook geleerd kon worden om zélf adequaat tegen difterie-infectie te reageren, door het lichaam m.b.v. injecties aan geïnactiveerde difteriebacteriën bloot te stellen. In 1957 werd het difterievaccin in het Rijks Vaccinatie Programma opgenomen en sindsdien is difterie in Nederland vrijwel uitgeroeid en de laatste twintig jaar zijn er geen sterfgevallen meer gerapporteerd.⁵

Ik gebruik dit indrukwekkende voorbeeld om u van het grote belang van het transleren van immunologische principes naar de medische praktijk te overtuigen.

Nu dan de moleculaire immunologie. Ondanks dat de immunologie op vele niveaus bestudeerd kan worden, zullen

vakgenoten het wellicht met mij eens zijn dat de benaming “moleculaire immunologie” feitelijk een tautologie betreft. De immunologie is mijns inziens immers primair een moleculair vak. De definitie van molecule volgens de Van Dale is: “het kleinste deeltje waarin een stof verdeeld kan worden zonder van scheikundige samenstelling te veranderen”.⁶ In feite kan de immunologie en de afweer alleen op dit kleinste niveau begrepen worden. Het afweersysteem is een zeer persoonlijk iets met het eigen lichaam als domein en referentiepunt. Zoals gezegd, heeft het afweersysteem aan het begin van het leven geleerd wat eigen is. Deze definitie van eigen is voor elk mens anders. U bent allen welbekend met het feit dat je bij een bloedtransfusie of een orgaantransplantatie moet zorgen voor een goede overeenkomst tussen donor en ontvanger, zodat het bloed of orgaan niet door het afweersysteem van de ontvanger wordt afgestoten. Dit komt doordat weefsels van andere mensen door een individu als lichaamsvreemd ervaren worden. Het afweersysteem van uw eigen lichaam maakt in essentie dus geen principiële onderscheid tussen de cellen van een ander mens of van de cellen van die difteriebacterie. Bijzonder vindt u niet?

Het herkennen van niet-zelf vindt plaats door verschillende afweermoleculen van onze witte bloedcellen. In deze publieke les focus ik op antilichamen, de afweermoleculen van de B cellen, waarbij ik wel de kanttkening maak dat mijn antilichaamcentrische visie een sterke vereenvoudiging van immuniteit betreft. Antilichamen kunt u zien als ‘tegenstoffen’; het zijn specifieke sleutelmoleculen die tegelijkertijd als een sensor voor lichaamsvreemde stoffen én als wapensysteem fungeren. Iedere B cel in uw lichaam bezit de mogelijkheid om een uniek antilichaammolecule te produceren. In de genetische informatie van de cel, het DNA, bevindt zich als het ware een bijna oneindige verzameling aan puzzelstukjes, waaruit nieuwe antilichamen kunnen worden samengesteld. Op deze manier genereren we tijdens ons leven een groot arsenaal aan verschillende antilichamen waardoor er bij een infectie, een relatief grote kans bestaat dat u antilichamen bezit waarvan de herkenningsstructuur matcht met een structuur op de indringer. Een goede

match leidt tot een sterke binding van het antilichaam aan de betreffende indringer. Deze binding stimuleert de B cel om grote hoeveelheden van dat specifieke antilichaam te maken, waardoor de ziekteverwekker wordt overwonnen en langdurige immuniteit ontstaat. Deze strategie is effectief omdat het afweersysteem in staat is om een enorme verscheidenheid aan verschillende antilichamen te genereren. Er wordt geschat dat ons afweersysteem meer dan een biljoen (10^{12}) verschillende antilichamen kan genereren, hoewel dit aantal waarschijnlijk een onderschatting is. Op enig moment bestaat de populatie van antilichamen in een menselijk lichaam uit ongeveer 1 triljard antilichaam moleculen (10^{21}), die in staat zijn om meer dan een miljard verschillende structuren te herkennen.⁷ De kans dat het juiste antilichaam met effectiviteit tegen een bepaalde ziekteverwekker geproduceerd wordt, kun je goed vergelijken met een virusscanner die je PC tegen computervirussen beschermt. Bij het eerste contact met de ziekteverwekker wordt deze aan een databank van dat genoemde miljard van verschillende antilichaammoleculen blootgesteld. Net als een goede virusscanner, is het afweersysteem in staat om een gedeeltelijke match te detecteren. B cellen die antilichamen produceren die de ziekteverwekker zwak herkennen, worden gestimuleerd om bouwstenen in het antilichaam te veranderen, net zolang totdat er sterk bindende antilichamen met een volledige match gegenereerd zijn. Analoog aan computervirussen, bestaan er in de natuur eenvoudige en slimme ziekteverwekkers, waarvan de laatsten zich hebben gespecialiseerd in het omzeilen van het menselijke afweersysteem.

Met deze informatie kunt u wellicht begrijpen dat er bij een infectie een wedstrijd ontstaat, die tussen de ziekteverwekker en de patiënt op leven en dood wordt uitgevochten. De periode tussen infectie, klinische symptomen en de dood verschilt sterk en varieert van enkele weken, zoals bij infectie met de difteriebacterie of het Ebola virus, tot tientallen jaren zoals bij infectie met het humaan immunodeficiëntie virus, HIV. Als er in deze tijdsperiode een voldoende sterke afweerreactie wordt opgewekt, dan wordt de infectie overwonnen en is de patiënt

immuun. Een uitzonderlijk lange periode van infectie, zoals bij het HIV virus, geeft aan dat het afweersysteem niet altijd in staat is om een afdoende afweerreactie op te wekken. Maar daarover later meer.

Vaccins.

Voorkomen is beter dan genezen. Vaccinatie stelt u in staat om uw afweersysteem voor te bereiden op een mogelijke infectie en al voorafgaand aan contact met een ziekteverwekker de juiste antilichamen te produceren. De ontwikkeling van vaccins heeft een enorm positieve invloed op de wereldgezondheid gehad. De pokken, veroorzaakt door het variola virus, leidden duizenden jaren lang tot het overlijden van 1 op de 10 kinderen. Het pokkenvaccin veranderde dat volledig en was zelfs zo succesvol dat de wereld in 1980 volledig 'pokkenvrij' verklaard kon worden. Ziektes zoals o.a. difterie, mazelen, rodehond en polio zijn door inclusie in vaccinatieprogramma's sterk teruggedrongen. Mazelen, veroorzaakt door het mazelenvirus, was een van de grootste doodsoorzaken voor kinderen. Toen het mazelenvaccin in 1976 beschikbaar kwam, overleden er wereldwijd jaarlijks 2 miljoen kinderen aan de mazelen. In 2013, was dit tot 145.000 gedaald, dat is nog overigens steeds 16 doden per uur. Er wordt geschat dat het vaccin sinds het jaar 2000, ongeveer 16 miljoen doden voorkomen heeft en dat voor ongeveer één euro per dosis.⁸ Het strategisch plan van de Wereldgezondheidsorganisatie WHO voor de eliminatie van mazelen en rodehond voorziet in een 95% vaccinatiegraad om dit ultieme doel te bereiken.⁹ Inderdaad, om infectieziekten terug te dringen of zelf uit te roeien, is een hele hoge vaccinatiegraad essentieel. In Nederland bestaat door het rijksvaccinatieprogramma een indrukwekkende vaccinatiegraad van meer dan 95% voor zuigelingen en kleuters. De vaccinatiebereidheid daalt echter met leeftijd, wat wel aangeeft dat we alert moeten blijven.¹⁰ Een recente mazelenuitbraak in de Verenigde Staten, toont bijvoorbeeld aan dat het nog steeds mis kan gaan op momenten dat grote mensenmassa's bij elkaar komen. In februari van dit jaar werden daar 125 gevallen van mazelen in 8 verschillende staten gelinkt aan een Disneylandbezoek tijdens de kerstvakantie. Het

overgrote merendeel van de infecties betrof patiënten die niet aantoonbaar gevaccineerd waren.¹¹

Ik geef u deze voorbeelden omdat het grote belang van vaccinatie tegen infectieziekten met acute, levensbedreigende, symptomen, eenvoudigweg beter te appreciëren is dan voor sluipende infectieziekten. Het causale verband tussen een infectieziekte en het ontwikkelen van verschillende vormen van kanker wordt door het publiek immers helaas nog niet altijd gemaakt. Het Hep B vaccin, dat sinds 2011 aan het rijksvaccinatieprogramma is toegevoegd, beschermt tegen infectie met het hepatitis B virus. Bij infectie van kinderen onder de 5 jaar is de kans op een aanhoudende infectie het hoogst. Na een symptoomvrije periode van 20-30 jaar kan hepatitis B infectie levercirrose en leverkanker veroorzaken. Wereldwijd wordt meer dan 70% van alle leverkankers veroorzaakt door hepatitis B infectie, wat 650.000 doden per jaar tot gevolg heeft. Het vaccin is 95% effectief in het voorkomen van infectie en leverkanker door hepatitis B.⁸ De overgrote meerderheid van baarmoederhalskankers kan aan infectie met humaan papillomavirus HPV gelinkt worden. Aanhoudende infectie met HPV kan na een geschatte periode van 20 jaar baarmoederhalskanker veroorzaken, waaraan wereldwijd jaarlijks 275.000 vrouwen overlijden.⁸ In Nederland worden tienermeisjes ingeënt met een vaccin tegen HPV type 16 en 18, die verantwoordelijk zijn voor ongeveer 70% van alle baarmoederhalskankers. Helaas is de vaccinatiebereidheid met een bereik van 59% van de Nederlandse meisjes nog erg laag.¹⁰ Daarbij zou het rijksvaccinatieprogramma verder naar jongens moeten worden uitgebreid. HPV infectie in jongens veroorzaakt o.a. mond- en keelkanker, waarbij op basis van studies in de Verenigde Staten, verwacht wordt dat deze in 2020 het aantal baarmoederhalskankergevallen zullen overtreffen.¹²

Infectieziekten waarvoor vaccins beschikbaar zijn, zijn beheersbaar en kunnen zelfs worden uitgeroeid, maar alleen als iedereen participeert. Voor de ouders onder u, ligt hier de duidelijke en belangrijke taak om de vaccinatiebereidheid van uw kinderen positief te beïnvloeden. Neem hierbij in overwe-

ging dat vaccinatie een blijvende bescherming geeft die vele malen eenvoudiger te bewerkstelligen is dan het te allen tijde voorkomen van contact met de betreffende micro-organismen. De mogelijkheid om infecties te voorkomen door risicogedrag te vermijden is hierbij niet meer dan een ongegronde perceptie. Uw keuze beïnvloedt niet alleen de gezondheid van uw kind, maar ook van de wereldbevolking als geheel.

HIV.

Het humaan immunodeficiëntie virus HIV-1 is het virus dat AIDS veroorzaakt.^{13,14} HIV is bijzonder goed in staat om het menselijk afweersysteem te omzeilen. De buitenkant van het HIV virus bevat vele aanpassingen en is erg veranderlijk waardoor antilichamen er moeilijk grip op krijgen. De evolutie van de genetische informatie van het HIV virus gaat ongeveer 1 miljoen keer sneller dan bij de mens. Het afweersysteem kan dit moeilijk bijbenen, waardoor het voor ons lichaam zowat onmogelijk is om effectieve antilichamen tegen HIV te maken. HIV-1 infectie veroorzaakt wereldwijd enorme gezondheids-, economische en sociale problemen. Momenteel zijn er 35 miljoen mensen besmet, waarvan 3,2 miljoen kinderen. Nadat infectie is opgetreden, draag je het virus levenslang met je mee. Een gezond en productief leven met een HIV-1 infectie is weliswaar mogelijk door het gebruik van antiretrovirale middelen die de groei van het virus remmen, maar deze virusremmers zijn voor veel patiënten in ontwikkelingslanden helaas nog onvoldoende of niet toegankelijk.⁸ De beschikbaarheid van een vaccin om HIV-1 infectie te voorkomen heeft daarom een grote urgentie.

Iedereen die met HIV geïnfecteerd wordt, ontwikkelt antilichamen tegen HIV. Het overgrote deel van deze antilichamen blijkt echter ineffectief te zijn tegen het virus. Ditzelfde probleem doet zich voor bij vaccinontwikkeling tegen HIV. Alle traditionele manieren om met een vaccin effectieve antilichamen op te wekken, zijn in de laatste 30 jaar dan ook onsuccesvol geweest. Prof. Dennis Burton in het Scripps researchinstituut in La Jolla, Californië vond echter dat sommige

patiënten wel degelijk actieve antilichamen tegen HIV-1 maken. In samenwerking met prof. Burton, toonde ik aan dat een laboratoriumversie van zo'n antilichaam tegen HIV infectie kon beschermen wanneer het aan dieren werd toegediend.^{15,16} Door met kristallografie de structuur van dit antilichaam op te lossen, werd het idee geboren om te proberen, om met behulp van deze structuur op zoek te gaan naar het stukje HIV dat voor dit antilichaam gevoelig is.^{17,18} Als het ware gebruik je het antilichaam als een puzzelstukje waarbij je een passend puzzelstukje uit het HIV virus zoekt. Conceptueel zou vaccinatie met dit HIV-puzzelstukje de productie van vergelijkbare antilichamen, die ook met deze achilleshiel van HIV reageren, kunnen activeren. De aanpak heeft zeer recent geleid tot de ontwikkeling van prototype vaccins door o.a. Jardine en collega's, die de haalbaarheid van de methode aantonen.^{19,20} De effectiviteit van de antilichaamrespons tegen HIV is echter nog onvoldoende en verdere optimalisatie is noodzakelijk voordat dit als vaccinatie voor risicogroepen kan worden toegepast.

Menselijke monoclonale antilichamen.

Het zojuist genoemde experiment waarin toediening van een enkel antilichaam bescherming tegen HIV infectie bood, laat wederom zien dat het mogelijk is om de effectiviteit van afweersysteem te verbeteren. In feite is het principe van de aanpak gelijk aan de seruminjecties van Emil von Behring. Sinds de jaren '70 van de vorige eeuw zijn er echter een aantal belangrijke verbeteringen gemaakt. Allereerst is gebleken dat het menselijk afweersysteem sterk op sera of antilichamen van dieren reageert, waardoor er bij herhaaldelijk toedienen van dierenantilichamen ernstige bijwerkingen kunnen ontstaan. Verder bleek dat het onmogelijk was om de samenstelling van een dierenserum te controleren, waardoor de werkzaamheid sterk varieerde. George Köhler en Cesar Milstein creëerden een technologie om individuele antilichamen uit muizen, zgn. monoclonale antilichamen, in het laboratorium te creëren.²¹ Verbeteringen door Greg Winter, Dennis Burton en Niels Lonberg maakten het mogelijk om ook menselijke monoclonale antilichamen te produceren.²² Het revolutionaire van deze

ontwikkelingen was dat het mogelijk werd om effectieve menselijke antilichamen tegen structuren op menselijke cellen te ontwikkelen. Antilichamen, met al hun unieke eigenschappen, konden van toen af aan worden ingezet om naast infectieziekten, tal van andere ernstige ziektes te bestrijden. Menselijke monoclonale antilichamen spelen sindsdien inderdaad een prominente rol in de ontwikkeling van innovatieve geneesmiddelen. Momenteel zijn er ongeveer 40 verschillende antilichamen als geneesmiddel geregistreerd voor de behandeling van o.a. kanker, ontstekingsziekten, auto-immuunziekten, hart- en vaatziekten, botziekten en oogziekten. Enkele honderden antilichamen bevinden zich in verschillende stadia van geneesmiddelenontwikkeling.²³ In het afgelopen decennium, heb ik het voorrecht gehad om met het talentvolle team bij Genmab en in samenwerking met tal van uitzonderlijke onderzoeksgroepen van zowel universiteiten als de farmaceutische industrie aan de ontwikkeling van therapeutische antilichamen te kunnen meewerken. Ons therapeutisch antilichaam ofatumumab is geregistreerd voor de behandeling van de bloedkanker chronische lymfatische leukemie in zowel de eerstelijns als refractaire setting en wordt wereldwijd al in een 60-tal landen toegepast. De mogelijke werkzaamheid voor de behandeling van auto-immuunziekten, in het bijzonder multiple sclerose, wordt klinisch onderzocht. Het therapeutisch antilichaam daratumumab is in registratiefase voor de behandeling van beenmergkanker, de ziekte van Kahler. Het bestuderen van deze antilichamen heeft verder ons inzicht in werkingsmechanismes sterk vergroot.

Hoe werken antilichamen?

Antilichamen zijn geweldige moleculen. Ik heb u tot dusver meegenomen in het bindingspotentieel van antilichamen. Het afweersysteem is in staat om antilichamen te creëren die zich met hoge specificiteit en grote kracht aan een lichaamsvreemde structuur kunnen hechten. Door gebruik te maken van moderne technieken, kunnen we ook menselijke antilichamen tegen lichaamseigen structuren genereren. Het werkingsmechanisme van al deze antilichamen volgt algemene principes die ik u verder wil verduidelijken. Zorgvuldigheid dwingt mij hierbij wel

de kanttekening te maken dat antilichamen in verschillende typen met gespecialiseerde functie voorkomen. Door moleculair biologische technieken kunnen deze functies naar gelang de gewenste toepassing verder versterkt of verzwakt worden. Maar daarover later meer; eerst de algemene principes van de werkingsmechanismes van antilichamen.

Om effectieve antilichamen tegen een virus, bacterie of kankercel in handen te krijgen, wordt vaak gezocht naar antilichamen met een neutraliserende activiteit. Neutralisatie vindt plaats doordat het antilichaam op precies de juiste plek bindt om een essentieel proces in de levenscyclus van dat micro-organisme of die cel te verstoren. U kunt hierbij denken aan de binding aan een herkenningsstructuur waardoor het binnendringen van een virus of een intracellulaire bacterie in gastheercellen van de patiënt voorkomen wordt. De groei van een kankercel kan bijvoorbeeld geremd worden doordat het antilichaam aan een herkenningsstructuur voor een essentiële groeifactor bindt. Neutralisatie alleen is echter niet het hele verhaal. Zoals gezegd kunnen antilichamen als een wapensysteem gezien worden, met de potentie om zowel verschillende soorten ammunities te gebruiken, als een groot leger aan hulptroepen in te schakelen. De ammunities bestaan uit verschillende bloedeiwitten en de hulptroepen veelal uit witte bloedcellen. Allereerst wil ik ingaan op de bloedeiwitten, de ammunities, die door antilichamen worden betrokken bij de afweer.

Het complementsysteem.

Sommige antilichamen zijn bijzonder effectief in het doden van hun doelwitcellen doordat ze in staat zijn om eiwitmoleculen van het zogenaamde complementsysteem te activeren.²⁴ Een langlopende samenwerking tussen onderzoeksgroepen van het Scripps researchinstituut, de Universiteit van Virginia, het LUMC, de Universiteit Utrecht en Genmab, leidde vorig jaar tot belangrijke nieuwe inzichten in het mechanisme van deze activatie.²⁵ Er bleek dat antilichammoleculen moeten samenwerken om het complementsysteem te activeren. Hierbij vormen 6 antilichamen een platform door met hun staarten

op een specifieke manier in elkaar te schuiven. Dit platform fungeert als een soort basisstation waarmee het complement-systeem geactiveerd wordt. Een artikel in het NRC Handelsblad van 15 maart 2014 karakteriseerde het door ons beschreven antilichaamcomplex als: "een moleculaire rattenkoning slaat groot immuunalarm".²⁶ In feite is dat precies wat er gebeurt. Antilichamen bevinden zich in het bloed voortdurend in de aanwezigheid van moleculen van het complementsysteem. De antilichamen surveilleren en veroorzaken alleen immuunactivatie als meerdere antilichamen tegelijkertijd aan dezelfde herkenningstructuur binden. De activatie van het complementsysteem start een kettingreactie die een algemene mobilisatie van het immuunsysteem tot gevolg heeft. De complementeiwitten maken gaatjes in de kanker- of bacterie- of viruscel waardoor deze afsterft. Hulptroepen in de vorm van witte bloedcellen worden door de geactiveerde complementeiwitten aangetrokken.

8

Effector cellen.

Antilichamen zijn ook in staat om het leger van witte bloedcellen direct te activeren. Wederom is er samenwerking nodig en kunnen alleen groepjes van gebonden antilichamen aan witte bloedcellen het signaal geven om de indringer op te ruimen. Dit signaal wordt via specifieke herkenningstructuren op deze cellen, Fc receptoren genaamd, doorgegeven. Er bestaan verschillende typen witte bloedcellen, elk met een verschillende activiteit in het opruimen van indringers. De belangrijkste typen zijn de natuurlijke killercellen, de macrofagen en neutrofiële granulocyten. Deze cellen vormen een eerstelijnsbescherming tegen ziekteverwekkers die het lichaam zijn binnengedrongen. Antilichamen kunnen echter ook worden gebruikt om dezelfde typen opruimmechanismen tegen kankercellen te activeren. Een eerste mechanisme, dat overigens door alle drie de celtypen gebruikt kan worden, is antilichaam-gemedieerde cellulaire cytotoxiciteit. Hierbij scheiden de antilichaam-geprikkelde witte bloedcellen celdodende eiwitten in de directe nabijheid van de indringer uit. Een tweede mechanisme, dat vooral door macrofagen en neutrofielen gebruikt wordt, heeft antilichaam-gemedieerde cellulaire fagocytose. Hierbij stimuleren de

antilichamen de witte bloedcel om de indringer met haar celmembraan te omsluiten. Deze wordt als het ware opgegeten en in een holte in de cel door de uitscheiding van afbraakeiwitten verteerd. Waar natuurlijke killercellen en macrofagen vooral belangrijk zijn bij de antilichaam-gemedieerde opruiming van kankercellen, zijn neutrofielen van groot belang bij de opruiming van bacteriën en schimmels. Naast de genoemde mechanismen, kunnen neutrofielen een web uitwerpen dat bestaat uit DNA en antimicrobiële eiwitten waarin de indringers verstrikt raken en onschadelijk kunnen worden gemaakt.

De ontwikkeling van immuniteit.

Ik heb u tot dusver meegenomen in de rol die antilichamen in de effectorfase van het afweersysteem spelen. Hierbij is geschetst hoe antilichamen ons lichaam zowel direct via neutralisatie als indirect via activatie van bepaalde bloedeiwitten en bloedcellen tegen micro-organismen en kankercellen kunnen beschermen. Om de cirkel rond te maken is het echter belangrijk om te benadrukken dat antilichamen daarnaast ook het vermogen hebben om de ontwikkeling van immuniteit te versterken. Antilichamen werken hierin nauw samen met dendritische cellen, dit zijn cellen van het immuunsysteem die de afweer regisseren. Antilichamen gebonden aan micro-organisme- of kanker-afkomstige eiwitten, worden door deze dendritische cellen opgenomen en daarna aan het afweersysteem gepresenteerd. Dendritische cellen scheiden daarbij signaaleiwitten uit om de door cellen gemedieerde afweer tegen kankercellen of virus-geïnfecteerde cellen te versterken. Het mechanisme waarmee contact tussen dendritische cellen en antilichamen plaatsvindt is nog onduidelijk, zo wijzen o.a. studies van Jeff Ravetch en Rick Blumberg op Fc receptoren en studies van collega Ferry Ossendorp op een rol van het complementeiwit C1q.^{27,28,29} De verdere ontrafeling van dit soort terugkoppelings-mechanismen is belangrijk om de vaccineffecten van antilichaamtherapie beter in te zetten en daarmee haar werkingsduur te verbeteren.

Hoe werken antilichamen in andere ziekten?

Therapeutische antilichamen zijn werkzaam in de behandeling van tal van andere indicaties naast infectieziekten en kanker. Het voert te ver om hier op elke ziekte apart in te gaan. In algemene zin, kan worden geconstateerd dat de eerder beschreven principes ook hier van toepassing zijn. Antilichamen tegen het signaaleiwit tumornecrosefactor-alfa of TNF worden veel toegepast in de behandeling van auto-immuunziekten; dit zijn ziekten waarbij het afweersysteem ontregeld is en het eigen weefsel wordt aangevallen. Er worden een aantal verschillende antilichamen tegen TNF in auto-immuunziekten zoals reuma, artritis psoriasis, ziekte van Crohn, colitis ulcerosa en de ziekte van Bechterew toegepast. Het dominante mechanisme van deze antilichamen is neutralisatie van membraangebonden en oplosbaar TNF. Antilichamen tegen het signaaleiwit vasculaire endotheliale groeifactor of VEGF worden gebruikt bij de behandeling van verschillende typen kanker en de behandeling van de oogziekten maculo-oedeem en de natte vorm van leeftijdsgebonden maculadegeneratie AMD. Het dominante mechanisme is wederom neutralisatie, waarbij remming van het VEGF leidt tot verminderde bloedvatgroei en de bloedvoorziening van tumoren en de abnormale groei in de oogziekten geremd wordt. Ten slotte moet worden opgemerkt dat het vermogen van antilichamen om hulptroepen in te schakelen ook van belang kan zijn bij de bestrijding van auto-immuun- en ontstekingsziekten. Een prominent voorbeeld hiervan zijn antilichamen tegen CD20 die B cellen m.b.v. complement activatie en antilichaam-gemedieerde cellulaire cytotoxiciteit kunnen uitschakelen. Deze therapie wordt toegepast in de behandeling van reuma en klinische studies geven veelbelovende resultaten voor de behandeling van multiple sclerose of MS, een ziekte waarbij zenuwbanen in het centraal zenuwstelsel worden aangetast.

Inspiratie.

Mijn oprechte overtuiging dat antilichamen een sleutelrol in het afweersysteem spelen zal u ondertussen duidelijk zijn. Deze kennis die opgebouwd is door de bijdrage van vele prominente

immunologen en klinici, genoemd en niet-genoemd, heeft een solide basis gevormd voor de ontwikkeling van de hedendaagse antilichaamtherapie. Ondanks de vele successen, is het werk niet klaar. Voor elke therapie bestaan er groepen patiënten die niet reageren. Verder kan de patiënt refractair worden voor antilichaamtherapie, d.w.z. dat de ziekte niet meer of niet meer gunstig op de ingezette behandeling reageert. Er blijft dus een voortdurende motivatie voor de ontwikkeling van nieuwe, betere en potentere geneesmiddelen. Tijdens deze zoektocht, laat ik mij in mijn onderzoek graag inspireren door de natuur. Het begrijpen van de moleculaire principes van biologische processen in de natuur leiden vaak tot verrassend inzicht. Bouwend op deze principes kunnen nieuwe technologieën en toepassingen ontwikkeld worden, die het startpunt vormen voor verder vernieuwend geneesmiddelenonderzoek. Hiermee kunnen we de uitdaging om m.b.v. afweermoleculen ziektes langduriger te remmen én te genezen aangaan. Graag wil ik deze visie aan de hand van een aantal recent voorbeelden toelichten.

9

Ten eerste: Antilichaam-toxine conjugaten.

De ontwikkeling van antilichaam-toxine conjugaten heeft recent een grote vlucht genomen in de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen voor kanker. Bij deze vorm van antilichaamtherapie, wordt er een sterke giftige stof aan een antilichaam gekoppeld. Nadat het antilichaam aan de kankercel bindt, wordt het opgenomen waarna het toxine vrijkomt en de kankercel wordt gedood. Met antilichaam-toxine conjugaten kunnen we de kankercellen aan veel sterkere toxines blootstellen dan in de traditionele chemotherapie mogelijk is en daarbij het aantal ernstige bijwerkingen verlagen.

De door ons toegepaste technologie bouwt in grote mate op het werk van prof. Bob Pettit van de Staatsuniversiteit van Arizona en brengt in feite twee manieren van natuurlijke afweer samen. Op een duikexpeditie voor het eiland Mauritius in de Indische Oceaan observeerde prof. Pettit de zeehaas *Dolabella auricularia*, een slakkensoort. Hierbij viel het hem op dat roofdieren het dier opmerkelijk met rust lieten, ondanks de

afwezigheid van enige zichtbare bescherming. Uit deze zeehaas isoleerde hij de stof dolastatine, een tubuline-remmer die de celdeling van kankercellen met ongekennde potentie remde.³⁰ De zeehaas verkrijgt het dolastatine door het eten van bepaalde cyanobacteriën of blauwalgen, waarschijnlijk van het genus *Symploca*, die het toxine produceren. Hierop gebaseerd synthetiseerde dr. Peter Senter en collega's van het Amerikaanse biotech bedrijf Seattle Genetics het toxine auristatine, dat momenteel breed wordt toegepast in het onderzoek naar nieuwe antilichaam-toxine conjugaten. Het team bij Genmab koppelde dit auristatine aan een antilichaam tegen tissue factor. Tissue factor is een eiwit dat op veel kankercellen voorkomt en uitermate snel internaliseert, wat resulteerde in een indrukwekkende potentie in de behandeling van een breed spectrum van kankers in preklinische modellen.³¹ Dit antilichaam-auristatine conjugaat is in klinische ontwikkeling voor de behandeling van solide kankers. Het concept om kankerbehandeling met uitzonderlijk sterke toxines door behulp van antilichaam-conjugatie te faciliteren, biedt enorme mogelijkheden voor het verbeteren van chemotherapie.

Ten tweede: Bispecifieke antilichamen.

Antilichamen bezitten over het algemeen twee bindingsplaatsen waarmee ze twee identieke herkenningsstructuren kunnen binden. In onderzoek uitgevoerd met prof. Rob Aalberse van Sanquin Research en dr. Janine Schuurman bij Genmab vonden we verrassend genoeg dat antilichammoleculen van het type IgG4 in het menselijk lichaam bispecifieke antilichamen kunnen genereren; dit zijn antilichamen die twee *verschillende* herkenningsstructuren kunnen binden.³² Het moleculaire mechanisme van bispecifieken-generatie in de mens is erg bijzonder. Telkens als twee IgG4 antilichammoleculen elkaar ontmoeten, vormen ze hybride moleculen die twee verschillende herkenningsstructuren kunnen herkennen. We denken dat dit mechanisme een aanpassing is om het lichaam tegen overstimulatie te beschermen. In een samenwerking met onderzoekers van Sanquin Research, de Universiteit Utrecht en Genmab, werden de moleculaire bouwstenen die voor dit me-

chanisme verantwoordelijk zijn in kaart te gebracht. Met deze kennis als startpunt ontwikkelden we een nieuwe technologie, die de generatie van therapeutische bispecifieke antilichamen in het laboratorium mogelijk maakt.³³ De ontwikkelde technologie heeft de potentie om bispecifieke therapeutische antilichamen te ontwikkelen die tumorgroei effectiever kunnen remmen en resistentie kunnen voorkomen. In een andere veelbelovende toepassing worden bispecifieke antilichamen gebruikt om kankercellen en cytotoxische witte bloedcellen aan elkaar koppelen. Hierbij treedt een herprogrammering op waardoor witte bloedcellen die onder normale omstandigheden de kanker niet zouden herkennen, worden aangezet om deze toch te doden.

Ten derde: Samenwerking.

Zoals gesteld, is een grote kracht van antilichamen in vergelijking met andere typen geneesmiddelen, dat ze van nature efficiënt kunnen samenwerken. Onze recente vinding dat deze samenwerking kan bestaan uit de vorming van hexameren op het celoppervlak, de eerder genoemde rattenkoning, stimuleerde ons dan ook om het moleculaire mechanisme van hexameerformatie te ontrafelen. Hierbij hebben we ontdekt dat we door de verandering van slechts één enkele bouwsteen, antilichammoleculen kunnen produceren die veel efficiënter zijn in het vormen van hexameren en het doden van kanker- of andere doelwitcellen. Deze technologie om antistoffen beter te laten samenwerken levert een nieuwe mogelijkheid om antilichaam-gebaseerde geneesmiddelen verder te verbeteren.

Ten vierde: Afweercontroleposten.

Een spannende toepassing voor het gebruik van bispecifieke of hexameervormende antilichamen ligt in de remming of stimulatie van moleculen die als afweercontrolepost fungeren. Zoals eerder aangestipt is het voor onze gezondheid van groot belang dat ons afweersysteem lichaamsvreemde structuren afweerd, maar eigen weefsel met rust laat. Dit gebeurt o.a. door het afweersysteem te leren om geen reacties tegen eigen lichaamsstructuren te ontwikkelen. Dit systeem is echter niet

waterdicht en de natuur heeft daarom zogenaamde afweercontrolepostmoleculen ontwikkeld die de afweer tegen gezonde cellen kunnen afremmen. Recent onderzoek heeft aangetoond dat kankercellen dit soort moleculen misbruiken om opruiming door het afweersysteem tegen te gaan.³⁴ Antilichamen tegen controlepostmoleculen, blijken in staat om deze rem op het afweersysteem weg te nemen. De zeer langdurige response in sommige patiënten geeft de hoop dat genezing van kanker met dit soort antilichaamtherapieën mogelijk is.

Toekomst van het afweersysteem als geneesmiddel.

De potentie van het afweersysteem als geneesmiddel is enorm en voor antilichamen is hierin een sleutelrol weggelegd. Antilichamen worden tegenwoordig bijna in het volledige spectrum van menselijke ziekten toegepast. Het begrip van de werkingsmechanismen op moleculair en cellulair niveau neemt razendsnel toe. Hierdoor blijkt het steeds weer mogelijk om geneesmiddelen met een grotere effectiviteit en beter veiligheidsprofiel te maken. De bevolkingsgroei en een ouderwordende wereldbevolking leiden tot een toenemende last op de gezondheidszorg, waarbij de groei in chronische ziekten een formidabele uitdaging vormen. Kanker blijft, naast cardiovasculaire ziekten, een leidende oorzaak van dood. In 2030 is de verwachting dat het aantal gevallen van kanker wereldwijd bijna zal verdubbelen tot 22 miljoen nieuwe diagnoses en 13 miljoen doden.⁸

Hoe kunnen we deze uitdaging aangaan? Preventie is de meest aantrekkelijke manier om het aantal kankergevallen beheersbaar te houden. De Wereldgezondheidsorganisatie WHO schat dat ongeveer 30% van alle kankergevallen te voorkomen is. 70% van alle longkankers en een kwart van alle kankerdoden is een direct of indirect gevolg van roken. Het verder terugdringen van het tabaksgebruik blijft mijns inziens daarom een prioriteit voor de samenleving als geheel. Ook overgewicht en overmatig alcohol gebruik zijn belangrijke risicofactoren voor kanker die door voorlichting en regelgeving moeten worden aangepakt. Infectieziekten zijn verantwoordelijk voor 22% van

alle kankergevallen wereldwijd. Zoals eerder betoogd is het van belang om infecties met hepatitis B en HPV met vaccinaties te bestrijden. Ten slotte kan huidkanker worden teruggedrongen door verbranding door de zon te voorkomen.⁸

Wetenschappelijk en toegepast onderzoek door academische groepen in nauwe samenwerking met de industrie is van groot belang om de vooruitgang in de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen voor kanker door te zetten. Bij de ontwikkeling van deze geneesmiddelen is er een grote focus op een goed veiligheidsprofiel en sterke korte termijneffecten zoals de vermindering van de tumormassa en progressievrije overleving. Mogelijke langetermijneffecten van antilichaamtherapie, zoals de remming van uitzaaiing van de tumor en versterking van de afweer door vaccineffecten worden daarin mogelijk onderbelicht. De recente successen in de manipulatie van immuoncontrolepostmoleculen tonen aan dat manipulatie van het afweersysteem door antilichamen een enorme potentie hebben. Een beperking lijkt dat activatie van het afweersysteem tegen kanker door controlepostblokkade vooral effectief blijkt tegen kankers met grote aantallen mutaties, zoals in huid- en longkankers. In kankers met weinig mutaties is het wellicht nodig om voorafgaand of gelijktijdig met de therapie een afweerrespons op te wekken. De combinatie van antilichaamtherapieën met therapeutische vaccins of het beter inzetten van het potentieel van antilichamen om de cellulaire afweerrespons tegen doelwiteiwitten te versterken, zijn daarom van groot belang. Het ultieme doel hierbij moet zijn om totale overleving en genezing van kanker substantieel te vergroten.

Antilichamen zijn niet meer weg te denken uit de geneeskundige praktijk voor de behandeling van auto-immuunziekten. Net als bij kanker is er in eerste instantie een focus geweest op het bereiken van korte termijn effecten, zoals het door het remmen van signaaleiwitten in reuma, waar bij herhaaldelijke behandeling het ziekteverloop weliswaar dramatisch verbetert, maar waarbij continue therapie nodig blijft. Verder onderzoek aan de moleculaire mechanismen van het ziekteproces en bereiken

van langdurige tolariserende interventie met antilichaamtherapie is een veelbelovende mogelijkheid die onderzocht dient te worden.

Hersenziekten en in het bijzonder de gevallen van neurodegeneratieve ziekten zoals de ziekte van Alzheimer en de ziekte van Parkinson nemen door de ouder-wordende bevolking sterk in aantal toe. De behandeling van neurodegeneratieve ziekten met antilichamen is tot dusver erg moeilijk gebleken. Een van de belangrijkste uitdagingen voor de behandeling van hersenziekten met therapeutische antilichamen is slechte toegang van antilichamen tot het brein door de bloed-hersenbarrière. Het werk van Pardridge, Yu en collega's heeft getoond dat specifieke antilichamen met een specificiteit voor transporteiwitten zich toegang tot de hersenen kunnen verschaffen.^{35,36} Verdere optimalisatie van antilichaamtherapie voor hersenziekten lijkt daarom goed mogelijk.

12

Om de potentie van het afweersysteem als geneesmiddel volledig te kunnen benutten, is het noodzakelijk dat onderzoekers van verschillende disciplines optimaal samenwerken. De profileringsgebieden bij de Universiteit Leiden zijn hier een goed voorbeeld van. Het verbannen van silo-denken en kortetermijndenken is hierbij essentieel. De ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen van idee tot registratie heeft een lange adem nodig, waarbij aan periodes van minimaal 10-15 jaar gedacht moet worden. Lange-termijn strategieën voor onderzoeksfinanciering door overheden in combinatie met langdurige allianties tussen universiteiten en de industrie moeten worden nagestreefd.

Aan het einde van deze publieke les voel ik de noodzaak om een aantal woorden over de kosten van antilichaamtherapie te zeggen. Hierbij is het in het kader van transparantie van belang te vermelden dat ik naast mijn aanstelling bij het LUMC, als wetenschappelijk directeur aan het biotech bedrijf Genmab verbonden ben. Nieuwe medicijnen zijn duur. Een grote factor hierin zijn de enorm hoge kosten die de ontwikkeling en het

op de markt brengen van een nieuw geneesmiddel met zich meebrengen. Matthew Herper schat deze kosten op 1 miljard euro per geneesmiddel, of zelfs meer als de slagingskans wordt meegewogen.³⁷ De productie van antilichamen is verder complex en de dosering vaak hoog, waardoor zelfs generieke antilichamen, zogenaamde biosimilars, nog steeds duur zijn t.o.v. generieke klein-moleculaire geneesmiddelen. In een samenleving waarin we ons tot doel stellen om optimale, universele en betaalbare gezondheidszorg te verschaffen, is het relevant om naar de gezondheidsverbetering per euro te kijken. Hierbij is het gebruikelijk om een kosteneffectiviteitsanalyse uit te voeren, waarbij de extra kosten van een nieuwe therapie per gewonnen levensjaar, gecorrigeerd voor kwaliteit, met de standaardtherapie vergeleken worden. Een significante verbetering verantwoordt een hogere prijs voor een nieuwe therapie. Een probleem van dit soort analyses is echter dat het tot verdere kostenescalatie leidt. Het is daarom essentieel dat er nieuwe betalingsmodellen in overleg tussen overheid, ziekenhuizen, verzekeraars en de industrie worden ontwikkeld. Vergoedingsmodellen waarbij de geneesmiddelprijs direct gerelateerd is aan haar waarde voor de patiënt zijn actueel en aantrekkelijk.^{38,39,40} Hierbij is van belang dat zowel geneesmiddel-effectiviteit, -toxiciteit, en -innovatie, als ziekte-prevalentie en -incidentie, transparant in de prijs worden meegewogen. Een verschillende prijs voor gebruik van hetzelfde geneesmiddel in verschillende ziekte-indicaties op basis van haar waardeprofiel voor de patiënt lijkt een logische consequentie.

Ten slotte vinden er momenteel grote verbeteringen in de diagnostiek plaats, die een steeds persoonlijker aanpak mogelijk maken. Artsen zijn daarom beter in staat om een patiënt met het juiste geneesmiddel op het juiste moment te behandelen, en daarmee het effect van de behandeling te maximaliseren. Vergoeding zou hierbij aan effectiviteit gekoppeld kunnen worden, zodat er alleen een betaling volgt als de patiënt daadwerkelijk baat bij de behandeling heeft. Deze aanpak legt een uitdaging bij de farmaceutische industrie om zich te concentreren op de ontwikkeling van vernieuwende geneesmiddelen en bijbe-

horende diagnostica, die daadwerkelijk een grote stap vooruit betekenen. Vernieuwingen in het vergoedingsmodel moeten bijdragen tot het beheersen van de kosten in de gezondheidszorg. Er ligt hier een taak voor de overheid en verzekeraars om de geneesmiddelbudgettering op landelijk, of beter Europees niveau, te regelen, om te verzekeren dat *alle* patiënten dezelfde toegang tot de beste middelen hebben.

Afsluitend hoop ik dat ik u ervan heb kunnen overtuigen dat de moleculaire immunologie meer is dan enkel een wetenschappelijke nieuwsgierigheid. Het begrijpen van de afweer op het kleinste, moleculaire, niveau vormt een sterke basis voor innovatie. Het koppelen van basale en toegepaste wetenschap door allianties tussen universiteiten en industrie levert een essentiële bijdrage aan het vertalen van deze kennis naar de ontwikkeling van innovatieve geneesmiddelen en het verbeteren van de wereldgezondheid.

Dankwoord.

Aan het einde van deze oratie een kort dankwoord, waarin ik op de eerste plaats grote dankbaarheid en respect uitspreek voor al degenen waarmee ik in mijn wetenschappelijke loopbaan heb mogen samenwerken. Het spijt me oprecht dat ik niet iedereen persoonlijk kan noemen.

Mijnheer de Rector Magnificus en leden van de Raad van Bestuur van het Leids Universitair Medisch Centrum, ik dank u voor het in mij gestelde vertrouwen en de enorme stimulans die de instelling van deze leerstoel moleculaire immunologie aan mij en het vakgebied geeft.

Hooggeleerde Aarden, zonder jou had ik dit schitterende vakgebied waarschijnlijk nooit betreden. Je relativerende stijl is altijd een groot voorbeeld voor me geweest.

Hooggeleerde van de Winkel, jouw geloof in de maakbaarheid van de wereld en bubbelend positivisme blijven mij inspireren. Bedankt voor je grote vertrouwen en de uitmuntende samenwerking.

Hooggeleerde Huizinga, Fibbe, zonder jullie had ik vandaag niet op deze plek gestaan. Ik vind het geweldig dat jullie mij in je midden hebben willen verwelkomen, ik zie uit naar een lange en productieve samenwerking.

Hooggeleerde collega's en medewerkers van de afdeling IHB en het profileringsgebied immuniteit, infectie en tolerantie. Ik vind enorm stimulerend om met jullie te mogen werken.

Management team, medewerkers bij Genmab en mijn promovendi. Woorden schieten te kort om te benadrukken hoe trots ik ben op wat jullie wetenschappelijk en in geneesmiddelontwikkeling bereikt hebben.

Mijn vader en moeder ben ik enorm dankbaar voor alle steun en het vertrouwen om mij al op jonge leeftijd mijn eigen gang te laten gaan. Pap, ik weet dat het geweldig had gevonden, jammer dat je er niet meer bij kan zijn.

Mara en Ivo, ik ben erg trots op wat jullie al bereikt hebben, aan jullie de toekomst!

Sandra, je bent al meer dan 30 jaar mijn steun en toeverlaat. Zonder jou had ik dit werk niet op dit niveau kunnen doen. Fijn dat we samen van het leven kunnen genieten.

Ik heb gezegd.

Literatuur

1. Centraal Bureau voor de Statistiek. [cited juni 2015]; Available from: <http://statline.cbs.nl/Statweb/>.
2. Rees, A.R., *The antibody molecule: from antitoxin to therapeutic antibodies*. 2015, Oxford: Oxford University Press.
3. Behring, S., *Disinfection in the Living Body*. *Br Med J*, 1891. **2**(1599): p. 406-24.
4. Grundbacher, F.J., *Behring's discovery of diphtheria and tetanus antitoxins*. *Immunol Today*, 1992. **13** (5): p. 188-90.
5. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. [cited juni 2015]; Available from: <http://www.rivm.nl/>.
6. Van Dale. [cited juni 2015]; Available from: <http://www.vandale.nl/opzoeken>.
7. Milo, R., et al., *BioNumbers-the database of key numbers in molecular and cell biology*. *Nucleic Acids Res*, 2010. **38**(Database issue): p. D750-3.
8. World Health Organization. [cited juni 2015]; Available from: <http://www.who.int/en/>.
9. World Health Organization, *Global measles and rubella strategic plan: 2012-2020*. 2012.
10. van Lier EA, O.P., Giesbers H, Conyn-van Spaendonck MAE, Drijfhout IH, Zonnenberg-Hoff IF, de Melker HE, *Vaccinatiegraad Rijksvaccinatieprogramma Nederland : Verslagjaar 2014*. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu 2014. **Rapport 150202003/2014**.
11. Zipprich, J., Winter, K., Hacker, J., Xia, D., Watt, J., Hariman, K., *Measles Outbreak - California, December 2014–February 2015*. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*, 2015. **64** (February 20, 2015) (6): p. 153-154.
12. Chaturvedi, A.K., et al., *Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States*. *J Clin Oncol*, 2011. **29** (32): p. 4294-301.
13. Barre-Sinoussi, F., et al., *Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS)*. *Science*, 1983. **220** (4599): p. 868-71.
14. Popovic, M., et al., *Detection, isolation, and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS*. *Science*, 1984. **224** (4648): p. 497-500.
15. Burton, D.R., et al., *Efficient neutralization of primary isolates of HIV-1 by a recombinant human monoclonal antibody*. *Science*, 1994. **266** (5187): p. 1024-7.
16. Parren, P.W., et al., *Antibody protects macaques against vaginal challenge with a pathogenic R5 simian/human immunodeficiency virus at serum levels giving complete neutralization in vitro*. *J Virol*, 2001. **75**(17): p. 8340-7.
17. Saphire, E.O., et al., *Crystal structure of a neutralizing human IGG against HIV-1: a template for vaccine design*. *Science*, 2001. **293**(5532): p. 1155-9.
18. Burton, D.R., *Antibodies, viruses and vaccines*. *Nat Rev Immunol*, 2002. **2** (9): p. 706-13.
19. Georgiev, I.S., et al., *Elicitation of HIV-1-neutralizing antibodies against the CD4-binding site*. *Curr Opin HIV AIDS*, 2013. **8** (5): p. 382-92.
20. Jardine, J.G., et al., *HIV-1 VACCINES. Priming a broadly neutralizing antibody response to HIV-1 using a germline-targeting immunogen*. *Science*, 2015. **349**(6244): p. 156-61.
21. Kohler, G. and C. Milstein, *Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity*. *Nature*, 1975. **256**(5517): p. 495-7.
22. Lonberg, N., *Fully human antibodies from transgenic mouse and phage display platforms*. *Curr Opin Immunol*, 2008. **20** (4): p. 450-9.
23. Reichert, J.M., *Antibodies to watch in 2015*. *MAbs*, 2015. **7** (1): p. 1-8.
24. Melis, J.P., et al., *Complement in therapy and disease: Regulating the complement system with antibody-based therapeutics*. *Mol Immunol*, 2015. **67** (2 Pt A): p. 117-30.
25. Diebold, C.A., et al., *Complement is activated by IgG hexamers assembled at the cell surface*. *Science*, 2014. **343** (6176): p. 1260-3.
26. Voormolen, S., *Een moleculaire rattenkoning slaat groot immuunalarm*, in *NRC Handelsblad*. 15 maart 2014.

27. DiLillo, D.J. and J.V. Ravetch, Differential Fc-Receptor Engagement Drives an Anti-tumor Vaccinal Effect. *Cell*, 2015. **161** (5): p. 1035-45.
28. Baker, K., et al., Neonatal Fc receptor expression in dendritic cells mediates protective immunity against colorectal cancer. *Immunity*, 2013. **39** (6): p. 1095-107.
29. Van Montfoort, N., et al., A novel role of complement factor C1q in augmenting the presentation of antigen captured in immune complexes to CD8+ T lymphocytes. *J Immunol*, 2007. **178** (12): p. 7581-6.
30. Pettit, G.R., Kamano Y., Herald C.L., Tuinman A.A., Boettner F.E., Kizu H., Schmidt J.M., Baczynskyj L., Tomer K.B., Bontems R.J., The isolation and structure of a remarkable marine animal antineoplastic constituent: dolastatin 10. *J. Am. Chem. Soc.*, 1987. **109**: p. 6993-6885.
31. Breij, E.C., et al., An antibody-drug conjugate that targets tissue factor exhibits potent therapeutic activity against a broad range of solid tumors. *Cancer Res*, 2014. **74** (4): p. 1214-26.
32. Van der Neut Kolfshoten, M., et al., Anti-inflammatory activity of human IgG4 antibodies by dynamic Fab arm exchange. *Science*, 2007. **317** (5844): p. 1554-7.
33. Labrijn, A.F., et al., Efficient generation of stable bispecific IgG1 by controlled Fab-arm exchange. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013. **110** (13): p. 5145-50.
34. Couzin-Frankel, J., Breakthrough of the year 2013. *Cancer immunotherapy*. *Science*, 2013. **342**(6165): p. 1432-3.
35. Pardridge, W.M., Blood-brain barrier drug delivery of IgG fusion proteins with a transferrin receptor monoclonal antibody. *Expert Opin Drug Deliv*, 2015. **12** (2): p. 207-22.
36. Yu, Y.J., et al., Therapeutic bispecific antibodies cross the blood-brain barrier in nonhuman primates. *Sci Transl Med*, 2014. **6**(261): p. 261ra154.
37. Herper, M. The Cost Of Creating A New Drug Now \$5 Billion, Pushing Big Pharma To Change. [cited juni 2015]; Available from: <http://www.forbes.com/sites/matthewherper/2013/08/11/how-the-staggering-cost-of-inventing-new-drugs-is-shaping-the-future-of-medicine/>.
38. McCallister, E., Indications of value. *Biocentury*, 2015 (July 20): p. 2-9.
39. Bach, P.B. *DrugAbacus*. 2015 [cited August 2015]; Available from: <http://www.drugabacus.org/>.
40. Cherny, N.I., et al., A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol*, 2015. **26** (8): p. 1547-73.

PROF.DR. PAUL W.H.I. PARREN (ROERMOND, 1963)



- 1981-1987 Studie Biologie aan de Universiteit van Amsterdam (CUM LAUDE)
- 1987-1992 Promotie, Centraal Laboratorium van de Bloedtransfusiedienst (CLB) van het Nederlandse Rode Kruis en Universiteit van Amsterdam
- 1992-1993 Postdoc, Baxter Diagnostics, Miami, Florida, VS
- 1993-1996 Postdoc, The Scripps Research Institute, La Jolla, Californië, VS
- 1996-2001 Assistant Professor, The Scripps Research Institute, La Jolla, Californië, VS
- 2001-2002 Associate Professor, The Scripps Research Institute, La Jolla, Californië, VS
- 2002-2003 Director Research & Development, Genmab, Utrecht
- 2003-2008 Vice President Research & Technology, Genmab, Utrecht
- 2008-2010 Senior Vice President, Preclinical Development & Research, Genmab, Utrecht
- 2010-heden Senior Vice President & Scientific Director, Genmab, Utrecht
- 2013-heden Adjunct Professor Translational Cancer Research, Department of Cancer and Inflammation Research, Institute of Molecular Medicine, University of Southern Denmark, Odense, Denmark
- 2015-heden Hoogleraar Moleculaire Immunologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Tijdens zijn opleiding als moleculair bioloog en immunoloog aan de Universiteit van Amsterdam kreeg Paul Parren een passie voor de fascinerende wereld van antilichamen. Bij het CLB ontwikkelde hij recombinante antilichamen waarmee hij de communicatie van antilichamen met het overige immuunsysteem in kaart bracht. In 1992 promoveerde hij aan de Universiteit van Amsterdam op deze studies. Tijdens zijn aanstelling bij het Scripps Research Instituut in La Jolla, Californië, onderzocht hij de rol van menselijke antilichamen in de bescherming tegen virusinfecties, met het humaan immunodeficiëntie virus HIV als zwaartepunt. In 2002 keerde hij terug naar Nederland om leiding te geven aan de ontwikkeling van innovatieve antilichaamtherapieën bij het internationale biotechnologie bedrijf Genmab in Utrecht. Hier werd hij o.a. mede-uitvinder van de therapeutische antilichamen ofatumumab en daratumumab en innovatieve technologieën om antilichamen beter te laten samenwerken. Sinds 2013 is hij als Adjunct Professor Translational Cancer Research verbonden aan het Instituut voor Moleculaire Geneeskunde van de Universiteit van Zuid-Denemarken in Odense. In 2015 werd hij benoemd tot gewoon hoogleraar Moleculaire Immunologie bij het Leids Universitair Medisch Centrum.



Universiteit
Leiden