



Universiteit
Leiden

The Netherlands

Over grensbewaking en lange adem

Hiemstra, P.S.

Citation

Hiemstra, P. S. (2005). *Over grensbewaking en lange adem*.
Dept. of Pulmonology, Leiden University Medical Center, Leiden
University. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3742>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License:

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3742>

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

Over grensbewaking en lange adem

Rede uitgesproken door

Prof. dr. Pieter S. Hiemstra

bij het aanvaarden van het ambt van hoogleraar
op het vakgebied van de longziekten,
in het bijzonder de celbiologie en immunologie van longziekten
aan de Universiteit Leiden op vrijdag 29 april 2005.

Ter nagedachtenis aan Heit

Mijnheer de Rector Magnificus,
Leden van het College van Bestuur van de Universiteit,
Leden van de Raad van Bestuur van het Leids Universitair Medisch Centrum,
Zeer gewaardeerde toehoorders,

Op deze mooie vrijdagmiddag in deze prachtige ruimte, vlak voor Koninginnedag, is een chronische ziekte voor de meesten van u niet meteen het eerste waaraan u denkt. Toch wil ik het vanmiddag daarover met u hebben, want een chronische ontsteking van de luchtwegen vormt voor veel Nederlanders een groot probleem. Astma is zo'n chronische ontsteking en meer dan 10 procent van de bevolking heeft wel eens last van kortademigheid en "piepen" op de borst, en dat zijn typische klachten van astma. De meeste patiënten met astma zijn ook allergisch: dat kan zijn voor de minuscule uitwerpselen van de huisstofmijt, voor katten, voor pollen van windbestuivende planten, en voor kakkerlakken - om maar een paar voorbeelden te noemen. Allergie treft zeker niet alleen astmapatiënten. Veel mensen hebben last van voedselallergie, of eczeem, en er is een grote kans dat velen van u hooikoorts hebben.

Voor veel patiënten met astma kan de ziekte goed onder controle worden gehouden met luchtwegverwijdende en ontstekingsremmende geneesmiddelen. Toch is er ook een groep patiënten waarmee het - ondanks die geneesmiddelen - niet goed gaat. Ook het feit dat de behandeling van astma grotendeels is gericht op symptoombestrijding en we de ziekte nog niet goed bij de oorzaak kunnen aanpakken, laat zien dat er nog wel wat verbeterd kan worden. Bij nieuwe vormen van behandeling zitten soms opmerkelijke aardigheden, die niet direct voor de hand liggen. Recent is een onderzoek gepubliceerd dat laat zien dat het luisteren naar muziek van Mozart positieve effecten heeft op allergische reacties (1), en ander onderzoek laat zien dat muziektherapie ook effecten zou hebben bij astma (2). In dat allergie onderzoek was ook een controle ingebouwd, en dat was het luisteren naar muziek van Beethoven. Muziek van Beethoven had geen effect, en Mozart wel! Nu is er andere literatuur die suggereert dat Beethoven als kind mogelijk zelf astma had (3), en dat suggereert een wonderlijke combinatie van "oorzaak en gevolg". Er zijn ook meer aanwijzingen voor een zogenaamd "Mozart effect" op een aantal aspecten van het functioneren van de mens, maar helaas zijn die gegevens vooralsnog moeilijk reproduceerbaar (4).

Ik begon over chronische ontsteking en kwam zo op astma. Ook COPD wordt gekenmerkt door een chronische ontsteking van het longweefsel, en komt vaak voor. Voor diegenen onder u die de campagne van het Astma Fonds hebben gemist om meer bekendheid te geven aan de term COPD: COPD staat voor *chronic obstructive pulmonary disease*, en is de verzamelnaam voor chronische bronchitis en emfyseem. COPD patiënten gaan steeds moeilijker ademen door de schade aan hun longen. Gek eigenlijk dat de naam COPD niet goed bekend is in Nederland, terwijl geschat wordt dat misschien wel een miljoen Nederlanders, voor het allergrootste deel rokers,

daar last van hebben. Vergelijken bij het aantal patiënten waarbij de diagnose officieel door een arts is gesteld, zijn dit drie keer zo veel patiënten. Dat komt enerzijds door dat mensen pas in een laat stadium naar de dokter gaan omdat ze "gewend" zijn aan het feit dat ze als langdurige roker die trap niet meer zo makkelijk oplopen, maar ook doordat de diagnose nog wel eens verkeerd wordt gesteld. Toch is het uiteindelijk gevolg van de ziekte zeer ernstig, en COPD zit in de top vijf van doodsoorzaken in Nederland (5). Vooral exacerbaties zijn een groot probleem: ik heb het dan over het plotseling erger worden van de ziekte, een opvlamming. Een COPD exacerbatie wordt gekenmerkt door een forse toename in ontsteking en gaat heel vaak samen met een luchtweginfectie.

We hebben het hier over iets ernstigs: de kans dat een patiënt met ernstig COPD overlijdt aan een exacerbatie is even groot als de kans die een patiënt met een hartinfarct heeft om aan dat infarct te overlijden. Behandeling van COPD en het voorkomen van die exacerbaties is uiterst moeizaam en verre van optimaal. Stoppen met roken is de meest effectieve behandeling, maar voor veel patiënten erg moeilijk. En voor die patiënten die wel gestopt zijn, kunnen we nog niet bereiken wat we zo graag zouden willen: het herstellen van het beschadigde longweefsel en daarmee een herstel van het functioneren van de long. We hebben het dan over "regenerative medicine". Ondanks deze enigszins sombere constatering, zijn er ook lichtpunten en spannende ontwikkelingen.

In deze openbare les wil ik graag proberen om u uit te leggen hoe mijn vakgebied, de celbiologie en immunologie van longziekten, bijdraagt aan meer inzicht en een betere behandeling van deze ziekten.

Epitheelcellen en innate immunity

Daarom moet ik het met u hebben over grensbewaking. Wat heeft grensbewaking te maken met longziekten? Heel veel! Stelt u zich eens voor: per dag ademen we 10.000 liter lucht in, en u en ik weten dat die lucht niet altijd even schoon is. Fijn stof en de bijdrage van diesel aan dat fijne stof was de afgelopen weken weer flink in het nieuws. We ademen ook elke dag grote hoeveelheden bacteriën en virussen in waarvan we behoorlijk ziek zouden kunnen worden. Toch gebeurt dat eigenlijk maar zelden, en dat komt omdat organismen zoals de mens efficiënte systemen hebben ontwikkeld om in onze omgeving te overleven. Voordat ik dit verder bespreek, is het goed om even af te dalen in de luchtwegen en de luchtwegen van binnenuit te bekijken. We doen dat vanuit het zogenaamde lumen van de luchtwegen, waardoor de ingeademde lucht richting longblaasjes stroomt en de uitgeademde lucht de omgekeerde weg volgt. U zweeft nu in dat lumen, net in de korte periode tussen een in- en uitademing: tijd om even om u heen te kijken. U ziet de luchtwegwand, en als u goed kijkt ziet u dat daarop een dun laagje slijm ligt, en dat de cellen die daaronder liggen dat slijm naar buiten proberen te werken: het rollend tapijt waarmee veel deeltjes

worden gevangen en afgevoerd. De cellen die de luchtwegen bekleden noemen we epitheelcellen.

Deze epitheelcellen vormen de grensbewaking van het lichaam, en voorkomen dat ingeademde indringers ons lichaam binnentreden. Hoe doen die cellen dat? Enerzijds vormen ze simpelweg een fysieke barrière: een muurtje waar die ziekteverwekkende micro-organismen, we noemen dat pathogene bacteriën, virussen en schimmels, niet doorkunnen. De epitheelcellen van de luchtwegen maken ook het longslijm, de mucus, aan dat u net zag. Dat slijm vangt ingeademde deeltjes, inclusief pathogenen, en werkt dit in nauwe samenwerking met de trilhaardragende epitheelcellen naar buiten. Daarnaast maakt het epitheel allerlei stoffen aan die bijdragen aan de afweer. Dit zijn signaalstoffen, de zogenaamde chemokinen en cytokinen, die andere cellen aantrekken en hun werking beïnvloeden. Daarnaast maakt het epitheel ook zélf een soort antibiotica aan, en dat weten we nog niet zo lang. We hebben het dan over antimicrobiële peptiden en eiwitten die bacteriën, schimmels en virussen kunnen doden. Hier kom ik nog wat uitgebreider op terug. De epitheelcellen vormen door al die activiteiten een belangrijk onderdeel van de niet-specifieke, aangeboren afweer: de *innate immunity*.

Tijd voor wat immunologie, het vakgebied dat de afweer van het lichaam bestudeert. Diegenen onder u die eerder iets over immunologie hebben gehoord, zullen in eerste instantie denken aan de verworven, specifieke afweer die wordt verzorgd door gespecialiseerde witte bloedcellen, de lymfocyten. Lymfocyten kunnen heel specifiek lichaamsvreemde moleculen herkennen. Toch zouden we nergens zijn met alleen zo'n specifiek immuunsysteem, en dat komt omdat het wel specifiek, maar ook een beetje traag is. Het heeft al gauw een dag of 4-5 nodig om op gang te komen en tegenwicht te gaan bieden tegen een bacterie of een ander micro-organisme dat ons lichaam bedreigt. En dat terwijl die bacterie zich om de 20 minuten in tweeën kan delen en zich zo vermenigvuldigt. Dat zou dus niet goed gaan: met alleen specifieke afweer komen we er niet.

De niet-specifieke, aangeboren afweer, die innate immunity dus, is altijd actief en vormt de eerste verdedigingslinie. Zo'n afweersysteem vind je niet alleen bij de mens, maar bij allerlei planten en dieren, en zelfs bij bacteriën. Tenslotte kan de ene bacteriesoort niet altijd goed opschieten met de andere. Eigenlijk is het een heel efficiënt systeem: insecten hebben bijvoorbeeld alleen zo'n niet-specifieke afweer, maar overleven toch op rottende kadavers en in de uitwerpselen van koeien. Het is opvallend op te merken dat het onderzoek aan deze innate immunity in de afgelopen jaren aan een opmerkelijke opmars bezig is. Lange tijd werd het onderzoek in de immunologie gedomineerd door het onderzoek aan de specifieke, verworven immuniteit. Dat was op zich niet vreemd, omdat het fascinerend is om te merken hoe ons immuunsysteem heel specifiek kan reageren op miljoenen structuren. Ons repertoire is verbluffend.

Daarbij vergeleken leek innate immunity een beetje een archaïsch systeem. In de afgelopen jaren hebben we geleerd dat het niet-specifieke karakter van die afweer wel degelijk een bepaalde specificiteit heeft. Dat hebben we o.a. geleerd door goed te kijken naar insecten, zoals *Drosophila melanogaster*, de fruitvlieg. Daarmee wordt geïllustreerd dat er een nauwe band is tussen de biologie en de geneeskunde. Mede dankzij de fruitvlieg weten we nu dat ons lichaam zonder tussenkomst van het specifieke immuunsysteem aan patroonherkenning doet. Die patroonherkenning wordt gebruikt om een grof onderscheid te maken tussen verschillende soorten micro-organismen, en dat stelt ons in staat snel en adequaat te reageren. Die herkenning vindt onder andere plaats door de zogenaamde *Toll-like receptors* (6), en we beginnen steeds beter te begrijpen hoe een erfelijk defect in deze receptoren mede verklaart waarom de ene persoon gevoeliger is voor infecties dan de andere.

Antimicrobiële peptiden

Terug naar ons tochtje in de luchtwegen en terug naar de epitheelcellen. Ik had het daarnet met u over het soort antibiotica dat wordt gemaakt door het epitheel: de antimicrobiële peptiden en eiwitten. Antimicrobiële peptiden zijn evolutionair gezien een succesverhaal: ze beschermen bacteriën tegen andere micro-organismen, en doen hetzelfde voor planten en dieren. Mijn fascinatie voor deze vorm van afweer ontstond tijdens mijn werk bij de afdeling Infectieziekten onder leiding van professor Ralph van Furth. In die periode stimuleerde Ralph mij een tijdje te gaan werken in het laboratorium van Robert Lehrer en Tomas Ganz in Los Angeles. Dat is een erg belangrijke ervaring geweest, die mede onze huidige onderzoekslijnen op het laboratorium vorm heeft gegeven. Toen ik in 1992 verhuisde naar de afdeling Longziekten, konden we al snel laten zien dat de enzymremmer secretory leukocyte proteinase inhibitor - dat we in het lab niet SLPI, maar *Slippy* noemen - ook werkt als een antimicrobieel eiwit (7). Het SLPI en het verwante SKALP of elafine, wordt door het luchtwegepitheel aangemaakt. Beide moleculen zijn mede door mijn voorganger op ons laboratorium, Hans Kramps, gekarakteriseerd als remmers van het enzym elastase dat longweefsel afbreekt. Hier kwamen twee werelden prachtig samen: elastase is mede verantwoordelijk voor de afbraak van longweefsel bij COPD, en luchtweginfecties spelen een rol bij COPD.

Hier hebben we ook weer de twee kenmerken van een COPD exacerbatie: ontsteking en infectie! Met SLPI zouden we beide kunnen aanpakken, en dat probeerden we samen met Jan Stolk en het toenmalige afdelingshoofd professor Joop Dijkman! Door ons eigen onderzoek en dat van collega's in het buitenland weten we nu dat dit molecuul een belangrijke component is van onze innate immunity. Er wordt nog steeds intensief onderzoek aan gedaan, ook door ons. Door onze samenwerking met de groep van Joost Schalkwijk bij de afdeling Dermatologie van het Universitair Medisch Centrum St. Radboud in Nijmegen konden we vergelijkend onderzoek doen naar de rol van SLPI en elafine in de huid, die ook is bedekt met epitheelcellen, en de long.

Dankzij een gezamenlijke programma subsidie van NWO, waarbij het onderzoek in ons laboratorium werd uitgevoerd door Joost Vos, konden we laten zien dat er opmerkelijke verschillen, en overeenkomsten zijn in de afweerprocessen in het epitheel van de huid en de long. Het spannende is dat veel allergische aandoeningen van de huid en de luchtwegen samengaan met genetische variatie in genen die met name in dat epitheel van de huid en long tot expressie komen (8). En, veel van die genen hebben een rol in de afweer.

Ik vertelde u over SLPI, een van de vele moleculen die worden gemaakt door de epitheelcellen die u vanuit het lumen van de luchtwegen aan het bekijken was. Dat SLPI werkt dus als een enzymremmer in de bescherming van weefsel. Datzelfde molecuul doodt ook een scala aan bacteriën, schimmels en virussen. Maar SLPI doet nog meer: het draagt bijvoorbeeld bij aan de deling, de proliferatie, van epitheelcellen en mogelijk – en dat is niet zo best – aan de ontwikkeling van longkanker. Dat laatste hopen we de komende jaren verder uit te kunnen zoeken.

Een echte alleskunner, zult u zeggen. Dat geldt echter voor heel veel antimicrobiële peptiden en eiwitten. Misschien is de naam antimicrobiële peptiden niet altijd op zijn plaats. Die naam danken de moleculen vooral aan het feit dat ze zijn ontdekt op basis van hun vermogen micro-organismen te doden: "What's in a name!". Sir Alexander Fleming ontdekte in 1921, een aantal jaren voordat hij het antibioticum penicilline beschreef, bij toeval een antimicrobieel eiwit dat door het lichaam zelf wordt gemaakt. Hij was verkouden en onderzocht zijn eigen neusslijm, en ontdekte zo de antibacteriële activiteit van lysozym. Midden jaren 80 van de vorige eeuw toonde Michael Zasloff, in zijn nu al klassieke studies in de Zuid-Afrikaanse klauwpad (*Xenopus laevis*), aan dat de huid kleine eiwitten, peptiden, aanmaakt om zich te beschermen tegen micro-organismen (9). Hij ontdekte dit naar aanleiding van de observatie dat deze dieren in staat waren om in een niet steriele omgeving huidwonden te laten herstellen zonder bijkomende infectie. Zo werden de antimicrobiële peptiden "magainins" ontdekt. Maar zoals ik zojuist vertelde, bleek al snel dat antimicrobiële peptiden en eiwitten beschikken over een scala aan activiteiten. Door het onderzoek van Sandra van Wetering, Jamil Aarbiou en Sandra Tjabringa op ons laboratorium hebben we zelf bij kunnen dragen aan deze kennis (10). We vonden dat vertegenwoordigers van de twee families van antimicrobiële peptiden van de mens, neutrofiel defensins en het cathelicidin LL-37, epitheelcellen aanzetten tot productie van stoffen (chemokines) die ontstekingscellen aantrekken. En we vonden dat die peptiden andere ontstekingscellen direct aantrekken. Ook vonden we dat deze peptiden wondjes, die we maakten in epitheel dat we in ons laboratorium kweken, sneller laten herstellen. Eigenlijk zijn we de hele dag ons epitheel aan het herstellen, omdat we bijvoorbeeld continu het epitheel van onze huid beschadigen. Het epitheel van de longen van COPD patiënten is de hele dag in reparatie: door sigarettenrook en door ontsteking. Ook bij astma is er continu behoefte aan reparatie door de beschadiging die ontstaat

door ontsteking. Wondjes en wondherstel in het luchtwegepitheel zijn dus heel belangrijk voor COPD en astma. In zowel astma als COPD speelt een tekort schieten van het herstelmechanisme of een foutief herstel van beschadigd epitheel een centrale rol. We hebben hier dus een kernprobleem van de ziekte te pakken. Inmiddels is er een groot aantal studies uit ons laboratorium en dat van collega's elders in de wereld dat laat zien dat antimicrobiële peptiden werken als:

- antibioticum
- chemokine door het aantrekken van ontstekingscellen
- groeifactor voor epitheel en voor het endotheel dat de bloedvatwand bekleedt; dat maakt ze een relevante factor in wondherstel
- stimulator en modulator van de specifieke afweer.

Antimicrobiële peptiden: therapeutische mogelijkheden

Wat hebben we nu aan die informatie bij de behandeling van patiënten? Door ons eigen onderzoek begrijpen we nu beter hoe antimicrobiële peptiden zoals defensins een rol kunnen spelen in de pathogenese van COPD: in de afweer tegen infecties, in de ontsteking, in het herstel van die wondjes waar ik het over had, en in de veranderingen in het epitheel. Die veranderingen in dat epitheel dat de slijmvliezen bedekt zorgen er onder andere voor dat er te veel slijm wordt gemaakt door het epitheel, en dat draagt bij aan de ziekte. Uit onderzoek van anderen weten we dat in de ontstoken huid van patiënten met atopische dermatitis te weinig van dit soort peptiden wordt aangemaakt, en dat die huid daardoor waarschijnlijk gevoeliger is voor infecties. Ook weten we dat een genetische variatie in de genen die coderen voor deze antimicrobiële peptiden is geassocieerd met de gevoeligheid voor de ontwikkeling van bijvoorbeeld COPD.

Wat levert het verder op aan nieuwe aangrijpingspunten voor therapie? Een aantal biotechnologische bedrijven en universitaire instellingen heeft peptiden ontwikkeld die op werkzaamheid zijn onderzocht bij patiënten met infectieziekten. Onderzoek liet zien dat een peptide dat was afgeleid van de structuur van het magainin, waar ik het eerder over had, even effectief was als een oraal anti-schimmel geneesmiddel in de behandeling van invasieve voetschimmel bij patiënten met diabetes. Als het even goed is als een conventioneel geneesmiddel, waarom hebben we het dan nodig? Peptiden zijn relatief duur om te maken, en we beschikken over kasten vol antibiotica. Echter, zoals de meesten van u zullen weten, gaat de evolutie van micro-organismen snel en ze hebben resistentiemechanismen tegen conventionele antibiotica ontwikkeld. Het mooie is nu dat antimicrobiële peptiden prima actief zijn tegen de bacteriën die resistent zijn tegen conventionele antibiotica, en die soms aanleiding geven tot de sluiting van operatiekamers of hele afdelingen in ziekenhuizen.

Dat is prachtig, maar ik heb u ook verteld dat deze peptiden er voor kunnen zorgen dat ontstekingscellen worden aangetrokken. Nu is het aardige, dat recent in zweet

peptiden zijn aangetroffen die zijn ontstaan door enzymatische afbraak van het antimicrobieel peptide LL-37. Die peptiden kunnen wel bacteriën doden maar beschikken niet meer over ontstekingsbevorderende eigenschappen (11). Het ideale antimicrobiële peptide doodt dus micro-organismen, wekt geen ontsteking op en bevordert wondherstel: een ideale combinatie van eigenschappen voor gebruik bij de behandeling van geïnfecteerde wonden, en misschien voor patiënten met COPD! Het meest ideale peptide is er nog niet, maar we zijn onderweg. Samen met Jan Wouter Drijfhout van de Immunohematologie en Bloedbank en de afdeling KNO doen we klinisch onderzoek naar de toepassing van antimicrobiële peptiden bij chronische middenoorontsteking. We hebben peptiden in oordruppels gestopt, en zijn erg benieuwd naar hun werkzaamheid.

Maar kan het ook anders? In vergelijking met "gewone" antibiotica zijn peptiden duur, hoewel de trucendoos om ze goedkoper te maken nog niet leeg is, en telkens wordt aangevuld. Daardoor zijn ze in eerste instantie alleen voor heel selectieve patiëntengroepen geschikt. Maar misschien kunnen we de productie van antimicrobiële peptiden in ons lichaam stimuleren? Er is een groot aantal stoffen dat de aanmaak stimuleert, zoals producten van micro-organismen en ontstekingsmediatoren. Op zich een mooi mechanisme: we maken meer peptiden wanneer er gevaar dreigt. Alleen dit soort stimulerende middelen gebruiken we misschien liever niet, omdat we geen ontsteking willen induceren. Maar er zijn andere mogelijkheden om productie van dit soort eiwitten en peptiden door het epitheel te laten maken. Bijvoorbeeld simpele organische verbindingen zoals butyraat dat vrijkomt bij anaerobe glycolyse door bacteriën in onze darm, en ook vitamine D3. Echter voordat we dat soort middelen gaan toepassen, moeten we eerst goed de consequenties van het produceren van enorme hoeveelheden peptiden in bijvoorbeeld onze longen begrijpen.

Over celweek, weefselonderzoek, en kwaliteit van leven

U heeft inmiddels misschien wel begrepen dat we binnen ons laboratorium zeer geïnteresseerd zijn in de relatie tussen cellen die de long vorm geven en typisch voor dat orgaan zijn, zoals de epitheelcellen, en ontsteking, immuniteit en infectie. Juist die veranderingen in het longweefsel waarin epitheelcellen, fibroblasten en spiercellen een belangrijke rol spelen, liggen ten grondslag aan de verminderde longfunctie van patiënten met COPD en astma. We denken dat de relatie tussen die cellen en de ontstekingscellen en de cellen van het immuunsysteem van doorslaggevend belang is in de pathogenese van deze longaandoeningen.

Dat is ook de reden dat we zo'n andere typische longcel nader onder de loep nemen, en dat is de gladde spiercel uit de luchtwegwand. Het samentrekken van deze cel is een van de factoren die bijdraagt aan de luchtwegvernauwing waar de patiënten zo'n last van hebben. Een van de vele interesses die professor Klaus Rabe heeft meegenomen toen hij als afdelingshoofd bij ons aantrad, is juist deze spiercel. In de afgelo-

pen jaren is duidelijk geworden dat deze cel meer doet dan alleen het laten "knijpen" van luchtwegen. En dat weten we vooral omdat we die cel tegenwoordig in het laboratorium kunnen kweken, en dat is precies wat Suzanne Zuyderduyn op ons laboratorium doet. Zij doet onderzoek naar de manier waarop deze cel bijdraagt aan veranderingen in de structuur van de luchtwegwand. Ook heeft zij in haar promotie onderzoek laten zien hoe de cel een belangrijke rol zou kunnen spelen in het sturen van ontstekingsprocessen in de long (12). U ziet dat het kweken van cellen, of het nu epitheelcellen, spiercellen of andere cellen zijn, een belangrijk gereedschap in het laboratorium is. Het kunnen bestuderen van gezuiverde cellen en het kunnen manipuleren van deze cellen in een kweekschaaltje levert heel waardevolle informatie op die je niet op een andere manier kunt krijgen. Alleen in de long hebben die epitheelcellen en spiercellen natuurlijk ook contact met andere cellen in het longweefsel. Vandaar dat we ook een techniek hebben ontwikkeld om stukjes luchtwegwand, met daarin allerlei cellen zoals epitheel, spier, endotheel, fibroblasten, in kweek te brengen. In dat kweekstelsel kunnen we interacties tussen cellen onder goed gecontroleerde kweekomstandigheden bestuderen. En zo komen we telkens meer over die epitheel- en spiercellen te weten.

Binnen onze afdeling wordt het onderzoek naar de pathogenese en behandeling van asthma, COPD en longkanker breed aangepakt. Een van de bijzonder aantrekkelijke aspecten van het doen van onderzoek bij onze afdeling is dat we eigenlijk alles doen: van basaal moleculair onderzoek tot kwaliteit van leven. En dat levert vaak een spannende synergie op! Een mooi voorbeeld daarvan is het zogenaamde Glucold onderzoek, een groot COPD onderzoek dat we samen met de Universiteit Groningen uitvoeren op basis van subsidies uit de eerste, tweede, derde en vierde geldstroom, maar daarover later meer. Vanuit Leiden participeren we onder leiding van professor Peter Sterk niet alleen met onze eigen afdeling, maar ook met de afdeling Medische Besliskunde, Pathologie en Huisartsgeneeskunde. In dit onderzoek kijken Thérèse Lapperre en Jiska Snoeck-Stroband niet alleen naar de effectiviteit van verschillende behandelingen van COPD op allerlei niveaus (dus van molecuul tot mens), maar we krijgen ook nieuwe inzichten in de pathogenese van de ziekte en de invloed van roken. Analyse van stukjes longweefsel, bipten die worden verkregen via bronchoscopie, speelt hierbij een centrale rol. We gebruiken hiervoor op ons laboratorium digitale beeldanalyse technieken die ons een nauwkeurig beeld geven van de ontsteking en de herstructurering van het longweefsel in patiënten.

De mogelijkheid om binnen ons laboratorium weefsel van patiënten te bestuderen in het kader van klinisch onderzoek, en om in datzelfde lab cellen uit dat weefsel te kweken en te bestuderen, levert een prachtige kruisbestuiving op. We kunnen ideeën opgedaan in de kweekfles controleren in het weefsel, en andersom. Om u een voorbeeld te noemen: we kijken aan de ene kant naar de effecten van sigarettenrook op onze gekweekte epitheelcellen, terwijl we aan de andere kant een vergelijkend

onderzoek doen naar epitheliale veranderingen bij COPD patiënten die doorgaan met roken, en patiënten die zijn gestopt met roken. Nog een voorbeeld: op basis van een subsidie van het Nederlands Astma Fonds is Irene den Otter recent een promotie onderzoek begonnen waarin we de rol van de CD8 lymfocyt in astma bestuderen. Dat doen we door aan de ene kant samen met Rene Toes van de Reumatologie die cellen in kweek te bestuderen, en te kijken hoe ze reageren op allergenen. Anderzijds kijken we naar die cellen in het longweefsel van een groep astma patiënten die we al meer dan 10 jaar nauwkeurig volgen. We denken dat deze cellen bij astma wellicht een schadelijke rol kunnen spelen op de lange termijn. Janneke Ravensberg pakt haar promotie onderzoek op een vergelijkbare manier aan met een combinatie van onderzoek bij astmapatiënten van nieuwe geneesmiddelen die erop gericht zijn om eosinofiel migratie naar de long te beïnvloeden, en onderzoek aan de overleving van eosinofielen in een kweekfles. Zo hebben we de belangrijkste cellulaire spelers wel te pakken, en – eenmaal vast – laten we ze niet meer los.

Wil je dergelijk onderzoek goed aanpakken, dan heb je een team van mensen nodig met aanvullende expertises, die ook nog eens elkaars taal spreken. Binnen onze afdeling werken longartsen, biomedisch onderzoekers, researchverpleegkundigen, analisten, longfunctie assistenten en technici nauw samen om onze researchplannen te verwezenlijken. Om dit geheel te stroomlijnen hebben we als afdeling een aanzet gedaan tot de realisatie van een Clinical Research Unit, die past binnen het LUMC-project "Good Research Practice", GRP. Dat GRP project is gericht op kwaliteitsborging van klinisch wetenschappelijk onderzoek. Basaal wetenschappelijk onderzoek leent zich op het eerste gezicht minder goed als stof voor kwaliteitshandboeken dan klinisch-wetenschappelijk onderzoek, en dat komt door de dynamiek en de diversiteit van het basale onderzoek. Toch zijn we recent in het LUMC ook begonnen om in het kader van het GRP project na te gaan welke kwaliteitssystemen nuttig zijn voor de meer basaal gerichte onderzoekslaboratoria. Dat betekent niet dat we het tot nu toe zonder formele kwaliteitssystemen niet goed hebben gedaan, maar we denken dat het nog iets beter kan.

Terug naar de onderzoekspraktijk. Een biopt verkrijg je via bronchoscopie, en dat is een procedure die toch belastend is voor een patiënt, en minder geschikt voor follow-up onderzoek. Vandaar dat Peter Sterk binnen onze afdeling al jaren geleden is begonnen met onderzoek naar minder belastende, niet-invasieve methoden om ontstekingsprocessen in de luchtwegen te vervolgen. Zo gebruiken we op grote schaal de "geïnduceerd sputum" methode, en zijn we bezig om de analyse van uitgedemde lucht verder te verfijnen. Ik kan u vertellen dat dat heel spannend is, omdat de mogelijkheid om aan de hand van uitademingslucht van alles te kunnen leren over wat er binnen de long gebeurt geweldige perspectieven biedt voor patiëntenzorg en onderzoek. Stelt u zich eens voor precies te kunnen "ruiken" wat de patiënt heeft en hoe hij of zij reageert op een behandeling. Tegelijkertijd is het technologisch uitdagend,

omdat er nogal wat variabelen in het spel zijn en we nog maar een klein deel van die variabelen in kaart hebben gebracht.

Het allergie onderzoek binnen onze afdeling heeft recent een nieuwe impuls gekregen door de aanstelling van Ingrid Terreehorst als allergoloog. Dat gebeurde in het kader van het centrum voor Astma en Allergie dat door Klaus Rabe en Liesbeth Bel is opgezet. Er zijn veel afdelingen binnen het LUMC die interesse hebben voor de klinische kanten van het allergie onderzoek, en in de onderzoeksgroep van Maria Yazdanbakhsh van de Parasitologie is er natuurlijk ook veel interesse voor wetenschappelijk onderzoek naar allergie in bredere zin. We verwachten veel van die allergie impuls, voor de patiëntenzorg en voor ons onderzoek. Allergie en astma hangen nauw samen, en ook de behandeling van allergie is voor verbetering vatbaar. We verwachten daar aan bij te kunnen dragen, o.a. door ons onderzoek naar regulatoire T lymfocyten bij immunotherapie van graspollenallergie - hooikoorts. Zo hopen we in de toekomst de patiënt een efficiëntere desensibilisatie aan te kunnen bieden. Dat lijkt uiteindelijk toch mooier dan alleen symptoombestrijding. Onze aandacht voor allergie was al duidelijk, en blijkt ook publiekelijk uit de "hooikoortsberichten" waar ons laboratorium binnenkort weer mee begint. Dit systeem van waarschuwingen op basis van graspollentellingen en de weersverwachting is in de 70-er jaren ontwikkeld en gevalideerd door Frits Spijksma. Het past ook mooi in de Leidse traditie: tenslotte was het Herman Boerhaave die zo'n 300 jaar geleden als een van de eersten de relatie tussen weersomstandigheden en ziekte serieus begon te onderzoeken, en daarmee een impuls gaf aan het opzetten van systematische meteorologische waarnemingen in Nederland.

Wetenschapsbeleid

Ik heb geprobeerd u een beeld te schetsen van de manier waarop we complexe aandoeningen zoals astma en COPD bestuderen, en hoe we daarbij het verwerven van basale medisch-biologische kennis inzetten. Ik ben ervan overtuigd dat er ook in een tijd van grootschalige high-throughput screening als middel om nieuwe geneesmiddelen te ontwikkelen, plaats is voor relatief kleine onderzoeksgroepen zoals die van ons. Veel van de belangrijke ontdekkingen in de geneeskunde, eigenlijk de meeste, zijn tenslotte gedaan door kleine onderzoeksgroepen.

Misschien duizelt het u een beetje van de informatie, of misschien kijkt u nog steeds gefascineerd rond in de luchtweg waar we zijn begonnen. Misschien kijkt u nu iets anders aan tegen de wondere wereld van de slijmvliezen van de long, en begrijpt u iets meer van onze fascinatie en enthousiasme. Ik heb geprobeerd u mee te laten kijken naar de uitdagingen die voor ons liggen. Ons onderzoek heeft laten zien dat de ontstekingsprocessen van deze aandoeningen worden gekenmerkt door een "cross-talk", een samenspraak, tussen ontstekingscellen en residente cellen van het longweefsel, zoals epitheel- en spiercellen. Deze openbare les is natuurlijk veel te kort, en ik kan onmogelijk al ons voltooide en toekomstig onderzoek recht doen.

Ik heb ook geprobeerd u te laten zien dat we binnen de longziekten veel kunnen leren van fruitvliegen en ook van andere organen. Het is belangrijk om over de grenzen van vakgebieden heen te kijken, om nieuwe ideeën op te doen. Ook andersom: bevindingen binnen het onderzoeksgebied van longziekten kunnen belangrijke implicaties hebben voor het begrijpen van basale processen en aandoeningen van andere organen. De mission-statement van Steven Shapiro, de Editor van de American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology, is dan ook (13):

"Overall, I would like the pulmonary community to lead, not follow, other organ systems in making seminal biological findings. I would like to create a culture and journal whereby the lung is the place where general biologic and biomedical concepts are first discovered."

Het is altijd mooi om te zien dat er medestanders zijn. In mijn ervaring is het LUMC een uitstekende plek om te zoeken naar zulke medestanders en grensoverschrijdend onderzoek te doen: de drempels zijn laag, er is een grote bereidheid tot samenwerken en er is een enorme expertise. Die combinatie is, ook los van onderzoeksscholen, de sleutel tot ons succes! Maar het LUMC staat natuurlijk niet geïsoleerd in de Universiteit Leiden. Het sterke β -cluster in Leiden is voor het biomedisch onderzoek van groot belang. Zo hebben we in de afgelopen jaren in ons onderzoek samengewerkt met Nicole Datson van het Leiden-Amsterdam Center for Drug Research om inzicht te krijgen in expressieprofielen van epitheelcellen (14). Recent zijn we een samenwerking begonnen met het Instituut voor Biologie op het gebied van biofilms. Wat zijn dat, biofilms? Micro-organismen – vooral bacteriën – die aan een oppervlak hechten vormen vaak een beschermende structuur, en dat is de biofilm. Het klinisch belang is dat bacteriën in die biofilms erg ongevoelig zijn voor onze eigen afweer en voor behandeling met antibiotica. Ik ben ervan overtuigd dat een dergelijke samenwerking tussen verschillende disciplines binnen de Universiteit van groot wederzijds belang is, en door bestuurders gekoesterd moet worden.

Ook allerlei vormen van nationale en internationale samenwerking zijn van essentieel belang voor ons onderzoek. Door subsidies van de Europese Unie kunnen we onderzoek doen naar de genetica van COPD en naar ernstig astma. Het is alleen de hoop dat de beloften van het 7^e Kaderprogramma van de EU, waarmee de EU een verdere impuls aan wetenschappelijk onderzoek in Europees verband probeert te geven, waar worden: minder bureaucratie en minder megalomane onderzoeksconsortia.

Hoe zit het dan met het onderzoeksklimaat in Nederland, en met name in Den Haag? Wat hebben we nodig om bij te dragen aan de zo gewenste kenniseconomie? Simpel gezegd: kennis en implementatie van kennis. Op basis van de voortdurende "budgetcorrecties" bij de universiteiten van de afgelopen 20 jaar zou je zeggen dat we niet goed op weg zijn. Ik denk dat in de afgelopen jaren veel van mijn collega's precies op deze plaats hun zorg hierover voldoende hebben uitgesproken. Wat heb je nodig voor medisch-biologisch onderzoek? Ik denk in ieder geval:

- wat geduld
- een lange adem
- een goedgevulde portemonnee, adequate budgetten dus

Die lange adem en dat geduld is nodig omdat er soms een ruime tijd zit tussen het vergaren van nieuwe kennis, en het optimaal kunnen gebruiken van de kennis voor preventie en behandeling van een ziekte. Maar ja, een onderzoeker is soms net een politicus: het liefst moet alles binnen vier jaar.

Hoe betalen we dat allemaal? Binnen het medisch-biologisch onderzoek is in de afgelopen 20 jaar een goede balans ontstaan tussen bijdragen vanuit verschillende geldstromen: de eerste geldstroom van het Ministerie, de tweede geldstroom indirect via het Ministerie in de vorm van NWO gelden, en de derde en vierde geldstroom door de inbreng van collectebusfondsen en het bedrijfsleven. Die balans dreigt echter verstoord te worden doordat de overheid zich terugtrekt als financier. Met zo'n beleid begint ons land binnen Europa behoorlijk uit de pas te lopen. Ook de bijdrage van de collectebusfondsen voor gezondheidsonderzoek loopt terug. Dat komt enerzijds door teruglopende inkomsten: economisch gaat het wat minder, en Nederlanders geven ook graag geld aan andere fondsen. Maar het komt ook doordat die fondsen andere prioriteiten stellen. En binnen die nieuwe prioriteiten van zowel de overheid en de collectebusfondsen lijkt het medisch-biologisch onderzoek veld te moeten ruimen voor onderzoek dat o.a. met implementatie en besluitvorming te maken heeft. Dat laatste wordt duidelijk geïllustreerd wanneer we de budgetten van ZonMW bekijken: voor het programma Doelmatigheid, dat gericht is op implementatie en besluitvorming in de gezondheidszorg is ruim 12 miljoen Euro op jaarbasis beschikbaar, terwijl voor de zogenaamde TOP subsidies voor het ontwikkelen van nieuwe onderzoekslijnen, de voormalige programmasubsidies, 8 miljoen beschikbaar is.

Het lijkt er dus een beetje op dat we al genoeg weten en dat we alleen nog maar kennis hoeven te implementeren. Maar ja, niets is minder waar, zoals ik heb geprobeerd aan te geven! Zonder een voortdurende aanvoer van nieuwe kennis en inzicht, valt er over een tijdje weining meer te implementeren. Wat vinden de betrokken onderzoekers, zorgverleners en vooral ook patiënten met astma en COPD hier nu van? Recent heeft het Astma Fonds en ZonMW een onderzoek door de Vrije Universiteit laten uitvoeren met als doel om een gezamenlijk onderzoeksbeleid voor astma en COPD te kunnen formuleren (15). Dat beleid zou op zo'n manier moeten kunnen rekenen op een breed maatschappelijk draagvlak. Ik denk dat dat een uitstekend initiatief was. Het onderzoeksrapport is in juni 2004 gepubliceerd, en tot stand gekomen op basis van een brede discussie met allerlei groepen van belanghebbenden, patiënten met astma en COPD, zorgverleners en onderzoekers. Dat was een boeiend proces, zeker ook voor een niet-klinisch actieve onderzoeker zoals ikzelf. Wat bleek nu: er is een grote mate van consensus tussen de prioriteiten van de verschillende groeperingen! Onderzoek naar de oorzaak en het mechanisme van astma en COPD

scoorde erg hoog bij al die groepen, terwijl ook onderzoek naar een verbeterde diagnostiek en interventies goed scoorde. Kortom, iedereen geeft aan dat er een belangrijke plaats is weggelegd voor medisch-biologisch onderzoek met een lange adem naar astma en COPD. We zien nu dan ook met belangstelling uit naar het nieuwe beleid dat zal worden geformuleerd door het Astma Fonds en ZonMW op basis van dit onderzoek. Ik denk dat het Nederlandse medisch-biologisch onderzoek op het gebied van astma en COPD mede dankzij de inspanning van het Astma Fonds en ZonMW in het verleden internationaal een uitstekende naam heeft opgebouwd, en we hopen dat dat zo blijft. Ik zal in ieder geval mijn uiterste best doen om daar aan bij te blijven dragen.

Onderwijs

Universitair onderwijs, en de kwaliteit ervan, is in de afgelopen maanden heftig in het nieuws geweest. De Nederlandse Universiteiten hebben het in de afgelopen jaren flink voor de kiezen gekregen: toenemende studentenaantallen en krimpende budgetten. Ook binnen de opleiding Geneeskunde hier in Leiden hebben we dat gemerkt: we zijn in 5 jaar tijd van 180 naar ruim 300 eerste jaars gegaan, en hebben in dezelfde tijd het onderwijs veranderd waarbij er meer bijdrage vanuit de docenten wordt gevraagd. Minder frontale colleges en meer werkgroepen. Het feit dat dat gelukt is in een tijd van krimpende budgetten is een groot compliment voor de betrokken docenten. De studie Biomedische Wetenschappen is de tweede, niet minder belangrijke universitaire studie die binnen het LUMC wordt verzorgd. Een groot aantal van de afgestudeerden vervolgt de academische opleiding met een promotie onderzoek. Het is mooi om te zien hoe klinici en basale onderzoekers een essentiële bijdrage leveren aan dit onderwijs, en het recente onderwijsvisitatie rapport van de opleiding Biomedische Wetenschappen geeft aan dat we op de goede weg zijn (16). Het is een voorrecht om daar aan bij te dragen.

Internationalisering van ons onderwijs is een van de aspecten die niet alleen door de onderwijsvisitatie wordt gewaardeerd. Onder andere door onze uitwisseling met het Karolinska Instituut in Stockholm zetten we onze studenten in Europa op de kaart, en halen we goede buitenlandse studenten binnen. We streven uiteindelijk naar een door de EU erkende en mede gefinancierde Internationale Masters opleiding. Ook heeft het LUMC beleid ontwikkeld om buitengewoon talentvolle studenten vroeg in de studie te identificeren en te begeleiden: het excellente studenten traject. Op die manier kunnen we uitstekend opgeleide klinici en onderzoekers afleveren. Om daar ook nog zelf als instituut van te kunnen profiteren, zou het goed zijn een realistisch beleid te ontwikkelen om bijzondere talenten voor het LUMC onderzoekspotentieel te behouden. Uit eigen ervaring weet ik dat dat moeilijk is. Misschien moeten we de mogelijkheid eens nagaan om een deel van het LUMC budget dat nu is gereserveerd voor het geven van nieuwe impulsen, aan te wenden voor een nieuwe vorm van een "facultaire AIO pool": de AIO-plus pool. Zo zou je een bijzonder talentvolle stu-

dent, samen met de afdeling waar die student stage liep, de mogelijkheid moeten geven om - in competitie - met een reële kans van slagen een promotieplaats te bemachtigen. Dat zou nog eens kwaliteitsbeleid zijn.

Een van de belangrijke redenen voor het feit dat ik hier vandaag voor u sta, is het feit dat ik altijd heb gewerkt in multidisciplinair verband, in een combinatie van verschillende basale en klinische wetenschappers, en klinici. De synergie die zo'n multidisciplinaire aanpak oplevert is heel groot, en van cruciaal belang voor het medisch onderzoek. Wat die studie Biomedische Wetenschappen beoogt, is het opleiden van onderzoekers die bij uitstek geschikt zijn voor zo'n multidisciplinaire aanpak van het onderzoek. Kortom: een studie die juist aansluit bij de aanpak van het medisch onderzoek van vandaag en morgen.

Dankwoord

Aan het eind van mijn rede, wil ik graag een aantal personen toespreken en bedanken.

Mijnheer de Rector Magnificus, het College van Bestuur van de Universiteit en de Raad van Bestuur van het Leids Universitair Medisch Centrum. Ik wil u danken voor het instellen van deze leerstoel, voor het vertrouwen dat u in mij heeft gesteld en voor mijn benoeming, en voor uw steun aan de afdeling Longziekten. U onderstreept hiermee het belang van de biomedische wetenschap voor onderzoek, onderwijs en medische zorg, in het bijzonder binnen het specialisme Longziekten.

Ik wil ook graag mijn waardering en mijn dank uitspreken voor de samenwerking met leermeesters en collega onderzoekers.

Hooggeleerde Daha, beste Moh.

Onze eerste ontmoeting in 1983 in de kantine van het LUMC in het oude poortgebouw was typerend voor jouw stijl: vol met ideeën, en in een bruisend tempo. Je bent de grondlegger van mijn wetenschappelijke carrière, en samen met Bob van Es was je mijn promotor. Van heel veel van je wijze lessen heb ik dankbaar gebruik kunnen maken, en ik kan nog veel tips van je gebruiken.

Hooggeleerde Sterk, beste Peter

Vanaf de kerstfles wijn met het opschrift "Welkom bij Longziekten Research" die je me gaf toen mijn aanstelling bij Longziekten eind 1991 rondkwam, heb ik me zeer thuis en welkom gevoeld. Je bent een grote steun geweest bij het opzetten van mijn onderzoek, en je hebt me geweldig wegwijs gemaakt in de ins en outs van klinisch wetenschappelijk onderzoek.

Hooggeleerde Rabe, beste Klaus,

Jij hebt een unieke combinatie van klinische en basaal-wetenschappelijke kennis, en

managementvaardigheden naar de afdeling gebracht. Je weet je mensen fantastisch te motiveren. De manier waarop jij je medewerkers tegelijkertijd ruimte maar ook richting geeft is een succesformule.

Peter en jij zijn geen borrelende, maar bruisende vaten met ideeën.

Zeergeleerde collega Stolk, beste Jan,

Jij bent al vele jaren lang mijn dagelijkse gesprekspartner doordat we een kamer delen. Voor een niet-clinicus als ik is het heel belangrijk om van gedachten te kunnen wisselen met een longarts als jij. Ik heb in de afgelopen jaren met bewondering gezien hoe je nieuwe succesvolle onderzoekslijnen naar de diagnostiek, behandeling en genetica van COPD met onvermoeibare inzet hebt opgezet. Het is prachtig te zien dat de oogsttijd is aangebroken.

Zeergeleerde collegae Bel, van Kralingen, Terreehorst en Willems,

Als staf van de afdeling Longziekten vormen we een echt team met een gemeenschappelijke missie: het leveren van goede patiëntenzorg, goed onderwijs, en goed onderzoek. Het is fantastisch lid van dit team te zijn.

Dames en heren promovendi en post-docs, arts-assistenten,

Slechts een deel van jullie werk is vanmiddag aan de orde gekomen. Jullie weten als geen ander dat onderzoek doen veel geduld en een lange adem vereist.

Dames en heren analisten, beste Bram, Annemarie, Marianne, Hilly, Renate, Dennis, Jasmijn en Rosette,

Al is jullie naam in mijn verhaal niet voorgekomen, jullie zijn de rode draad van dat verhaal. Binnen een laboratorium zorgen jullie voor continuïteit. Dynamiek is prachtig, maar dankzij jullie hoeven we niet om de paar jaar het wiel telkens opnieuw uit te vinden.

Dames en heren technici, longfunctielaboranten, en secretaresses,

Samen met de analisten vormen jullie de kern van de activiteiten binnen de afdeling op het gebied van zorg, onderzoek en onderwijs. Het is prachtig te zien hoe we elkaar allemaal aanvullen.

Dames en heren studenten,

Inspirerend onderwijs geven aan studenten Geneeskunde en Biomedische Wetenschappen is een uitdaging. We komen elkaar in de collegezaal, in de werkgroep en op het laboratorium tegen. Jullie studeren in roerige tijden, die nieuwe uitdagingen met zich meebrengen.

Dan mijn familie, het nest waaruit ik kom.

Lieve Mem, Kees, Ben en Ineke, ik kom uit een prachtig gezin. Wat fijn dat Mem er

vandaag in goede gezondheid bij kan zijn. Het is jammer dat Heit er vandaag niet meer bij kon zijn, maar het is goed om erbij stil te staan dat hij heeft geweten dat er een dag als vandaag zou komen. Ik weet zeker dat hij "tije grutsk", erg trots, zou zijn geweest.

En tenslotte mijn thuisbasis, mijn dagelijkse start en finish.

Koen, Daan en Floor, er was wat geduld nodig, maar dit was dan mijn spreekbeurt over de longen. Lieve Letty, jammer dat jouw ouders er niet meer zijn om deze dag mee te maken. Zonder jouw liefde en geduld was vandaag niet bijzonder, maar een dag zoals zoveel anderen geweest. Bedankt.

Ik heb gezegd.

Referenties:

1. Kimata H. Listening to Mozart reduces allergic skin wheal responses and in vitro allergen-specific IgE production in atopic dermatitis patients with latex allergy. *Behav Med* 2003; 29:15-19.
2. Lehrer PM, Hochron SM, Mayne T, Isenberg S, Carlson V, Lasoski AM et al. Relaxation and music therapies for asthma among patients prestabilized on asthma medication. *J Behav Med* 1994; 17(1):1-24.
3. Cohen SG, Cohen SG. Ludwig van Beethoven (1770-1827), German composer. *Allergy Asthma Proc* 1996; 17(4):226-228.
4. Steele KM, Dalla Bella S, Peretz I, Dunlop T, Dawe LA, Humphrey GK et al. Prelude or requiem for the 'Mozart effect'? *Nature* 1999; 400(6747):827-828.
5. Nederlands Astma Fonds. Lucht & Leven. Jaarboekje 2005.
6. Takeda K, Kaisho T, Akira S. Toll-like receptors. *Annu Rev Immunol* 2003; 21:335-376.
7. Hiemstra PS, Maassen RJ, Stolk J, Heinzel-Wieland R, Steffens GJ, Dijkman JH. Antibacterial activity of antileukoprotease. *Infect Immun* 1996; 64:4520-4524.
8. Cookson W. The immunogenetics of asthma and eczema: a new focus on the epithelium. *Nat Rev Immunol* 2004; 4(12):978-988.
9. Zasloff M. Magainins, a class of antimicrobial peptides from *Xenopus* skin: isolation, characterization of two active forms, and partial cDNA sequence of a precursor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987; 84(15):5449-5453.
10. van Wetering S, Tjabringa GS, Hiemstra PS. Interactions between neutrophil-derived antimicrobial peptides and airway epithelial cells. *J Leukoc Biol* 2005; 77(4):444-450.
11. Murakami M, Lopez-Garcia B, Braff M, Dorschner RA, Gallo RL. Postsecretory processing generates multiple cathelicidins for enhanced topical antimicrobial defense. *J Immunol* 2004; 172(5):3070-3077.
12. Zuyderduyn S, Hiemstra PS, Rabe KF. TGF- β differentially regulates TH2 cytokine-induced eotaxin and eotaxin-3 release by human airway smooth muscle cells. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2004; 114(4):791-798.
13. American Thoracic Society News, May 2003; 29[5].
14. Vos JB, van Sterkenburg MA, Rabe KF, Schalkwijk J, Hiemstra PS, Datsun NA. The transcriptional response of bronchial epithelial cells to *Pseudomonas aeruginosa*: identification of early mediators of host defense. *Physiol Genomics* 2005; 21: 324-336.
15. Teerling J, Caron-Flinterman JF, Broerse JEW. Programmering wetenschappelijk onderzoek astma en COPD 2005-2008: "De maatschappelijke agenda". 2004. Instituut voor Innovatie en Transdisciplinair Onderzoek, Faculteit Aard- en Levenswetenschappen van de Vrije Universiteit Amsterdam; i.o.v. Nederlands Astma Fonds en Zorg Onderzoek Nederland en Medische Wetenschappen (ZonMW).
16. Onderwijsvisiteatie Biomedische wetenschappen en medische informatiekunde. 2004. Stichting Quality Assurance Netherlands Universities (QANU).

