

## **Over leven en overleven**

Rede uitgesproken door

**Prof. Dr. J. Neeffjes**

bij aanvaarding van zijn ambt van bijzonder hoogleraar  
“Biologie van Antigen Processing en Presentatie”  
aan de Universiteit Leiden  
op 26 september 2000.

Mijnheer de rector magnificus, leden van het bestuur van de Stichting 'het Nederlands Kanker Instituut', leden van het Curatorium van deze bijzondere leerstoel en geachte toehoorders, ongeveer 12.000 jaar geleden gebeurde er iets wat de geschiedenis van de mensheid bepaalde.

In het gebied van het huidige Oost-Turkije, Syrië en Irak werd voor het eerst landbouw bedreven. Dit lijkt lang geleden maar het zijn in feite zo'n 600 generaties die ons scheiden van de eerste landbouw pioniers. Dankzij landbouw konden meer mensen per vierkante kilometer leven, kwamen er nederzettingen en later steden en uiteindelijk staatjes zo'n 300 generaties geleden in hetzelfde gebied. De hieruit volgende noodzaak tot voorspelling van de juiste zaai en oogst data en de ontwikkeling van het schrift zo'n 200 generaties geleden maakte wetenschap mogelijk, misschien wel noodzakelijk. Hier in Leiden was men iets trager en werd landbouw zo'n 9000 jaar na haar ontstaan gebracht. Dit gold trouwens ook voor Amsterdam. Het schrift werd hier letterlijk door de Romeinen naar toegebracht en voor wetenschap moesten eerst de Spanjaarden worden weg gejaagd, zo'n 20 generaties geleden. Maar daarna ging het snel.

Het is nauwelijks voorstelbaar wat er in die 20 generaties gebeurd is. Onze maatschappij is onherkenbaar veranderd en dat met name door de wetenschappelijke en de daaraan gekoppelde technologische revolutie. Een paar voorbeelden? Zo'n vier generaties geleden werd het vliegtuig uitgevonden, de TV, elektrisch licht, de koelkast, allemaal zaken die in ons leven vanzelfsprekend zijn. Slechts twee generaties geleden werd Penicilline ontwikkeld waardoor vroeger dodelijke infecties nu goed te behandelen zijn. Denk aan tuberculose. Voor 1950 kende iedereen wel TB patiënten, nu is het in Nederland een zeldzame ziekte. De huidige generatie, dus u en ik, maken een biotechnologische revolutie mee en de blauwdruk van ons moleculaire bestaan is ontcijferd.

Dames en Heren, denk u eens terug aan uw jeugd en vergelijk dat met de huidige tijd... Het is duidelijk dat de wetenschap en technologie ingrijpend de maatschappij veranderd hebben. Het tempo waarin deze verandering plaats vindt is voor velen beangstigend. Maar verplaatst u zich nu eens 600 generaties terug. Buitenaardse wezens zouden de toenmalige mens gezien hebben als een naar het noorden afgedwaalde enigszins agressieve aap, wat bevestigd zou zijn met DNA analyse. In feite zijn we biologisch nog steeds apen, naakte apen om precies te zijn, en onderscheiden wij ons van de rest van de natuur door onze cultuur en technologie. Is dat wel zo? Sociobioloog Edward O. Wilson beschrijft in zijn boek 'Conciliance' het probleem van de cultuur in het licht van evolutie en van de biologie. Zijn vraag was, hoe uniek zijn onze culturele uitingen. Voor de meeste cultuur uitingen vond Wilson pandanten in de natuur. Apen dansen en voeren oorlogen, taal is aantoonbaar bij vele dieren, priefvogels zijn kunst schilders, bevers weten alles van waterbouwkunde, alleen met religie wist Wilson geen raad. Het is interessant dat hij de wetenschap niet in zijn beschouwing betreft. In principe, dames en heren, zijn de antagonisten religie en wetenschap (waarschijnlijk) de enige culturele uitingen die de mens onderscheidt

van de andere vertebraten. Alhoewel ze beiden gefundeerd zijn op onzekerheid van de mens over zijn omgeving en toekomst, zijn hun denkwerelden volstrekt tegengesteld. Bij religie moet geloofd worden en in het geval van wetenschap moet je vooral niet-gelovig of zelfs sceptisch zijn. In de wetenschap moet je je continue afvragen of wat je gelooft wel waar is. Toch hebben ze een grote overeenkomst, ze zijn een cultuurgoed dat steeds op de volgende generatie overgebracht moet worden. Anders overleven ze niet. Als de keten van kennis overdracht verbroken wordt, is wetenschap maar ook religie snel verdwenen.

In de geschiedenis zijn genoeg voorbeelden te vinden van teloorgang van wetenschap en techniek, vaak binnen enkele generaties. Neem de ondergang van de Grieks-Romeinse wetenschap aan het begin van de middeleeuwen en van de Arabische wetenschap rond 1100. Voor deze teloorgang zijn vele verklaringen gegeven waaronder uitputting door oorlogen. Ik denk dat een belangrijke rol ook weg gelegd was voor conservatieve, vaak religieuze, anti-wetenschappelijke stromingen. De wetenschap wordt al gauw als anti-religieus gezien omdat ze onze plaats in het heelal en de natuur wil begrijpen en niet geloven op grond van uitgevaardigde dogma's. Maar het was de bevolking ook niet duidelijk wat wetenschap inhield en waarvoor het was. Het vond immers in een ivoren toren plaats. Als wetenschap niet leeft in een maatschappij dan is er geen behoefte tot behoud en kan het snel verloren raken.

Moeten wij iets leren uit de geschiedenis, kunnen wij er zeker van zijn dat wetenschap een eeuwigheids waarde heeft? Of is het mogelijk dat er eens een einde komt aan de cultuuruiting die wetenschap heet? De geschiedenis geeft ons weinig hoop. En, ik moet zeggen, de wetenschap werkt ook niet echt mee. Het is evident dat er een grote kloof bestaat tussen de wetenschap en de maatschappij. De inzichten van de wetenschap, die ons veel vertellen over onszelf en onze omgeving, blijven inzichten die slechts langzaam of helemaal niet in de maatschappij doordringen. Het resultaat is angst. Angst voor de evolutie theorie, radioactiviteit, voor genetische manipulatie, voor klonen, voor embryonale stam cellen, voor de stier Herman... Angst met name gebaseerd op onwetendheid. Angst gevoed door slechte voorlichting. En angst welke simpel gebruikt kan worden door tegenstanders van wetenschappelijke en technologische veranderingen. Wat wil je als het publiek, en in het verlengde, de politiek, niet of moeizaam begrijpt waar wetenschap over gaat. Het wordt ze ook niet aange-reikt. Neem het NOS journaal, een van de belangrijkste bronnen van informatie voor de meeste Nederlanders. Hierin komt ruim één keer per maand wetenschap aan de orde, en dan betreft het meestal een vermeende ruzie tussen twee Nederlandse Nobelprijs winnaars, de dood van een eminent wetenschapper of Clinton en Blair die komen vertellen dat het menselijk DNA gesequenced is. Inhoudelijk wordt er vrijwel nooit op wetenschappelijke ontwikkelingen ingegaan en dat terwijl we midden in een biomedische revolutie zitten die onze maatschappij drastisch zal veranderen. Om even te schetsen hoe belangrijk wetenschap door de redactie van het NOS journaal gevonden wordt, er wordt ongeveer zes keer zoveel aandacht aan muziek, musea, dans en toneel geschonken dan aan wetenschap.

Kennelijk slaagt de wetenschap er niet in om duidelijk te maken dat ze iets te vertellen heeft, dat haar inzichten boeiend zijn en dat ze de mens kunnen plaatsen in dat grote en koude universum. Zoals Carl Sagan het uitdrukt, 'wetenschap als een kaars in het donker'. Maar wie zou dat duidelijk moeten maken, wie zou in Nederland die kaars moeten aansteken? Ik denk, Dames en Heren, dat de KNAW hierin een belangrijke rol zou moeten spelen. Wat is de KNAW? Een klein onderzoekje bij promovendi en analisten naar de vraag wat de KNAW is leverde antwoorden op van: 'hebben die geen grote bibliotheek?' en 'iets met atletiek?'. Dit lijkt me redelijk illustratief voor de centrale rol die de KNAW in Nederland speelt. De KNAW is de Koninklijke Nederlandse Academie van Wetenschappen. De organisatie heeft eminente leden uit verschillende wetenschappelijke disciplines. Wat doet zij? Ik citeer uit het jaarverslag 1999 van de KNAW: 'Zij bevordert de uitwisseling van gedachten en informatie tussen haar leden onderling en tussen de leden en andere wetenschapsbeoefenaars en wetenschappelijke organisaties'. Dus niet tussen wetenschap en publiek. De KNAW is dus een naar binnen gerichte organisatie met als doel 'wetenschap voor de wetenschappers'. Vervolgens wordt erkend dat 'druk vanuit de maatschappij... heeft geleid tot versterking van de korte termijn-gerichtheid' [van toegepaste wetenschap]. Maar hoe dan de maatschappij uitgelegd moet worden waarom fundamentele onderzoek belangrijk is, wordt niet duidelijk. Ik denk, Dames en Heren, dat de KNAW als vertegenwoordiger van de wetenschap, een andere en actievere rol in de maatschappij moet gaan spelen door zich naar buiten te richten. Ze moet het publiek duidelijk maken waarom de cultuuruiting wetenschap interessant en noodzakelijk is. Op deze wijze kan de wetenschap gaan leven in meer brede zin en kan ze ook overleven. De KNAW zou zich dan moeten richten op drie doelgroepen; de wetenschappers en wetenschappers in spee, het publiek en de politiek. Laat mij dit eens verder uitwerken.

## **De politiek**

De Tweede Kamer zou een afspiegeling van de Nederlandse maatschappij moeten zijn. Toch zit er geen vertegenwoordiger van de wetenschap in. Het gevolg hiervan is dat politieke discussies over wetenschappelijke ontwikkelingen zo'n beetje virtuele discussies zijn. Neem de huidige moleculair biologische revolutie. De resultaten hiervan zullen steeds weer tot ethische vragen leiden. Momenteel gaat het dan om stam cellen, kloneren, genetische counseling, genetisch manipulatie van dieren en planten en het opsporen van criminelen via DNA dader profielen. Omdat kennis over de DNA revolutie ontbreekt, loopt de politiek steeds achter de feiten aan. Eerst moeten er een aantal verkrachting en moord zaken opgelost zijn met behulp van DNA analyse voordat de politiek hier de wetgeving op aanpast. Deze kloof tussen politiek en wetenschap moet gedicht worden door de politiek steeds bij te praten over, en te onderrichten in, nieuwe wetenschappelijke en technologische ontwikkelingen. De KNAW zou dit kunnen doen maar is hierin zeer passief. Dat is jammer, want het is niet alleen een maatschappelijke –misschien wel democratische- plicht, het zou ook grote voordelen voor de wetenschap hebben. Er is bijvoorbeeld tegenwoordig

een grote druk om toegepast onderzoek te doen. Hier liggen vaak politiek besluiten aan ten grondslag. Toch is dit kortzichtig en zou het niet moeilijk moeten zijn om uit te leggen wat de vruchten van fundamenteel onderzoek zijn. NWO probeert dit te doen, waar het meer op de weg van de KNAW zou moeten liggen.

Dit zou toch niet moeilijk moeten zijn. Neem de ontdekking van Penicilline en Streptomycine, twee stoffen zonder welke in deze zaal meer dan 50 mensen voortijdig overleden zouden zijn. Zonder fundamenteel onderzoek zouden twee van de belangrijkste medicijnen er niet geweest zijn. De schimmelstam die Penicilline maakt was al in 1875 opgemerkt door John Tydall in Engeland. Toch duurde het tot de tweede wereldoorlog voordat Florey en Chain met de analyse van de schimmel begonnen. Dit duurde zo lang, haast 65 jaar, omdat men niet kon geloven dat het mogelijk was om bacteriën met een stof, met antibiotica, te doden. Eigenlijk was het de synthese van het antibioticum Prontosil door Gerard Domagk bij I.G. Farben in 1935, die dit dogma doorbrak en een paradigma shift genereerde. Let wel, dit is maar 2 tot 3 generaties geleden! De ontwikkeling van Prontosil was alleen maar mogelijk omdat de Duitse chemie zwaar in kleurstoffen geïnvesteerd had. Prontosil was eigenlijk ook een niet al te ideale rode kleurstof die goed hielp tegen streptokokken infecties. Ondanks het feit dat het dogma doorbroken was, konden Florry en Chain geen geld krijgen voor hun onderzoek. Het was namelijk absoluut niet duidelijk wat de 'Penicilline schimmel' uitscheidde, laat staan dat hier een antibioticum uit te ontwikkelen was. Gelukkig werden ze gefinancierd door een beurs van de Rockefeller Foundation voor fundamentele onderzoek. Er waren twee problemen die opgelost moesten worden. Enerzijds de instabiliteit en zuivering van het uitgescheiden stofje. Dankzij de fundamentele kennis van de chemie kon dit opgelost worden. Ten tweede, de lage uitscheiding van Penicilline door de schimmel. Dit is vlak na de tweede wereldoorlog opgelost omdat men toen begreep dat met straling mutaties gegenereerd konden worden. Dit was fundamenteel onderzoek. Door de Penicilline schimmel met behulp van straling te muteren werden uiteindelijk schimmel stammen gemaakt die veel meer Penicilline uitscheiden. Dus, dankzij de resultaten en kennis uit fundamenteel onderzoek in ten minste drie verschillende disciplines kon voldoende zuiver en stabiel Penicilline gemaakt worden om velen van een wisse dood te redden.

Leg dit de politiek uit en leg dit aan het publiek uit. Leg ze uit dat fundamenteel onderzoek aanjager is van nieuwe ontwikkelingen. Leg ze uit dat dat dan misschien filantropisch is om fundamentele resultaten te genereren die door anderen toegepast kunnen worden. Maar dat we uiteindelijk allemaal profiteren bij een succesvolle toepassing. Dit moet toch uit te leggen zijn. Een eminente organisatie als de KNAW mag verwachten dat naar haar geluisterd wordt als ze spreekt.

Wetenschappelijke ontwikkelingen zullen maatschappelijke vragen oproepen waar de politiek op wil, nee moet, reageren. Bij het ontberen van relevante kennis bij de politiek, moet de wetenschap –vertegenwoordigd door de KNAW- haar verantwoordelijkheid nemen. Anders kan de wetenschap blijven rekenen op onbegrip en angst voor nieuwe ontwikkelingen.

## Het publiek

Dames en Heren, het is de vraag of het publiek wetenschap als een onderdeel van de cultuur ziet. Ik denk het niet. Men gebruikt de vruchten van de wetenschap als telefoon, TV en geneesmiddelen, zonder zich te realiseren hoe die ontwikkeld zijn. Maar de wetenschap is nog nooit zo snel gegaan als nu; een ontwikkeling met maatschappelijke implicaties. Zoals Thom de Graaf het stelde: 'De DNA-revolutie raakt de levens van ieder mens'. Dit is zo... maar door het ontberen van kennis over dit soort revoluties bij het publiek, reageert dat afhoudend en reactionair. Het is wederom verwonderlijk hoe apathisch de wetenschap dit aanschouwt.

Een goed voorbeeld is de discussie over genetisch gemanipuleerd voedsel, waar doorgaans planten of schimmels mee bedoeld wordt. In planten wordt een ander eiwit gebracht met als doel de opbrengst te vergroten, additionele voedingsstoffen te geven of het resistentier te maken tegen ziekten. Hierover woedt een discussie in met name kranten. Het NRC had recentelijk zo'n discussie met eerst een historicus en jurist die stelde dat, ik citeer, 'het eten van genetisch gemanipuleerd voedsel sporen zal nalaten in het menselijk lichaam en dit beïnvloeden' waarna gesteld werd dat 'het de vraag is of... een door dit voedsel beïnvloed mens nog wel dezelfde persoonlijkheid zal hebben'. Zoiets als dat je gaat knorren als je varkensvlees eet. Dit alles werd gelardeerd met een tekening van een doodskop met twee gekruiste beenderen eronder. Hierop is een week later gereageerd door een wetenschapsfilosoof en een redacteur. Curieus genoeg kwam er geen genuanceerde response vanuit de wetenschap. Nu zult u misschien zeggen, 'ach, ze zeggen van alles in kranten'. Maar zo onschuldig is het niet. Het publiek ontbeert essentiële kennis en onwetendheid leidt tot angst. In een democratisch bestel is dit een doodzonde welke haar weerslag op de wetenschap kan hebben. In feite gebeurt dat nu al. Zo heeft de Rabobank besloten een eigen code op te stellen waarbij bijvoorbeeld genetische modificatie en klonering van mensen niet meer gefinancierd wordt. Dus onderzoek en ontwikkeling van geneesmiddelen voor taaislijmziekte of cystic fibrose door middel van reparatie van de verkeerde genen, hoeven niet meer op de steun van de Rabobank te rekenen... Toch is het aannemelijk dat de Rabobank alleen maar reageert op de gevoelens in de maatschappij, en daar zijn ze weer bang omdat ze het niet begrijpen. Het is van het grootste belang dat de KNAW daar haar verantwoordelijkheid neemt. Dit zou op alle fronten moeten gebeuren. Om te beginnen het onderwijs. Ik denk dat de wetenschap zich niet afzijdig mag houden als het gaat om het aanbieden van nieuwe en aantrekkelijke lesmethoden. De hedendaagse animaties van biologische processen –ik kan ze u hier helaas niet laten zien- zouden het eenvoudig aanschouwelijk moeten kunnen maken voor leerlingen. Wij moeten ons realiseren dat alleen goede scholing volgende generaties enthousiast kan maken voor wetenschap. Dit is echt nodig willen wij voldoende wetenschappers en technisch geschoolden houden. Maar misschien wel belangrijker: hiermee worden de vruchten en schoonheid van de wetenschappelijke vindingen voor de maatschappij zichtbaar gemaakt. Dat is toch wel het minste dat je van een culturele stroming mag verwachten.

Minstens even belangrijk is een goede, betrouwbare en objectieve wetenschapsvoorlichting aan het publiek. Ik heb al aangestipt dat er van serieuze wetenschapsvoorlichting bij het NOS journaal geen sprake is. Maar als je naar de publieke zenders in Nederland kijkt dan is er alleen de VPRO met Noorderlicht en incidenteel de VARA en TELEAC die wetenschapsprogramma's maken. De andere publieke zenders gebruiken uw en mijn belasting centen liever voor iets anders. Een belangrijke reden hiervoor is dat de journalistiek doorgaans niet goed in de wetenschap ingevoerd is. Als de journalistiek al moeilijk de wetenschappelijke ontwikkelingen begrijpt, hoe kan dan verwacht worden dat het publiek voorgelicht wordt. Minister Hermans heeft onlangs een nota Wetenschapscommunicatie uitgebracht. Een van de plannen hierin was om bij de Stichting Wetenschap en Techniek vijf tot tien wetenschapsredacteuren aan te stellen ter ondersteuning van de omroepen, en met name de nieuwsprogramma's. Het is schokkend om te zien dat de KNAW, samen met NWO en VSNU, hier tegen zijn omdat –ik citeer- 'zij het niet goed doordacht vinden'. Wetenschap moet kennelijk voor de wetenschappers blijven.

Ik ben het hier absoluut niet mee eens. Wetenschap, en de wetenschappelijke methode, moet in de maatschappij ingebed worden. Hiervoor zijn de media essentieel. Zij zouden een voorbeeld aan de BBC kunnen nemen met programma's als Horizon en Tomorrow's World waarbij het publiek meedoet aan experimenten waardoor men spelenderwijs inzicht krijgt in de wetenschappelijke methode. Het zou goed zijn als de wetenschap iets van haar inventiviteit zou besteden aan de vraag hoe de maatschappij haar nieuwe inzichten ook zou kunnen ontvangen. De reactie op het initiatief van minister Hermans is dan ook teleurstellend, misschien wel reactionair maar in ieder geval kortzichtig.

## **De wetenschap**

Wetenschap en met name de moleculair biologische wetenschap maakt momenteel een bloeiperiode door. Toch neemt de belangstelling voor een carrière in de wetenschap af. Dit begint bij de instroom van studenten in studies als natuurkunde en scheikunde, maar ook biologie. Dit is zo dramatisch afgenomen dat sommige studies nu een individuele begeleiding kennen, één wetenschappelijk medewerker op één student. Als de huidige trend doorzet wordt de Nederlandse Chemie bijvoorbeeld gemarginaliseerd en het lijkt me duidelijk dat dit grote effecten heeft op de Nederlandse wetenschap maar ook de economie. Toch zijn er voldoende studenten maar die studeren massaal Geneeskunde, Economie of Rechten. Waarschijnlijk omdat de carrière perspectieven daarvoor aanmerkelijk beter zijn. Een gegarandeerd goed salaris, respect en een veel eenvoudiger studie dan pakweg Scheikunde of Wiskunde. De negatieve beeldvorming –een chemicus is al gauw een 'weirdo'- gecombineerd met een veel minder florissant toekomst perspectief en salaris, zullen de instroom van studenten naar de exacte vakken voorlopig niet verbeteren. Apathisch toekijken helpt niet en snelle actie is geboden willen wij niet een maatschappij worden welke exacte kennis in het buitenland moet kopen in plaats van zelf te genereren.

De studenten, maar ook de promovendi moeten gekoesterd worden. Wetenschappers moeten onderwijs niet als een vervelende bijkomstigheid zien maar als essentieel voor de continuïteit van het vak. Een begeesterd docent kan al gauw een grotere impact op een wetenschappelijke discipline hebben dan een redelijk wetenschapper. Ook voor promovendi is goed onderwijs essentieel. Dit wordt hen tegenwoordig aangeboden onder de paraplu van onderzoekscholen. Deze onderzoekscholen zijn vaak van thematische aard, omdat het ook de bedoeling is dat er gemeenschappelijk onderzoek gedaan wordt. Dit heeft een groot nadeel namelijk dat het onderwijs programma vaak weinig divers is. Ik ben zelf sterk voorstander van een meer algemeen programma. Immunologen, bijvoorbeeld, moeten ook onderricht worden in de cel biologie, microscopie, signaal transductie en vice versa. Dit is cruciaal voor hun ontwikkeling als wetenschapper. Een van de redenen om in het biomedisch onderzoek te werken is dat je een idee krijgt van de natuur werkt. Dat is zwaar onvolledig als ze in een subdiscipline gespecialiseerd zijn. Maar het blijkt ook steeds dat de grote vooruitgang in onderzoek geboekt wordt op de grensvlakken van verschillende subdisciplines. Als we wensen dat promovendi actief en creatief onderzoek doen, dan is kennis van subdisciplines cruciaal. Daarnaast zouden promovendi (net als meer senior wetenschappers) moeten begrijpen dat ze na het afstuderen aan de universiteit nog niet uitgestudeerd zijn en het is aan ons om ze een goed, divers en inspirerend onderwijsprogramma aan te bieden. Na promotie vindt er een massale gang plaats naar de Verenigde Staten. Hier werken vele postdocs in hun meest creatieve periode en houden zo verschillende labs gaande. Er zijn heel weinig Amerikaanse wetenschappers die naar Europa gaan, wij hebben dus te maken met een continue brain drain, zeker ook omdat veel wetenschappers daar blijven. De Verenigde Staten hebben iets wat Nederland kennelijk niet te bieden heeft. Navraag heeft mij geleerd dat dat onder andere organisatorische redenen heeft –weinig bureaucratie, weinig vergaderen- en dat postdocs sneller een kans krijgen een eigen lab te starten. Als dat gebeurt dan komen ze niet terug. Het Nederlands Kanker Instituut heeft recentelijk twee initiatieven genomen die in dezelfde richting gaan. Ten eerste kunnen veel belovende jonge wetenschappers een eigen lab opstarten als AVL fellow. Dit fellowship verschilt van de KNAW fellowships in dat de AVL fellow volstrekt onafhankelijk is terwijl veel KNAW fellows voor of bij hun oorspronkelijke opleider werken. Dit laatste lijkt me niet goed voor de ontwikkeling van een onafhankelijke onderzoeker. Een KNAW fellow zou per definitie niet bij de faculteit mogen werken waar hij/zij is opgeleid. Daarnaast heeft het NKI nu een senior postdoc positie ingesteld welke het gat moet opvullen tussen postdoc en onafhankelijk onderzoeker. Deze senior postdocs worden door een door henzelf geschreven project gefinancierd, leiden een deel van het onderzoek van een staf lid maar zijn wel ‘senior author’ op eventuele wetenschappelijke artikelen. Het zijn dit soort initiatieven die de wetenschap in Nederland aantrekkelijker moet maken voor postdocs.

Dames en Heren, er is de laatste jaren vaak gezegd ‘Nederland is af’. Dat geldt zeker niet voor de Nederlandse wetenschap. Er is ook gezegd dat wetenschap oerangsten



voor natuurverschijnselen als zon verduistering, onweer enzovoort weggenomen heeft door ze te verklaren. Daar is een angst voor terug gekomen, doordat de wetenschap verzaakt haar inzichten goed uit te leggen. Niet zozeer aan zichzelf, maar aan het niet-wetenschappelijke publiek. Haar PR is volstrekt onvoldoende. Kennis en technologie die het publiek aan ziet komen zonder dat het wordt begrepen, leidt tot angst voor de hedendaagse biomedische ontwikkelingen, zoals de angst voor de DNA revolutie. Angst ingegeven door het onbekende, door ontwikkelingen die het publiek zal raken maar die ze niet goed begrijpen. Het is een wetenschappelijke plicht om ook dit goed uit te leggen. Wetenschappers, vertegenwoordigd in de KNAW, zouden zich dus moeten mengen in het publieke debat. Daarvoor zou de KNAW haar leden moeten mobiliseren en, die met autoriteit, moeten motiveren tot objectieve voorlichting. Hieraan gekoppeld zou er een grotere inspanning van de wetenschap moeten zijn om haar kennis te delen met het publiek. De KNAW kan hierin sturen door lesmateriaal te verbeteren, openbare publiekslezingen te organiseren in den lande en publieke omroepen te motiveren tot publieksvoorlichting over wetenschap. Met een wetenschappelijke organisatie als de KNAW die zich in de samenleving plaatst in plaats van in een ivoren toren, kan de wetenschap in brede zin gaan leven. En blijven leven. De wetenschap is echter waarschijnlijk nooit af.

U vraagt zich waarschijnlijk af, wat heeft dit allemaal met mijn leeropdracht Biologie van Antigen Processing en Presentatie te maken? Alles. Beide onderwerpen gaan over leven en overleven. Hiervoor heb ik het over leven en overleven van de wetenschap gehad, nu wil ik het gaan hebben over leven en overleven van onszelf. Het is namelijk een wonder dat u hier zit, niet zo zeer omdat u naar mij luistert, maar omdat u van uw huis naar hier vele malen door een schimmel, virus en bacterie aangevallen bent. Toch leeft u, maar de vraag is: hoe heeft uw lichaam die andere organismen herkend en vervolgens geëlimineerd. Ik moet u hier iets vervelends vertellen, ons lichaam is namelijk een ongelofelijke racist. Ons lichaam, of beter, ons afweersysteem accepteert alleen eigen cellen en alles wat anders is wordt rücksichtslos vernietigd. Dit is geweldig goed bij infecties, vervelend bij orgaan transplantaties, slecht bij auto-immuniteit ziekten als reuma en multiple sclerose en wenselijk bij kanker. Deze vier aspecten van onze gezondheid komen bijeen in mijn onderzoek. Hierin is de vraag hoe kan ons afweersysteem ziet wat vreemdelingen -zoals kanker en virussen- zijn en daarop reageert. De daaropvolgende vraag is, hoe kunnen wij dit systeem versterken, bijvoorbeeld bij infecties of kanker, dan wel verzwakken bij auto-immuun ziekten en transplantaties.

Er zijn een aantal feiten die u zich eerst moet realiseren. Ten eerste kan ons afweersysteem niet zien. Het heeft geen kleine ogen. Wat het wel kan is voelen en dat doet het dan ook. Continue zijn er miljarden afweercellen door uw en mijn lichaam aan het kruipen op zoek naar vreemde cellen of organismen met als doel: elimineren. Een ander feit dat u zich moet realiseren is dat onze eiwitten uit maar twintig ver-

schillende aminozuren bestaan. Dit zijn dezelfde twintig aminozuren waaruit een schimmel, bacterie, virus of kankercel opgebouwd zijn. De volgorde van deze aminozuren bepaald of je een menselijk eiwit dan wel een kanker eiwit of virus eiwit krijgt. Dit is belangrijk.... Het afweersysteem moet dus het verschil in de volgorde van aminozuren voelen voordat het weet of het iets eigen is, of iets vreemd. Het moet dus een heel subtiel voel systeem hebben anders kunnen ook de gezonde cellen gedood worden.

Maar hoe weet ons afweersysteem dan dat er iets vreemd is? Het heeft immers geen geheugen noch jarenlange opleiding achter de rug om alle mogelijke vreemde indringers te herkennen en dan te doden. Om een lang verhaal kort te maken, het afweer systeem bezit voelsprietten, die we de T cel receptor noemen. Deze moleculen worden willekeurig gemaakt zodat ze in principe alles herkennen, ook het eigen lichaam. Via een proces van omgekeerd racisme worden de afweercellen gedood die het eigen lichaam herkennen. Anders zou je een reactie tegen je eigen cellen gekregen hebben, dus auto-immuniteit. Dit proces van omgekeerd racisme resulteert in een behoorlijk bloedbad. Van de meer dan 100 miljoen afweercellen die je iedere dag maakt komen er zo'n 90 miljoen gedood. Dus door eerst alle mogelijke voelsprietten te maken en vervolgens, via selectie, alles te elimineren wat tegen jezelf gericht is houdt je een populatie over die niet-zelf of vreemd herkend. Dus alles minus jezelf wordt herkend.

Blijft er een groot probleem over. Een kanker eiwit of een virus zit in de cel en het immuun systeem kan alleen maar aan de buitenkant van de cel voelen. Zo'n twintig jaar geleden werd het duidelijk dat zogenaamde MHC klasse I en II moleculen hiervoor noodzakelijk waren. Deze twee moleculen, MHC klasse I en MHC klasse II, staan nu centraal in mijn wetenschappelijke werk. Maar laat ik eerst terug gaan naar de tijd dat ik nog Scheikunde studeerde. Toen, 14 jaar geleden, toonde Alain Townsend aan dat MHC klasse I moleculen kleine fragmentjes van virus eiwitten aan de buitenkant van de cel lieten zien. Dit werd niet erg geloofd; stelt u voor een cel wordt gedood als het een heel klein stukje van een vreemd eiwit laat zien. Dat is dan wel een riskant systeem. Neen, de heersende gedachte bleef dat zo'n MHC klasse I molecuul samen met een eiwit van binnen de cel naar buiten ging en dat die combinatie dan gezien zou worden. Toen ik zo'n drie jaar later, samen met Nico Stam, als student bij Hidde Ploegh op het Nederlands Kanker Instituut begon, was dit nog steeds de gedachte. Tot Don Wiley in 1990, dus tien jaar geleden, liet zien hoe het MHC klasse I molecuul er echt uitzag. Het blijkt dat MHC klasse I moleculen een fragmentje bestaande uit ongeveer 9 aminozuren naar buiten brengen. Dus een heel klein stukje van een virus of kanker eiwit, zo'n 2% van een gemiddeld eiwit, bepaald of je afweersysteem een infectie of kanker ziet en een cel doodt dan wel niet. Duidelijk werd ook dat dat fragmentje afkomstig was van eiwitten in en niet op de cel. Hoe dit alles mogelijk was werd, zij het langzaam, duidelijk. Je had afbraak van eiwitten nodig om fragmenten te krijgen en je had een mechanisme nodig om die fragmenten vervolgens bij de MHC klasse I eiwitten te brengen.

Ik heb in 1993 iets uitzonderlijks gedaan. Waar de meeste wetenschappers een wetenschappelijke periode in een meer westelijk gelegen land doen, vaak de Verenigde Staten, besloot ik oostwaarts te gaan, naar het laboratorium van Dr Frank Momburg en Prof. Dr Günter Hämmerling aan het DKFZ in Heidelberg. Hiervoor had ik drie overwegingen. 1. Het was een goed lab; 2. Het was geen groot lab. Dit heeft als voordeel dat postdocs niet misbruikt kunnen worden onder motto, komt er niets uit dan geeft het niet want het kost toch niets; 3. Ik anticipeerde op het feit dat de postdoc periode makkelijker tot Europese samenwerkingen zou leiden evenals gemeenschappelijke projecten. Dit bleek een juiste inschatting te zijn en nog steeds werk ik nauw samen met Günter Hämmerling en Frank Momburg.

Terug naar 1993. Toen heb ik gewerkt aan de vraag of een bepaalde pomp, die we TAP noemen, de fragmentjes van binnen de cel naar de MHC klasse I moleculen brengen. Twee stukjes DNA waren gevonden door John Trowsdale en anderen die noodzakelijk waren voor dit proces, maar het was niet duidelijk wat ze deden. Ze leken in ieder geval leden te zijn van een familie van pompen en het was dan ook waarschijnlijk dat ze eiwit fragmenten pompten. Door gebruik te maken van kennis over bacteriële toxinen en glycosylering, opgedaan tijdens mijn promotie tijd bij Hidde Ploegh, en van cel lijnen die Frank Momburg gemaakt had konden wij een methode ontwikkelen om de activiteit van TAP te meten. Dit heeft geleid tot een belangrijke lijn van mijn onderzoek. Met deze techniek hebben Joost Roelse, Anne Neisig samen met Frank Momburg vervolgens bepaald dat de pomp heel veel verschillende fragmentjes kan pompen. En dat de fragmentjes vervolgens weer door een andere pomp terug gebracht kunnen worden. Pieter Spee heeft vervolgens aangetoond, door chemie te combineren met immunologie –of beter cel biologie– dat de eiwit fragmenten niet alleen aan MHC klasse I moleculen binden, maar ook goed aan een groep eiwitten die chaperonnes genoemd worden. Eentje was hier bijzonder goed in, deze wordt PDI genoemd. In studies van Pieter Spee, wederom weer samen met Frank Momburg, lijkt het erop dat dit eiwit de fragmentjes naar de exit pomp, het translocon, stuurt. Wij hebben dus een gedetailleerd moleculair inzicht gekregen in een deel van het proces wat fragmentjes naar MHC klasse I moleculen stuurt. Maar kunnen we er ook iets mee? Een van de doelen van immunotherapie is om het afweersysteem te stimuleren. Dit zou bijvoorbeeld kunnen door eiwit fragmentjes van kanker eiwitten of virussen van buitenaf op een MHC klasse I molecuul te brengen. Het afweersysteem zou zo gestimuleerd moeten worden om ook geïnfecteerd cellen of tumoren te herkennen. De vraag is, hoe kan je dit het best doen. Het blijkt dat de door Pieter Spee geïdentificeerde eiwitten hier goed in kunnen zijn, en verscheidene worden nu getest in vaccin trials. Ik noem dit, dames en heren, om te illustreren dat fundamenteel gericht onderzoek onverwachte toepassingen kan hebben. De door ons gevonden eiwitten zouden onwaarschijnlijk via toegepassing-gericht onderzoek gevonden zijn.

Een ander voorbeeld. We wilden begrijpen hoe TAP eiwit fragmentjes pompt om ze bij MHC klasse I moleculen te brengen. Hiervoor wilden we inzicht in de structuur

van TAP krijgen. Monique Grommé heeft de zijketen van de fragmentjes steeds langer gemaakt met als hoop een fragment te krijgen dat bindt aan TAP maar er niet meer doorheen kan. De argumentatie was simpel. Een fragmentje met een lange zijtak -zeg een meter- past vast niet door de opening van een moleculaire pomp als TAP. Dus door gebruik te maken van chemie en cel biologie kon Monique aantonen dat een zijketen van eenduizendste van een millimeter al voldoende was. Hiermee maakten we de eerste synthetische remmer van TAP. Virussen waren ons echter voor. Het bleek dat zij ook ontdekt hadden dat het verstandig was de pomp te remmen want als je de pomp remt dan kunnen er geen fragmentjes bij MHC klasse I komen en dan kan het afweersysteem niet meer de geïnfecteerde cel herkennen.

Verskillende voorbeelden hiervan zijn ontdekt. Bijvoorbeeld neem het cytomegalovirus dat 80% van ons onder de leden heeft. Frank Momburg samen met het Kozcinowski lab, tegelijkertijd met Johnson, Ploegh en Peterson hebben ontdekt dat het cytomegalovirus een eiwit maakt dat als een soort kurk op TAP zit en zo voorkomt dat het herkend wordt door het afweersysteem. Dit eiwit heet US6. Collega Wiertz bestudeert, met onze hulp, een eiwit van het koeien Herpes virus dat ook zoiets doet. Nu is het zo dat dit soort eiwitten goed zijn voor het virus (dat wordt immers niet herkend) maar minder goed voor ons. Toch zijn het zeer interessante eiwitten want ze zijn de enige voorbeelden van eiwitten die pompen remmen en het resultaat van lange evolutionaire druk. Alex Griekspoor en Eric Reits in mijn lab zijn daarom bezig het mechanisme van remming van de pomp door zulke virale eiwitten te onderzoeken. Het doel is daarna de evolutie verder te helpen om zo varianten van de virus remmers te maken met een andere pomp specificiteit. Gedacht wordt aan pompen die cytostatica verwijderen en pompen van micro-organismen als TB, studies die plaats vinden in samenwerking met Tom Ottenhoff hier op het LUMC. Omdat we het chromosoom van de Tuberkel bacil kennen weten we precies hoeveel en welke pompen ze hebben. Zo zou het ontsnapingsmechanisme dat virussen ontwikkeld hebben voor ons afweersysteem wel eens gebruikt kunnen worden tegen andere micro-organismen en kanker.

Maar hoe werkt het proces, dat ik jullie nu uitgelegd heb, echt? Dit kan je niet zien. Zelfs de beste microscopen kunnen dit niet. Maar een groene kwal kwam ons te hulp. Deze kwal is normaliter niet groen, maar genereert een groen signaal als hij schrikt. Het verhaal gaat dat de Amerikaanse marine dit feit gebruikt om scheepsbewegingen te volgen. Omdat de kwalen schrikken van een schip, zenden ze een groen signaal uit dat vervolgens door satellieten waargenomen wordt. Hiervoor gebruikt de kwal dus een groen fluorescerend eiwit, wat zeer uniek is. Pas recentelijk zijn soortgelijke eiwitten ook uit koraal geïsoleerd. Dit Groen Fluorescent Eiwit of GFP kan aan andere eiwitten gehangen worden. Als dit soort half mens-half kwal eiwitten in een cel gebracht wordt kan zo'n eiwit gevolgd worden. In feite is er een lamp aan een normaal eiwit gehangen, en zo'n lamp kan gezien worden door de microscoop. Richard Wubbolts en Mar Fernandez-Borja waren een van de eersten die dit deden. Wouter Moolenaar had het groene kwalen eiwit vanuit de Verenigde Staten naar Nederland gebracht en Simone Dusseljee had het vervolgens aan een MHC klasse II

molecuul gehangen. Waar we eerst een statisch beeld van de cel hadden, bleek het een zeer dynamisch iets te zijn. Zo hadden Peter Peters en ik als promovendi bij Prof Hans Geuze en Hidde Ploegh al aangetoond dat MHC klasse II moleculen naar bepaalde cel structuren gingen die we MIIC noemden. Om deze structuur beter te kunnen bestuderen moesten we het zuiver in handen krijgen. Hiervoor was een nieuwe techniek noodzakelijk. Ab Tulp bijgestaan door Desiree Verwoerd ontwikkelden een nieuw apparaat dat ons in staat stelde als geen ander cel structuren te scheiden met behulp van elektriciteit. Dit was een zeer belangrijke ontwikkeling. Hierdoor kon de structuur gezuiverd worden en bepaald worden dat een helper molecuul precies in die structuur zat. Dit apparaat is een belangrijke ontwikkeling geweest, en het wordt nu gebruikt voor de isolatie van nieuwe structuurtjes in de cel door Desiree en Tom Groothuis en voor de isolatie en karakterisatie van fagosomen door Stephanie Schuller, in samenwerking met Tom Ottenhoff. Marieke van Ham en Marcel van Lith hebben het gebruikt om een ander eiwit te bestuderen, genaamd HLA-DO wat een soort regulator van de helper van MHC klasse II is. Dit is een uniek eiwit wat momenteel verder bestudeerd wordt.

Maar terug naar het groene kwallen eiwit. Richard en Mar zagen dat MHC klasse II moleculen met de groene lamp eraan naar kleine zakjes in de cel gingen welke vervolgens langs draadjes gingen wandelen. Deze zakjes waren het MIIC welke we hiervoor geïdentificeerd hadden. De beweging was niet gewoon van links naar rechts in een levende cel, neen... het was een soort dans. Eerst ging het lysosoom een stukje naar rechts, dan stopte het. Vervolgens ging het weer naar links –of naar rechts- en dan stopte het weer. Maar uiteindelijk ging het naar buiten. Dus ze gingen twee kanten op. En zo nu en dan stopte het. Waarom? Als iets in de cel beweegt dan is daar kracht voor nodig. In de cel zijn draden gespannen en langs die draden lopen motor eiwitten. Dit zijn eiwitten met twee voetjes die haast letterlijk over de draadjes lopen. Door dit te doen kunnen ze zakjes van één kant van de cel naar de andere kant slepen, of het chromosoom tijdens de cel deling uit elkaar trekken. Hoe een motor eiwit weet dat hij een bepaald zakje moet gaan vervoeren is onduidelijk. Door met kleine naaldjes de cel te manipuleren, konden Richard, Mar en Ingrid Jordens aantonen dat twee motor eiwitten betrokken waren bij het heen-en-weer vervoeren van de lysosomale zakjes. Samen met Marije Marsman en Lennart Janssen hebben ze vervolgens aangetoond hoe een motor weet dat hij een lysosomaal zakje moet vervoeren. En dit is belangrijk. We beginnen nu te begrijpen waarom iets in de cel beweegt. En dit alles was mogelijk dankzij een kwal die er af-en-toe groen uitzag.

Maar kan er meer met dit kwallen eiwit gedaan worden? Dit is een zeer snel ontwikkelend veld om twee redenen. Zo zijn er gele, blauwe en rode varianten van het eiwit gemaakt. En verder zijn de microscopische technieken dankzij lasers en computers, enorm verbeterd. Dit heeft Eric Reits met hulp van Chris Vos gebruikt om te bestuderen hoe afbraak van eiwitten tot fragmentjes die aan het afweersysteem getoond kunnen worden plaats vindt. Adam Benham had al aangetoond dat een heel groot afbraak complex, die het proteasoom heet, hiervoor noodzakelijk is. Maar hoe vindt

zo'n proteasoom zijn af te breken eiwit? Eric wilde dit weten.

Hiertoe plakte hij het groene eiwit aan het proteasoom en zag vervolgens groene cellen. Nu moest Eric een soort Star Wars in het klein uitvoeren om de beweging te zien. Hij maakte gebruik van het feit dat als je veel licht op een fluorescente stof afvuurt, de fluorescentie uitdooft. Dus hoe gaat de proef... Je richt een laser op een klein deel van de cel en geeft een laser puls. De fluorescentie dooft uit en je meet hoe lang het duurt voordat de omliggende fluorescentie in de cel het gat opvult. Duurt dat lang dan beweegt het eiwit langzaam het zwarte gat in. Gaat het snel, dan beweegt het eiwit ook snel. Deze techniek heeft Eric gebruikt om te laten zien dat de afbraak machines continue naar alle kanten in een cel drijven. Dit gaat snel. Iedere 10 seconden is een afbraak machine wel een paar keer door de hele cel gedreven en we vermoeden dat het daarbij ook tegen af te breken eiwitten aanbotst. Eric is verder gegaan en heeft dezelfde truc bij de peptide pomp uitgehaald. Misschien dat u zich nog herinnert, de pomp herkent de afgebroken eiwit fragmenten en pompt die over een membraan. Eric heeft laten zien dat die pomp snel beweegt als hij niets te doen heeft en traag als hij aan het werk is. Dus de activiteit van een eiwit, in ons geval een pomp, kan gemeten worden aan de snelheid waarmee het beweegt. Zoiets als lopend een boek lezen. Als je het boek leest loop je langzaam, ben je klaar dan ga je weer sneller bewegen. Voor moleculen was dit nog niet eerder gerealiseerd. Maar het krachtige van deze methode is dat we nu in de levende cel kunnen meten of eiwitten afgebroken worden. Bijvoorbeeld, als een virus in een cel komt leidt dat vrijwel direct tot fragmentjes voor het afweersysteem. Hiermee hebben we aangetoond dat het afweersysteem direct kan zien, of beter voelen, dat een cel geïnfecteerd is. Hierdoor kan de geïnfecteerde cel snel gedood worden voordat hij andere aansteekt. Net zo als het verstandig is een rotte appel zo snel mogelijk te verwijderen. De door ons ontwikkelde techniek wordt nu ingezet om te bestuderen hoe de cel reageert onder klinisch relevante condities zoals bestraling, stimulatie met  $\gamma$  interferon en groeien in de aanwezigheid van cytostatica met als doel te kijken hoe het afweersysteem hierop reageert.

Dames en Heren, toen ik met mijn promotie onderzoek bij Prof. Hidde Ploegh op het NKI/AVL in Amsterdam begon, konden we alleen maar processen bestuderen door microscopie van gefixeerde cellen. Waar dus geen beweging in plaats vond. Daarnaast waren proeven mogelijk waarbij cellen met radioactieve aminozuren gevoerd werden voor bepaalde tijden. Vervolgens in zeep opgelost werden waarna een eiwit uit het mengsel geïsoleerd en bestudeerd werd. De bestudering van de dynamische cel was niet mogelijk. Nu ruim 10 jaar later kan het wel. We kunnen nu biochemische processen in de correcte ruimte en tijd volgen. Een van mijn dromen is om dit nog een stap verder te ontwikkelen naar zogenaamde 'single cell' biochemie. Biochemie waarbij de reacties in een levende cel gemanipuleerd worden en de effecten direct gemeten worden binnen diezelfde cel. De eerste simpele stappen zijn gezet. Maar het vervolg zal alleen kunnen plaats vinden bij een symbiose van cel biologie, biofysica en optiek en, misschien wel het aller belangrijkste chemie. Chemie om stoffen

te maken die foto-actieveerbaar zijn, dus alleen ontstaan na beschijning van cellen met bijvoorbeeld ultraviolet licht, chemie om nieuwe specifieke bouwstenen te maken. Met de dramatische teruggang van de chemie studenten is het te hopen dat de chemici nog te vinden zijn. Ik mag mezelf dan ook gelukkig prijzen dat ik goede samenwerkingen heb met Prof. Jacques van Boom en Gijs van der Marel van de Chemie Faculteit van Leiden en Jan-Wouter Drijfhout van het LUMC. Maar wat hebben we nu aan dit onderzoek? Zoals hiervoor beargumenteert, fundamenteel onderzoek is belangrijk voor toegepast onderzoek. Ons werk is van nut geweest voor bepaalde vormen van vaccinatie. We hebben verschillende eiwitten gedefinieerd die nu in andere labs als vaccin getest worden. Daarnaast hebben we de specificiteit van een van de componenten van het systeem van antigen presentatie gedefinieerd. Dit is van belang bij nieuwe vormen van vaccinatie tegen kanker middels eiwit fragmentjes, onder andere door de groep van Prof. Cees Melief hier op het LUMC. Maar zoals dat gaat met fundamentele research, het is ondoenlijk om te voorspellen waar nieuwe bevindingen en inzichten toegepast zullen worden. Hoe dan ook vormt fundamentele research de basis voor –en aanjager van- innovatieve toegepaste research.

Dames en Heren, in deze openbare lezing heb ik twee dingen duidelijk willen maken. Beide met betrekking tot leven en overleven. Ten eerste de wetenschap en dan nog met name de biomedische wetenschap. Door gebrekkige voorlichting aan publiek en politiek wordt er angst gegenereerd voor nieuwe wetenschappelijke ontwikkelingen. Angst gevoed door onwetendheid. Ik denk dat de wetenschap middels organisaties als de KNAW een veel actievere publieke rol moet spelen. Zij moeten zich mengen in publieke debatten maar objectiviteit nastreven. Zij moeten zich buigen over de vraag hoe het publiek en de politiek geïnformeerd moet blijven over wetenschappelijke ontwikkelingen. Opdat het publiek en als verlengde de politiek een mening kan vormen op grond van informatie en niet angst. In een democratie is dit een vereiste maar het laat de wetenschap ook leven en, op termijn, overleven.

Daarnaast heb ik u over het onderzoek van mijn groep verteld. Over hoe wij in de evolutionaire strijd met virussen en andere microben proberen te overleven. Maar hoe dit systeem ook gebruikt kan worden tegen kanker. Ik heb verteld van mijn fascinatie, de dynamiek van processen die in levende cellen plaats vinden. En van mijn droom om biochemie niet meer in flesjes van vele milliliters te doen maar in cellen met een volume van 1 miljoenste milliliter. Hiermee kunnen we de biochemische processen die ten grondslag liggen aan het proces van ‘antigen processing en presentatie’ in de reële tijd en ruimte volgen. Het zijn opwindende tijden!

Voordat ik eindig met ‘ik heb gezegd’, wil ik nog de velen die bijgedragen hebben aan mijn wetenschappelijk en persoonlijk leven en overleven bedanken. Allereerst dank ik de Stichting het Nederlands Kanker Instituut evenals het College van Bestuur en het bestuur van de faculteit voor het besluit tot benoeming als bijzonder hoogleraar. Bij het Nederlands Kanker Instituut wil ik met name Prof. Piet Borst en Anton Berns

danken voor hun krachtdadige aanpak bij de besluitvorming over de benoeming. Ik dank de leden van de afdeling Immunohematologie en Bloedbank hier bij het LUMC voor de plezierige wijze waarop ik daar kan functioneren. Met name Prof. Cees Melief wil ik daarvoor bedanken. Ook Prof. René de Vries en Tom Ottenhoff, Frits Koning, Ferry Ossendorp, Rienk Offringa, Peter van Veelen en Jan-Wouter Drijfhout wil ik danken voor de plezierige en vruchtbare samenwerkingen tussen mijn groep in Amsterdam en hun groepen op de bloedbank. Mijn opleider Prof. Hidde Ploegh bracht mij de liefde voor de cel biologie van antigen processing en presentatie bij. De wijze waarop hij promovendi stimuleerde op een moleculaire wijze te denken zijn van blijvende waarde. De waarde die Hidde Ploegh aan goed onderwijs aan studenten en promovendi toekende is groot. Hij zag dat als een investering in de toekomst en ik geloof dat dat een wijze les is. Anderen uit de Ploegh ploeg dank ik voor een unieke promotie tijd. Met Ton Schumacher en Prof. Emmanuel Wiertz hier op het LUMC heb ik nog steeds overleg en samenwerkingen. Dank. Prof. Frank Momburg en Günter Hämmerling op het DKFZ in Heidelberg dank ik voor de vrijheid die ze mij gaven tijdens mijn post-doctoraal onderzoek maar ook voor de vruchtbare samenwerkingen die nog steeds gaande zijn. Frank Momburg heeft een 'tegen postdoc' op mijn lab in het NKI gedaan toen ik uit Heidelberg terugkeerde. Dit heeft mijn werk en lab een goede start gegeven. Dank. Wetenschap is een internationaal gebeuren. Ik heb vele wetenschappelijke samenwerkingen, zowel buiten Amsterdam als buiten Nederland. Met name Peter Kloetzel in Berlijn en John Trowsdale in Cambridge wil ik noemen en danken.

Het grootste deel van mijn wetenschappelijke leven heb ik doorgebracht op het Nederlands Kanker Instituut (NKI) in Amsterdam. Dit is een voor Nederland uniek onderzoekscentrum. Het nagenoeg ontbreken van bureaucratie, korte lijnen, goede wetenschappelijke interacties en uitstekende faciliteiten als confocale microscopie, FACS en radio-isotopen lab maken het voor mij een ideale werkplaats. Met name wil ik hier Laurant Oomen, Lenny Brocks en Ton Luts danken. Mijn collega's en vrienden Jannie Borst, Peter Peters, Hergen Spits, Ada Kruisbeek, Wouter Moolenaar, Cees Jalink en Jero Calafat evenals hun medewerkers wil ik danken voor het gemak waarmee overleg en samenwerkingen plaats vinden. De leden van de afdeling Tumor Biologie wil ik danken voor de plezierige wijze waarop eerst mijn groep en daarna die van Peter Peters welkom geheten is. De leden van mijn groep, ik heb de meeste hiervoor al genoemd. Het zijn de handen van een groep die uiteindelijk het materiaal verzameld hebben waarover ik verteld heb. Maar het is ook de sfeer van de groep die het werk leuk maakt. Ik denk dat ons nog opwindende tijden te wachten staan. Dank. Ik wil verder nog noemen de drie mensen die na Hidde Ploegh's vertrek naar Boston overbleven in Amsterdam en mijn groep een snelle start gegeven hebben. Olga Tol, Eldine Wojcik-Jacobs en Marga Nijenhuis, dank.

Mijn broers, zusters en vrienden. Ik dank hen voor hun geduld als ik weer eens probeerde uit te leggen wat mij bezig hield en opwond. Ik weet dat het moeilijk is om het juiste niveau van abstractie te vinden waarbij biochemie inzichtelijk wordt.



Maar zoals gezegd, ik acht het een belangrijke taak van de wetenschap... en ik zal doorgaan.

Mams, er worden altijd verschrikkelijke dingen gezegd over schoonmoeders. Die gelden niet voor die van mij. Vol bewondering ben ik over de wijze waarop je je drukke baan met dat van moeder en oma combineert. Veel plezier beleef ik altijd aan de discussies over wetenschappelijke en meer algemene zaken, dank.

Lieve pa en ma. Er wordt veel gediscussieerd over de mate waarin nature of nurture, dus genen of opvoeding, van belang zijn voor de vorming van een mens. Hier sta ik dan, het resultaat van jullie nature en nurture. Ik dank jullie voor vele, vele dingen.

Lieve Anna, Cor en Els. Jullie papa is een onderzoeker. Ik hoop dat als jullie later groot zijn, papa mooie verhalen kan vertellen over de natuur. Ik hou van jullie.

Lieve Andra, over deze zinnen heb ik lang moeten nadenken. Ik ben tot de conclusie gekomen dat taal een onvolmaakt medium is voor de formulering van mijn dank. Ik hou van je.

Ik heb gezegd.



