



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Wat kleine microben groot maakt

Smits, H.H.

Citation

Smits, H. H. (2023). *Wat kleine microben groot maakt*. Leiden: Universiteit Leiden. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3512986>

Version: Publisher's Version

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

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3512986>

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

Prof.dr. Hermelijn H. Smits

‘Wat kleine microben groot maakt’

(English version included)



Universiteit
Leiden

Bij ons leer je de wereld kennen

‘Wat kleine microben groot maakt’

Oratie uitgesproken door

Prof.dr. Hermelijn H. Smits

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar
Gastheer-commensaal interacties en immune modulatie
aan de Universiteit van Leiden
op 3 februari 2023.



Universiteit
Leiden

1. De onzichtbare wereld: ontdekking van micro-organismen

‘Mijnheer/mevrouw de rector magnificus, geacht faculteitsbestuur, zeer gewaardeerde toehoorders’:

Wat is klein en wat is groot? Dit zijn een relatieve begrippen en voor meerdere uitleg vatbaar. Toch zou je in zijn algemeenheid kunnen zeggen dat datgene wat zo groot is dat je het niet meer in één blikveld kan vangen, wel echt groot is en dat datgene wat niet meer zichtbaar is met het blote oog, wel echt klein is. Over deze bijzondere nagenoeg onzichtbare wereld wil ik het vandaag hebben en dan vooral over de micro-organismen. Antoni van Leeuwenhoek was de eerste die melding maakte van zogenaamde ‘kleine diergens’ in slootwater. Hij werd geboren in 1632 als zoon van een Leidse mandenmaker en was een lakenhandelaar in Delft. De kwaliteit van de lakenstof werd destijds beoordeeld door de hoeveelheid draden die gebruikt was om de stof te weven. Om dit goed te kunnen zien, maakte men gebruik van een vergrootglas of een loep. Hieraan heeft van Leeuwenhoek zijn fascinatie voor het slijpen van lenzen overgehouden en ontwikkelde hij een nieuw soort microscoop. Hij vatte een minuscuul geslepen lens tussen 2 metalen plaatjes en plaatste er een pin voor, die hij met stelschroefjes kon bewegen om zo het object scherp te kunnen stellen. Met deze opstelling wist hij vergrotingen van 80 tot wel 250 keer te bereiken en was hij de eerste die het bestaan beschreef van onder anderen zaadcellen, bloedlichaampjes en in 1674 dus ook van bacteriën. Zijn tekeningen van microscopische beelden van tandplak uit 1683 zijn de allereerste getekende bacteriën en laten verschillende vormen zien: rond, ovaal, langwerpig of spiraalvormig. Ondanks het feit dat van Leeuwenhoek groot aanzien genoot en was toegelaten tot de Royal Society – de vooraanstaande Britse Academie voor de wetenschap in Londen – duurde het nog zeker 2 eeuwen voordat de implicaties van zijn scherpe en nauwkeurige observaties duidelijk werden.

Aan het einde van de 19^e eeuw hebben de Franse scheikundige Louis Pasteur en de Duitse arts en microbioloog Robert Koch

hiertoe baanbrekende ontdekkingen gedaan. Op voorspraak van bierbrouwers die regelmatig op onverklaarbare wijze hun bier in stinkende vloeistof zagen veranderen, ontdekte Pasteur dat door het verhitten van de vloeistof alvorens de gist toe te voegen, je dit probleem kon voorkomen. Dit proces wordt in de voedingsindustrie nog steeds gebruikt en staat bekend als ‘pasteuriseren’. Ook maakte Pasteur korte metten met het idee dat leven ‘spontaan’ kon ontstaan bij gunstige omstandigheden: hij toonde aan dat als je voeding bereidt zonder dat er micro-organismen bij komen, er dan geen ‘leven’ ontstaat. De laboratoriumkolf met zwanenhals waarin hij voor dit experiment bouillon had gekookt, bestaat nog steeds en wordt ten toon gespreid in het Parijse Instituut Pasteur. Na ruim 150 jaar is deze vloeistof nog steeds helder en steriel. Toch was Koch in 1890 de eerste die op systematische wijze liet zien dat infecties met micro-organismen, in zijn geval met antraxbacteriën – de veroorzaker van miltvuur – ernstige ziektes konden veroorzaken met soms de dood tot gevolg. Deze systematische aanpak, bekend als de ‘postulaten van Koch’, wordt nog steeds aan medische en biomedische studenten gedoceerd. De ontdekkingen in dit tijdperk vormden de basis voor de nog steeds heersende opvatting dat micro-organismen gevaarlijk zijn en veroorzakers van ziekte en dood. In 1928, kwam hier drastisch verandering in toen de Schotse arts en microbioloog Alexander Fleming een schimmel aantrof op een kweekplaat voor bacteriën. Het viel hem op dat in de buurt van de schimmel geen bacteriën meer groeiden en onmiddellijk begreep hij dat dit geen toeval kon zijn. Dit duidde erop dat schimmels een bioactieve stof uitscheiden, die de groei van bacteriën kon remmen. Deze stof kennen we nu allemaal als penicilline. Het duurde nog tot eind jaren 30 van de vorige eeuw voordat het Howard Florey en Ernst Chain lukte om de penicilline op grote schaal te produceren en als antibioticum te ontwikkelen. Dit heeft geleid tot het redden van vele levens en een enorme afname van de belangrijkste doodsoorzaak tot dan toe, namelijk infectieziekten. Maar ook preventieve maatregelen om contact met infectiehaarden te verkleinen, hielpen daarbij. Met name in de gezondheidszorg is dit van grote toegevoegde waarde. Zo

bleek dat sterfgevallen bij net bevallen vrouwen, als gevolg van kraamvrouwenkoorts, of bij mensen die een operatie ondergingen, met verbeterde hygiëne grotendeels voorkomen kon worden.

Een menselijke overwinning op de micro-organismen zou je denken. Echter bijna een eeuw later kampen we met een groeiende antibioticaresistentie, zitten we in de nadagen van een wereldwijde epidemie en lijdt een substantieel deel van de wereldbevolking aan chronische ontstekingsziekten zoals allergieën, astma, bepaalde vormen van auto-immuniteit, type 1 en 2 diabetes en hart- en vaatziekten, die onbehandeld mogelijk de dood tot gevolg kunnen hebben. Deze reeks ogenschijnlijk verschillende ziekten hebben gemeen dat ze kunnen zijn ontstaan door verstoringen in het immuunsysteem. Het is dan te actief tegen ingeademde stoffen of lichaamseigen cellen, of onvoldoende waakzaam bij bijvoorbeeld ontspoorde kankercellen. Opvallend genoeg waren deze chronische ontstekingsziekten een eeuw geleden zeldzaam en onbekend. Hoe kan deze omwenteling in slechts honderd jaar hebben plaatsgevonden en welke lessen kunnen we hieruit trekken?

2. Levensstijl en opkomst van ontstekingsziekten: de hygiëne of 'Oude Vrienden' hypothese

Het antwoord op deze vraag ligt mogelijk besloten in de geografische verspreiding van deze chronische ontstekingsziekten. Gedurende de tweede helft van de vorige eeuw staken deze de kop op in Westerse landen. Helaas is nu een vergelijkbare trend zichtbaar in stedelijke gebieden van landen met een lage of middeninkomen, en in gebieden waar chronische ontstekingsziekten tot voor kort maar heel weinig voorkwamen. Opvallend is dat deze 'plotse' toename niet alleen volwassenen treft, maar dat ook kinderen en adolescenten er de dupe van zijn. Omdat de toename in deze ontstekingsziekten zich in een relatief kort tijdsbestek lijkt af te spelen, is het onwaarschijnlijk dat dit af te wentelen is op genetische verschillen, maar lijken een veranderende omgeving en levensstijl een doorslaggevende rol

te spelen. Interessante en inzichtbepalende voorbeelden hierbij vormen de grote verschillen in allergieën, astma en bepaalde vormen van auto-immuniteit die gevonden werden in Oost en West-Duitsland ten tijde van de Muur, maar ook in het gebied Karelië bij Finland, dat na de Tweede Wereldoorlog werd opgedeeld in een Fins en Russisch gedeelte. Een ander voorbeeld wordt gevonden bij de Hutterieten en de Amish, die aan het einde van de 19^e eeuw vanuit Duitsland naar Noord-Amerika emigreerden. Beiden groepen vormen een gesloten gemeenschap, trouw aan hun oude tradities en levensstijl, met één verschil: de Hutterieten hebben nieuwe technologische ontwikkelingen omarmd en zich een sterk geïndustrialiseerde wijze van landbouw en veeteelt aangemeten; terwijl de Amish nog steeds op hun traditionele manier – met paard en wagen – het land bewerken en op hun boerenbedrijf wonen. Bij de Amish komt slechts bij een klein percentage allergieën en astma voor, terwijl bij de Hutterieten even hoge aantallen te vinden zijn als bij de omringende Noord-Amerikaanse bevolking. Ditzelfde fenomeen is ook zichtbaar bij kleinschalige familieboerderijen in Zuidoost-Beieren en Zwitserland. De Duitse kinderarts en epidemioloog Erika von Mutius heeft met haar boerderijstudies laten zien dat met name kinderen die in hun jonge jaren dagelijks onbewerkte koemelk dronken en de koeienstallen bezochten, veel minder last hadden van allergieën en astma. Deze observaties beperken zich niet alleen tot het Noordelijk halfmond. Vergelijkbare bevindingen zijn ook opgetekend voor het Zuidelijk halfmond, waartoe de afdeling Parasitologie op het LUMC vooruitstrevende en inzichtbepalende veldstudies heeft gedaan in verschillende Afrikaanse landen en in Indonesië om de relatie tussen omgevingsfactoren, parasitaire infecties in de jeugd en chronische ontstekingsziekten te onderzoeken. Maar daarover later meer.

Allereerst, hoe kunnen we deze observaties verklaren en wat heeft de veranderende levensstijl hier mee te maken? Een veranderende levensstijl uit zich immers op een heleboel terreinen: veranderende voedingsgewoontes, behuizing, watervoorziening en sanitair, fysieke activiteiten, contact met de natuur,

de verhuizing van het platteland naar een stedelijk woongebied en ook de gezinsgrootte. Met name dat laatste aspect heeft opvallend genoeg geleid tot een doorbraak en ommekeer in de inzichten van deze zogenaamde Westerse epidemieën. De Britse epidemioloog David Strachan bestudeerde hoeveel kinderen last hadden van hooikoorts onder ruim 17000 Britse kinderen die in dezelfde maand geboren waren. Er vielen hem twee dingen op: allereerst, diegene die het oudste kind in het gezin waren, hadden vaker last van hooikoorts dan degene die het jongste kind waren. En ten tweede, hoe groter het gezin was, hoe minder vaak hooikoorts voorkwam onder de jongere kinderen in het gezin. Als verklaring hiervoor suggereerde Strachan dat de jongere kinderen in het gezin meer in aanraking kwamen met de ziekteverwekkers (ofwel kinderziektes) van de oudere kinderen en dat dit mogelijk een beschermende werking zou hebben. De algehele trend van kleinere gezinnen na de Tweede Wereldoorlog zou hiermee bijdragen aan een groter risico op allergische aandoeningen en de stijgende trend die na de Tweede Wereldoorlog zichtbaar werd. Strachan noemde dit de hygiëne hypothese. In de wandelgangen wordt dit vaak uitgelegd als dat we nu 'te schoon' zouden leven en dat we vaker vieze handen moeten krijgen. Dit wil ik bestrijden. Er is niks mis met schone handen, een goede persoonlijke hygiëne of een schoon en opgeruimd huis. Het ligt veel genuanceerder: de Britse arts en microbioloog Graham Rook heeft de hygiëne hypothese verfijnd en meer toegespitst op micro-organismen die ertoe doen, in plaats van alle micro-organismen over één kam te scheren. Hij heeft dit de 'Oude Vrienden'-hypothese genoemd. Om deze hypothese beter te begrijpen wil ik wat meer inzoomen op de micro-organismen zelf. Wat zijn micro-organismen?

Micro-organismen zijn niet of nauwelijks met het blote oog te zien; ze bestaan uit één of meerdere cellen en komen in grote getalen voor in onze omgeving: bijvoorbeeld op bomen en planten, in de aarde, het water en de lucht, bij huis- of boerderijdieren om ons heen, maar ook óp en ín ons eigen lichaam zoals bijvoorbeeld in de darmen, de longen of op de

huid. Sterker nog: ons lichaam bestaat uit evenveel cellen als alle micro-organismen bij elkaar die op en in ons leven. Het overgrote deel van deze micro-organismen is niet ziekmakend, en leeft in symbiose met ons: we hebben er wederzijds voordeel bij en vormen samen een ecosysteem. De micro-organismen in dit ecosysteem worden ook wel commensalen genoemd. Hun samenstelling is zeer divers en omvat bacteriën, schimmels, virussen, archaea, maar ook de eerdergenoemde wormparasieten in de darmen horen daarbij. De commensalen vervullen belangrijke functies in ons lichaam. Ze weren ziekteverwekkers, helpen bij de vertering van voedsel en de energievoorziening in de darmen en hebben bovenal een grote invloed op ons immuunsysteem. Bij de Oude Vrienden-hypothese van Rook spelen deze commensalen en omgevingsmicro-organismen een cruciale rol en staat de interactie met ons immuunsysteem centraal. Om dit in perspectief te plaatsen, gaat Rook hiervoor terug in de evolutie naar de begintijd van de mens, zo'n twee miljoen jaar geleden, toen zij als jagers en verzamelaars leefden. Het voedsel was toen veel schaarser en werd veelal onder de grond bewaard, waardoor het voedsel veel meer en andere bacteriën bevatte dan nu. Ons huidige immuunsysteem heeft zich ontwikkeld in een tijd dat er dus veel meer blootstelling aan allerlei commensalen en omgevingsmicro-organismen was en is primair afgesteld om goed te functioneren onder dat soort omstandigheden. De grote verandering kwam een paar duizend jaar geleden met de introductie van de landbouw, waardoor mensen niet meer gingen rondtrekken en we voldoende voedsel hadden voor het hele jaar. Nog meer recentelijk – op een schaal van een paar honderd jaar tot vandaag – kon de mens zich daardoor gaan inzetten op culturele en technologische vernieuwingen en aanpassingen in de omgeving om zich te wapenen tegen omstandigheden zoals kou, hitte en droogte, in plaats van dit via genetische aanpassingen het hoofd te bieden.

Door de uitvindingen van Pasteur, Koch en Fleming is onze levensverwachting sterk toegenomen, terwijl onze erfelijke eigenschappen daar mogelijk niet meer mee in overeenstem-

ming zijn. Met name lerende systemen zoals het immuunsysteem en de hersenen hebben zich nog niet aangepast aan de moderne leefomstandigheden en missen essentiële input om naar behoren te functioneren. Deze input classificeert Rook als onze zogenaamde ‘Oude Vrienden’ uit de begintijd van de evolutie en verdeelt hen in drie verschillende groepen: (1) micro-organismen die zich van nature in aarde en in een natuurrijke omgeving bevinden en op deze manier ‘samenleven’ met mensen (zoals bijvoorbeeld saprofytische mycobacteriën en lactobacilli in de aarde), (2) een rijke samenstelling aan verschillende commensalen die in onze darmen, longen of op onze huid leven, en (3) latente of chronische asymptomatische infecties, die door het immuunsysteem worden gedoopt, in plaats van aangevallen, zoals bijvoorbeeld de darmparasieten, het Hepatitis A virus of de maagbacterie *Helicobacter pylori*. Door onze moderne manier van samenleven - in stedelijk gebied; met een veranderd eetpatroon, en sterk verminderde fysieke activiteiten die zich vooral binnenshuis afspelen - is ons contact met Rook's ‘Oude Vrienden’ sterk verminderd of zelfs volledig afwezig. We komen veel minder in contact met natuurlijke omgevingsmicro-organismen, de samenstelling van de commensalen in ons eigen lichaam is sterk veranderd en minder divers; latente en asymptomatische infecties hebben we vakkundig de das omgedaan en zo zijn bijvoorbeeld darmparasieten in onze huidige Westerse samenleving zeer schaars of zelfs volledig afwezig. Rook maakt een belangrijk verschil met infecties die op grote schaal plaats kunnen vinden en zich snel verspreiden, zoals de bekende kinderziekten mazelen of de waterpokken, maar ook epidemieën als de pest, griep of het coronavirus – dit noemt Rook zogenaamde ‘crowd’-infecties, deze zijn relatief nieuw en vormen een probleem doordat we in steden veel dichter op elkaar leven. Dit zijn schadelijke infecties, potentieel gevaarlijk of zelfs dodelijk en juist met hygiënische maatregelen doeltreffend te bestrijden. Deze micro-organismen hebben dus geen gunstig of beschermend effect op het immuunsysteem en maken hygiënische voorzorgsmaatregelen noodzakelijk.

3. Het immuunsysteem en tolerantie: de kracht van commensalen

Hoe zit het dan met dat immuunsysteem en de commensalen? Het immuunsysteem zit heel ingenieus in elkaar: om het lichaam tegen aanvallen van buitenaf te beschermen moet het onderscheid maken tussen lichaamsvreemd en lichaamseigen. Maar niet alles wat lichaamsvreemd is, is ook gevaarlijk. Dus het immuunsysteem moet ook kunnen inschatten of iets potentieel gevaarlijk en ziekmakend is of juist onschuldig. Bij ziekteverwekkers zal het immuunsysteem fel moeten reageren, terwijl bij onschuldige ingeademde of opgegeten deeltjes juist géén reactie hoeft op te treden. Sterker nog: er treedt een actief mechanisme in werking om afweerreacties te onderdrukken en te voorkomen. Dit wordt tolerantie genoemd. Dit actief onderdrukkende mechanisme is noodzakelijk om na het onschadelijk maken van de infectie, het immuunsysteem weer tot bedaren te brengen en zo onnodige weefselschade te voorkomen als gevolg van de aanval op de ziekteverwekker. Juist in de tere weefsels en slijmvliezen van de darmen of de longen is dit cruciaal omdat daar de barrière tussen de buitenwereld en ons eigen lichaam slechts één cellaag dik is. Dit, om de uitwisseling van zuurstof en CO₂, dan wel de opname van voedingsstoffen mogelijk te maken. Juist bij die tolerantie ontwikkeling spelen commensalen een belangrijke rol. Zij vormen voorbeelden van lichaamsvreemde, maar onschuldige wezens die de tolerantie-opwekkende arm van het immuunsysteem activeren. Maar ze doen meer: ze scheiden ook actief stoffen uit - of vormen deze uit voedingscomponenten - die tolerantieprocessen in gang zetten, de barrierefunctie van de slijmvliezen versterken en ervoor zorgen dat het immuunsysteem zoveel mogelijk in balans is. Het blijkt dat de impact van al deze commensalen, inclusief de wormparasieten, vooral heel groot is in de vroege kinderjaren, wanneer het immuunsysteem nog volop in ontwikkeling is en de basis legt voor de rest van het leven. Door een tijdige interactie met de commensalen worden overdreven en onnodige afweerreacties actief onderdrukt, en de weerbaarheid en veerkracht van het immuunsysteem vergroot, waardoor het

risico op het ontwikkelen van chronische ontstekingsziektes en auto-immuniteit veel minder is.

Ik wil een tweetal voorbeelden bespreken van ingenieuze moleculaire principes waarmee deze commensalen het immuunsysteem opvoeden en in de juiste richting duwen. Maar het is goed om te beseffen dat er legio meer voorbeelden zijn. Allereerst de darmparasieten. Darmparasieten zijn wormen die in de darmen leven en bestaan evolutionair gezien veel langer dan de mens. Hoelang precies, blijft gissen. Resten van wormparasieten zijn aangetoond in fossiele uitwerpselen van haaien die 270 miljoen jaar geleden geleefd hebben. Dat betekent dat deze parasieten dus ook al ruimschoots aanwezig waren ten tijde van het ontstaan en de vorming van het moderne adaptieve immuunsysteem waar wij en alle zoogdieren over beschikken. Dit adaptieve immuunsysteem kenmerkt zich door de productie van op vorm gemaakte en aangepaste geheugencellen en antistoffen, maar ook de vorming van tolerantie-opwekkende cellen die juist de activiteit van deze krachtige aanvallende immuun cellen kunnen onderdrukken als de binnendringer is geëlimineerd. Dientengevolge hebben deze wormparasieten hun interacties met de mens en hun immuunsysteem tot in perfectie kunnen afstemmen om zelf zo lang mogelijk van de mens gebruik te maken als gastheer. Sommige wormparasieten kunnen dan ook tientallen jaren in de mens overleven. De hypothese is dat zij de aanmaak van deze tolerantie-opwekkende cellen kunnen stimuleren en daarmee en passant ook andere immuunreacties kunnen remmen, zoals die tegen andere micro-organismen of onschuldige, maar lichaamsvreemde stoffen in de lucht of in onze voeding. Belangrijk in de onderbouwing van deze aanname was dat Maria Yazdanbakhsh met haar team de verhoogde aanwezigheid van een tolerantie-opwekkende signaalstof, genaamd Interleukine-10, kon aantonen in Gabonese kinderen met chronische darmparasieten. Om daadwerkelijk een causaal verband te kunnen trekken waren experimenten met proefdieren cruciaal. De Britse immunoloog Rick Maizels heeft aangetoond dat infecties met darmparasieten inderdaad tolerantie-opwekkende cellen aanmaken – de

zogenaamde regulatoire T cel - en dat deze cellen noodzakelijk waren om de proefdieren te beschermen tegen het ontwikkelen van allergische astma. Het immuunsysteem blijkt over een heel arsenaal aan verschillende typen tolerantie-opwekkende cellen te beschikken. Zo hebben wij vergelijkbare bevindingen gedaan bij infecties met de Bilharzia worm waarbij een heel ander type tolerantie-opwekkende cel cruciaal was voor bescherming tegen ontstekingen in de longen, nl de regulatoire B cel. De hamvraag blijft hoe parasieten dan de aanmaak van deze tolerantie-opwekkende cellen kunnen stimuleren. Inmiddels zijn er wereldwijd door meerdere onderzoeksgroepen verschillende moleculen geïdentificeerd die door wormen uitgescheiden worden en die enerzijds tolerantie-opwekkende eigenschappen hebben, en anderzijds de barrièrefunctie in de slijmvliezen van de longen en darmen versterken. De wormen blijken een schat aan ingenieuze strategieën te hebben ontwikkeld in hun miljoenen jaren durende evolutie om hun samen-
7
zijn met mensen in optima te perfectioneren. De vruchtbare samenwerking met Pieter Hiemstra van de afdeling Longziekten biedt de mogelijkheid om de werking van deze stoffen op de barrièrefunctie van de longen beter in kaart te brengen en zo te onderzoeken welke wormmoleculen kunnen beschermen tegen chronische ontstekingen in de longen.

Voor het tweede voorbeeld wil ik u meenemen naar andere micro-organismen in het ecosysteem van de darmen, nl de bacteriën. Dit is veruit de grootste groep van micro-organismen aldaar. Zij helpen onder anderen met de vertering van voedingsvezels in groenten en fruit. Bij die vertering komen ook metabolieten vrij. Deze zijn niet alleen belangrijk voor het metabolisme en de barrièrefunctie van de darmen, maar deze kunnen ook lokaal het immuunsysteem ondersteunen en beschermende immuniteit tegen ziekteverwekkers bevorderen. Bijna 10 jaar geleden liet de Nieuw-Zeelandse immunoloog Ben Marsland zien dat deze microbiële metabolieten niet alleen werkzaam waren in de darmen, maar dat hun effectiviteit zich ook uitstrekten naar de longen – een principe wat we nu de darm-long-as noemen. De metabolieten worden opgeno-

men in het bloed en kunnen zo naar de longen, maar ook naar andere organen vervoerd worden om aldaar werkzaam te zijn. Een vergelijkbaar principe is bijvoorbeeld beschreven voor de darm-brein-as. En zo kan het dus, dat wat je eet uiteindelijk andere functies in je lichaam kan beïnvloeden. Terug naar het experiment: Marsland gaf proefdieren een verschillend dieet, ofwel met veel vezels of juist een Westers dieet met veel koolhydraten en juist weinig vezels. De proefdieren met het Westerse dieet waren veel bevattelijker om allergisch astma te ontwikkelen, terwijl de dieren die een vezelrijk dieet kregen juist veel minder bevattelijk hiervoor waren. Hij toonde aan dat microbiële metabolieten, aangemaakt in de darmen bij een vezelrijk dieet, essentieel waren in dit proces. Deze metabolieten stimuleerden een nieuwe populatie van antigeen-presenterende immuun cellen in het beenmerg, die zich vervolgens naar de longen verplaatste om daar de symptomen van allergische astma te onderdrukken. Overigens gold dit niet alleen voor de symptomen van allergische astma, maar de proefdieren werden ook veel minder ziek van een infectie met het griepvirus. Dezelfde effecten konden ook bereikt worden door het overbrengen van de gehele darmflora van proefdieren met een langdurig Westers dieet of juist een vezelrijkdiet. Om de implicatie van deze vinding goed te kunnen plaatsen, is het belangrijk te realiseren dat de samenstelling van de darmflora zeer divers is en dat juist in kinderen die later allergische aandoeningen of astma ontwikkelen, maar zo ook bij de mensen met diabetes en andere vormen van ontstekingsziekten – er sprake is van een zekere disbalans in samenstelling en de hoeveelheid verschillende bacteriën van de darmflora. Wat mogelijk kan suggereren dat deze disbalans heeft bijgedragen tot afwijkend gedrag van het immuunsysteem bij deze mensen. De samenstelling van de microflora in en op ons lichaam wordt in hoge mate beïnvloed door bijvoorbeeld de manier van geboorte – kinderen die met een keizerssnede worden geboren, starten met een hele andere samenstelling – maar ook voeding heeft een grote impact, een natuurlijke buitenomgeving en contact met andere mensen en dieren. Na zo'n drie jaar – de eerste 1000 dagen – heeft zich een evenwicht ingesteld en is

de samenstelling van de microflora redelijk stabiel en zijn verstoringen en veranderingen van voorbijgaande aard. Dit kan mogelijk verklaard worden door reeds opgebouwde afweeracties en de innesteling van bestaande bacteriën.

4. Transitie van epidemiologie naar interventie strategieën

Nu we beter begrijpen hoe belangrijk het contact met micro-organismen lijkt te zijn voor de ontwikkeling van het immuunsysteem en de orgaansystemen in het menselijk lichaam, kunnen we hier ook lering uittrekken: Kunnen we het immuunsysteem weer in de juiste richting duwen met adequate prikkels zodat we de vroegere weerbaarheid en veerkracht weer terugkrijgen? Hierdoor zouden we onze moderne levensstijl kunnen combineren met de gunstige eigenschappen van commensalen. Dat betekent dat we de inzichten die we verkregen hebben uit de epidemiologische studies, uit de vergelijkingen van geografisch verschillende gebieden en uit proefdierexperimenten met experimentele infecties of met specifieke commensalen, moeten gaan vertalen in praktische, haalbare en betaalbare oplossingen ... en dat blijkt nog niet zo eenvoudig. Het ligt niet aan de creatieve ideeën: rond de eeuwwisseling had bijvoorbeeld Joel Weinstock, een gastro-enteroloog uit Texas al een ingenieus systeem bedacht om zijn patiënten met chronische darmontstekingen te behandelen met darmparasieten, maar zonder dat deze zouden beklijven in het lichaam van de patiënt. Hij was op dit idee gekomen omdat hij merkte dat er weinig varkensboeren onder zijn patiëntenpopulatie waren – terwijl die er toch wel bovengemiddeld zijn in Texas - en hij redeneerde dat deze boeren mogelijk beschermd zouden kunnen zijn, omdat zij in aanraking kwamen met wormen die in varkens leven, maar niet in mensen, de zogenaamde *Trichuris suis* worm. Weinstock beargumenteerde dat als hij zijn patiënten de eieren van de *Trichuris suis* worm zou geven, dat zij wel blootgesteld zouden worden aan de gunstige eigenschappen van deze varkensdarmparasieten, maar dat deze zich niet zou nesten in de darmen van zijn patiënten en zij het lichaam na een

paar dagen weer zouden verlaten via de ontlasting. Zogezegd, zo gedaan: de Fase 1 en 2A studies zagen er veelbelovend uit: de kleine groepen patiënten hadden na 4-6 weken dagelijkse consumptie van 2500 eieren een veel lagere klinische score van hun chronische darmklachten. Mede op grond hiervan had het Amerikaanse bedrijf Coronado Biosciences de stoute schoenen aangetrokken en zich toegelegd op het op grote schaal veilig en schoon produceren van *Trichuris suis* eieren, geschikt voor consumptie door mensen in een oplossing die geurloos en kleurloos was en waar op het oog niks bijzonders aan te ontdekken viel. Met deze preparaten volgden grote geblindeerde en gerandomiseerde klinische studies in vergelijking met de behandeling van een placebo middel in patiëntengroepen met verschillende chronische ontstekingsziekten. De resultaten waren teleurstellend: de klinische verbeteringen ten opzichte van het placebo middel waren statisch gezien niet te onderscheiden en daarmee geclassificeerd als niet effectief. Wel konden er in deelgroepen van patiënten klinische verbeteringen worden gemeten, die deden vermoeden dat deze behandeling mogelijk wel voor een deel van de patiënten een uitkomst kon bieden – maar tegen die tijd had het bedrijf al lang de stekker uit het project getrokken en bleef de wetenschappelijke gemeenschap zitten met een hoop vragen en het gevoel juist net begonnen te zijn met het ontrafelen van het mysterie hoe darmparasieten kunnen beschermen tegen ontstekingsziekten in onze moderne maatschappij. Vragen zoals: in welke patiënten werken de eieren wel en in welke niet en waarom? Was de behandeling lang en frequent genoeg geweest? Was de gebruikte dosis geschikt en representatief? Maakt het uit in welk orgaan de betrokken ontstekingsziekte zich heeft gemanifesteerd? De longen, de darmen of de gewrichten? Maakt het uit in welk stadium de ziekte zich bevindt? De leeftijd van de patiënt? Preventie versus behandeling? Een humane versus een varkens-darmparasiet? Kortom nog heel veel om uit te zoeken. Heel belangrijk zijn dan ook de academische studies met gecontroleerde humane infecties die nu gedaan worden met de humane darmparasiet *Necator americanus* door onderzoekers in Australië, in Engeland en ook hier op het LUMC door de internist-infectioloog

Meta Roestenberg. Het is onduidelijk of een gecontroleerde infectie ooit in deze vorm tot een veilige therapie kan leiden, maar het geeft wel een uniek inkijkje in hoe deze wormen ons immuunsysteem bespelen en mogelijkheden om deze effecten na te bootsen met moleculen die door de wormen worden uitgescheiden, dan wel met synthetisch nagemaakte moleculen die dezelfde signalen kunnen afgeven. Ditzelfde geldt net zo goed voor de eerdergenoemde bioactieve stoffen die worden aangemaakt door bacteriën in de darmflora met een gunstig effect op het immuunsysteem. Deze bioactieve stoffen zijn zeer talrijk en divers van aard. Het is heel aannemelijk dat verschillende van deze specifieke stoffen werkzaam kunnen zijn in mensen uit bepaalde risicogroepen, zoals bijvoorbeeld in kinderen uit families met veel allergieën, astma, type 1 diabetes of juist coeliakie. Het is daarom belangrijk om de eigenschappen van het immuunsysteem van deze verschillende risicogroepen in kaart te brengen om zo te bepalen welke van deze bioactieve stoffen het meest geschikt zijn en voor wie. Inmiddels zijn we in staat om op moleculair niveau van elke cel in het lichaam hun individuele gedragingen te bepalen. Met het in kaart brengen van deze eigenschappen bij mensen uit risicogroepen kunnen we zo bekijken wie mogelijk meer risico loopt om ernstige virale luchtweginfecties, allergieën en/of andere ontstekingsziekten te ontwikkelen en welke moleculen van commensalen hier uitkomst kunnen bieden.

5. Preventie: game-change

Daarnaast is het tijd voor een maatschappelijke herwaardering van commensalen, ze versterken immers onze veerkracht en gezondheid. Het zou goed zijn als we weer meer in contact komen met de kleinsten der aarde. Een mooi voorbeeld van hoe iets simpels al een impact zou kunnen hebben, is het zandbakkenexperiment. Dit experiment is uitgevoerd op een aantal kinderdagverblijven, waarbij de helft het standaard zand in hun zandbak gebruikte en bij de andere helft het zand werd aangevuld met zogenaamde bosgrondbacteriën. Na 2 maanden in de zandbak spelen, bleek dat de commensalen

op de huid en in de darmen van de kinderen al een andere samenstelling hadden, wat ook een jaar na het beëindigen van het experiment nog steeds terug te vinden was. De grote vraag blijft natuurlijk wel wat de impact zal zijn op de ontwikkeling van het immuunsysteem van deze kinderen en hun algehele gezondheidsstatus. Een ander voorbeeld is het gebruik van een levende muur in de woon- of kantoorruimte. Door gebruik te maken van een speciale luchtdoorlatende wand met planten, komen de omgevingsmicro-organismen makkelijker in de lucht. In een experimentele setting waarbij een groep mensen twee weken mocht werken in een kantoor met een levende wand, zagen zij reeds veranderingen in de microflora van de huid en konden zelfs veranderingen gemeten worden van signaalstoffen in het bloed die ontstekingsprocessen bevorderen of juist dempen. Dit geeft perspectief over hoe we wellicht met relatief kleine aanpassingen en bewustwording van de inrichting van stedelijke gebieden een game-change effect teweeg kunnen brengen voor de gezondheid van stedelingen en een gezonde start voor kinderen. Om deze aanpassingen zo effectief mogelijk te maken, moeten we meer leren over de condities die leiden tot de verspreiding van deze omgevingsmicro-organismen: bijvoorbeeld welke vegetatie is het meest geschikt? In welke dichtheid moet dit geplant worden in stedelijk gebied? Kan dit ook bereikt worden met behulp van groene of levende huizenbouw? Welke omgevingsmicro-organismen hebben de grootste impact op de longgezondheid? Wat is de impact van de seizoenen, klimaatverandering en verlies van biodiversiteit? Allemaal grote vragen. Met wat speuren in mijn familiegeschiedenis, kwam ik erachter dat ik niet de eerste was die geïnteresseerd is in biodiversiteit: mijn overgrootvader, Louis Smits van Burgst, heeft eind 1800 Landbouwwetenschappen gestudeerd in Wenen en groeide uit tot een vermaard expert op het gebied van sluipwespen. Rond 1900 kocht hij het landgoed Burgst bij Breda wat hij wist uit te breiden tot 100 hectare grond en waar hij talrijke bomen en gewassen plantte om zo de interactie met insecten te bestuderen. Terug naar de hedendaagse realiteit: Samen met onderzoekers van de Technische Universiteit Delft, van de Health Campus Den Haag, van de

Hogeschool Leiden, van het Naturalis Biodiversiteitscentrum, Franciscus Gasthuis-Vlietlanden in Rotterdam, twee universitaire medische centra en maatschappelijke partners, hebben wij de handen ineengeslagen en een aanvraag ingediend bij de Nationale Wetenschapsagenda om te onderzoeken wat de effecten zijn van de microflora in de lucht op de longgezondheid en hoe de stedelijke biodiversiteit en groeninrichting hier van invloed op is. Dit zijn grote vragen die een andere aanpak vereisen. Mede daarom is één van de doelstellingen binnen het project de ontwikkeling van meer transdisciplinair onderwijs om de volgende generatie technici, architecten, doctors, antropologen en microbiologen domein-overstijgende kennis bij te brengen en studenten te leren denken in systemen in plaats van alleen binnen de zuilen van hun vakgebied. Juist voor het oplossen van de gezondheidsproblemen waarmee onze hedendaagse samenleving te kampen heeft – dit is niet alleen het grote percentage ontstekingsziekten, maar ook overgewicht met daaraan gekoppeld het metabole syndroom en het schrikbarende stijgend aantal mensen dat leidt aan depressies – is het noodzakelijk om tot brede en systeem-overstijgende oplossingen te komen. Ik wil de studenten uitnodigen hiervan gebruik te maken om zich bewust te worden van het grotere geheel waarvan de afzonderlijke elementen een deel uitmaken.

Deze aanvraag illustreert ook de dagelijkse praktijk van een onderzoeker, waarin het schrijven en uitwerken van nieuwe onderzoeksaanvragen een substantieel onderdeel is. Na indiening volgt een langdurig traject wat vaak bijna een jaar in beslag neemt, waarin de commissie een eerste schifting maakt, externe referenten raadpleegt met de gelegenheid tot wederhoor en als laatste stap een interview. Inmiddels zijn dan al zo'n 80-90% van de aanvragen afgevalen. De commissie heeft dan de zware taak om te kiezen tussen excellente en excellentere projecten. Terwijl de verschillen tussen de projecten vaak klein zijn, is de impact van het wel of niet honoreren van het project enorm. Ik zou ervoor willen pleiten dat deze afgewezen aanvragen bij de interviewronde, of aanvragen die op een zogenaamde reservelijst belanden, een officiële status krijgen.

Bijvoorbeeld als ‘runner-up’, met daaraan gekoppeld een klein bedrag – bijvoorbeeld 5 of 10% van het oorspronkelijk aangevraagde bedrag – om pilotexperimenten in gang te zetten en zo een vervolgaanvraag een beter uitgangspunt en meer kansen te geven. Zeker voor jongere onderzoekers kan dit een enorme impact hebben op hun CV en meer differentiatiemogelijkheden geven bij de enorme competitie die gaande is binnen de academische wereld. Veel jonge onderzoekers houden het nu al voortijdig voor gezien en stappen massaal uit, waardoor er een kapitaalvernietiging dreigt plaats te vinden. We leiden binnen de academie wel veel jonge onderzoekers op, maar deze kennis en kunde blijft te beperkt aanwezig, waardoor de continuïteit binnen onderzoeksgroepen onder spanning komt te staan. Ik zou dan ook willen pleiten voor meer behoud van jonge en waardevolle onderzoekers binnen de academie, ook als zij even net niet die beurs hebben kunnen binnen hengelen. Zij vormen vaak het cement in de onderzoeksgroep, helpen bij de opleiding van de volgende generatie promovendi, het implementeren van innovatieve technologie en het leggen van kruisverbanden tussen verschillende afdelingen of instituten door hun eigen netwerk nog vanuit de studie. Oók zijn deze mensen hard nodig om mee te helpen goed en kwalitatief hoogstaand onderwijs te geven en is de vraag of we uiteindelijk niet naar een systeem toe moeten waarbij er mensen in dienst zijn van wie de primaire taak onderwijs is, in plaats van onderzoek of klinische taken. Doordat onderwijs hun primaire taak is, zullen zij zich hier voor de volle 100% op inzetten, onderwijsvernieuwingen implementeren en ook collega-onderzoekers ontlasten in de organisatorische rompslomp van hun onderwijstaken. Met een systeem van Principal Investigator en Principal Educator zou je dit kunnen ondervangen. Waarbij beide partijen op kleinere schaal ook onderwijs dan wel onderzoek doen, zodat er wel kruisverbanden en onderlinge betrokkenheid is. Er is dan sprake van een gelijkwaardige waardering van de verschillende hoofdtaken binnen een academisch instituut, maar het accent van de verantwoordelijkheid ligt net even anders. Hierdoor komt er ook meer flexibiliteit in de organisatie en de

mogelijkheid om taken tijdelijk anders op te vangen of invulling aan te geven; en jonge mensen meer te laten exploreren waar hun talenten en interesses liggen en het cement weer terug te brengen in de onderzoeksinstituten.

Een ander heel belangrijk cement element wat ik nog graag wil noemen, is de rol van de gezondheidsfondsen in Nederland als brugfunctie tussen onderzoek en maatschappelijke impact. Zij vormen een cruciale rol als aanjager en stimulator om academische bevindingen naar de kliniek te brengen door op te treden als intermediair richting bio-tech of farma bedrijven, dan wel om dáár in te springen waar bedrijven geen verdienmodel zien zoals bijvoorbeeld bij initiatieven gericht op preventie. Daar waar het maatschappelijk belang groot is, kunnen zij het verschil maken. In het uitdragen en opzoeken van maatschappelijke impact vormen zij ook een spreekbuis richting patiënten en algemeen publiek. Zij helpen onderzoekers deze boodschap te vertalen en uit te dragen. Zij spreken investeerders aan op hun maatschappelijke rol en het belang om de samenleving te helpen aan betaalbare oplossingen in gezondheidszorg. Ik wil hierbij de gelegenheid te baat nemen om in dit verband de grote inspanningen en vruchtbare samenwerking te noemen die ik heb ervaren met het Longfonds, wat teruggaat naar de tijd dat ik mijn promotieonderzoek startte en wat heeft geleid tot een uniek internationaal consortium, gericht op de preventie van longklachten bij jonge kinderen door gebruik te maken van eigenschappen van commensalen. Dit is in het bijzonder te danken aan de directeur, Michael Rutgers, maar ook de inspanningen van zijn collega's waren van onschatbare waarde. Door de inflatie, de gestegen energieprijzen en de oorlog in Oekraïne, hebben de gezondheidsfondsen het nu heel zwaar omdat mensen niet veel geld meer over hebben om aan goede doelen te geven. Dat is zorgelijk, hun rol is groter en meer omvattend dan het financieren van wetenschappelijk onderzoek - we moeten de gezondheidsfondsen koesteren, ook in moeilijke tijden en blijvend gezamenlijk optrekken.

6. Persoonlijke noot

Ik wil graag mijn dank uitspreken aan allen die aan de totstandkoming van mijn benoeming hebben bijgedragen. Hierbij wil ik nog een paar mensen in het bijzonder noemen die mij in de afgelopen jaren altijd gesteund hebben en ervoor gezorgd hebben dat ik mij als onderzoeker heb kunnen ontplooiën. Allereerst Maria Yazdanbakhsh: door haar enthousiasme, gedrevenheid en onbaatzuchtigheid, zijn veel deuren geopend voor mij en ondervind ik tot de dag van vandaag veel steun en waardering. Dit geldt ook voor Pieter Hiemstra, waar ik lang geleden begonnen ben aan mijn carrière als onderzoeker en bij wie ook altijd de deur openstaat voor raad en advies. De naaste collega PI's van PARA voor saamhorigheid en ondersteuning en natuurlijk de rots in de branding, het ultieme cement van mijn onderzoeksteam: Arifa Ozir-Fazalalikhan. Maar ook buiten het LUMC ervaar ik een warm bad en een hechte gemeenschap van de NRS - Nederlands Respiratoir Samenwerkingsverband en de NVVI, de Nederlandse Vereniging voor Immunologie – met hele bijzondere mensen die als rolmodel, inspirator en collega fungeren. Ik kan ze hier helaas niet allemaal noemen. Maar één kan ik niet nalaten – Peter Sterk – afgezien van zijn niet nalatende enthousiasme, positivisme, wetenschappelijke scherpte en steun – heeft hij ook een heel bijzonder gebaar gemaakt door mij zijn Leidse toga te schenken – een erfstuk van betekenis, eerder gedragen door Prof Rademaker, Prof Luyendijk en dus Prof Sterk in zijn Leidse tijd en inmiddels bijna 100 jaar oud. Ik ben hier echt door geraakt.

In huiselijke kring wil ik ook een aantal mensen noemen en bedanken: mijn beider ouders die ieder op geheel eigen en vooral onafhankelijk wijze hebben bijgedragen tot wie ik geworden ben en mij de ruimte hebben gegeven te doen en te laten wat ik wil. Vooral mijn moeder met haar kritische houding en drang om het toch nog een stukje beter te doen en mij altijd die spiegel heeft voorgehouden. Helaas kan zij dit moment niet meer meemaken, maar ze was vast heel trots geweest. Mijn zussen Fiona en Pien staan altijd voor mij klaar, en staan ge-

rant voor geborgenheid en gezelligheid. Mijn schoonmoeder Fiet, lieve Fiet, van onschatbare waarde – altijd stond zij klaar om voor de kinderen te zorgen, in te springen en ze heel veel liefde te geven. Mijn man, lieve Edward, hoe fijn is het om een man te hebben die altijd heel blij was als ik 's avonds weer mijn laptop oppakte, want dat kon hij dat ook doen en dan konden we fijn samen werken. Mijn kinderen, Joska, Karlijn en Ewoud, ik ben supertrots op jullie. Het is fijn om te zien hoe jullie tot prachtige, evenwichtige en eigenzinnige mensen uitgroeien met eigen idealen en doelen. Maar bedenk goed, die komen niet vanzelf naar je toe. Dus ga ervoor en grijp je kansen!

Ik heb gezegd.

‘What makes tiny microbes great’

The inaugural lecture by

Prof.dr. Hermelijn H. Smits

13

by acceptance of the position of Professor

Host-commensal Interactions and Immune Modulation

at the Universiteit Leiden

on 3 February 2023.



Universiteit
Leiden

‘WAT KLEINE MICROBEN GROOT MAAKT’

1. The invisible world: discovery of microorganisms

‘Sir/Madam Rector, esteemed faculty board, highly esteemed listeners’:

What is small and what is large? These are relative terms and open to multiple interpretations. Nevertheless, one could say in general terms that what is so large that you cannot catch it in one field of vision is really large and that what is no longer visible to the naked eye is really small. This almost invisible world is what I want to talk about today, and especially about microorganisms. Antoni van Leeuwenhoek was the first to report so-called “kleijne diergens” in ditch water. He was born in 1632 as the son of a Leiden basket maker and was a cloth merchant in Delft. At that time, the quality of cloth fabric was judged by the number of threads used to weave it. To see this clearly, people used a magnifying glass. Through this, van Leeuwenhoek inherited his fascination with grinding lenses and developed a new type of microscope. He caught a minuscule ground lens between 2 metal plates and placed a pin in front of it, which he could move with set screws to focus the object. With this arrangement, he was able to achieve magnifications of 80 to as much as 250 times and was the first to describe the existence of sperm cells, blood corpuscles and, in 1674, bacteria, among other things. His drawings of microscopic images of dental plaque in 1683 are the very first drawings of bacteria and show different shapes: round, oval, oblong or spiral. Even though van Leeuwenhoek enjoyed great prestige and had been admitted to the Royal Society - the leading British Academy of Science in London - it took at least another 2 centuries before the implications of his keen and precise observations became clear.

In the late 19th century, the French chemist Louis Pasteur and the German physician and microbiologist Robert Koch made groundbreaking discoveries to this end. Through advocacy of brewers who regularly saw their beer inexplicably turn into stinky liquid, Pasteur discovered that by heating the liquid

before adding the yeast, you could avoid this problem. This process is still used in the food industry and is known as “pasteurization”. Pasteur also disposed the idea that life could arise “spontaneously” under favorable conditions: he showed that if you prepare food without adding microorganisms, then no “life” arises. The laboratory flask with gooseneck in which he had boiled broth for this experiment still exists and is on display at the Paris Institute Pasteur. After more than 150 years, this liquid is still clear and sterile. Yet in 1890, Koch was the first to systematically show that infections with microorganisms, in his case with anthrax bacilli - the causative agent of anthrax - could cause serious illness, sometimes resulting in death. This systematic approach, known as Koch’s “postulates,” is still taught to medical and biomedical students. The discoveries in this era formed the basis for the still prevalent view that microorganisms are dangerous and are causing disease and death. In 1928, this changed dramatically when the Scottish physician and microbiologist Alexander Fleming discovered a fungus on a culture plate for bacteria. He noticed that no more bacteria were growing near the fungus, and immediately he understood that this could not be a coincidence. This indicated that fungi secrete a bioactive substance that could inhibit the growth of bacteria. We all know this substance now as penicillin. It was not until the late 1930s that Howard Florey and Ernst Chain succeeded in producing penicillin on a large scale and developing it as an antibiotic. This led to the saving of many lives and a huge decrease in the leading cause of death until then, infectious diseases. But preventive measures to reduce contact with sources of infection is also instrumental. Especially in health care, this has great added value. For example, it turned out that premature deaths in maternity women, due to puerperal fever, or in people undergoing surgery, could be largely prevented with improved hygiene.

A human victory over microorganisms you would think. However nearly a century later, we are struggling with growing antibiotic resistance, we are in the final days of a global

epidemic and a substantial portion of the world's population suffers from chronic inflammatory diseases such as allergies, asthma, certain forms of autoimmunity, type 1 and 2 diabetes and cardiovascular disease, which untreated can potentially result in death. What this series of seemingly different diseases have in common is that they may have arisen from deviations and deficits in the immune system. It is then too active against inhaled substances or the body's own cells, or insufficiently vigilant when cancer cells are derailed, for example. Remarkably, these chronic inflammatory diseases were rare and unknown a century ago. How could this upheaval have occurred in just a hundred years, and what lessons can we learn from it?

2. Lifestyle and emergence of inflammatory diseases: the hygiene or 'Old Friends' hypothesis

16 The answer to this question may lie in the geographic distribution of these chronic inflammatory diseases. During the second half of the last century, they emerged in Western countries. Unfortunately, a similar trend is now visible in urban areas of low- and middle-income countries, and in areas where chronic inflammatory diseases were very rare until recently. Remarkably, this "sudden" increase not only affects adults, but also children and adolescents. Because the increase in these inflammatory diseases seems to be occurring in a relatively short time frame, it is unlikely that it is caused by genetic differences, but a changing environment and lifestyle seem to play a decisive role. Interesting and insightful examples in this regard are the large differences in allergies, asthma and certain forms of autoimmunity found in East and West Germany at the time of the Wall, as well as in the Karelia region near Finland, which was divided into a Finnish and Russian part after World War II. Another example is found among the Hutterites and the Amish, who emigrated from Germany to North America in the late 19th century. Both groups form a closed community, true to their old traditions and lifestyle, with one difference: the Hutterites have embraced new technological

developments and adopted a highly industrialized way of farming and ranching; while the Amish still work the land in their traditional way - with horse and wagon - and live on their farm. Among the Amish, allergies and asthma occur in only a small percentage, while among the Hutterites similar high numbers are found as compared to the surrounding North American population. This same phenomenon can also be seen in small-scale family farms in southeastern Bavaria and Switzerland. The German pediatrician and epidemiologist Erika von Mutius has shown with her farm studies that children who in particular drank unprocessed cow's milk on a daily basis and who visited the cowsheds in their early years suffered much less from allergies and asthma. These observations are not limited to the Northern Hemisphere. Similar findings have also been reported for the Southern Hemisphere, for which the Department of Parasitology at LUMC has conducted progressive and insightful field studies in several African countries and in Indonesia to investigate the relationship between environmental factors, parasitic infections in childhood and chronic inflammatory diseases. But more on that later.

First, how can we explain these observations and what does changing lifestyle have to do with it? After all, a changing lifestyle manifests itself on a lot of aspects: changing dietary habits, housing, water supply and sanitation, physical activities, contact with nature, moving from rural to urban living areas and also family size. The latter aspect, in particular, has remarkably led to a breakthrough and reversal in the understanding of these so-called Western epidemics. The British epidemiologist David Strachan studied how many children suffered from hay fever among a cohort of more than 17,000 British children born in the same month. Two things struck him: first, those who were the oldest child in the family were more likely to suffer from hay fever than those who were the youngest. And second, the larger the family was, the less common hay fever was among the younger children in the family. As an explanation for this, Strachan suggested that the younger children in the family

were more exposed to the pathogens (or childhood diseases) that were brought in by the older children in the family and that this might have a protective effect. The overall trend of smaller families after World War II would thereby contribute to a greater risk of allergic diseases and the upward trend seen after World War II. Strachan called this the hygiene hypothesis. In laymen terms, this is often explained as that we would now live “too clean” and that we should get our hands dirty more often. This I would challenge. There is nothing wrong with clean hands, good personal hygiene or a clean and tidy house. There comes more to it: the British physician and microbiologist Graham Rook has refined the hygiene hypothesis to focus more on those microorganisms that matter, rather than lumping all microorganisms together. He has called this the “Old Friends” hypothesis. To better understand this hypothesis, I want to focus more on microorganisms themselves. What are microorganisms?

Microorganisms cannot or can hardly be seen with the naked eye; they consist of one or more cells and occur in large numbers in our environment: for example, on trees and plants, in the earth, water and air, in domestic or farm animals around us, but also on and in our own bodies such as, for example, in the intestines, lungs or on the skin. Indeed, our body consists of as many cells as all the microorganisms together that live on and in us. The vast majority of these microorganisms are not pathogenic and live in symbiosis with us: we mutually benefit and together form an ecosystem. The microorganisms in this ecosystem are also called commensals. Their composition is very diverse and includes bacteria, fungi, viruses, archaea, but also the aforementioned gut worm parasites. Commensals perform important functions in our bodies. They prevent the colonization of pathogens, assist in the digestion of food and supply energy to the intestinal cells and, above all, have a great influence on our immune system. In Rook’s Old Friends hypothesis, these commensals and environmental microorganisms play a crucial role and interact with our immune system. To put this into perspective, Rook

goes back in evolution to the early days of the human race, some two million years ago, when they lived as hunters and gatherers. Food was much scarcer then and was mostly stored underground, so the food contained many more and different bacteria than it does today. Thus, our current immune system developed at a time when there was much more exposure to all sorts of commensals and environmental microorganisms and is wired to optimally operate under those conditions. The big change came a few thousand years ago with the introduction of agriculture, which stopped people from moving around and which gave us enough food for the whole year. Even more recently - on a scale of a few hundred years to today - this allowed people to start relying on cultural and technological innovations and adaptations in the environment to cope with conditions such as cold, heat and drought, rather than coping with it through genetic adaptations.

The inventions of Pasteur, Koch and Fleming have greatly increased our life expectancy, while our hereditary traits may no longer match with this. In particular, learning systems such as the immune system and brain have not yet adapted to modern living conditions and may lack essential inputs to function properly. Rook classifies these inputs as our so-called “Old Friends” from the early days of evolution and divides them into three distinct groups: (1) microorganisms that naturally reside in earth and nature-rich environments and “coexist” with humans in this way (such as, for example, saprophytic mycobacteria and lactobacilli in earth), (2) a rich composition of various commensals that live in our intestines, lungs or on our skin, and (3) latent or chronic asymptomatic infections, which are tolerated, rather than attacked, by the immune system, such as, for example, intestinal parasites, the Hepatitis A virus or the stomach bacterium *Helicobacter pylori*. Because of our modern way of living together - in urban areas; with a changed diet, and greatly reduced physical activities that take place mostly indoors - our contact with Rook’s “Old Friends” is greatly reduced or even completely absent. We have less contact with natural environmental

microorganisms, the composition of commensals in our own bodies has changed substantially and is less diverse; latent and asymptomatic infections we have skillfully eradicated; for example, intestinal parasites are very scarce or even completely absent in our current Western society. Rook makes an important distinction from infections that can take place on a large scale and spread rapidly, such as the well-known childhood diseases measles or chicken pox, as well as epidemics such as plague, influenza or coronavirus – Rook classifies those as “crowd” infections: these are relatively new and pose a problem because we live much closer together in cities. Those form harmful infections, potentially dangerous or even deadly, and can be and should be effectively controlled with hygienic measures. Thus, these microorganisms have no beneficial or protective effect on the immune system and make hygienic precautions necessary.

3. The immune system and tolerance: the power of commensals

What is the link between the immune system and commensals? The immune system is very ingenious: in order to protect the body from outside attacks, it must distinguish between foreign and native. But not everything that is foreign is also dangerous. Therefore, the immune system must also be able to judge whether something is potentially dangerous and pathogenic or, on the contrary, harmless. In the case of pathogens, the immune system needs to react strongly, while innocent inhaled or ingested particles do not need any reaction at all. In fact, there is an active mechanism in place to suppress and prevent immune reactions. This is called tolerance. This active suppressive mechanism is necessary to calm down the immune system after neutralizing the infection, thereby preventing unnecessary tissue damage as a result of the attack on the pathogen. Especially in delicate soft tissues like the mucosal sites of the intestines or lungs, this is crucial because there the barrier between the outside world and our own body is only one cell layer thick. This, to allow the exchange

of oxygen and CO₂, or the absorption of nutrients. It is precisely in this tolerance development that commensals play an important role. They are examples of foreign but harmless creatures that activate the tolerance-generating arm of the immune system. But they do more: they also actively secrete substances - or form them from food components - that trigger tolerance processes, strengthen the barrier function of the mucosal surfaces and ensure that the immune system is balanced and in homeostasis. We have learned that the impact of all these commensals, including worm parasites, is most profound in early childhood, when the immature immune system is still in development. These signals structure the immune system for life. Through timely interaction with the commensals, exaggerated and unnecessary immune responses are actively suppressed, and the resilience of the immune system is increased, greatly reducing the risk of developing chronic inflammatory diseases and autoimmunity.

I would like to discuss two examples of ingenious molecular principles by which these commensals educate the immune system and push it in the right direction. But it is worth remembering that there are many more examples. First, intestinal parasites. Intestinal parasites are worms that live in the intestines and have evolutionarily existed much longer than humans. Exactly how long remains a speculation. Remains of worm parasites have been demonstrated in fossil feces of sharks that lived 270 million years ago. This means that these parasites were already around at the time of the emergence and formation of the modern adaptive immune system that we and all mammals possess. This adaptive immune system is characterized by the production of shaped and adapted memory cells and antibodies, as well as the formation of tolerance-generating cells that can suppress the activity of these powerful effector immune cells once the invader is eliminated. Consequently, these worm parasites have been able to tune their interactions with humans and the host immune system into perfection in order to take advantage from humans as hosts for as long as possible. Consequently,

some worm parasites can survive in humans for decades. The hypothesis is that they can stimulate the production of the tolerance-inducing cells and thereby ‘en passant’ inhibit other immune responses, such as those against other microorganisms or harmless but foreign substances in the air or in our food. Important in substantiating this assumption was that Maria Yazdanbakhsh and her team were able to demonstrate the increased presence of a tolerance-inducing substance called Interleukin-10 in Gabonese children with chronic intestinal parasites. But to establish a causal link, experiments with laboratory animals were crucial. The British immunologist Rick Maizels demonstrated that infections with intestinal parasites do indeed produce tolerance-generating cells - called regulatory T cells - and that these cells were essential to protect the laboratory animals from developing allergic asthma. It turns out that the immune system has a whole arsenal of different types of tolerance-generating cells at its disposal. For example, we made similar findings in infections with the *Bilharzia* worm where a very different type of tolerance-generating cell that was crucial for protection against inflammation in the lungs, namely the regulatory B cell. The key question remains how parasites can stimulate the production of these tolerance-generating cells. Currently, several molecules secreted by worms have been identified by expert research groups worldwide that, on the one hand, have tolerance-inducing properties and, on the other, enhance the barrier function in mucous membranes of the lungs and intestines. Thus, worm parasites appear to have developed a wealth of ingenious strategies in their millions of years of evolution to seamlessly perfect their coexistence with humans in optimal performance. The fruitful collaboration with Pieter Hiemstra of the Department of Pulmonary Diseases offers the opportunity to study their activity on the barrier function of the lungs and to investigate which worm molecules can protect against chronic inflammation in the lungs.

For the second example, I would like to take you to other microorganisms in the gut ecosystem, namely bacteria. This

is by far the largest group of microorganisms there. They have a crucial role as they help digesting dietary fiber in fruits and vegetables. That digestion also releases metabolites. These are not only important for the energy supply and barrier function of the gut, but they can also locally support the immune system and promote protective immunity against pathogens. Nearly 10 years ago, the New Zealand immunologist Ben Marsland showed that these microbial metabolites were not only active in the gut, but that their effectiveness extended to the lungs as well - a principle we now call the gut-lung axis. The metabolites are also absorbed into the blood and can thus be transported to the lungs as well as to other organs and display their activity there. A similar principle has been described, for example, for the gut-brain axis. And in that way what you eat can eventually affect other functions in your body. Back to the experiment: Marsland gave laboratory animals a different diet, either high in fibers or a Western diet high in carbohydrates and low in fibers. The laboratory animals with the Western diet were much more susceptible to developing allergic asthma, while those fed by a high-fiber diet were much less susceptible to this. He showed that microbial metabolites, produced in the intestines in response to a high-fiber diet, were essential in this process. These metabolites stimulated a new population of antigen-presenting immune cells in the bone marrow, which then migrated to the lungs to locally suppress the symptoms of allergic asthma. Importantly, this not only applies to the symptoms of allergic asthma, but the laboratory animals also became much less ill from influenza virus infection. Furthermore, the same effects could also be achieved by transferring the entire gut flora of laboratory animals on a long-term Western diet or, conversely, a high-fiber diet. To understand the implications of this finding, it is important to realize that the composition of the intestinal flora is very diverse and that in children who later develop allergic diseases or asthma, as well as type I diabetes or other forms of inflammatory diseases - there is a certain imbalance in composition and numbers of different bacteria of the intestinal flora. This may possibly suggest that the imbalance in the

microbiota contributed to an aberrant behavior of the immune system in these people. The composition of the microflora in and on our body is highly influenced, for example, by the method of birth - children born by cesarean section start the gut microbiota with a very different composition - but nutrition also has a big impact, a natural outdoor environment and contact with other people and animals. After about three years - the first 1000 days - an equilibrium has established, and the composition of the microflora is fairly stable, and disturbances and changes are transient. This can possibly be explained by already established immune responses and the implantation of existing bacteria.

4. Transition from epidemiology to intervention strategies

Now that we better understand how important contact with microorganisms seems to be for the development of the immune and organ systems in the human body, can we also learn lessons from this: Can we push the immune system back in the right direction with adequate stimuli so that we regain its former resilience? This would allow us to combine our modern lifestyle with the beneficial properties of commensals. This means that we need to translate the insights gained from epidemiological studies, from comparisons of geographically different areas and from laboratory animal experiments with experimental infections or with specific commensals into practical, feasible and affordable solutions ... and so far, this proving not so easy. It is not because of lack on creative ideas: For example, at the turn of the century, Joel Weinstock, a gastroenterologist from Texas had already invented an ingenious system for treating his patients with chronic intestinal inflammation with intestinal parasites, but such that the parasites do not remain in the body of the patient. This idea was brought to his mind, because he noticed that there were only few pig farmers among his patient population - even though there are above average in Texas - and he reasoned that these farmers might be protected because they were in contact with parasitic worms that normally live in pigs but

not in humans, the so-called *Trichuris suis* worm. Weinstock reasoned that if he gave his patients the eggs of the *Trichuris suis* worm, they would be exposed to the beneficial properties of these porcine-specific intestinal parasites, but they would not settle or remain in the intestines of his patients, and they would leave the body after a few days through the feces. So it happened: the Phase 1 and 2A studies looked promising: the small groups of patients included in these studies had much lower clinical scores on their chronic intestinal complaints after 4-6 weeks of daily consumption of 2,500 eggs. On the basis of these early successes, the American company Coronado Biosciences had taken the challenge and generated a pipeline for large-scale safe and clean production of *Trichuris suis* eggs suitable for human consumption in a solution that was odorless, colorless and without any unusual characteristics at first sight. Large blinded and randomized clinical trials followed with these preparations in comparison to the treatment of a placebo drug in patient groups with various chronic inflammatory diseases. The results were disappointing: the clinical improvements compared to the placebo drug were statically indistinguishable and thus classified as ineffective. However, clinical improvements could be measured in subsets of patients, which suggested that this treatment might well provide relief for a subset of patients - but by that time, the company had long since pulled the plug on the project and the scientific community was left with a lot of questions and the feeling of having just begun to unravel the mystery of how intestinal parasites can protect against inflammatory diseases in our modern society. Questions such as: in which patients do the eggs work and in which do they not and why? Had the treatment been long and frequent enough? Was the dose used appropriate and representative? Does it matter in which organ the inflammatory disease is manifested? The lungs, the intestines or the joints? Does it matter what stage the disease is at? The age of the patient? Prevention versus treatment? A human versus a porcine intestinal parasite? In short, there is still a lot to figure out. Very important therefore are the studies in academia with controlled human infections that are

now being done with the human intestinal parasite *Necator americanus* by researchers in Australia, in England and also here at LUMC by internist-infectiologist Meta Roestenberg. It is unclear whether a controlled infection can ever lead to a safe therapy in this form, but it does give a unique insight into how these worms manipulate on our immune system and the possibilities to mimic these effects with molecules secreted by the worms, or with synthetically mimicked molecules that can drive the same signals. The same is equally true for the aforementioned bioactive substances produced by bacteria in the intestinal flora with beneficial effects on the immune system. These bioactive substances are very numerous and diverse in nature. It is quite plausible that several of these specific substances may be active in people from certain risk groups, such as, for example, in children from families with many allergies, asthma, type 1 diabetes or celiac disease. It is therefore important to map the immune system properties of these different risk groups in order to determine which of these bioactive substances are most suitable and for whom. By now we are able to determine the individual activities of each cell at the molecular level. By mapping these properties in people from high-risk groups, we can evaluate who may be more at risk of developing serious viral respiratory infections, allergies and/or other inflammatory diseases and which molecules of commensals may provide relief here.

5. Prevention: game-change

In addition, it is time for a societal reappraisal of commensals; after all, they strengthen our resilience and health. It would be good if we reconnect more with the smallest of creatures. A great example of how something simple could already have an impact is the sandbox experiment. This experiment was conducted at several nurseries, where half used the standard sand in their sandbox and at the other half the sand was supplemented with so-called ‘forest soil bacteria’. After 2 months playing in the sandbox, they found that the commensals on the children’s skin and intestines already

had a different composition, which was still there a year after the experiment was finished. Of course, the big question remains what the impact will be on the development of immune system of these children and their overall health status. Another example is the use of a living wall inside the house or office. By using a special air-permeable wall with plants, plant- and root-associated microorganisms enter the air more easily. In an experimental setting where a group of people was working in an office with a living wall for two weeks, they already saw changes in the microflora of the skin and could even measure changes in immune mediators in the blood that promote or dampen inflammatory processes. This may give a perspective on how we might be able to create a game-changing effect for the health of city dwellers and a healthy start for children with relatively small adjustments and awareness on health perspectives for the design of urban areas. To make these adaptations as effective as possible, we need to learn more about the conditions that lead to the dispersal of these environmental microorganisms: for example, what vegetation is most suitable? At what density should this be planted in urban areas? Can this also be achieved using green or living housing constructions? Which environmental microorganisms have the greatest impact on (lung) health? What is the impact of seasons, climate change and biodiversity loss? All big questions. With a little snooping in my family history, I found out that I was not the first one to be interested in biodiversity: my great-grandfather, Louis Smits van Burgst, studied Agricultural Sciences in Vienna in the late 1800s and he became a renowned expert on parasitic wasps and became a respected advisor at what is now known as Wageningen University. Around 1900 he bought the Burgst estate near Breda which he expanded to over 100 hectares of land and where he experimented by planting numerous species of trees and crops to study interactions with insects. Back to today’s reality: Together with researchers from Delft University of Technology, Health Campus The Hague, Leiden University, Leiden University of Applied Sciences, Naturalis Biodiversity Center, Franciscus Gasthuis-Vlietlanden in Rotterdam, two

university medical centers and many societal partners and end-users, we have joined forces and submitted an application to the National Science Agenda to investigate the effects of airborne microflora on lung health and how urban biodiversity and green space design affects this. These are big questions that require a different approach. Partly for this reason, one of the goals within the project is the development of more transdisciplinary education to teach the next generation of technologists, architects, medical doctors, anthropologists, and microbiologists cross-domain knowledge and to teach students to think in systems rather than just within the silos of their specific expertise domain. Precisely to solve the health problems that our modern society is facing - this is not only the increasing percentage of inflammatory diseases, but also obesity with associated metabolic syndrome and the alarmingly increasing number of people suffering from depression - it is necessary to work towards broad and system-overarching solutions. I would like to invite students to take advantage of this initiative and become aware of the bigger picture which is composed of those the individual elements.

This application also illustrates the daily practice of a researcher, in which writing and developing new research applications is a substantial part. After submission, a lengthy process follows which often takes almost a year, in which the evaluation committee makes an initial screening, consults external referees with the opportunity for rebuttal and, as a final step, an interview. By then, up to 80-90% of the applications have already been rejected. The committee then has the difficult task of choosing between excellent and outstanding projects. While the differences between projects are often small, the impact of whether or not the project is honored is enormous. I would advocate that these rejected applications in the last (interview) round, or those that end up on a so-called reserve list, will be given an official status. For example, as a “runner-up,” with a small amount of money awarded - say 5 or 10% of the amount originally applied for - to initiate pilot experiments and thus give a follow-up application a better starting position and more

chances. Especially for younger researchers, this can have a huge impact on their CV and provide more differentiation opportunities in the face of the enormous competition ongoing within academia. Many young researchers are already leaving prematurely and en masse drop out, which leads to the risk of destroying academic capital. We do train many young researchers within academia, but the maintenance of this knowledge and expertise may be too limited, which puts a strain on the continuity and academic level within research groups. I would therefore like to urge for more retention of young and valuable researchers within the academy, even if they have just missed out on (their first) grants. They often form the cement within the research group, helping to train the next generation of PhD students, implementing innovative technology and creating cross-links between different departments or institutes through their own network still from their training phase at university. These people are also urgently needed to help providing good, high-quality teaching, and the question is whether we should eventually move toward a system in which we employ people whose primary task will be teaching, rather than research or clinical duties. If teaching is their primary task, they will be 100% committed to this, implement educational innovations, and also relieve fellow researchers from the organizational burden of their teaching duties. You could overcome this with a system of Principal Investigator and Principal Educator. Here both parties also do teaching or research, but on a smaller scale, such that cross-links and mutual involvement remains. There is then an equal appreciation of the various principal tasks within an academic institute, but the emphasis of responsibility is slightly different. This also creates more flexibility in the organization and the possibility of temporarily taking on or fulfilling tasks in an alternative approach; and allowing young people to explore more where their talents and interests lie and bringing the cement back into the research institutes.

Another very important cement element I would like to mention is the role of health foundations within the

Netherlands as a bridge between research and societal impact. They play a crucial role as a booster and stimulator to bring academic findings to the clinic by acting as an intermediary towards bio-tech or pharmaceutical companies, or to jump in where companies do not see a revenue model, such as in initiatives aimed at prevention. Where the social interest is great, they can make the difference. In propagating and seeking societal impact, they also take the role of a spokesperson towards patients and the general public. They help researchers translating and conveying their research and message. They remind investors on their societal responsibility and the importance of helping society with affordable healthcare solutions. I would like to take this opportunity to mention in this context the great efforts and fruitful cooperation I have experienced with the Dutch Lung Foundation, which goes back to the time when I started my PhD research and which has led to a unique international consortium, aimed at the prevention of lung diseases in young children by using properties of commensals. This is particularly due to the director, Michael Rutgers, but also the efforts of his colleagues were invaluable. With the current inflation, increased energy prices and the war in Ukraine, health foundations are now having a very tough time because people do not have much money left to give to charities at the moment. This is worrying, because their role is bigger and more comprehensive than funding scientific research - we need to nurture the health foundations here in the Netherlands also in difficult times and continue the joined path to achieve societal impact.

6. A personal note

I would like to express my thanks to all those who contributed to the realization of my appointment. Here I would like to mention a few people in particular, who have always supported me over the years and ensured that I have been able to develop as a researcher. First of all, Maria Yazdanbakhsh: through her enthusiasm, drive and selflessness, many doors were opened for me, which is continuing as I still experience a lot of support and

appreciation today. This also applies to Pieter Hiemstra, where I started my career as a researcher long ago and with whom the door is also always open for advice and support. The PIs of PARA for friendship and support and of course the rock in the fire, the ultimate cement of my research team: Arifa Ozir-Fazalalikhani. But also outside LUMC, I value the warm bath and close community of the NRS - Netherlands Respiratory Society and the NVVI, the Dutch Society for Immunology - with very special people who act as role models, inspirers and colleagues. I cannot name them all here, unfortunately. But one I cannot omit - Peter Sterk - apart from his exuberating enthusiasm, positivism, scientific acuity, and support - he also made a very special gesture by donating me his Leiden gown - an heirloom of significance, previously worn by Prof Rademaker, Prof Luyendijk and thus Prof Sterk in his Leiden days and now almost 100 years old. I am really touched by this.

Within my family, I also want to mention and thank a number of people: both my parents, who each in their own and independent ways have contributed to who I have become and have given me the space to do what I want. Especially my mother with her critical attitude and urge to always do a little better and holding up that mirror to me. Unfortunately, she cannot witness this moment anymore, but I am sure she would have been very proud. My sisters Fiona and Pien, who are always there for me, and guarantee security and sociability. My mother-in-law Fiet, dear Fiet, invaluable - always ready to take care of the children, jump in and give them lots of love. My husband, dear Edward, how nice it is to have a husband who was always very happy when I picked up my laptop again in the evening, because he could do that as well and then we could work together in harmony. My children, Joska, Karlijn and Ewoud, I am super proud of you. It is great to see how you all grow into wonderful, balanced and determined people with your own ideals and goals in life. But remember, they do not drop from the sky. So go for it and grab your opportunities!

I have said.

PROF.DR. HERMELIJN H. SMITS (1971)



- 1989: Gymnasium Huygens Lyceum
- 1994: Biochemie, Hogeschool Rotterdam en omstreken
- 1997: Biologie, Universiteit Utrecht
- 2003: Promotie Academisch Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam
- 2011: Universitair docent, Leids Universitair Medisch Centrum
- 2015: Universitair hoofddocent, Leids Universitair Medisch Centrum
- 2021: Hoogleraar, Leids Universitair Medisch Centrum

Commensalen zijn micro-organismen die in en op ons lichaam leven. De samenstelling wordt mede bepaald door omgevingsfactoren en dieet. Commensalen zijn belangrijk voor onze gezondheid: ze maken bioactieve stoffen aan of scheiden deze uit. Deze stoffen beïnvloeden het immuunsysteem en zorgen ervoor dat deze in balans is: snel en effectief bij schadelijke binnendringers, maar rustig en beheerst bij onschuldige stoffen. Door de werking van deze stoffen te bestuderen, kunnen we leren hoe het immuunsysteem in balans blijft en hoe we ontstekingsziekten kunnen voorkomen.



Universiteit
Leiden