



Universiteit
Leiden

The Netherlands

Kleine moleculen, grote daden

Goulmy, E.A.J.M.

Citation

Goulmy, E. A. J. M. (2011). Kleine moleculen, grote daden. In . Leiden. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/20210>

Version: Not Applicable (or Unknown)
License: [Leiden University Non-exclusive license](#)
Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/20210>

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

Prof.dr. E.A.J.M. Goulmy

Kleine moleculen, grote daden



Universiteit Leiden

Kleine moleculen, grote daden

Rede uitgesproken door

Prof.dr. E.A.J.M. Goulmy

ter gelegenheid van haar afscheid als hoogleraar in de
transplantatiebiologie, in het bijzonder minor histocompatibiliteitsantigenen

aan de Universiteit Leiden

op 11 november 2011



Universiteit Leiden

Leden van de raad van bestuur van het LUMC, leden van het bestuur van divisie 4, collega's, dames en heren,

Aangezien velen van u aanwezig waren bij mijn oratie, leek met mij het beste door te gaan waar ik mijn oratie beëindigd heb; u kunt zich dat zeker nog allemaal herinneren. Voor diegenen die er toevallig niet waren, geef ik eerst een korte samenvatting.

In 1972, begon ik als analist bij Professor Jon van Rood die toen al een grote beroemdheid was op het gebied van transplantatie. Van Rood is een van de pioniers van de belangrijke transplantatiegroepen bij de mens, Human Leucocyte Antigens (HLA) genoemd.¹ De ontdekking van deze HLA transplantatiegroepen heeft het transplanteren van beenmerg en organen mogelijk gemaakt.

Twee weken na mijn aanstelling vertelde ik van Rood dat ik alleen maar researchwerk wilde doen. Ik kon meteen aan de slag. Een vrouwelijke patiënt met een bloedziekte had een beenmergtransplantatie van haar broer afgestoten ondanks dat ze getransplanteerd was met een ideaal geselecteerde beenmergdonor. Namelijk, de patiënt en haar beenmergdonor waren gelijk voor de belangrijke HLA transplantatiegroepen. Ik kreeg de opdracht uit te zoeken waarom het transplantaat was afgestoten; immers zus en broer waren HLA gelijk. Totaal ignorant en niet wetende waarnaar ik moest zoeken (niemand wist het eigenlijk heb ik pas later begrepen) hebben we in het laboratorium het afstoten van dat transplantaat getracht na te bootsen door de cellen van deze patiënt met die van haar donor te mengen. Dat was mogelijk middels een nieuwe laboratorium techniek: de zogenaamde Gemengde Cellen Kweek.² Hiermee kon het gedrag van de immuuncellen van de patiënt tegen die van haar broer bestudeerd worden.

De resultaten waren geheel onverwachts. Namelijk, door het mengen van de cellen van de patiënt met die van haar broer ontstonden er zogenaamde killercellen. Dat zijn cellen van het immuun systeem die andere cellen kunnen doden. In vitro, dus in de Gemengde Cellen Kweek, vernietigden de killercellen van

de patiënt de cellen van haar broer, haar beenmergdonor. We konden deze reactie niet verklaren, immers patiënt en donor waren gelijk voor de belangrijke HLA transplantatiegroepen. Het toeval wilde dat professor Munro uit Cambridge voor een sabbatical leave in van Rood's afdeling werkte. Eureka, riep Munro, dit is het eerste bewijs bij de mens van wat er zojuist bij de muis³ is gevonden. Namelijk, cellen van het immuun systeem herkennen en doden een cel dat vreemd antigeen, dus een vreemde stof, draagt. Dat vreemd antigeen wordt aan onze cellen van het immuun systeem zichtbaar gemaakt door HLA. Zo gaat bijvoorbeeld bij een verkoudheid, het virus de immuuncellen binnen. Het virus wordt in de cel aan mootjes gehakt. De kleine virusstukjes binden zich aan HLA en worden op die manier van het binnenste van de cel naar het cel oppervlak getransporteerd. Vervolgens zien de immuuncellen van ons lichaam die stukjes virus als vreemd, maken killercellen en doden de virus geïnfecteerde cellen en zo komen we de verkoudheid weer te boven.

In onze, hierboven beschreven klinische situatie met een vrouwelijke patiënt en een mannelijke donor was het vreemd antigeen een klein stukje van het mannelijke Y chromosoom dat de immuuncellen van de vrouwelijke patiënt tot killercellen aanzette. Immers, vrouwen hebben geen Y-chromosoom. Deze 'anti-Y' killercellen van de patiënt waren zo krachtig dat ze de mannelijke cellen in vitro in de Gemengde Cellen Kweek doden. Eureka, want onze resultaten bevatten twee primeurs. Ten eerste, toonden we voor het eerst bij de mens de belangrijke cellulair immunologische reactie aan hoe het lichaam reageert tegen lichaamsvreemde stoffen.⁴ Ten tweede, ontdekten we nieuwe transplantatiegroepen bij de mens.⁵ Dus, naast de HLA transplantatiegroepen bestaan andere transplantatiegroepen, die problemen kunnen geven bij orgaan- en beenmergtransplantatie, tegenwoordig stam cel transplantatie genoemd. De nieuwe transplantatiegroepen werden 'minor' transplantatie antigenen genoemd.

De benaming 'minor' is volgens mij absoluut een contradictio in terminis. Immers, patiënten die een HLA gelijk transplan-

taat ontvangen, bijvoorbeeld een stamceltransplantatie, worden geconfronteerd met ernstige problemen. Ten eerste, de patiënt kan het transplantaat afstoten, zoals hierboven werd beschreven. Ten tweede, de omgekeerde reactie vindt ook plaats: het transplantaat kan zich keren tegen de patiënt; dit heet Graft (transplantaat) versus Host (ontvanger) ziekte. Ten derde, het transplantaat geeft niet altijd het beoogde resultaat waardoor de oorspronkelijke ziekte terugkeert. Namelijk, het doel van stamceltransplantatie is curatie; met andere woorden de tumorcellen die nog aanwezig zijn bij de patiënt moeten worden opgeruimd. Dit laatste heet: het Graft versus Tumor reactie. In ieder van deze drie ernstige problemen na stamceltransplantatie spelen minor transplantatie antigenen een cruciale rol. Tot deze conclusie mag men, na 40 jaar wetenschappelijk onderzoek door ons en andere onderzoekers, gerust komen. In de jaren '70, wisten we dat nog allemaal niet.

4 Wat betekent het woord 'minor' eigenlijk? Een huis-tuin en keuken woordenboek geeft als definitie: onbelangrijk. De Engelstalige vakliteratuur geeft diverse antwoorden oa: -improvement in patients with a minor stroke, -isolated tear of the Pectoralis Minor, -prognosis of minor depression in the population, -outcome of minor traffic accidents. Hier schieten we dus niets mee op.

Wat zijn minor transplantatie antigenen? In de jaren '90, ontdekten we samen met een Amerikaanse wetenschappelijke groep dat minors hele kleine stukjes eiwitten, oftewel peptiden, zijn afkomstig van grote eiwitten.⁶ Deze grote eiwitten zijn bij ieder individu in de cel aanwezig. Het kunnen eiwitten van het Y chromosoom⁷ en van de andere chromosomen zijn. Om een minor te worden is het echter essentieel dat er tussen de individuen kleine verschillen zijn in die grote eiwitten. De verschillen bleken soms maar één aminozuur klein te zijn.⁸

Grote minor eiwitten, zoals het Y eiwit van het Y chromosoom maar ook eiwitten van autosomale genen, worden in het binnenste van de cel aangemaakt. Net zoals bij virussen, worden de grote minor eiwitten in de cel aan mootjes tot peptiden

gehakt, die vervolgens door HLA naar de buitenkant van de cel worden getransporteerd. Daar presenteren ze zich aan immuuncellen. Als de immuuncellen die peptiden als vreemd zien, worden er killercellen gevormd en die ruimen de cellen met dat vreemde peptide op. En dat is wat er gebeurde in onze eerste bevinding. Vrouwelijke cellen herkennen het mannelijk Y peptide op de cellen van het mannelijk stamceltransplantaat als vreemd en doden de mannelijke cellen. Tussen geslachtelijke individuen zijn het de peptiden van minor eiwitten van de autosomale genen die als vreemd kunnen worden herkend en vinden dezelfde type reacties plaats op voorwaarde dat de minor peptiden verschillen tussen de twee individuen. Dus, immunoreacties vinden plaats tussen HLA-identieke donor en patiënt die minor transplantatie antigenen verschillend zijn.

Hoeveel minors zijn er? De eerste jaren ontdekten we twee minors gecodeerd door verschillende genen van het Y-chromosoom en vijf minors gecodeerd door autosomale genen. Wij waren éénoog in het land der minor blinden. Maar als snel werden er ook in de diverse nationale en internationale wetenschappelijke groepen nieuwe minors gevonden. We ontwikkelden een 'minor test kit'⁹ en verspreidde deze naar 31 samenwerkende laboratoria in 16 landen. Een prachtige samenwerking waardoor we met onze partners de frequentie van de toen tien bekende minors in zes verschillende etnische groepen konden vaststellen. Daarmee konden we de relevantie van die minors voor transplantatie in de verschillende etnische populaties berekenen.¹⁰ Hoeveel minors er zijn weten we op dit moment niet.

Wat is het belang van minors bijvoorbeeld bij leukemiepatiënten die behandeld worden met stamceltransplantatie? Hoe kunnen we die minor kennis toepassen om het succes van stamceltransplantatie te verbeteren bij deze patiënten? In 1992 ontdekten wij dat de minors op basis van hun expressie in 2 groepen konden worden verdeeld; de 'brede' minors en de 'tumor' minors.¹¹ De brede minors komen tot expressie op alle cellen en weefsels van het lichaam. Een voorbeeld van een

brede minor is het minor Y antigeen, dat ik zojuist uitgebreid heb besproken. Killercellen tegen brede minors kunnen alle cellen en weefsels doden.¹² In de eerste beschreven situatie van stamceltransplantatie, waren killercellen van de vrouwelijke patiënt gericht tegen het brede minor Y antigeen in staat om het mannelijk transplantaat af te stoten. Echter, zoals al even genoemd, de omgekeerde reactie bij stamceltransplantatie namelijk de Graft versus Host reactie komt ook voor. Hierbij richten killercellen van de donor, dus voortkomend uit het stamceltransplantaat, zich tegen de brede minors van de patiënt en kunnen veel cellen en weefsels van de patiënt doden. Dit kan gebeuren in bijvoorbeeld de situatie van een vrouwelijke donor (Graft) en een mannelijke patiënt (Host). Een ernstige Graft versus Host ziekte kan dodelijk zijn.

De andere groep minors, de 'tumor' minors, komt zeer beperkt tot expressie en wel alleen op bloedcellen en op bloedkankercellen. Een voorbeeld van een tumor minor is het minor HA-1 antigeen. Immuncellen uit het donor stamceltransplantaat, die gericht zijn tegen de HA-1 tumor minor, zullen heel specifiek de bloedkankercellen van de patiënt doden. Zoals hierboven al even genoemd, heet deze reactie de 'Graft versus Tumor' reactie. Bij het uitblijven van de Graft versus Tumor reactie na stamceltransplantatie, krijgt de patiënt de oorspronkelijke ziekte, bijvoorbeeld leukemie, terug. Dat gebeurt momenteel helaas nog in ongeveer 25% van de getransplanteerde patiënten. Een effectieve antileukemiereactie door immuncellen van het stamceltransplantaat is dus cruciaal voor het succes van de behandeling van de leukemiepatiënt.

Hoe vindt een antitumor minor reactie plaats? Net zoals als bij een vrouw/man verschil waardoor er een anti-Y reactie ontstaat, moet er een verschil voor een tumor minor zijn tussen donor en ontvanger. Stel we hebben een donor en een ontvanger met een verschil in het tumor minor antigeen HA-1. HA-1 is afkomstig van het grote HA-1 eiwit. Het HA-1 eiwit heeft kleine verschillen in de peptiden, te weten HA-1H en HA-1R.⁸ Het HA-1H peptide is samengesteld uit negen aminozuren, te weten: VLHDDLLEA. Het HA-1R peptide bevat ook negen

aminozuren, met echter een aminozuur verschil en wel: VLRDDLLEA.⁸ Dus het verschil tussen deze twee peptiden is slechts een aminozuur: H (Histidine) bij HA-1H en R (Arginine) bij HA-1R. Een dergelijk aminozuur verschil tussen patiënt en donor is in staat killercellen op te roepen en een leukemiecel te doden. Plaatsen we dit dus in de context van stamceltransplantatie, dan ontwikkelt zich een Graft versus Tumor reactie, want de cellen uit het HA-1R stamceltransplantaat (Graft) zien HA-1H als vreemd op de leukemiecellen (Tumor) van de patiënt. Er ontstaan HA-1H killercellen die de leukemiecellen doden en daarmee heeft het stamceltransplantaat haar beoogde curatieve werking uitgevoerd. Daarnaast zullen gezonde bloedcellen uit het stamceltransplantaat uitgroeien in de patiënt en hem/haar voorzien van gezonde nieuwe bloedcellen.

Zo ik al eerder meldde, vindt helaas zojuist genoemde curatieve werking van stamceltransplantatie niet altijd plaats, en komt de oorspronkelijke ziekte terug. In deze situatie kunnen we de minor kennis gaan toepassen en maken we dus de stap van 'bench to bedside'. Deze belangrijke stap vindt daadwerkelijk op dit moment in de kliniek plaats. Een kleine groep patiënten met een hoog risico van het terugkeren van de ziekte na stamceltransplantatie, komt mogelijk in aanmerking voor onze nieuwe behandeling. Er zijn drie verschillende mogelijkheden van behandeling gebruikmakend van de tumor minors;^{13,14,15} de minst gecompliceerde behandeling van deze drie is 'vaccinatie' met tumor minors.¹⁵

Hoe gaat dat in zijn werk? Allereerst wordt van tevoren vastgesteld welke tumor minors bij de patiënt aanwezig zijn. Dit kan gedaan worden met de minor test kit. Stel de patiënt heeft de tumor minor HA-1H en de donor heeft HA-1R. Immers, als donor en patiënt verschillen voor respectievelijk HA-1R en HA-1H, kunnen er HA-1H specifieke killercellen worden geïnduceerd die de leukemie doden. Nadat het stamceltransplantaat is gegeven van de HA-1R donor aan de HA-1H patiënt, ontwikkelen zich immuun killercellen vanuit het stamceltransplantaat die gericht zijn tegen de HA-1H leukemiecellen van de patiënt. Na een bepaalde periode wordt er aan de patiënt een

injectie met het HA-1H peptide gegeven. Deze geeft een ‘boost’ aan de killercellen die de leukemiecellen van de patiënt moeten doden, en meest belangrijk laten de gezonde lichaamscellen van de patiënt intact.¹⁵ Immers, de HA-1 tumor minor zit alleen op bloedcellen en bloedkankercellen en niet op andere lichaamscellen.¹¹

Niet alle patiënten en donoren hebben een HA-1 verschil. Maar gelukkig zijn er andere tumor minors gevonden waarmee dan de vaccinatie uitgevoerd kan worden. En zodoende kunnen we dus ‘Taylor made’ therapie gaan toepassen. Namelijk, voor iedere patiënt een behandeling met zijn of haar patiënt specifieke tumor minor.

Samenvattend: in 1976 deden we laboratorium onderzoek met cellen van een vrouwelijke patiënt die het beenmergtransplantaat van haar broer afstootte. We mengden de cellen van deze patiënt met die van haar broer, de donor, in vitro in de Gemengde Cellen Kweek. Het bleek dat de cellen van de patiënt die van de donor doden. Het was een reuze prut. De killercellen doden cellen op grond van herkenning van ‘vreemd’. De ‘vreemde’ structuren die aan het doden ten grondslag liggen, hebben we bloot gelegd en het DNA, de eiwitten en de peptiden ontrafeld. De peptiden van slechts negen aminozuren die die sterke immuunreacties veroorzaken kunnen nu in het laboratorium exact nagemaakt worden. De peptiden van de tumor minors worden gegeven aan leukemiepatiënten na stamceltransplantatie en hebben als doel de antileukemiereactie na stamceltransplantatie te versterken om de kans op genezing te vergroten.

De rol van minor transplantatie groepen in stamceltransplantatie heeft in ons werk centraal gestaan. Ook hebben we de rol van de minors onderzocht bij niertransplantatie; beide situaties zijn echter niet fysiologisch. Daarom ging onze wetenschappelijke interesse de laatste jaren ook uit naar de rol van minors in een fysiologische situatie, namelijk zwangerschap. Sir Peter Medawar (1915-1987) was de eerste wetenschapper die zwangerschap bestudeerde om meer inzicht te krijgen in transplantatafstoting: “Pregnancy, an experiment of nature, model for

mechanism of transplantation tolerance” (Medawar 1948). Sir Peter Medawar kreeg in 1960 voor zijn werk aan transplantatafstoting en immuun tolerantie de Nobelprijs.

Zwangerschap, waarbij de helft van papa is, dus ‘vreemd’, is vergelijkbaar met een transplantaat. Toch stoot de moeder het kind normaal gesproken niet af. Het gebeurt helaas ook dat er spontaan een abortus plaatsvindt. Spontane abortus is een zeer complexe gebeurtenis, vele factoren spelen hierin een rol. Mijn Deense promovenda heeft de rol van minors in spontane multiple abortus onderzocht.¹⁶

We hebben de rol van minors in de normale zwangerschap uitgebreid bestudeerd. In onze eerste studie vonden wij dat moeder immuuncellen maakt tegen de minors van het kind. Bijvoorbeeld, in een familie waar pa HA-1H is, ma HA-1R is en ze een baby verwachten die HA-1H heeft geërfd van pa, maakt ma een immuunresponse tegen haar HA-1H kind. Deze immuuncellen hebben we in het bloed van moeders, zelfs na 30 jaar na deze zwangerschap, aangetoond.¹⁷ In onze tweede studie hebben we het navelstrengbloed van net geboren baby’tjes bestudeerd met de vraag of de omgekeerde reactie ook plaats vindt. Met andere woorden: maakt een HA-1R baby tijdens de zwangerschap een immuunreactie tegen een HA-1H moeder? Het antwoord is: ja.¹⁸ Dus tijdens de zwangerschap worden er in twee richtingen, ma tegen kind en kind tegen ma, immuuncellen tegen minors aangemaakt. Deze minor immuuncellen blijven aantoonbaar in het bloed, ook als de kinderen volwassen zijn.¹⁹

Onze derde en meest recent studies zijn ook met navelstrengbloed uitgevoerd. Dit vanwege het feit dat navelstrengbloed ook gebruikt kan worden voor stamceltransplantatie en wel voornamelijk bij kinderen met bloedkanker.²⁰ Deze vorm van stamceltransplantatie geeft minder bijwerkingen dan het stamceltransplantaat dat geoogst wordt uit het bloed van volwassen donoren. Navelstrengbloed werd tot nu toe altijd als heel naïef beschouwd. Dit wordt als verklaring gebruikt voor het betere resultaat van navelstrengbloed als stamceltransplantaat ten opzichte van stamcellen geoogst uit volwassen donoren.

Ons eerste onderzoek met navelstrengbloed liet al zien dat

navelstrengbloed niet zo naïef is als men dacht. Immers, in het navelstrengbloed van de baby bevinden zich minor immuuncellen die tegen de moeder zijn gericht.¹⁸ In ons meest recente werk echter, tonen wij aan dat er veel meer minor immuuncellen in navelstrengbloed aanwezig kunnen zijn. Bijvoorbeeld, in navelstrengbloed van een pasgeborene meisje zijn minor Y specifieke cellen aantoonbaar. Bij navraag bij de moeder, bleek dat het meisje een ouder broertje had. We moeten dus concluderen dat tijdens de zwangerschap van dit oudere broertje Y cellen in de moeder zijn gevloeid. Dat is trouwens door andere onderzoekers ook aangetoond.²¹ Ons onderzoek laat een nieuwe dimensie zien. Namelijk, cellen van een eerdere zwangerschap, bijvoorbeeld de Y cellen van een ouder broertje, vloeien via de moeder in de bloedcirculatie van het tweede kind, dus komen in het meisje terecht. Tot nu toe werd daarover slechts gespeculeerd. Sterker nog, we toonden aan dat dit meisje de Y cellen van haar ouder broertje als vreemd zien en dus anti-Y cellen tegen haar oudere broertje maakte. Deze konden wij in het navelstrengbloed van het net geboren zusje aantonen.²² Ons onderzoek werd echter nog complexer: ook als het meisje geen ouder broertje heeft, kunnen anti-Y cellen in haar navelstreng worden aangetoond.²² Het kan niet anders dan dat mannelijke cellen van de oudere broer van moeder via de bloedcirculatie van haar moeder, dus de grootmoeder van het pasgeborene meisje, in de bloedcirculatie van de moeder van het meisje zijn gekomen en vervolgens dus tijdens de zwangerschap in het meisje terecht zijn gekomen. Het behoeft weinig fantasie om te bedenken dat niemand naïef is. En dat iedereen cellen, en dus ook immuuncellen daartegen, van diverse familieleden bij zich draagt!

Deze bevindingen werpen een heel nieuw licht op het immuunrepertoire van een pasgeborene, dat dus veel breder is dan gedacht. Deze resultaten zijn ook belangrijk voor de klinische toepassing van tumor minors en wel voor vaccinatie met tumor minors om de antileukemiereactie na stamceltransplantatie te 'boosten', zoals eerder besproken. Bijvoorbeeld, kan men zich afvragen of de stamcelfamiliedonor misschien al anti-HA-1 immuun killercellen heeft, die door eerdere zwan-

gerschappen via de moeder zijn ontstaan. Als deze familiedonor vervolgens een stamceltransplantaat aan een zieke broer of zus geeft, kan er zich een sterkere antileukemiereactie in de patiënt ontwikkelen. Immers, HA-1 komt op leukemie cellen tot expressie en een sterke anti-HA-1 immuun reactie zal zeer heilzaam zijn voor de patiënt. Bovendien kan meer inzicht in de familiegeschiedenis ook een gedeelte van de ongewenste bijwerkingen, zoals Graft versus Host ziekte, na stamceltransplantatie, verklaren.

Daarnaast zouden onze nieuwe bevindingen in de ontwikkeling van immuuncellen tegen minors tijdens zwangerschap meer inzicht kunnen geven bij het ontstaan van autoimmuunziekten. Kortom: er is nog véél te doen met de Major minors.

Hoe zou dat idealiter uitgevoerd kunnen worden? Een hoogleraar heeft per definitie vrijheid van academisch denken. Een *conditio sine qua non* voor iedere hoogleraar en dus ook voor een hoogleraar werkzaam in een Universitair Medisch Centrum, een UMC.

Echter, deze vrijheid van denken is binnen het medisch wetenschappelijk onderzoek niet altijd vanzelfsprekend. Oftewel, kan het vrije academisch denken beïnvloed worden en beperkt zijn. Er kan sprake zijn van belangenverstremgeling, bijvoorbeeld daar waar de hoogleraar nauwe banden heeft met het bedrijfsleven. Onafhankelijk onderzoek met onafhankelijk geld is cruciaal; zeker binnen de gezondheidszorg. Het eventueel patenteren van mogelijk interessante onderzoeksgegevens en het vervolgens uitventen daarvan, door weliswaar een transferbureau, is uiteraard uitstekend. Het bedrijfsleven mag echter onder geen beding invloed hebben op de richting van het onafhankelijk medisch onderzoek. Dat heb ik al besproken tijdens mijn inaugurale rede en wil daar nu niet verder op ingaan. De academische vrijheid kan beperkt worden door het UMC waar de hoogleraar werkt. Een UMC heeft uiteraard haar speerpunten; deze zullen in de nabije toekomst nog verder aangescherpt gaan worden. Er komen meer klinische expertisecentra met focus op hele specifieke medische zorg. Dat betekent dat die hoogleraar wetenschap moet bedrijven die binnen

het specifieke aandachtsgebied ligt van het UMC waar hij/zij werkt. In mijn perceptie is dit zeer onwenselijk behalve als het nou precies het onderzoek is wat hij/zij graag zou willen doen. Bovendien ligt er juist vanwege die speerpunten een duidelijke wens van een UMC tot samenwerking tussen de diverse UMC onderzoeksgroepen. Wetenschappelijke samenwerking laat zich echter in het geheel niet dwingen en is namelijk alleen productief wanneer er een wederzijdse belangstelling is van mensen die elkaar vertrouwen.

Verder is een UMC een bedrijf waar patiëntenzorg primair staat en het geld wat beschikbaar is in eerste instantie aan de klinische zorg besteed wordt.

Het laatste punt van zorg over de vrijheid van academisch denken is dat er eigenlijk geen medische faculteit meer is. De decaan van de faculteit van geneeskunde maakt deel uit van de Raad van Bestuur van een UMC en is dus niet meer onafhankelijk; hij/zij is dus eigenlijk een soort chimeer en dan is het moeilijk te weten welke van je twee delen je het meest aandacht moet geven.

Het is dus de hoogste tijd dat er zinnig en echt wordt nagedacht over het initiëren van onderzoekscentra zoals in Engeland de MRC's (Medical Research Councils), en in Frankrijk: Inserm (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale) of CNRS (Centre National de la Recherche Scientifique). Daar worden o.a. de beste fundamentele en toegepaste medische research gedaan door de beste onderzoeksgroepen.

Zulke onderzoekscentra zouden in Nederland kunnen worden ondergebracht in de bestaande Bioscience parken. Het geld dat de overheid aan de universiteiten beschikbaar stelt voor medisch wetenschappelijk onderzoek, zou zoals dat ook bij andere faculteiten gaat, rechtstreeks naar medisch onderzoeksgroepen moeten gaan. Deze zijn in staat naast de financiële basis die van de overheid komt, hun eigen geld binnen te halen. Zo kunnen ze dan onafhankelijk onderzoek kunnen doen en bovendien zelf bepalen met wie en wanneer ze samenwerken. Dat een goede medische onderzoeksgroep buiten de UMCs uitstekend fundamenteel en klinische toegepast medisch wetenschappelijk onderzoek kan doen, hebben de research centra in Engeland en in Frankrijk allang zeer goed laten zien.

Last but not least, U zat er natuurlijk al op te wachten. Ik ga niet weg zonder iets te zeggen over het beleid van de UMC's om excellente vrouwelijke artsen en wetenschappers te spoten, te faciliteren en te zorgen dat ze op top posities komen net zoals dat met hun mannelijke collega's gebeurt.

Uiteraard hebben op een na, alle UMC's de Charter Talent naar de Top ondertekend. Dit houdt in dat men door zijn handtekening te zetten zich committeert aan een beleid dat er naar streeft de carrière en positie van vrouwen in de hogere echelons van de organisatie te verbeteren. Men geeft daartoe aan de organisatie Charter naar Talent naar de Top de huidige stand van zaken op, dus de aantallen vrouwen in hogere posities, én uiteraard de streefgetallen die men wil halen in twee tot vijf jaar.

Uiteraard heeft ook onze LUMC dit Charter Talent naar de Top ondertekend. Ik zou er graag vertrouwen in willen hebben dat de Raad van Bestuur van ons LUMC enorm haar best doet om haar jong vrouwelijk talent te herkennen en ze op de juiste plekken te positioneren. Ondanks de ondertekening van de Charter Talent naar de Top, heb ik hier weinig of geen vooruitgang in gezien. Reorganisaties, bezuinigingen en vacaturestoppen zijn geen argumenten, maar juist drijfveren om het groot vrouwelijk potentieel dat het LUMC nu al heeft, te benutten. Of was de ondertekening slechts 'window dressing'?

Het is geheel absurd en het valt ook niet uit te leggen als je nu niet in deze financieel moeilijke tijd al je talent wat je opleidt, benut zonder aanzien van geslacht of van wat voor ander vooroordeel dan ook. Mannen: durf het aan, zou ik zeggen.

Tijdens mijn inaugurale rede heb ik u verteld dat wij met het percentage vrouwelijke hoogleraren in Nederland mondiaal net boven Botswana scoorden. Deze keer wil ik het iets positiever formuleren: Nederland scoort Europees net boven Malta. Een anekdotische variant om u te laten zien dat we ons internationaal belachelijk maken. Kennelijk zijn Nederlandse mannen nauwelijks in staat vrouwen toe te staan op de belangrijke plekken in hun organisatie. Dat is niet alleen kapitaalvernietiging, slecht voor het bedrijf maar ook pure discriminatie.

Tot slot, heb ik nog twee adviezen voor de bestuurderen:

Ten eerste: meer aandacht besteden aan vrouwelijke én mannelijke wetenschappers die linkshandig zijn. Linkshandigen zijn namelijk zeer creatief, zoals Leonardo da Vinci, Einstein, Beethoven en Picasso. Echter, men moet wel weten dat hallucinaties relatief vaak voorkomen bij linkshandigen. Zo'n 15% (volgens onderzoekers van het UMC Utrecht) van deze mensen hoort wel eens niet-bestaande stemmen. Gelukkig concluderen deze wetenschappers dat dit geen verband heeft met psychiatrische stoornissen.

Ten tweede: er moeten chocomachines op diverse werkplekken neergezet worden. Chocolade heeft, volgens een neuropsycholoog van de Middlesex University in London, een kalmerende werking, maar stimuleert tegelijkertijd de hersenactiviteit. De aroma van chocolade veroorzaakt namelijk verhoging van de alfa-activiteit in de hersenen. Deze alfa-activiteit komt voor bij mensen die rusten, maar door chocoladegebruik dus continue aan het werken zijn. Een zeer efficiënte manier om alles uit je werknemers te halen. Duitse psychologen hebben echter gepubliceerd dat depressieve mensen veel meer chocolade eten dan de niet-depressieven. Ze eten wel 12 tabletten/maand. Tja, dat haal ik makkelijk in een week. Ik heb mij ooit voor een chocolade workshop ingeschreven. Daar komen allemaal 'chocoromantics'. De chocolade tentoonstellingen waren uitermate leerzaam en met een vijfgangen menu met o.a. chocoladesoep, is dit een absolute aanrader voor chocolovers.

Mijn extreme linkshandigheid samen met 12 tabletten chocolade/week heeft mijns inziens bijgedragen aan mijn functionele geletterdheid, die al na je veertigste levensjaar significant achteruit schijnt te gaan. Desondanks zeggen dezelfde onderzoekers van een Maastrichtse onderzoeksgroep, dat de kennisontwikkeling positief blijft en verder stijgt met de leeftijd, alhoewel zeer langzaam. Mijn wetenschappelijk leven zou saai zijn geweest zonder chocolade overgoten 'minors' en iedereen hier aanwezig weet nu wat die zijn. En, deze kleine moleculen verrichten grote daden. 'Quod Erat Demonstrandum' hetgeen te bewijzen was en dat hebben we met onze gehele onderzoeksgroep in vier decades wel bewezen.

Special words of thanks

For the speakers of today's symposium. Helen, Anneke, Lothar, Henriette, Cecile, Miranda.

Helen: I would like to thank you for your lifelong wholehearted support and interest in our work, as not only a scientist and a doctor but also as a friend.

I have always felt very welcome in the States when I came and visited you and your colleagues; I was immediately one of the Heslop/Brenner family. You always waved away any words of thanks, like it is the most normal way to interact with colleague's scientists. You have contributed yourself so enormously to the better treatment of patients, but you remained so humble.

Anneke: collega en vriendin vanaf het prille begin van ons beider carrière. We hebben bijzondere momenten samen meegemaakt, ervoeren dat vaak op eenzelfde manier, hadden daar eenzelfde mening over, soms praten we daarover. Oude jenever bleek veel problemen op te lossen. We hebben samen historie geschreven hoe wij op volle zee richting Engeland een uiterst smerige keuken van het zeilschip 'de Eendracht' schoonmaakten terwijl al onze mannelijke collega's zeeziek in hun kooi of in de keuken lagen. We zullen ons geheim hoe wij staande bleven nooit verklappen.

Lothar: thank you for your significant contribution to our research. You have been an enormous challenge for me. With enthusiasm we worked together with great respect for each other; a situation which in my perception is very unique.

Henriette: I admired your unbeatable enthusiasm in your goal to joining my group while I repetitively answered you that I could not be of any help for you because I was not knowledgeable in your area of expertise. You kept on coming back, we started our collaboration and you made a great thesis with total novel insights in the area of multiple spontaneous abortions.

Cecile: jij bent eigenlijk mijn eerste echte promovendus. Je hebt mijn allereerste jaren als projectleider moeten doorstaan terwijl ik nog geen idee had hoe dat allemaal moest. Je was toen al veel wijzer dan ik. Je anticipeerde duidelijk maar ingetogen

en bijzonder aardig. Ik heb veel van je geleerd. Je hebt de eerste meest belangrijke reagentia gemaakt die de wereld zijn rond gegaan en waarop diverse proefschriften zijn geschreven. In retrospect hoop ik natuurlijk wel dat het goede reagentia waren! *Miranda*: jij bent mijn laatste promovendus en qua kennis en kunde zeker niet de eerste de beste. Niet uit het veld te slaan en hardwerkend. Je hebt niet de meest makkelijke periode meegeemaakt in onze groep en werkte aan een fors moeilijke researchlijn. Ik heb respect voor je hoe je met een enorme positieve instelling, je door alle wetenschappelijke uitdagingen hebt geslagen. Je gaf mij de indruk dat je altijd wel een oplossing had en alles voor elkaar kon krijgen. Ik heb onze samenwerking zeer gewaardeerd.

Ik dank u allen voor uw warme belangstelling door uw aanwezigheid. Het protocol laat weinig tijd voor persoonlijk dankwoorden. Daarom moet ik mij beperken tot diegenen die zo essentieel zijn geweest in al die jaren.

Ik dank de beroemde en allereerste patiënt Paula Reefhuis en haar broer Klaas. Ik dank mijn analisten, studenten, promovendi en postdocs die jarenlang met mij mee hebben willen rennen met mijn hete adem in hun nek. Zonder jullie enthousiasme, jullie vertrouwen in mijn leiding en enorme inspanningen was deze hele nieuwe tak van research nooit mogelijk geweest. We hebben gezamenlijk topsport bedreven en we kunnen tevreden terug kijken.

Ik mag mij gelukkig prijzen dat het mogelijk is geweest binnen *een* leven als wetenschapper een totaal onbekend product te identificeren, het uitgebreid te karakteriseren, en het tot slot van het laboratorium in de kliniek te brengen, mooier kan het niet.

Diegene die de meest bijzondere bijdrage heeft geleverd is Ilona. Het is namelijk zo dat je alleen iets kan bereiken kan als je er thuis naar je geluisterd wordt en je ondersteund wordt. Naast succesvolle, niet alleen mannen, maar ook vrouwen, staan hele grote partners!

Ik heb gezegd.

Referenties

- 1 Van Rood J.J., Eernisse J.G. Van Leeuwen A. Leucocyte antibodies in sera from pregnant women. *Nature* 1958, 181: 1735-1736.
- 2 Hirschhorn K., Firschein I.L., Bach F.H. Immune response of human peripheral blood lymphocytes in vitro. *Nat. Acad. Sci. Nat. Res. Council* 1965, 1229: 131-140.
- 3 Zinkernagel R.M., Doherty P.C. Restriction of in vitro T cell mediated cytotoxicity in lymphocytic choriomeningitis with a syngeneic or semiallogeneic system. *Nature* 1974, 248: 701-702.
- 4 Goulmy E., Termijtelen A., Bradley B.A., Van Rood J.J. Y-antigen killing by T cells of women is restricted by HLA. *Nature* 1977, 266: 544-545.
- 5 Goulmy E., Termijtelen A., Bradley B.A., Van Rood J.J. Alloimmunity to human H-Y. *Lancet* 1976, 1206.
- 6 Den Haan J., Sherman N., Blokland E., Koning F., Drijfhout J.W. Hunt D., Engelhard V., Goulmy E. Identification of a Graft versus Host Disease associated human minor Histocompatibility antigen. *Science* 1995, 268: 1467-1480.
- 7 Wang W., Meadows L.R., Den Haan J.M.M., Sherman N.E., Chen Y., Blokland E., Shabanowitz J., Agulnik A.I., Bishop D.F., Goulmy E., Engelhard V.H. The human H-Y, a male specific histocompatibility antigen derived from the SMCY protein. *Science* 1995, 269: 1588-1590.
- 8 Den Haan J.J., Meadows L.M., Wang W., Pool J., Blokland E., Bishop T.I., Reinhardus C., Shabanowitz J., Offringa R., Hunt D.F., Engelhard V.H., Goulmy E. The minor Histocompatibility antigen HA-1: a di-allelic gene with a single amino acid polymorphism. *Science* 1998, 279: 1054-1057.
- 9 Spierings E., Drabbels J., Hendriks M., Pool T.J.M., Spruyt-Gerritse M., Claas F., Goulmy E. A uniform genomic minor Histocompatibility antigen typing methodology and database designed to facilitate clinical applications. *PLoS ONE* 2006, 1: e42.
- 10 Spierings E. et al., Goulmy E. Phenotype frequencies of autosomal minor Histocompatibility antigens display significant differences among ethnic populations. *PLoS Genetics* 2007, 3: e103.
- 11 De Bueger M., Bakker A., Van Rood J.J., Van der Woude F., Goulmy E. Tissue distribution of human minor Histocompatibility antigens. Ubiquitous versus restricted tissue distribution indicates heterogeneity among human CTLs defined non-MHC antigens. *J.Immunology* 1992, 149: 1788-1794.
- 12 Dickinson A.M., Wang X.N., Svilland L., Vyth-Dreese F.A., Jackson G.H., Schumacher T.N.M., Haanen J., Mutis T., Goulmy E. In situ dissection of the graft versus host reaction of cytotoxic T cells specific for minor Histocompatibility antigens. *Nature Medicine* 2002, 8: 410-414.
- 13 Mutis T, Verdijk R., Schrama E., Esendam B., Brand S., Goulmy E. Feasibility of immunotherapy of relapsed leukemia with ex vivo-generated cytotoxic T lymphocytes specific for hematopoietic system-restricted minor Histocompatibility antigens. *Blood* 1999, 93: 2336-2341.
- 14 Mommaas B., Van Halteren S., Pool J., Van der Veken, Wieles E.W., Heemskerk M., Goulmy E. Adult and cord blood T cells can acquire HA-1 specificity through HA-1 T cell receptor gene transfer. *Haematologica, The Hematology Journal* 2005, 90, 10: 1415-1421.
- 15 Mutis T., Goulmy E. Hematopoietic system specific antigens as targets for cellular immunotherapy of hematological malignancies. *Seminars in Hematology*, 2002, 39: 23-31.
- 16 Svarre Nielsen H., Wu F., Aghai Z., Steffensen R., Van Halteren A., Spierings E., Christiansen O.B., Miklos D., Goulmy E. High H-Y antibody responses in secondary recurrent miscarriages patients correlate with low male birth in surviving pregnancies. *Human Reproduction*, 2010, 25: 2745-2752.
- 17 Verdijk R.M., Kloosterman S., Pool J., Van der Keur M., Naipal A., Brand A., Van Halteren A., Brand A., Mutis T., Goulmy E. Pregnancy induces minor Histocompatibility antigen specific T cells: implications for stem cell transplantation. *Blood* 2004, 103: 1961-1964.

- 18 Mommaas B., Kamp J.A., Van Halteren A., Enczmann J., Wernet P., Kogler G., Mutis T., Brand A., Goulmy E. Cord blood comprises antigen-experienced T cells specific for maternal minor Histocompatibility antigen HA-1. *Blood* 200, 105: 1823-1827.
- 19 Van Halteren S., Jankowska-Gan E., Joosten A., Blokland E., Brand A., Burlingham W., Goulmy E. Naturally acquired tolerance and sensitization to minor Histocompatibility antigens in healthy family members. *Blood* 2009, 114: 2263-2272.
- 20 Gluckman E., Rocha V., Boyer-Chammard A. et al. Outcome of cord blood transplantation from related and unrelated donors. Eurocord Transplant Group and the European Blood and Marrow Transplantation Group. *N.Engl. J. Med.* 2001, 344: 1815-1822.
- 21 Bianchi D.W., Zickwolf G.K., Weil G.J. Sylvester S., De-Maria M.A. Male fetal progenitor cells persist in maternal blood for as long as 27 years postpartum. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* 1996, 93: 705-708.
- 22 Dierselhuis M.P., Blokland E., Pool J., Schrama E., Scherjon S.A., Goulmy E. Transmaternal cell flow leads to antigen-experienced cord blood. *Blood* 2012, 120: 505-510.

PROF.DR. E.A.J.M. GOULMY ('S-GRAVENHAGE 1946)



fotografie: Wieke Eefling

- 1967 HBO, Klinisch Chemisch analist, Nijmegen
- 1984 Doctoraal Medische Biologie, cum laude, Université Pierre et Marie Curie, Paris VI, France
- 1985 Doctorat d'État es Science Naturelles, summa cum laude, Université Pierre et Marie Curie, Paris VI, France
- 1990 Sabbatical leave at Stanford University, USA
- 1999 Hoogleraar Transplantatie Biologie, Universiteit Leiden

- 1988 Sandoz Research Award: best Dutch thesis in applied Immunology (1st laureate)
- 1990 Fellowship Niels Stensen Foundation
- 1994 Erich and Gertrud Roggenbuck foundation Award
- 1996 Golden Antibody Award
- 1999 Rose Payne Distinguished Scientist Award
- 2000 Gilead Science Award
- 2001 Van Loghem prijs
- 2002 Spinoza prijs
- 2008 Eijkman lezing
- 2009 E.Donnall Thomas lecture
- 2011 Ridder in de orde van de Nederlandse Leeuw

'Kleine moleculen, grote daden'

Mijn inaugurale rede in 1999 'Op de kleintjes letten' hebben we serieus genomen. Anno 2011 kunnen we concluderen dat deze 'Kleine moleculen, grote daden' verrichten.

Mijn afscheidsrede geeft een totaal overzicht over hoe wij in 1976 de minor transplantatie antigenen bij de mens ontdekten, hun belangrijke eigenschappen bloot legden, hun chemische structuren identificeerden, en de laatste jaren hun toepassing ten behoeve van antikanker behandeling voorbereidden.

Ook hebben we interessante immuunreacties van deze minors gevonden in de natuurlijke situatie van zwangerschap. Zo laten we zien dat pasgeboren baby'tjes immuunreacties tegen diverse familieleden, zelfs tegen een vorige generatie familieleden, bij zich kunnen dragen. Dit betekent dat nagenoeg geen enkel individu naïef is.

Minors kunnen ook belangrijke model antigenen zijn om een scala van immuunreacties te bestuderen in de hematologie, oncologie, auto-immuunziekten en in de natuurlijke processen van zwangerschap. Er blijven nog voor decennia fundamentele en toegepast wetenschappelijke vragen met minor transplantatie antigenen te beantwoorden.



Universiteit Leiden