



Universiteit
Leiden

The Netherlands

Over barrières en bruggen: auto-immuunziektes op weg naar genezing

Scherer, H.U.

Citation

Scherer, H. U. (2024). *Over barrières en bruggen: auto-immuunziektes op weg naar genezing*. Leiden. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3762659>

Version: Publisher's Version

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

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3762659>

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

Prof. Dr. Hans Ulrich Scherer

**Over barrières en bruggen -
Auto-immuunziektes op weg naar genezing**

(Deutsche Version enthalten)



**Universiteit
Leiden**

Bij ons leer je de wereld kennen

Over barrières en bruggen - Auto-immuunziektes op weg naar genezing

Oratie uitgesproken door

Prof. Dr. Hans Ulrich Scherer

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar

Reumatologie

aan de Universiteit Leiden

op vrijdag 21 juni 2024.



**Universiteit
Leiden**

Mevrouw de Rector Magnificus, geachte faculteitsbestuur, geachte bestuursleden van de Medische Faculteit der Leidse Studenten, zeer gewaardeerde toehoorders.

Barrières worden gebouwd om te beschermen – om datgene te beschermen dat wij willen behouden en tegen gevaren die ons bedreigen. Maar barrières houden ons ook tegen en staan in de weg. Soms moeten wij bruggen bouwen om barrières te overwinnen, en soms moeten wij door barrières heen breken.

35 jaar geleden mocht ik getuige zijn van het doorbreken van een grote, een belangrijke barrière. De Berlijnse muur werd letterlijk doorbroken, en mijn familie en ik hielpen mee, met hamer en beitel. Wij sloegen toen brokken steen uit deze barrière die 28 jaar lang de stad Berlijn verdeelde en die vooral ook symbool stond voor een conflict dat de wereld verdeelde. Een conflict dat vele jaren op een laag pitje sudderde, en waarmee wij als bewoners van West-Berlijn hadden leren leven. Wij zouden ver terug moeten zoeken in de Europese geschiedenis om te begrijpen hoe dit conflict ooit is ontstaan. Het zal haast onmogelijk zijn om één individuele trigger, één startpunt aan te wijzen. Uiteraard, wij kennen allemaal gebeurtenissen in de geschiedenis die hebben bijgedragen om het conflict aan te scherpen. Menigvuldige kleine en grotere triggers die over de jaren heen in gevoelige momenten de spanningen lieten oplopen. Tot dat in de eerste helft van de vorige eeuw het conflict uiteindelijk twee keer ontspoorde en uitgroeide tot een grote brand in Europa en in de rest van de wereld, met ontzettend veel schade. Deze grote brand kon geblust worden, maar er bleef voldoende gevaar dat een kleine trigger de brand opnieuw zou ontsteken. Er waren maar weinig plaatsen in de wereld waar het gevaar van een opvlamming zo tastbaar was en de angst ervoor zo zichtbaar in leven werd gehouden als in Berlijn. De Berlijnse muur was het onafzienbare teken dat er een wankel kwetsbaar evenwicht was bereikt, maar geen oplossing. In feite zorgde de muur er paradoxaal voor dat het conflict kon blijven bestaan, dat de mechanismen die ten grondslag lagen aan de verdeling in leven werden gehouden

en konden voortbestaan. De muur, deze barrière, moest doorbroken worden om een einde te brengen aan het chronische voortbestaan van deze situatie. En ja, in 1989 leek dat gelukt. In de euforie van de gebeurtenis dachten velen dat er nu eindelijk sprake zou zijn van een duurzame oplossing, van genezing. ‘Bloeiende landschappen’ stonden in het vooruitzicht. Toch, als ik kijk naar de situatie vandaag, vraag ik mij af of wij ons toen voldoende beseften dat wij geen oplossing hadden gekregen. Wij hadden vooral een kans gekregen. Een kans om alle regulerende mechanismen zodanig te vernieuwen en aan te scherpen dat er geen nieuwe opvlamming zou komen. En om nauwkeurig de toekomst te monitoren om te begrijpen hoe en waar het mis kan gaan, zodat wij in de toekomst op tijd zouden kunnen ingrijpen.

Waarom vertel ik dit? De oplettende immunologen in de zaal zullen inmiddels de parallellen hebben opgemerkt die de Berlijnse geschiedenis biedt. In mijn dagelijkse praktijk moet ik mensen vertellen dat zij een auto-immuunziekte hebben. Dat er iets in hun ‘immunologische geschiedenis’ mis is gegaan waardoor hun afweersysteem zich keert tegen hun zelf. Dat hierdoor brand, ontsteking, en schade ontstaan, en dat zij ernstig geïnvaleideerd kunnen raken als wij niet ingrijpen. Vaak mag ik dan zeggen dat wij gelukkig werkzame middelen hebben voor de behandeling. Schade kunnen wij meestal voorkomen. En wij weten inmiddels dat dit het beste werkt als wij er vroeg bij zijn. Maar de vraag of wij de ziekte kunnen genezen, moet ik meestal ontkennend beantwoorden. Voor de patiënten betekent dit een leven met chronisch gebruik van medicijnen en vaak vervelende bijwerkingen. Jonge vrouwen die niet zwanger mogen worden of zelfs onvruchtbaar worden door de medicatie. Ouderen die botbreuken oplopen als gevolg van jarenlang gebruik van corticosteroiden, of die in het ziekenhuis belanden met ernstige infecties en er soms aan overlijden. Of veel eenvoudiger: misselijkheid en vermoeidheid die patiënten elke dag ervaren na het innemen van een medicijn. De patiënt moet leren leven met deze beperkingen. En met de angst dat ontstekingen onverwacht op kunnen vlammen, op de meest

vervelende en onhandige momenten. En zelfs als het goed gaat, als de ziekte rustig is dankzij gebruik van moderne medicatie, weten wij niet of het veilig is om de medicatie te stoppen. Wij hebben dan een wankel kwetsbaar evenwicht bereikt, maar geen duurzame oplossing. Zeker, in de reumatologie zijn wij al heel veer gekomen. Toen ik in de reumatologie begon was de schade aan gewrichten en organen nog aanzienlijk. Wij deden toen mee aan de eerste klinische studies met de nieuwe TNF-alfa remmers. Wat zagen wij voor geweldige, ongekende effecten! En nu, meer dan 20 jaar later, is schade aan gewrichten in klinische studies geen bruikbaar uitkomstmaat meer omdat wij het nauwelijks meer zien en er veel minder sprake is van progressie. Maar ondanks alle vooruitgang: meestal controleren wij de ontsteking, niet de ziekte. Wij doven het vuur, maar niet de gloed. Genezing, het doorbreken van de barrière die reumatische aandoeningen chronisch maakt, is de uitdaging van nu.

4 Op de afdeling reumatologie van het LUMC werken wij aan deze uitdaging. Wij willen leren wat de 'triggers en drivers' zijn van het ontspoorde afweersysteem, hoe de ontsporing tot stand komt en waardoor het proces wordt onderhouden. Ik ben ervan overtuigd dat wij deze processen tot in de diepte moeten bestuderen willen wij begrijpen hoe en waarom auto-immunziektes chronisch worden. Hierbij stel ik ook de vraag: wanneer is een proces chronisch? En betekend chronisch: onomkeerbaar? Of is elk chronisch proces omkeerbaar mits je precies weet welk mechanisme aan de chroniciteit ten grondslag ligt? Met deze overwegingen in gedachte wil ik u vandaag meenemen. Meenemen in een verhaal over tolerantie en afweer, waar wij beginnen aan het einde, en waar wij eindigen aan het begin.

B cellen en auto-immuniteit

Wij doen ons onderzoek als team. Als team van onderzoekers, analisten, verpleegkundigen en klinici, waarvan velen vandaag hier aanwezig zijn. Ik heb het geluk dat ik sinds 2010 deel mag

uitmaken van dit team. Jaren geleden hebben wij besloten het oogmerk van het Leids experimenteel-reumatologisch onderzoek bijna volledig te richten op één cel van het afweersysteem: de B cel. Samen met T cellen maken B cellen deel uit van het adaptieve immuunsysteem. Dat betekent dat B cellen een aantal zeer belangrijke eigenschappen hebben, waarvan ik drie wil uitlichten. B cellen herkennen indringers aan de hand van structuren waarvoor zij specifieke receptoren dragen. De diversiteit van deze receptoren is fantastisch. Door het kunstvaardig arrangeren van gen-segmenten hebben wij allemaal een repertoire aan B cellen tot onze beschikking dat in theorie rond 10^{18} verschillende receptoren kan maken. Dat is een triljoen. Hierdoor kunnen onze B cellen nagenoeg elke denkbare structuur herkennen. Bovendien zijn B cellen in staat hun receptoren aan te passen en de structuurherkenning te optimaliseren. De affiniteit van de B cel receptor voor de structuur, ook wel het antigeen genoemd, neemt dan toe. En, misschien de meest belangrijke eigenschap, B cellen kunnen hun verworven kennis bewaren. Ze vormen een belangrijk deel van ons immunologisch geheugen. De meest geavanceerde vorm hiervan is de plasmacel die in gespecialiseerde niches in het lichaam jarenlang kan overleven. Plasmacellen scheiden hun B cel receptoren uit, zij produceren antistoffen waardoor wij levenslang beschermt zijn ook al was het primaire contact met het antigeen vele jaren geleden. Wie hier in de zaal als kind gevaccineerd is tegen mazelen, is vandaag nog steeds beschermt. Wat een prachtig instrument van verdediging! En wat een vreselijk wapen als het zich richt tegen onszelf.

De Duitse arts en immunoloog Paul Ehrlich, medeontdekker van antistoffen, vriend van Robert Koch en Emil von Behring en werkzaam in Berlijn, dacht dat de gevolgen van auto-immuniteit dermate destructief zouden zijn dat auto-immuniteit niet zou kunnen bestaan. Het zou te gevaarlijk zijn voor de integriteit van het lichaam. 'Horror autotoxicus' was de term die hij koos. Inmiddels weten wij dat deze horror wel degelijk bestaat, en dat de B cellen en hun antistoffen cruciaal zijn in de ontwikkeling en chroniciteit van veel auto-immunziektes. Mijn on-

derzoek richt zich daarom op deze B cellen, op 'auto-reactieve' B cellen; B cellen dus die zich keren tegen lichaamseigen structuren. Vaak is het herkenningspatroon van deze B cellen specifiek voor één individuele ziekte. Wij hebben de afgelopen jaren veel geïnvesteerd in het ontwikkelen van technologie die ons in staat stelt dat wij deze B cellen in het lichaam kunnen opsporen en hun eigenschappen kunnen bestuderen. Inmiddels is dat voor een aantal ziektebeelden gelukt, en ik mag zeggen: vrij uniek. Er zijn maar weinig groepen in de wereld die dit betrouwbaar kunnen. De veruit meeste inzichten konden wij hierbij verkrijgen in de pathogenese van het ziektebeeld reumatoïde artritis, in het kort: RA. RA is niet alleen de meest prevalentie reumatische auto-immuunziekte, RA is ook een model, een prototype, dat veel kenmerken heeft die wij ook bij andere auto-immuunziekten vinden. Auto-reactieve B cellen bij RA zijn zeldzaam. Tussen 10.000 gezonde B cellen in het bloed van de patiënt zit ongeveer één individuele cel die de specificiteit heeft die kenmerkend is voor de ziekte. Dat lijkt op een speld in een hooiberg. 1 in de 10.000, hoe belangrijk kunnen zo weinig cellen zijn voor de ziekte? Hebben wij niet genoeg andere cellen die deze kleine groep onder controle kunnen houden? Als ik elke dag naar het nieuws kijk, vraag ik mij dat wel eens af: hoe veel mensen zijn nodig om de wereldorde te verstoren? Heel weinig, lijkt het, mits de omstandigheden het toelaten en er maar genoeg bystanders en meelopers zijn. Maar toch, als je bedenkt dat het menselijk lichaam onderdak biedt aan ongeveer 10^9 B cellen, dan hebben wij hier te maken met ongeveer 100.000 B cellen die autoreactief zijn. In de weefsels zijn het waarschijnlijk nog aanzienlijk meer. Dat is uiteindelijk toch een relevante groep die de balans in het lichaam verstoort.

Immunologische ziekteactiviteit en remissie

We weten nu dat deze cellen zeer actief zijn bij patiënten. Ze delen, vermenigvuldigen zich en scheiden eiwitten af die ontsteking kunnen veroorzaken en bevorderen. Ze brengen

receptoren tot expressie waarmee ze nauwkeurig kunnen communiceren met andere cellen van het afweersysteem, vooral T-cellen. Ze onttrekken zich aan regulatie door dat receptoren met remmende effecten juist laag tot expressie komen. En ze hebben hun navigatiesystemen ingeschakeld die hen naar de plek van ontsteking leiden. In feite lijkt hun fenotype erg op de B-cellen die zich ontwikkelen als je net bent ingeënt, bijvoorbeeld tegen tetanus. Na toediening van een dergelijk vaccin staat de B cel afweer maximaal aan en worden nieuwe geheugen B cellen en plasmacellen gevormd. Hier lijken de auto-reactieve B cellen dus op. Recent geactiveerde, heel actieve B cellen. Alleen – en dat is misschien de meest belangrijke observatie: deze toestand houdt aan, de B cellen blijven actief ook al gebruikt de patiënt medicatie. Klinisch kan het dan best goed gaan met de patiënt, maar onderliggend is het proces toch actief. 'Immunologische ziekteactiviteit' hebben wij dit genoemd. Een term die het verschil benadrukt met de klinische activiteit van ziekte zoals wij die gewend zijn om te meten. En ja, inmiddels laat mijn onderzoek zien dat immunologische ziekteactiviteit ook bij andere auto-immuunziekten voorkomt, zoals bij systemische sclerose of een specifieke vorm van vasculitis. Is deze onderliggende, verborgen activiteit dus de rede dat RA en andere auto-immuunziekten chronisch zijn? Dat de ziektes klinisch opvlammen zodra wij de medicatie afbouwen die het ontstekingsproces onderdrukt? Hebben wij hier de motor in beeld die het proces draaiende houdt en die wij moeten uitzetten om stilstand te bereiken? En als de motor uitstaat, hebben wij dan remissie bereikt, 'immunologische remissie', of zelfs genezing?

Ik ben dankbaar dat ik met een VIDI-beurs van ZonMW de kans heb gekregen om deze vragen te onderzoeken. Hierbij is de basisvraag eenvoudig: Wat is de 'gestalt' van immunologische ziekteactiviteit, of juist: van immunologische remissie? Wat is de rusttoestand van het verstoorde afweersysteem die wij moeten bereiken om er zeker van te zijn dat het proces stilstaat? Om hierachter te komen richten wij ons onderzoek op twee groepen die zeldzaam zijn. Mensen bij wie wij de versto-

ring in het afweersysteem kunnen zien en meten; bij wie wel degelijk specifieke autoantistoffen in het bloed te vinden zijn, en dus ook auto-reactieve B cellen, maar die de bijbehorende ziekte nog niet hebben ontwikkeld, en soms nooit ontwikkelen. En mensen met RA bij wie de ziekte uiteindelijk toch wel tot rust is gekomen. Mensen die hun medicatie lang, soms jaren geleden konden stoppen zonder dat de ziekte terugkeerde. In beide groepen zien wij aanwijzingen dat de auto-reactieve B cellen er net iets anders zijn, minder actief. Als of ze een signaal missen dat nodig is om uit te groeien en actief en ziekmakend te worden. Nog kunnen wij de vinger er niet precies op leggen. De meest recente data suggereren wel dat een belangrijk activerend signaal uit de darmen zou kunnen komen. De plek dus waar ons afweersysteem voortdurend in contact komt met de buitenwereld. Waar een sensibel regulerend systeem een beschermende barrière onderhoudt die voor balans zorgt. Zit er bij patiënten dan een breuk in deze natuurlijke barrière? Deze gedachte is niet nieuw. Door anderen is al veel onderzoek verricht naar deze barrière, bij patiënten met RA en bij andere auto-immuunziektes; naar de samenstelling van het microbiom en naar de integriteit van de mucosale oppervlakte en de barrièrefunctie van de darm. Deze studies suggereren dat de barrière bij patiënten inderdaad beschadigd is. De 'leaky gut' wordt het genoemd. Het is dus niet raar om te denken dat de auto-reactieve B cellen door contact met microben uit de darmen continu gestimuleerd worden, al dan niet met hulp van T cellen, waardoor zij actief blijven en de ziekte niet tot rust kan komen. Of dat er soms verstoringen zijn in de samenstelling van het microbiom waardoor de ziekte acuut kan opvlammen. Mijn zeer gewaardeerde collega van der Woude, bijvoorbeeld, richt haar oogmerk specifiek op de vraag wat de B cellen en hun antistoffen bij RA in het microbiom zouden kunnen herkennen. Dat is complementair onderzoek. Maar, zou het dan genoeg zijn om de barrière in de darmen te herstellen om de ziekte te genezen? Is het aanpassen van dieet de juiste manier om RA te behandelen? Of kunnen wij de integriteit van de mucosale darmoppervlakte op een andere manier herstellen? Veel patiënten stellen deze vraag, en het is een aantrekkelijke

gedachte. Het is mogelijk dat herstel van de barrière in een heel vroeg stadium succesvol kan zijn. Voor zover wij weten betreft dat wel een tijdstip waarop de patiënt nog geen symptomen heeft. Enige lifestyle interventie zou dus preventief moeten gebeuren. Ikzelf denk: is de ziekte klinisch tot uiting gekomen vereist een curatieve aanpak dat er rekening moet worden gehouden met het geheugen van het afweersysteem en met de ontstekingsprocessen in weefsels. Zoals eerder gezegd: de ontstekingsprocessen kunnen wij controleren. Het controleren van het immunologisch geheugen is uitdagender. Maar ook hier durf ik te zeggen dat er sprake is van fascinerende ontwikkelingen die zelfs genezing in het vooruitzicht stellen.

Genezing in het vooruitzicht?

Genezing in het vooruitzicht? Dit vertrouwen ontleen ik aan de resultaten die collega-wetenschappers uit andere landen sinds kort rapporteren. Ze zijn erin geslaagd om B-cellen bij patiënten met auto-immuunziektes op een nieuwe manier te bestrijden. De behandeling houdt in dat lichaamseigen afweercellen, in dat geval T cellen, genetisch zodanig gemodificeerd worden dat zij een receptor tot expressie brengen gericht tegen B cellen, specifiek: tegen het CD19 antigeen op de oppervlakte van B cellen. Deze aanpak is ontleend aan de behandeling van hematologische maligniteiten, bloedcelkanker. Door deze zogeheten CAR T cellen aan de patiënt terug te geven worden nagenoeg alle B cellen in de patiënt verwijderd. Het effect hiervan is indrukwekkend en uitermate hoopgevend. Patiënten met de auto-immuunziekte systemische lupus erythematoses (SLE) maar ook patiënten met de ziektes systemische sclerose, inflammatoire myositis, bepaalde vormen van vasculitis, en myasthenia gravis zijn inmiddels behandeld. Overeenstemmend wordt gerapporteerd dat het diep verwijderen van de B cellen het ziekteproces tot stilstand brengt. Dit wordt bereikt door het eenmalig toedienen van CAR T cellen. Patiënten met ernstige ziekte wies ziekteproces actief bleef ondanks alle beschikbare medicatie, lijken na deze behandeling genezen. Althans, de

eerste patiënte die deze CAR T cellen toegediend kreeg, een jonge vrouw met ernstige SLE, is nu bijna 4 jaar ziektevrij, zonder medicatie. Ook nagenoeg alle andere behandelde patiënten konden hun medicatie stoppen, zonder terugkeer van ziekte. Nog is onbekend of deze behandeling ook effectief is bij RA, maar het lijkt hier om meer te gaan dan alleen het tijdelijk remmen of moduleren van ontsteking. De behandeling induceert diepe, mogelijk immunologische remissie. Opvallend is dat de B cellen in patiënten na 3 tot 4 maanden terugkeren. Niet als geheugen B cellen, maar als naïeve B cellen. Dit suggereert dat een 'reset' van het afweersysteem heeft plaatsgevonden, dat de barrière van chroniciteit is doorbroken door het verwijderen van het pathogene geheugen. En dat het afweersysteem in staat is zich ondanks deze ingreep te herstellen. Een belangrijke bevinding is ook dat de langlevende plasmacellen in de patiënt, de cellen die de beschermende informatie bewaren tegen ziekteverwekkers uit het verleden, het CD19 antigeen niet aan de oppervlakte dragen. Zij worden niet geraakt door de therapie waardoor een belangrijk beschermend element van de afweer bewaard blijft. En tot slotte, de therapie lijkt opvallend goed te worden verdragen. In tegenstelling tot ernstige bijwerkingen die optreden bij patiënten met bloedcelkanker gebeurt dit veel minder, zelfs nagenoeg niet, bij patiënten met auto-immuunziektes. 'Bloeiende landschappen' dus? Een eenmalige therapie die geneest en weinig bijwerkingen geeft? Ja, daar lijkt het op. Niet voor niets zijn er inmiddels >40 klinische studies wereldwijd onderweg om deze therapie naar de patiënt te brengen, opgestart door meer dan 10 kleine en grote farmaceutische bedrijven. Deze vooruitgang zit er dus aan te komen en biedt hoop voor veel mensen. Hij komt wel met een aantal belangrijke uitdagingen, en met kansen. Uitdagingen die wij zien en kansen die wij moeten grijpen en waarvoor ik mij al enige tijd inzet.

Om mee te beginnen: meer dan voorheen moeten wij leren ziekte- en vakgebied-overstijgend te denken. CAR T celtherapie gericht tegen B cellen is toepasbaar voor auto-immuunziektes waar B cellen, en vooral auto-reactieve B cellen, de hoofdrol

in spelen. Het betreft ziektes die traditioneel bij verschillende specialismen worden behandeld, waaronder de reumatologie, de nefrologie, de neurologie, de hematologie, en anderen. Allemaal denken wij vanuit ons eigen optiek. Allemaal hebben wij reeds enige ervaring met de therapeutische aanpak van B cellen. De CAR T cel betreft echter een levend product. De expertise om CAR T cellen te produceren en de behandeling toe te passen ligt bij onze collegae van de afdeling hematologie. CAR T celtherapie vraagt dus om samenwerking, om een gezamenlijke aanpak. Ook hier gaat het om het opheffen van barrières en om het bouwen van bruggen. In het LUMC hebben wij hiervoor inmiddels een forum opgericht. LUCI-AID, de Leiden University Collaboration for Cellular Immunotherapies in Autoimmune Diseases. Het doel is duidelijk: wij willen deze therapie beschikbaar maken voor patiënten met auto-immuunziektes in Nederland. Wij willen onze krachten bundelen, niet alleen klinisch, maar ook op wetenschappelijk gebied. Een uitgelezen kans voor Leiden waar de immunologie traditioneel sterk staat. En niet alleen willen wij de behandeling toepassen. Zoals gezegd, toen de Berlijnse muur viel hebben wij in mijn optiek verzuimd de ogen op scherp te stellen voor de mechanismen die tot een nieuwe opvlamming van het oude conflict kunnen leiden. Nu hebben wij de kans om de immunologische processen na het toedienen van CAR T celtherapie nauwkeurig in de gaten te houden. Immers, de genetica van de patiënt blijft onveranderd en ook de factoren van buiten kunnen opnieuw hun invloed uitoefenen. De tijd en het onderzoek zullen ons leren hoe duurzaam het genezende effect van deze therapie daadwerkelijk is.

Ten tweede: deze vooruitgang is niet gratis. Er hangt aan CAR T cellen een onprettig prijskaartje. Het bereiden van het product, de zorg voor de patiënt, de voorbereiding, de eenmalige toediening tot en met de nazorg, samen kost dat per patiënt tussen de 400.000 Euro en een half miljoen. Hoe moeten wij hiermee omgaan? Welke plek moet deze therapie krijgen in het behandelalgoritme? In het LUMC zullen wij binnenkort deelnemen aan een klinische studie met CAR T cellen, ge-

sponsord door een farmaceut. Wij doen dat voor verschillende ziektebeelden. Ook andere farmaceuten hebben hun interesse getoond voor het uitvoeren van vergelijkbare studies. Het is in mijn optiek belangrijk dat deze studies uitgevoerd worden, met verschillende producten en met variatie in protocollen. Onze deelname zal een bijdrage leveren zodat CAR T cellen als geregistreerde producten op de markt komen. Wijzelf doen hierbij ervaring op in deze groep patiënten. Maar, wij hebben ook een maatschappelijke verantwoordelijkheid. Als de kosten van deze therapie dermate hoog blijven zullen maar weinig patiënten behandeld kunnen worden. In Nederland zullen wij keuzes moeten maken om de druk op het zorgstelsel niet te laten ontsporen. Dat is een financiële maar ook een ethische kwestie. Ik zet mij daarom ook in voor alternatieven.

Aan de ene kant zijn dat niet de CAR T cellen, maar therapeutische antistoffen. Het effect van CAR T cellen, de diepe depletie van B cellen, kan namelijk ook bereikt worden door antistoffen die B- en T-cellen dicht bij elkaar brengen. Deze bi-specifieke antistoffen zijn in verhouding makkelijk te maken. Steeds meer farmaceuten hebben ze in hun portfolio's. Samen met het Leidse Center for Human Drug Research, het CHDR, maken wij gebruik van een unieke, nieuwe faciliteit in het LUMC die de mogelijkheid biedt om fase I studies in patiënten uit te voeren. Recent hebben wij samen de eerste patiënte met SLE behandeld met een bi-specifieke antistof gericht tegen CD3, het T cel antigeen, en CD19, het B cel antigeen. Wereldwijd was dat de eerste patiënte die dit product toegediend kreeg, om veiligheidsredenen in een nog zeer lage dosis. De studie zelf, aanvullend onderzoek en vervolgstudies zullen moeten uitwijzen of de therapeutische antistoffen even effectief kunnen zijn als CAR T cellen. Wij zien echter nu al dat meer farmaceuten de Leidse aanpak aantrekkelijk vinden om hun producten in de vroege fase in patiënten te testen.

Aan de andere kant zijn het ook wel de CAR T cellen. Samen met mijn collega's van de afdeling hematologie werk ik aan een scenario waarin we zelf CAR-T-cellen kunnen produceren en

toedienen aan patiënten met auto-immuunziektes. Technisch is dat al mogelijk. Ook de infrastructuur is in het LUMC beschikbaar. Het product zelf kan in een academische omgeving worden geproduceerd voor ongeveer een kwart van de commerciële prijs. Dit is een maatschappelijk relevant verschil. Maar toch, ook hier moeten barrières doorbroken worden. Ondanks uitstekende klinische data van verschillende centra in het buitenland, is het in Nederland tot nu toe erg moeilijk gebleken om het klinisch onderzoek te financieren dat nodig is om het academische product naar patiënten te brengen. Academisch betekend namelijk ook: zonder winst oogmerk. Een investering zal zich niet zomaar als winst terugbetalen. Het is vervolgens ook niet de industrie die hierbij zal helpen, maar je zou denken, de overheid, liefdadigheidsorganisaties, fondsen of zorgverzekeraars. ReumaNederland ziet het belang voor de patiënt, en ik ben dankbaar voor het subsidiëren van onze langlopende onderzoekslijn. Maar vanuit overheidsperspectief en ook voor zorgverzekeraars is de situatie lastig. Er is immers nog geen CAR T celtherapie voor auto-immuunziektes op de markt. Formeel is het wetenschappelijk bewijs voor effectiviteit en veiligheid dan ook nog degelijk dun. De gefavoriseerde argumentatie van deze subsidiegevers is dan ook: laat eerst het commerciële product de marktregistratie halen, laat effectiviteit en vooral veiligheid eerst afdoende zien, dan willen wij op dat moment nadenken of het goedkoper kan. Dat is begrijpelijk, maar tijdrovend. Gelukkig lijkt zich ondertussen een mogelijke opening af te tekenen. De overheid en zorgverzekeraars hebben inmiddels interesse getoond in de directe kostenbesparingen die deze dure zorg goedkoper en breder beschikbaar kunnen maken. Een paar dagen geleden hoorde ik ook dat een belangrijke financieringsaanvraag die ik heb geschreven een tweede ronde in mag. Welk pad we uiteindelijk kunnen bewandelen is dus nog niet met zekerheid te zeggen. Maar ik zal me ervoor blijven inzetten dat we niet alleen de farmaceutische CAR-T cel producten in Leiden en voor de regio kunnen aanbieden, maar dat ook het academische product beschikbaar komt voor patiënten met auto-immuunziektes.

Het derde punt over de uitdagingen en kansen is dat we ook zelf willen kunnen innoveren en sturen om uiteindelijk nog een stap verder te gaan. Weg van de “one-size-fits-all” benadering en naar een meer patiëntgerichte aanpak. CAR-T celtherapie en therapeutische antilichamen richten zich op de grote groep B-cellen, terwijl slechts een veel kleinere groep echt schadelijk is. Het bestrijden van deze kleine groep is veel moeilijker. Dit komt voornamelijk door het wapen. Probeer maar eens een klein doelwit te raken met een groot wapen zonder bijkomende schade te veroorzaken. Het wapen moet dus beter zijn en idealiter alleen de schadelijke B-cellen aanpakken. We werken hieraan samen met chemici van de Radboud Universiteit. Zij kunnen kleine toxines binden aan het antigeen dat de auto-reactieve B-cellen herkennen. Hierdoor kunnen we specifiek de auto-reactieve B-cellen uitschakelen, ook al werkt dit tot nu toe alleen *in vitro*. En: we hebben ideeën over hoe we kunnen samenwerken met onze collega's in de hematologie om CAR-T-cellen te verbeteren en specifieker te maken. Al met al zijn dit belangrijke redenen waarom we zelf studies willen kunnen uitvoeren en over de juiste infrastructuur willen beschikken. Ik kijk ernaar uit om toekomstige mogelijkheden te verkennen, ook met het thema ‘academic pharma’ in het LUMC.

Beschermende barrières beschermen

U heeft me nu veel horen praten over het overwinnen van barrières. Over de barrière van chroniciteit en over de plannen en de hoop die we hebben dat wij deze barrière voor een aantal auto-immuunziekten blijvend kunnen doorbreken. Als ik voor mezelf spreek: wat zou het geweldig zijn om weer op deze Berlijnse muur te kunnen staan en een chronisch ziekteproces tot een einde te zien komen. Maar, waarde collegae, moeten we er niet voor zorgen dat deze barrières überhaupt niet ontstaan? Dat we ze kunnen voorkomen in plaats van ze te moeten doorbreken? Met de metafoor die ik voor vandaag heb gekozen, en helaas, ook met het oog op de realiteit: wat ging er mis aan het begin van het conflict waar aan het eind een muur stond, en

wat gaat er nu weer mis? Of beter gezegd: hoe hebben wij het kunnen toelaten dat wij opnieuw op het punt staan dat brand ontstaat in Europa en in de rest van de wereld? Wij, dat zijn de regulerende mechanismen, wij, die wij vroeg hadden kunnen opstaan in plaats van nu, met het meest rechtse kabinet ooit in aantocht (en overigens ook met de verwachte beperkingen voor de wetenschap), dat wij nu verrast de vraag te stellen: hoe kon dit gebeuren? Bij elke nieuwe diagnose van een reumatische auto-immuunziekte stel ik mij de vraag: hoe hebben wij dit kunnen laten gebeuren? Waarom deze lange tolerantie tegenover versturende krachten? Wanneer komt het moment dat je moet ingrijpen, stel je kunt ingrijpen?

Het gaat hier om fundamentele vragen over hoe ons afweersysteem omgaat met gevaar. De Oostenrijkse filosoof Sir Karl Popper beschreef voor het eerst in 1945 een dilemma dat hij het ‘tolerantie paradoxon’ noemde. Hij kwam tot de conclusie dat een te tolerante maatschappij zichzelf afschaft omdat ze zich niet kan verdedigen tegen intolerantie. Onbeperkte tolerantie leidt onvermijdelijk tot de ondergang van tolerantie omdat intolerante krachten de overhand krijgen, zo stelde hij. Wat een interessante gedachte met betrekking tot ons afweersysteem, de rol van auto-immuniteit en het ontwikkelen van auto-immuunziekten. Dit brengt mij tot de conclusie dat we moeten werken aan preventie, preventie die gebaseerd is op gedegen immunologische kennis over de ontwikkeling van ziektes! Met veel respect kijk ik naar het werk van mijn directe collegae die al jaren proberen vroeg preventief te interveniëren. De PROMPT studie als een belangrijk begin, en recenter het werk van collega van der Helm die veel belangrijke stappen zet om RA blijvend te voorkomen. Haar werk heeft de vroege fase van de ziekte nauwkeurig in kaart gebracht en heeft de basis gelegd voor de meest recente preventiestudies. Alleen, in deze studies was de interventie nog enigszins generiek. Wij weten eigenlijk niet wat het target moet zijn in de setting van preventie. Behandeling met abatacept, een middel dat vooral de communicatie tussen B en T cellen verbreekt, kon in twee buitenlandse studies de ontwikkeling van RA tot op zekere hoogte voorko-

men. In de ASCARA-studie kon mijn groep aantonen dat deze therapie ook daadwerkelijk effect heeft op de activiteit van de auto-reactieve B-cellen, weliswaar bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde RA. Maar mijns inziens moet diepgaand immunologisch onderzoek nog beter uitwijzen welke schakel wij echt moeten aanpakken voordat de ziekte ontstaat.

Vanuit dit bredere perspectief wil ik me richten op het begin, op hoe auto-immuunziektes zich kunnen ontwikkelen en chronisch worden. Dit is ook de focus van mijn onderzoek en dat van ons team. In feite hebben we namelijk toegang tot het verleden doordat we de auto-reactieve B-cellen kunnen identificeren. De B cel receptoren bevatten informatie over wat deze cellen oorspronkelijk gestimuleerd zou kunnen hebben. Je kunt als het ware in hun kinderkamer kijken. Zoals ik al eerder zei, zoeken we bij RA naar het signaal in de darmen. Bij een andere auto-immuunziekte, systemische sclerose, heeft ons onderzoek ons op het spoor gezet van gisten als mogelijke triggers. Deze ziekte onderzoek ik samen met mijn collega de Vries-Bouwstra. Bij deze ziekte lijken de B-cellen in staat om niet alleen het ziekte-specifieke, lichaamseigen antigeen te herkennen, maar ook het verwante eiwit in gist. De twee antigenen lijken zo veel op elkaar dat sommige B-cellen niet in staat zijn om onderscheid te maken tussen het gist-eiwit en het menselijke eiwit, ondanks hun specificiteit. Ze zijn dus kruisreactief. Interessant genoeg staat ons afweersysteem dit soort kruisreacties vaker toe. Vooral B cellen mogen kruisreageren. Ze mogen lichaamsvreemd en lichaamseigen structuren herkennen. Dit is een gecalculiseerd risico. Het is waarschijnlijk bedoeld om ervoor te zorgen dat ons beschermend repertoire breed genoeg is en dat er geen gaten in onze afweer zitten. Strengere controlemechanismen voorkomen hierbij actief dat ziekte ontstaat. Maar gaandeweg de ontwikkeling van auto-immuunziektes falen de controlemechanismen die deze riskante tolerantie moeten bewaken. Hoe dit precies werkt, begrijpen we meestal nog onvoldoende. T cellen zijn waarschijnlijk belangrijk, en bij RA spelen unieke suikerstructuren een belangrijke rol. Deze suikers zijn gekoppeld aan de B cel receptor, een ontdekking die wij bijna 10 jaar

geleden hebben gemaakt. Met de suikers kunnen auto-reactieve B-cellen net iets beter worden gestimuleerd en iets gemakkelijker over de activeringsdrempel worden getrokken dan B-cellen zonder suiker. Dit heeft overigens een heel nieuw onderzoeksveld geopend en een fantastische samenwerking met collega Wührer en zijn team van het CPM, het Centre for Proteomics and Metabolomics. Maar wat leren wij hiervan? Een belangrijk inzicht is: auto-immuniteit is tot op zekere hoogte normaal. En: auto-immuunziektes ontstaan meestal niet van de ene op de andere dag. Het zijn de kleine, steeds terugkerende triggers die uiteindelijk bijdragen aan de ontwikkeling van ziekte. Vaak zien wij die niet, of wij negeren ze. 'A spark neglected burns the house' zegt de Russische schrijver Leo Tolstoj in zijn befaamde short-story. 'Quench the spark' – de kleine vuurtjes opmerken en op tijd doven, dat is de uitdaging.

Bruggen slaan voor onderwijs

Zoals beloofd: met oog op tolerantie en afweer waren wij begonnen aan het einde, bij het chronisch beloop van ziekte, en zijn nu geëindigd aan het begin, bij ziektepreventie. Inmiddels zal het u duidelijk zijn: mijn medisch haart klopt voor een diepgaand begrip van ons afweersysteem en de mechanismen die leiden tot ziekte. Onderzoek naar deze mechanismen bij mensen is uitdagend en vereist een sterke verbinding tussen experimentele onderzoekers en klinici. En ook de vertaling naar de klinische toepassing vereist deze verbinding. Verbinding tussen onderzoekers die klinici begrijpen, en klinici die het experimentele onderzoek begrijpen. Barrières doorbreken creëert verbinding. Maar uiteindelijk valt verbinding ook anders te bereiken: door het bouwen van bruggen. Bruggen zijn minder destructief. Bruggen hebben mijn voorkeur als het gaat over onderwijs en de klinische zorg. In de huidige bezetting van de kliniek en polikliniek, met de eisen die gesteld worden aan de efficiëntie van zorg, aan de productie, aan het bijhouden van alle soorten administratie, portfolio's, certificaten, paspoorten, steeds veranderende regelgeving en talloze

e-learnings, allemaal met goede intenties bedacht maar in hun geheel verstikkend, in deze omgeving is het voor medici uitdagend geworden om de weg van het experimentele onderzoek en de kliniek te bewandelen. Onder de jonge artsen zijn het bij ons nog maar weinig die deze ambitie blijvend hebben. Een toekomstige generatie artsen heeft daarom bruggen nodig zodat ze de link met het experimentele onderzoek aantrekkelijk vinden en zich hiervoor willen en blijvend kunnen inzetten. Deze bruggen bestaan uit embedding, partners op het lab die het onderzoek draaiende houden terwijl de kliniek je aandacht vraagt. Begrip voor elkaar, een team van onderzoekers en medici dat in zijn geheel aan een groter doel werkt en elkaar hierin aanvult en versterkt. De vormgeving daarvan was aanleiding voor mijzelf om vanuit Berlijn naar Leiden te verhuizen. Was het dan toeval dat ik als arts terecht kwam bij een lab dat als sociaal en verbindend middelpunt de Leidse 'D3-brug' had? Een echte brug die nu zelfs letterlijk de verbinding maakt tussen onze polikliniek en het lab. Nog steeds loop ik er vaak overheen. Ik wil deze bruggen koesteren en zet mij in voor jonge studenten geneeskunde en artsen in opleiding die ziektemechanismen willen begrijpen. Want, het is verdrietig als je jonge, intelligente artsen met veel ambitie tegenkomt die graag willen excelleren in translationeel onderzoek maar niet kunnen omdat zij juist deze embedding missen. Ik ben mijn mentoren Toes en Huizinga daarom ontzettend dankbaar dat zij deze embedding en cultuur op onze afdeling hebben weten te creëren, een cultuur die uit mijn zicht de cruciale basis vormt voor succesvol translationeel onderzoek. Deze cultuur te bewaren en naar de toekomst te brengen is niet vanzelfsprekend. Het nieuwe, normatieve kostenmodel dat onze afdelingen financiert, legt tot op zekere hoogte beslag op de financiële flexibiliteit en creativiteit die je soms nodig hebt om talent te bevorderen en ruimte te creëren. De komende jaren zullen moeten uitwijzen of en hoe beperkend dat is. Deze cultuur vraagt ook niet alleen ambitie, maar ook bereidheid om het eigen belang ondergeschikt te stellen aan het belang van het team. Dat kan best lastig zijn, en ook ik heb er soms moeite mee. Vooral omdat er nog steeds sterke eisen worden gesteld aan persoonlijke

zichtbaarheid. Je moet en je wil gezien worden. Maar soms schiet dat door en bekruipt mij het gevoel dat in de huidige tijd vooral het zelfbeeld van het individu van belang is. Hoeveel e-mails krijgt u per dag van LinkedIn en andere platforms die melden dat iemand zijn mening heeft gedeeld? Als je dan kijkt, gaat het vaak over de eigen achievements, over hoe eervol het was om op een congres te mogen presenteren, over trots om de eigen publicatie te kunnen vermelden. Begrijp mij niet verkeerd. Zichtbaarheid en een eigen profiel zijn belangrijk, en uiteraard mag je trots zijn. Maar toch is zichtbaarheid een middel dat te vaak een doel op zichzelf wordt. Niet het aantal followers op LinkedIn is belangrijk, de 500+ die je soms niet eens kent, mensen die allemaal met klappende handjes en hartjes reageren op wat je ook post, maar de echte impact die je bereikt voor je team en voor de patiënt, en die zoveel moeilijker meetbaar is. Dit bewustzijn uit te dragen en hiervoor in te staan maak ik onderdeel van enig onderwijs dat ik geef aan studenten, translationele wetenschappers en artsen.

11

Dankwoord

Ten slotte, woorden van dank. 30 jaar geleden, net na mijn eindexamen, kwam ik tijdens de voorbereiding voor een vrijwilligersjaar in Frankrijk in Duinkerken op straat een oude man tegen. Hij vroeg wat mijn doel was en vertelde over het leed dat zijn familie in de oorlog had geleden. Hij eindigde zijn verhaal door te zeggen hoe blij hij was dat ik als jonge Duitser naar Frankrijk zou gaan met als doel bruggen te bouwen en voor verbinding te zorgen. Geen verwijt, maar blijdschap en vertrouwen. Woorden die belangrijk zijn als je een leven in een ander land begint. Dat ik vandaag hier mag staan dank ik allereerst aan de onvoorwaardelijke gastvrijheid waarmee mijn familie en ik 14 jaar geleden in Leiden werden welkom geheten, in het LUMC en daarbuiten. U zou zeggen dat dat normaal is. Maar kijk goed om u heen, dat is het niet. Gastvrijheid gebeurt actief, niet passief. Hier waren wij en zijn wij enorm dankbaar voor.

Dankbaarheid wil ik ook uitspreken aan de Raad van Bestuur van het LUMC, het College van Bestuur van de Universiteit Leiden, en aan de decaan van de medische faculteit, voor hun visie en besluit om deze leerstoel in te richten en voor de keuze om mij de leeropdracht toe te vertrouwen.

Geachte Huizinga, beste Tom. Jij hebt vertrouwen in mij gezet en mij de uitgelezen kans gegeven om in Leiden te komen werken, te mogen groeien, en te mogen excelleren. Ik bewonder je passie voor de kliniek en de wetenschap, je aandacht voor de persoon, en je kunst om te schaken terwijl er, zoals je zelf zegt, telkens de spelregels veranderen. Ik heb ontzettend veel van je mogen leren en wil je danken voor alle steun. Geachte Toes, beste René, 26 jaar geleden kwamen wij elkaar voor het eerst tegen in het lab van Hans Georg Rammensee in Tübingen. Jij post-doc bij de tumor-immunologie, ik geneeskunde student. Enkele jaren later dan opnieuw bij de EULAR in Wenen, inmiddels wij beiden met oog en passie voor de reumatologie. Wat ik van jou sindsdien aan steun en mentoraat heb mogen ervaren valt niet in korte worden samen te vatten. Je vastberadenheid in de wetenschap, je onomstotelijk geloof in team science, en je ervaring en kennis zijn de pijlers van het succes van ons lab, en voor mij een enorme bron van motivatie en inspiratie. Veel dank daarvoor! - Waarde collegae, lieve leden van onze medische staf. Diane en Jeska, Margreet, Annette, Floris en Rachel. Samen met Tom en René zijlen wij een schip door soms wisselvallig weer. Wij zijn divers als groep en ambitieus als individu's, maar binnen ons veld vaak complementair. Als crew van het schip staan wij er samen voor. Ik leer van de uitdagingen en geniet ervan dat wij samen de koers kunnen bepalen. Het zeil dat ik mag zetten en bijstellen is inmiddels de poli. Hier zit een geweldig team van secretaresses die zorgen dat het zeil strak staat zonder plooiën en ribbels. Jullie als team, van harte bedankt!

Dan op het lab, beste Ellen, zonder jouw enorme inzet en steun was mijn onderzoek naar B cellen niet van de grond gekomen. Jij en Priscilla deden veel experimenten samen. Je was toen

onmisbaar in het lab en voor de groep, en bent dat nog steeds. Jouw bijdrage aan ons wetenschappelijk bestaan staat nergens echt genoteerd, maar is toch cruciaal. Ook dank aan alle analisten die over de jaren heen hebben geholpen met de verschillende projecten. Jullie werk verdient evenveel zichtbaarheid en waardering. Dan Linda, post-doc en rustende pol voor mij en voor velen. Ook jij streeft niet naar het grote podium, maar naar verbinding binnen de groep. Samen met Dagmar zorg jij inmiddels voor verbinding ook naar de kliniek. Dank ook voor jouw support en je loyaliteit. Door jouw hulp en die van de analisten zijn inmiddels veel PhD studenten in hun ambities geslaagd om te promoveren of zullen dat binnenkort doen. Een aantal mocht en mag ik zelf begeleiden. Priscilla, Ayla, Rochelle, Hendy, Nienke, Corrie, Sam, Julia en Tessa naast Lise, Theresa, Sanne, Sophie-Anne en Helena. Iedereen van jullie is uniek, met eigen ambities, ideeën en vaardigheden. Samen vormen jullie voor mij een boekje dat groeit en steeds kleurrijker wordt. Dank voor alles wat ik met en van jullie tot nu toe mocht leren.

Lieve familie en vrienden, deels van ver gekomen. Mijn ouders, zus, schoonouders, schoonzus met familie, tantes. Jullie vormen ons fundament, de pijlers waarop wij onbemerkt staan. Dank voor jullie steun aan ons gezin en dat jullie hier vandaag aanwezig zijn.

Mijn lieve ouders, liebe Mama, lieber Papa, Ihr habt mir die Startbahn gebaut, von der aus ich meine Flügel ausschlagen konnte, um dorthin zu fliegen, wo ich heute bin. Eure beiden Kinder hat es ins Ausland gezogen, weit weg von zu Hause. Und dennoch: bedingungslos seid ihr da, wenn wir Euch brauchen, und scheut keine Mühen, um uns mit Eurem Rat, Euren Ideen und Eurer Erfahrung zur Seite zu stehen. Ich bin Euch unendlich dankbar, und dankbar, dass Ihr heute hier sein könnt. Liebe Kathrin, Schwester und Kampf- und Leidensgenossin in Medizin und Wissenschaft. Auch Dein Weg und Rat, Dein klarer Blick und Dein Mut, sind mir wichtiges Vorbild und Hilfe.

En dan, lieve Ute. Jouw vertrouwen is kracht. Kracht die geen twijfels verdient. Kracht die ons gezin steunt en die ons samen aan de toekomst laat bouwen. Dank voor je steun en je liefde. Anouk en Milou, jullie zijn twee geweldige meiden die opgroeien met twee talen en twee culturen. Voor jullie zijn bruggen gebouwd, en met trots kijk ik naar jullie ontwikkeling en de levenspaden die jullie kiezen. Geniet van jullie vrijheid, maak gebruik van de kracht van verbinding, en grijp jullie kansen.

Dames en heren, mijn thema vandaag waren barrières en bruggen. Ondanks alle zorgen over de ontwikkelingen om ons heen: de geweldige complexiteit van ons afweersysteem, de kennis die wij hierover verkrijgen en de lessen die wij leren, geven mij vertrouwen en zin in de toekomst. Laat ons dan ook in de toekomst het voortouw nemen om naar balans in onze afweer te streven, om bruggen te blijven bouwen die verbinden, en om mensen met auto-immuunziekten te helpen op weg naar genezing.

Ik heb gezegd!

Über Barrieren und Brücken - Autoimmunerkrankungen auf dem Weg zur Heilung

Rede von

Prof. Dr. Hans Ulrich Scherer

anlässlich des Antritts des Lehrstuhls für

Rheumatologie

an der Universität Leiden

am Freitag, den 21. Juni 2024.



Universiteit
Leiden

Sehr verehrte Frau Rector Magnificus, verehrter Fakultätsrat, verehrte Mitglieder des Rats der Leidener Studenten, sehr verehrte Zuhörer.

Barrieren werden gebaut, um zu schützen - um das zu schützen, was wir bewahren wollen, und gegen Gefahren, die uns bedrohen. Aber Barrieren halten uns auch zurück und stehen uns im Weg. Manchmal müssen wir Brücken bauen, um Barrieren zu überwinden, und manchmal müssen wir Barrieren durchbrechen.

Vor 35 Jahren wurde ich Zeuge des Durchbruchs einer großen, einer wichtigen Barriere. Die Berliner Mauer wurde buchstäblich durchbrochen, und meine Familie und ich halfen dabei, mit Hammer und Meißel. Wir schlugen damals Steinbrocken aus dieser Barriere, die 28 Jahre lang die Stadt Berlin geteilt hatte und die vor allem einen Konflikt symbolisierte, der die Welt geteilt hatte. Ein Konflikt, der viele Jahre lang auf niedriger Flamme geschwelt hatte und mit dem wir als Westberliner zu leben gelernt hatten. Wir müssten weit in die europäische Geschichte zurückblicken, um zu verstehen, wie dieser Konflikt jemals entstanden ist. Es wird kaum möglich sein, einen einzelnen Auslöser, einen Startpunkt zu finden. Natürlich kennen wir alle in der Geschichte Ereignisse, die zur Verschärfung des Konflikts beigetragen haben. Zahlreiche kleine und größere Trigger, die im Laufe der Jahre in heiklen Momenten die Spannungen verschärfen. Bis der Konflikt in der ersten Hälfte des letzten Jahrhunderts schließlich zweimal eskalierte und sich zu einem Großbrand in Europa und in der ganzen Welt ausweitete, der entsetzliche Schäden anrichtete. Dieser Großbrand konnte zwar gelöscht werden, aber es blieb danach immer die Gefahr, dass ein kleiner Funke das Feuer erneut entfachen würde. Es gab wenige Orte auf der Welt, an denen die Gefahr eines erneuten Flächenbrandes so greifbar war und wo die Angst davor so sichtbar am Leben erhalten wurde wie in Berlin. Die Berliner Mauer war das unübersehbare Zeichen dafür, dass man ein wackliges, fragiles Gleichge-

wicht erreicht hatte, aber keine Lösung. Paradoxerweise sorgte die Mauer dafür, dass der Konflikt fortbestehen konnte, dass die Mechanismen, die der Teilung zugrunde lagen, am Leben erhalten wurden und fortbestehen konnten. Die Mauer, diese Barriere, musste durchbrochen werden, um die chronische Aufrechterhaltung dieses Zustandes zu beenden. Und ja, 1989 schien dies gelungen zu sein. In der Euphorie des Ereignisses dachten viele, es gäbe nun endlich eine dauerhafte Lösung, eine Heilung. „Blühende Landschaften“ waren in Sicht. Doch wenn ich mir die Situation heute anschau, frage ich mich, ob wir damals ausreichend erkannten, dass wir keine dauerhafte Lösung bekommen hatten. Wir hatten vor allem eine Chance erhalten. Eine Chance, alle regulierenden Mechanismen so zu überarbeiten und zu verschärfen, dass es nicht zu einem neuen Aufflackern des Konflikts kommen würde. Und um die zukünftigen Entwicklungen genau zu beobachten, um zu verstehen, wie und wo Dinge schief laufen können, so dass wir in Zukunft rechtzeitig würden eingreifen können.

17

Warum erzähle ich Ihnen das? Die aufmerksamen Immunologen im Saal werden inzwischen die Parallelen erkannt haben, die sich in der Berliner Geschichte finden. In meiner täglichen Praxis muss ich Menschen mitteilen, dass sie eine Autoimmunerkrankung haben. Dass irgendetwas in ihrer „immunologischen Geschichte“ schief gelaufen ist und ihr Immunsystem dazu veranlasst hat, sich gegen sie selbst zu wenden. Dass dies Brand, Entzündung und Schäden verursacht und dass sie schwer beeinträchtigt werden können, wenn wir nicht intervenieren. Oft kann ich dann sagen, dass wir glücklicherweise über wirksame Behandlungsmöglichkeiten verfügen. Schäden können wir in der Regel verhindern. Und wir wissen inzwischen, dass das am besten funktioniert, wenn wir früh eingreifen. Aber die Frage, ob wir die Krankheit heilen können, muss ich meist verneinen. Für die Patienten bedeutet das ein Leben mit chronischer Medikamenteneinnahme und oft sehr unangenehmen Nebenwirkungen. Junge Frauen, die wegen der Medikamente nicht schwanger werden dürfen oder sogar unfruchtbar werden können. Ältere Menschen, die durch die

jahrelange Einnahme von Kortikosteroiden Knochenbrüche erleiden oder mit schweren Infektionen im Krankenhaus landen und manchmal daran sterben. Oder viel einfacher: Übelkeit und Müdigkeit, die Patienten jeden Tag verspüren, wenn sie ein Medikament eingenommen haben. Patienten müssen lernen, mit diesen Einschränkungen zu leben. Und mit der Angst, dass die Entzündungen unerwartet und zu den unangenehmsten Momenten wieder aufflammen können. Und selbst wenn es gut läuft, wenn die Krankheit dank der modernen Medikamente zur Ruhe kommt, wissen wir nicht, ob es sicher ist, die Medikamente abzusetzen. Wir haben dann ein wackeliges, fragiles Gleichgewicht erreicht, aber keine nachhaltige Lösung. Sicherlich haben wir in der Rheumatologie bereits einen langen Weg zurückgelegt. Als ich in der Rheumatologie anfing, waren die Schäden an Gelenken und Organen noch erheblich. Wir nahmen damals an den ersten klinischen Studien mit den neuen TNF-alpha-Hemmern teil. Was für unglaubliche, noch nie dagewesene Wirkungen sahen wir! Und heute, mehr als 20 Jahre später, sind Gelenkschäden in klinischen Studien kein nützliches Bewertungsmaß mehr, weil wir sie kaum noch sehen und sie viel weniger progressiv sind. Doch trotz aller Fortschritte: Meistens kontrollieren wir die Entzündung, nicht die Krankheit. Wir löschen das Feuer, aber nicht die Glut. Heilung, das Durchbrechen der Barriere, die rheumatische Erkrankungen chronisch macht, ist die Herausforderung unserer Zeit.

In der Abteilung für Rheumatologie am LUMC arbeiten wir an dieser Herausforderung. Wir wollen lernen, was die „Auslöser und Treiber“ des entgleisten Immunsystems sind, wie die Entgleisung zustande kommt und was den Prozess aufrechterhält. Ich bin überzeugt, dass wir diese Prozesse eingehend untersuchen müssen, wenn wir verstehen wollen, wie und warum Autoimmunerkrankungen chronisch werden. Hierbei stelle ich auch die Frage: Wann ist ein Prozess chronisch? Und bedeutet chronisch: unumkehrbar? Oder ist jeder chronische Prozess umkehrbar, wenn man genau weiß, welcher Mechanismus der Chronifizierung zugrunde liegt? Mit diesen Überlegungen möchte ich Sie heute mitnehmen. Ich möchte Sie mitnehmen

in eine Geschichte über Toleranz und Abwehr, mit der wir am Ende beginnen und am Anfang enden.

B-Zellen und Autoimmunität

Wir betreiben unsere Forschung als Team. Als ein Team von Forschern, Analysten, Krankenschwestern und Klinikern, von denen viele heute hier sind. Ich habe das Glück, seit 2010 Teil dieses Teams zu sein. Vor Jahren haben wir beschlossen, den Schwerpunkt der Leidener experimentellen Rheumatologieforschung fast vollständig auf eine Zelle des Immunsystems zu legen: die B-Zelle. Zusammen mit T-Zellen sind B-Zellen Teil des adaptiven Immunsystems. Das bedeutet, dass B-Zellen eine Reihe von sehr wichtigen Eigenschaften haben, von denen ich drei hervorheben möchte. B-Zellen erkennen Eindringlinge anhand von Strukturen, für die sie spezifische Rezeptoren tragen. Die Vielfalt dieser Rezeptoren ist fantastisch. Durch geschickte Anordnung von Gensegmenten verfügen wir alle über ein Repertoire an B-Zellen, das theoretisch etwa 10^{18} verschiedene Rezeptoren bilden kann. Das ist eine Trillion. Dadurch können unsere B-Zellen fast jede erdenkliche Struktur erkennen. Außerdem sind B-Zellen in der Lage, ihre Rezeptoren zu verändern und die Strukturerkennung zu optimieren. Die Affinität des B-Zell-Rezeptors für die Struktur, auch Antigen genannt, nimmt dann zu. Und, was vielleicht das Wichtigste ist, B-Zellen können ihr erworbenes Wissen bewahren. Sie bilden einen wichtigen Teil unseres immunologischen Gedächtnisses. Die am weitesten fortgeschrittene Form dieser Zellen ist die Plasmazelle, die in spezialisierten Nischen im Körper jahrelang überleben kann. Plasmazellen scheiden ihre B-Zell-Rezeptoren aus, sie produzieren Antikörper, die uns lebenslang schützen, auch wenn der Erstkontakt mit dem Antigen schon viele Jahre zurückliegt. Jeder hier im Raum, der als Kind gegen Masern geimpft wurde, ist auch heute noch geschützt. Was für ein wunderbares Instrument der Verteidigung! Und was für eine schreckliche Waffe, wenn sie sich gegen uns selbst richtet.

Der deutsche Arzt und Immunologe Paul Ehrlich, Mitentdecker von Antikörpern, Freund von Robert Koch und Emil van Behring und in Berlin tätig, war der Meinung, dass die Folgen der Autoimmunität so zerstörerisch sein würden, dass es keine Autoimmunität geben könne. Sie wäre zu gefährlich für die Integrität des Körpers. "Horror autotoxicus" war der von ihm gewählte Begriff. Heute wissen wir, dass dieser Horror sehr wohl existiert und dass B-Zellen und ihre Antikörper bei der Entstehung und Chronifizierung vieler Autoimmunerkrankungen eine entscheidende Rolle spielen. Meine Forschung konzentriert sich daher auf genau diese B-Zellen, auf „autoreaktive“ B-Zellen, d. h. B-Zellen, die sich gegen körpereigene Strukturen wenden. Oft ist das Erkennungsmuster dieser B-Zellen spezifisch für eine bestimmte Krankheit. In den letzten Jahren haben wir viel in die Entwicklung von Technologien investiert, mit denen wir diese B-Zellen im Körper nachweisen und ihre Eigenschaften untersuchen können. Dies ist nun für eine Reihe von Krankheiten gelungen, und ich kann sagen, dass dies ziemlich einzigartig ist. Nur wenige Gruppen auf der Welt können dies zuverlässig ausführen. Die mit Abstand meisten Erkenntnisse konnten wir dabei über die Pathogenese der rheumatoiden Arthritis, kurz RA, gewinnen. RA ist nicht nur die häufigste rheumatische Autoimmunerkrankung, RA ist auch ein Modell, ein Prototyp, der viele Merkmale aufweist, die wir auch bei anderen Autoimmunerkrankungen finden. Autoreaktive B-Zellen sind bei RA selten. Unter 10.000 gesunden B-Zellen im Blut eines Patienten befindet sich eine einzelne Zelle, die die für die Krankheit charakteristische Spezifität aufweist. Das ist wie eine Nadel im Heuhaufen. 1 von 10.000 - wie wichtig können so wenige Zellen für eine Erkrankung sein? Haben wir nicht genug andere Zellen, die diese kleine Gruppe kontrollieren können? Wenn ich mir die täglichen Nachrichten anschau, frage ich mich manchmal: Wie viele Menschen braucht es, um die Weltordnung aus dem Gleichgewicht zu bringen? Offenbar sehr wenige, sofern die Umstände es zulassen und es nur genügend Zuschauer und Mitläufer gibt. Wenn man jedoch bedenkt, dass der menschliche Körper etwa 10^9 B-Zellen beherbergt, haben wir es mit etwa 100.000 B-Zellen zu tun, die

autoreaktiv sind. In den Geweben sind es wahrscheinlich wesentlich mehr. Letzten Endes ist das immer noch eine relevante Gruppe, die das Gleichgewicht im Körper stört.

Immunologische Krankheitsaktivität und Remission

Wir wissen mittlerweile, dass diese Zellen bei Patienten sehr aktiv sind. Sie teilen sich, vermehren sich und scheiden Eiweißstoffe aus, die Entzündungen verursachen und fördern können. Sie exprimieren Rezeptoren, die es ihnen ermöglichen, präzise mit anderen Zellen des Immunsystems, insbesondere T-Zellen, zu kommunizieren. Sie entziehen sich der Regulation, indem sie Rezeptoren mit hemmender Wirkung nur in geringem Maße exprimieren. Und sie haben ihre Navigationssysteme eingeschaltet, die sie zum Ort der Entzündung führen. Ihr Phänotyp ähnelt dabei stark den B-Zellen, die sich entwickeln, wenn man gerade geimpft wurde, zum Beispiel gegen Tetanus. Nach der Verabreichung eines solchen Impfstoffs wird die B-Zell-Abwehr maximal aktiviert, und es werden neue Gedächtnis-B-Zellen und Plasmazellen gebildet. Dies ist also das Erscheinungsbild der autoreaktiven B-Zellen. Kürzlich aktivierte, sehr aktive B-Zellen. Nur - und das ist vielleicht die wichtigste Beobachtung: Dieser Zustand bleibt dauerhaft bestehen, die B-Zellen bleiben aktiv, auch wenn der Patient Medikamente einnimmt. Klinisch mag es dem Patienten dann recht gut gehen, aber unterschwellig ist der Prozess noch immer aktiv. Wir haben dies 'immunologische Krankheitsaktivität' genannt. Ein Begriff, der den Unterschied zur klinischen Krankheitsaktivität hervorhebt, wie wir sie zu messen gewohnt sind. Und ja, inzwischen zeigen meine Forschungen, dass immunologische Krankheitsaktivität auch bei anderen Autoimmunerkrankungen auftritt, etwa bei systemischer Sklerose oder einer bestimmten Form von Vaskulitis. Ist diese zugrunde liegende, verborgene Aktivität also der Grund dafür, dass RA und andere Autoimmunerkrankungen chronisch sind? Dass die Krankheiten klinisch wieder aufflammen, sobald wir die Medikamente absetzen, die den Entzündungsprozess unter-

drücken? Haben wir es hier mit dem Motor zu tun, der den Prozess am Laufen hält und den wir abschalten müssen, um ihn zu stoppen? Und wenn der Motor ausgeschaltet ist, haben wir dann Remission, "immunologische Remission" oder gar Heilung erreicht?

Ich bin dankbar, dass ich dank eines VID-1-Stipendiums von ZonMW die Möglichkeit habe, diese Fragen zu untersuchen. Die grundlegende Frage ist dabei einfach: Was ist die „Gestalt“ der immunologischen Krankheitsaktivität, oder genauer: der immunologischen Remission? Was ist der Ruhezustand des gestörten Immunsystems, den wir erreichen müssen, um sicherzustellen, dass der Prozess gestoppt ist? Um das herauszufinden, konzentrieren wir unsere Forschung auf zwei Gruppen, die selten vorkommen. Menschen, bei denen wir die Störung des Immunsystems sehen und messen können; bei denen zwar spezifische Autoantikörper im Blut und damit autoreaktive B-Zellen gefunden werden, die aber noch nicht die damit verbundene Krankheit entwickelt haben und manchmal auch niemals entwickeln. Und Menschen mit RA, bei denen sich die Erkrankung doch zurückgebildet hat. Menschen, die ihre Medikamente schon vor langer Zeit, manchmal vor Jahren, absetzen konnten, ohne dass die Krankheit zurückkehrte. In beiden Gruppen sehen wir Hinweise darauf, dass die autoreaktiven B-Zellen ein wenig anders aussehen, weniger aktiv sind. Als ob ihnen ein Signal fehlt, das sie brauchen, um zu expandieren und aktiv und krankmachend zu werden. Noch können wir nicht genau sagen, was es ist. Jüngste Daten deuten jedoch darauf hin, dass ein wichtiges Aktivierungssignal aus dem Darm kommen könnte. Von dem Ort, an dem unser Immunsystem in ständigem Kontakt mit der Außenwelt steht. Wo ein sensibles Regulationssystem eine schützende Barriere aufrechterhält, die für ein Gleichgewicht sorgt. Gibt es also eine Unterbrechung dieser natürlichen Barriere bei Patienten? Dieser Gedanke ist nicht neu. Es wurden bereits zahlreiche Untersuchungen zu dieser Barriere bei Patienten mit RA und anderen Autoimmunerkrankungen durchgeführt, die sich mit der Zusammensetzung des Mikrobioms und der Unversehrt-

heit der Darmschleimhaut und ihrer Barrierefunktion befassen. Diese Studien legen nahe, dass die Barriere bei Patienten tatsächlich geschädigt ist. Dies wird als „leaky gut“ bezeichnet. Es ist also nicht abwegig anzunehmen, dass autoreaktive B-Zellen durch den Kontakt mit Mikroben aus dem Darm ständig stimuliert werden, mit oder ohne Hilfe von T-Zellen, wodurch sie aktiv bleiben und verhindern, dass die Erkrankung zur Ruhe kommen kann. Oder dass es manchmal Störungen in der Zusammensetzung des Mikrobioms gibt, die zu einem akuten Schub der Erkrankung führen können. Meine sehr geschätzte Kollegin van der Woude zum Beispiel konzentriert sich speziell auf die Frage, was B-Zellen und ihre Antikörper im Mikrobiom bei RA erkennen können. Das ist komplementäre Forschung. Aber würde die Wiederherstellung der Barriere im Darm dann ausreichen, um die Krankheit zu heilen? Ist eine Anpassung der Ernährung der richtige Weg zur Behandlung von RA? Oder können wir die Integrität der Darmschleimhaut auf andere Weise wiederherstellen? Diese Frage wird von vielen Patienten gestellt, und der Gedanke ist reizvoll. Es ist möglich, dass die Wiederherstellung der Barrierefunktion des Darms in einem sehr frühen Stadium erfolgreich sein kann. Soweit wir wissen, ist dafür allerdings ein Zeitpunkt erforderlich, an dem der Patient noch keine Symptome hat. Lebensstil-Interventionen müssten also präventiv eingesetzt werden. Ich selbst bin der Meinung: Wenn die Krankheit erst einmal klinisch manifest ist, erfordert ein kurativer Ansatz die Berücksichtigung des Gedächtnisses des Immunsystems und der Entzündungsprozesse in den Geweben. Wie bereits erwähnt: Entzündungsprozesse können wir kontrollieren. Die Kontrolle des immunologischen Gedächtnisses ist eine schwierigere Aufgabe. Aber auch hier gibt es mittlerweile faszinierende Entwicklungen, die sogar die Aussicht auf Heilung bieten.

Aussicht auf Heilung?

Aussicht auf Heilung? Diese Zuversicht leite ich von Ergebnissen ab, die kürzlich von Wissenschaftlerkollegen aus anderen

Ländern gemeldet wurden. Ihnen ist es gelungen, B-Zellen bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen auf neuartige Weise zu bekämpfen. Bei der Behandlung werden körpereigene Immunzellen, in diesem Fall T-Zellen, genetisch so verändert, dass sie einen gegen B-Zellen gerichteten Rezeptor exprimieren, und zwar gegen das CD19-Antigen auf der Oberfläche von B-Zellen. Dieser Ansatz ist der Behandlung von hämatologischen Malignomen, also Blutzellkrebs, entlehnt. Indem diese so genannten CAR-T-Zellen dem Patienten zurückgegeben werden, werden praktisch alle B-Zellen des Patienten entfernt. Die Wirkung ist beeindruckend und stimmt sehr hoffnungsvoll. Patienten mit der Autoimmunerkrankung systemischer Lupus erythematodes (SLE), aber auch Patienten mit den Krankheiten systemische Sklerose, entzündliche Myositis, bestimmte Formen von Vaskulitis und Myasthenia gravis wurden inzwischen behandelt. Übereinstimmend wird berichtet, dass die tiefe Depletion von B-Zellen den Krankheitsprozess zum Stillstand bringt. Erreicht wird dies durch die einmalige Verabreichung von CAR-T-Zellen. Patienten mit schwerer Krankheit, deren Krankheitsprozess trotz aller verfügbaren Medikamente aktiv blieb, scheinen nach dieser Behandlung geheilt zu sein. Zumindest ist die erste Patientin, der diese CAR-T-Zellen verabreicht wurden, eine junge Frau mit schwerem SLE, nun seit fast 4 Jahren krankheitsfrei, ohne Medikamente. Praktisch alle anderen behandelten Patienten konnten ebenfalls ihre Medikamente absetzen, ohne dass die Krankheit zurückkehrte. Es ist noch nicht bekannt, ob diese Behandlung auch bei RA wirksam ist, aber sie scheint mehr zu bewirken als nur eine vorübergehende Hemmung oder Modulation der Entzündung. Die Behandlung führt zu einer tiefen, möglicherweise immunologischen Remission. Bemerkenswert ist, dass die B-Zellen der Patienten nach 3 bis 4 Monaten zurückkehren. Nicht als Gedächtnis-B-Zellen, sondern als naive B-Zellen. Dies deutet darauf hin, dass ein Reset des Immunsystems stattgefunden hat, dass die Barriere der Chronizität durch das Entfernen des pathogenen Gedächtnisses durchbrochen wurde. Und dass das Immunsystem in der Lage ist, sich trotz dieses Eingriffs zu erholen. Eine wichtige Erkenntnis ist auch, dass die langlebigen

Plasmazellen der Patienten, also die Zellen, die Schutzinformationen gegen frühere Krankheitserreger speichern, das CD19-Antigen nicht auf der Oberfläche tragen. Sie werden von der Therapie nicht erreicht, so dass ein wichtiges Schutzelement des Immunsystems erhalten bleibt. Und schließlich scheint die Therapie bemerkenswert gut verträglich zu sein. Im Gegensatz zu schwerwiegenden Nebenwirkungen, die bei Patienten mit Blutzellkrebs auftreten, ist dies bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen viel seltener oder sogar fast gar nicht der Fall. Geht es hier also wieder um "blühende Landschaften"? Eine einmalige Therapie, die heilt und kaum Nebenwirkungen hat? Ja, so scheint es. Es überrascht dann auch nicht, dass weltweit mehr als 40 klinische Studien von mehr als 10 kleinen und großen Pharmaunternehmen gestartet wurden, um diese Therapie den Patienten zugänglich zu machen. Dieser Fortschritt ist also im Kommen und gibt vielen Menschen Hoffnung. Er bringt jedoch auch einige bedeutende Herausforderungen und Chancen mit sich. Herausforderungen, die wir erkennen, und Chancen, die wir ergreifen müssen und für die ich mich seit geraumer Zeit einsetze.

Zunächst einmal: Mehr als bisher müssen wir lernen, krankheits- und disziplinübergreifend zu denken. Die gegen B-Zellen gerichtete CAR-T-Zelltherapie ist bei Autoimmunerkrankungen anwendbar, bei denen B-Zellen und insbesondere autoreaktive B-Zellen die Hauptrolle spielen. Dies sind Krankheiten, die traditionell durch verschiedene Fachbereiche behandelt werden, darunter die Rheumatologie, Nephrologie, Neurologie, Hämatologie und andere. Jeder von uns denkt aus seinem eigenen Blickwinkel. Wir alle haben bereits eine gewisse Erfahrung mit therapeutischen Ansätzen zur Behandlung von B-Zellen. Bei der CAR-T-Zelle handelt es sich jedoch um ein lebendes Produkt. Das Fachwissen zur Herstellung von CAR-T-Zellen und zur Anwendung der Behandlung liegt bei unseren Kollegen in der Hämatologie. Die CAR-T-Zelltherapie erfordert also Zusammenarbeit, ein gemeinsames Vorgehen. Auch hier geht es darum, Barrieren abzubauen und Brücken zu schlagen. Im LUMC haben wir dafür jetzt ein Forum ein-

gerichtet. LUCCI-AID, die Leiden University Collaboration for Cellular Immunotherapies in Autoimmune Diseases. Das Ziel ist klar: Wir wollen diese Therapie für Patienten mit Autoimmunerkrankungen in den Niederlanden verfügbar machen. Wir wollen unsere Kräfte bündeln, nicht nur klinisch, sondern auch wissenschaftlich. Das ist eine enorme Chance für Leiden, wo die Immunologie traditionell stark vertreten ist. Und wir wollen nicht nur die Behandlung anwenden. Wie bereits erwähnt, haben wir es nach dem Fall der Berliner Mauer meiner Meinung nach versäumt, nach den Mechanismen Ausschau zu halten, die zu einem neuen Aufblühen des alten Konflikts führen könnten. Jetzt haben wir die Möglichkeit, die immunologischen Prozesse nach der Verabreichung der CAR-T-Zelltherapie genau zu beobachten. Immerhin bleibt die Genetik des Patienten unverändert und auch äußere Faktoren können wieder Einfluss nehmen. Die Zeit und die Forschung werden uns zeigen, wie dauerhaft die heilende Wirkung dieser Therapie tatsächlich ist.

Zweitens sind diese Fortschritte nicht gratis. CAR-T-Zellen haben einen unangenehmen Preis. Die Herstellung des Produkts, die Pflege des Patienten, die Vorbereitung, die einmalige Verabreichung bis hin zur Nachsorge kosten zusammen zwischen 400.000 Euro und einer halben Million pro Patient. Wie sollen wir damit umgehen? Welchen Platz sollte diese Therapie im Behandlungsalgorithmus haben? Am LUMC werden wir bald an einer klinischen Studie mit CAR-T-Zellen teilnehmen, die von einem Pharmaunternehmen gesponsert wird. Wir tun dies für verschiedene Erkrankungen. Andere Pharmaunternehmen haben ebenfalls Interesse an der Durchführung ähnlicher Studien bekundet. Meiner Meinung nach ist es wichtig, dass diese Studien mit verschiedenen Produkten und unterschiedlichen Protokollen durchgeführt werden. Unsere Teilnahme wird dazu beitragen, dass CAR-T-Zellen als registrierte Produkte auf den Markt kommen. Wir selbst sammeln dabei Erfahrungen in dieser Patientengruppe. Aber wir haben auch eine soziale Verantwortung. Wenn die Kosten für diese Therapie so immens hoch bleiben, werden nur wenige Patienten behan-

delt werden können. In den Niederlanden werden wir Entscheidungen treffen müssen, um den Druck auf das Gesundheitssystem nicht entgleisen zu lassen. Dies ist nicht nur eine finanzielle, sondern auch eine ethische Frage. Deshalb setze ich mich auch für Alternativen ein.

Zunächst einmal geht es hierbei nicht um CAR-T-Zellen, sondern um therapeutische Antikörper. Die Wirkung von CAR-T-Zellen, die tiefe Depletion von B-Zellen, kann nämlich auch durch Antikörper erreicht werden, die B- und T-Zellen nahe zusammenbringen. Diese bi-spezifischen Antikörper sind vergleichsweise einfach herzustellen. Immer mehr Pharmaunternehmen haben sie in ihren Portfolios. Gemeinsam mit dem Leiden Centre for Human Drug Research, CHDR, nutzen wir die Vorteile einer einzigartigen, neuen Abteilung am LUMC, die es uns ermöglicht, Phase-I-Studien an Patienten durchzuführen. Gemeinsam haben wir vor kurzem die erste Patientin mit SLE mit einem bi-spezifischen Antikörper behandelt, der gegen CD3, das T-Zell-Antigen, und CD19, das B-Zell-Antigen, gerichtet ist. Weltweit war dies die erste Patientin, der dieses Produkt verabreicht wurde, aus Sicherheitsgründen in einer noch sehr niedrigen Dosis. Die Studie selbst sowie weitere Forschungs- und Folgestudien werden zeigen müssen, ob die therapeutischen Antikörper ebenso wirksam sind wie CAR-T-Zellen. Wir sehen jedoch schon jetzt, dass mehr Pharmaunternehmen den Leidener Ansatz attraktiv finden, um ihre Produkte in der frühen Phase an Patienten zu testen.

Auf der anderen Seite geht es aber auch um CAR-T-Zellen. Gemeinsam mit meinen Kollegen in der Hämatologie arbeite ich an einem Szenario, in dem wir CAR-T-Zellen für Patienten mit Autoimmunerkrankungen selbst herstellen und verabreichen können. Technisch ist das bereits möglich. Die Infrastruktur ist im LUMC vorhanden. Das Produkt selbst kann im akademischen Umfeld für etwa ein Viertel des kommerziellen Preises hergestellt werden. Gesellschaftlich gesehen ist das ein enormer Unterschied. Dennoch müssen aber auch hier Barrieren abgebaut werden. Trotz hervorragender klinischer Daten aus

mehreren ausländischen Zentren hat es sich in den Niederlanden bisher als sehr schwierig erwiesen, die klinische Forschung zu finanzieren, die notwendig ist, um das akademische Produkt zum Patienten bringen zu können. Schließlich bedeutet akademisch auch: nicht gewinnorientiert. Eine Investition wird sich nicht ohne weiteres als Gewinn zurückzahlen. Es ist dann auch nicht die Industrie, die dabei helfen wird, sondern man sollte meinen, die Regierung, Wohlfahrtsverbände, Stiftungen oder Krankenversicherungen. ReumaNiederland hat die Bedeutung für Patienten erkannt, und ich bin dankbar für die Förderung unserer langfristigen Forschungslinie. Aber aus Sicht der Regierung und auch der Krankenversicherer ist die Situation schwierig. Schließlich gibt es noch keine CAR-T-Zell-Therapie für Autoimmunerkrankungen auf dem Markt. Formal ist die wissenschaftliche Evidenz für Wirksamkeit und Sicherheit also noch sehr dünn. Das bevorzugte Argument dieser Geldgeber lautet daher: Lassen Sie das kommerzielle Produkt erst einmal die Marktzulassung erreichen, lassen Sie die Wirksamkeit und vor allem die Sicherheit erst einmal hinreichend nachgewiesen sein, dann wollen wir überlegen, ob es auch billiger geht. Das ist verständlich, aber zeitraubend. Glücklicherweise scheint sich mittlerweile eine mögliche Vorgehensweise abzuzeichnen. Regierung und Krankenversicherer haben inzwischen ein deutliches Interesse an den direkten Kosteneinsparungen gezeigt, die diese teure Behandlung billiger und in größerem Umfang verfügbar machen können. Seit ein paar Tagen weiß ich auch, dass ein wichtiger Förderantrag, den ich geschrieben habe, in die zweite Runde gehen darf. Welchen Weg wir letztendlich einschlagen können, lässt sich also im Moment noch nicht mit Sicherheit sagen. Aber ich werde mich weiter dafür einsetzen, dass wir nicht nur die pharmazeutischen CAR-T-Zell-Produkte in Leiden und für die Region anbieten können, sondern dass auch das akademische Produkt für Patienten mit Autoimmunerkrankungen verfügbar wird.

Der dritte Punkt über die Herausforderungen und Chancen beinhaltet, dass wir auch in der Lage sein wollen zu innovieren und zu steuern, um letztlich noch einen Schritt weiter gehen

zu können. Weg von der „one size fits all“-Anwendung und hin zu einem Ansatz, der sich mehr auf den einzelnen Patienten konzentriert. Die CAR-T-Zelltherapie und auch therapeutische Antikörper treffen die große Gruppe der B-Zellen, während nur eine viel kleinere Gruppe wirklich schädlich ist. Diese kleine Gruppe gezielt zu treffen, ist viel schwieriger. Das liegt vor allem an der Waffe. Versuchen Sie einmal, ein kleines Ziel mit einem großen Gewehr zu treffen, ohne Kollateralschäden zu verursachen. Die Waffe muss also verbessert werden und im Idealfall nur auf die schädlichen B-Zellen abzielen. Daran arbeiten wir zusammen mit Chemikern der Radboud-Universität. Sie können kleine Toxine an Antigene binden, die von autoreaktiven B-Zellen erkannt werden. Damit können wir die autoreaktiven B-Zellen gezielt ausschalten, was allerdings bislang nur *in vitro* funktioniert. Ausserdem haben wir Ideen, wie wir mit unseren Kollegen der Abteilung Hämatologie zusammenarbeiten können, um CAR-T-Zellen zu verbessern und sie spezifischer zu machen. Alles in allem wichtige Gründe dafür, dass wir selbst Studien durchführen können wollen und die dafür richtige Infrastruktur benötigen. Ich freue mich darauf, künftige Möglichkeiten auszuloten, auch mit dem Thema 'academic pharma' am LUMC.

23

Schützende Barrieren beschützen

Sie haben mich jetzt viel über die Überwindung von Barrieren sprechen hören. Über die Barriere der Chronizität und über die Pläne und Hoffnungen, die wir haben, dass wir diese Barriere bei einer Reihe von Autoimmunerkrankungen dauerhaft durchbrechen können. Für mich persönlich wäre es wunderbar, noch einmal auf dieser Berliner Mauer stehen zu können und zu sehen, wie ein chronischer Krankheitsprozess zu Ende geht. Aber, liebe Kollegen, sollten wir nicht besser dafür sorgen, dass diese Barrieren gar nicht erst entstehen? Dass wir sie verhindern können, anstatt sie durchbrechen zu müssen? Mit der Metapher, die ich für heute gewählt habe, und leider auch mit Blick auf die Realität: Was ist am Anfang des Konflikts

schief gelaufen, an dessen Ende eine Mauer stand, und was läuft jetzt wieder schief? Oder besser gesagt, wie konnten wir es zulassen, dass wir wieder an einem Punkt stehen, an dem in Europa und im Rest der Welt ein Brand entsteht? Wir, das sind die regulierenden Mechanismen, wir, die wir frühzeitig hätten aufstehen können, statt jetzt, mit dem rechtslastigsten Kabinett, das je angetreten ist (und übrigens auch mit den zu erwartenden Einschränkungen für die Wissenschaft), dass wir jetzt überrascht die Frage stellen: Wie konnte das passieren? Bei jeder neuen Diagnose einer rheumatischen Autoimmunerkrankung stelle ich mir die Frage: Wie konnten wir das zulassen? Warum diese lange Toleranz gegenüber störenden Kräften? Wann ist der Moment gekommen, in dem man eingreifen muss, angenommen, dass man eingreifen kann?

Es geht hier um grundlegende Fragen, wie unser Abwehrsystem umgeht mit Gefahren. Der österreichische Philosoph Sir Karl Popper beschrieb 1945 erstmals ein Dilemma, das er als „Toleranzparadoxon“ bezeichnete. Er kam zu dem Schluss, dass eine übermäßig tolerante Gesellschaft sich selbst abschafft, weil sie sich nicht gegen Intoleranz wehren kann. Unbegrenzte Toleranz führt zwangsläufig zum Untergang der Toleranz, da intolerante Kräfte die Oberhand gewinnen, so seine Argumentation. Was für ein interessanter Gedanke im Hinblick auf unser Abwehrsystem, die Rolle von Autoimmunität und die Entstehung von Autoimmunerkrankungen. Ich schliesse daraus, dass wir an Prävention arbeiten müssen, Prävention auf der Grundlage eines fundierten immunologischen Wissens über die Entstehung von Krankheiten! Mit großem Respekt verfolge ich die Arbeit meiner unmittelbaren Kollegen, die seit Jahren versuchen, frühzeitig präventiv einzugreifen. Die PROMPT-Studie war ein wichtiger Anfang, und in jüngerer Zeit die Arbeit von Kollegin van der Helm, die viele wichtige Schritte unternimmt, um RA dauerhaft zu verhindern. Ihre Arbeit hat die Frühphase der Krankheit genau erfasst und die Grundlage geschaffen für die jüngsten Präventionsstudien. Allerdings war die Intervention in diesen Studien noch recht allgemein angelegt. Tatsächlich wissen wir nicht, was das therapeutische Ziel im Rahmen

der Prävention sein sollte. Eine Therapie mit Abatacept, einem Wirkstoff, der vor allem die Kommunikation zwischen B- und T-Zellen unterbricht, konnte in zwei ausländischen Studien die Entwicklung von RA bis zu einem gewissen Grad verhindern. In der ASCARA-Studie konnte meine Gruppe zeigen, dass diese Therapie tatsächlich auch eine Wirkung auf die Aktivität der autoreaktiven B-Zellen hat, allerdings bei Patienten mit neu diagnostizierter RA. Meines Erachtens müssen wir aber in eingehenden immunologischen Studien noch besser herausfinden, welchen Mechanismus wir wirklich gezielt therapeutisch angreifen müssen, bevor die Krankheit ausbricht.

Aus dieser umfassenderen Perspektive heraus möchte ich mich nun auf den Anfang richten, darauf, wie Autoimmunerkrankungen entstehen und chronisch werden. Auch das ist der Schwerpunkt meiner Forschung und der unseres Teams. Tatsächlich haben wir nämlich dadurch, dass wir autoreaktive B-Zellen identifizieren können, Zugang zur Vergangenheit. Die B-Zell-Rezeptoren enthalten Informationen darüber, was diese Zellen ursprünglich stimuliert haben könnte. Man kann sozusagen in ihre Kinderstube schauen. Bei der RA suchen wir, wie ich bereits erwähnt habe, nach dem Signal im Darm. Bei einer anderen Autoimmunerkrankung, der systemischen Sklerose, haben uns unsere Forschungen auf die Spur von Pilzen als mögliche Auslöser gebracht. Bei dieser Erkrankung, die ich zusammen mit meiner Kollegin de Vries-Bouwstra untersuche, scheinen die B-Zellen nicht nur das krankheitsspezifische, körpereigene Antigen, sondern auch das verwandte Protein in Pilzen zu erkennen. Die beiden Antigene sind sich so ähnlich, dass einige B-Zellen trotz aller Spezifität nicht zwischen dem Pilz- und dem menschlichen Eiweiss unterscheiden können. Sie sind also kreuzreaktiv. Interessanterweise lässt unser Immunsystem diese Art der Kreuzreaktion häufiger zu. Insbesondere B-Zellen können kreuzreaktiv sein. Sie dürfen unter bestimmten Umständen sowohl körperfremde als auch körpereigene Strukturen erkennen. Dies ist ein kalkuliertes Risiko. Wahrscheinlich soll damit sichergestellt werden, dass unser Schutzrepertoire breit genug aufgestellt ist, so dass keine

Lücken in der Abwehr entstehen. Strenge Kontrollmechanismen verhindern, dass Krankheit entsteht. Doch im Laufe der Entwicklung von Autoimmunerkrankungen versagen die Kontrollmechanismen, die diese riskante Toleranz überwachen sollten. Wie das genau funktioniert, verstehen wir noch unzureichend. T-Zellen sind wahrscheinlich wichtig, und bei RA spielen einzigartige Zuckermoleküle eine wichtige Rolle. Diese Zucker sind mit dem B-Zell-Rezeptor verbunden, eine Entdeckung, die wir vor fast 10 Jahren gemacht haben. Die Zucker ermöglichen es den autoreaktiven B-Zellen, ein wenig besser stimuliert zu werden, ein wenig leichter über die Aktivierungsschwelle zu kommen als B-Zellen ohne Zucker. Dies hat übrigens ein ganz neues Forschungsfeld eröffnet und eine fantastische Zusammenarbeit ermöglicht mit dem Kollegen Wuhrer und seinem Team am CPM, dem Center for Proteomics and Metabolomics. Aber was lernen wir daraus? Eine wichtige Erkenntnis ist: Autoimmunität ist bis zu einem gewissen Grad normal. Und: Autoimmunerkrankungen entstehen in der Regel nicht über Nacht. Es sind die kleinen, immer wiederkehrenden Trigger, die letztlich zur Entstehung der Erkrankungen beitragen. Oft sehen wir diese nicht oder wir ignorieren sie. 'A spark neglected burns the house' sagt der russische Schriftsteller Leo Tolstoi in seiner berühmten Kurzgeschichte. 'Quench the spark' - die kleinen Brandherde erkennen und sie rechtzeitig löschen, das ist die Herausforderung.

Brücken schlagen für die Ausbildung

Wie anfangs versprochen: Bei der Betrachtung von Toleranz und Abwehr waren wir am Ende begonnen, beim chronischen Krankheitsverlauf, und sind nun am Anfang angelangt, bei der Krankheitsprävention. Inzwischen dürfte es Ihnen klar sein: Mein medizinisches Herz schlägt für ein tiefes Verständnis unseres Immunsystems und der Mechanismen, die zu Krankheiten führen. Die Erforschung dieser Mechanismen am Menschen ist eine Herausforderung und erfordert eine enge Verbindung zwischen experimentellen Forschern und Klinikern.

Und auch die Umsetzung in die klinische Anwendung erfordert diese Verbindung. Eine Verbindung zwischen Forschern, die Kliniker verstehen, und Klinikern, die die experimentelle Forschung verstehen. Die Überwindung von Barrieren schafft Verbindung. Letztlich kann eine Verbindung aber auch anders erreicht werden: durch den Bau von Brücken. Brücken sind weniger zerstörerisch. Ich bevorzuge Brücken, wenn es um Ausbildung und Krankenversorgung geht. Angesichts der derzeitigen Personalausstattung von Kliniken und ambulanten Einrichtungen, mit den Anforderungen an die Effizienz der Patientenversorgung, der Produktivität, der administrativen Lasten, Portfolios, Zertifikaten, sich ständig ändernden Vorschriften und zahllosen E-Learnings, die alle mit guten Absichten entwickelt wurden, aber in ihrer Gesamtheit erdrückend wirken, ist es für Kliniker in diesem Umfeld schwierig geworden, den Weg der experimentellen Forschung und der Krankenversorgung zu wählen. Unter den jungen Ärzten haben nur noch wenige bei uns diese langfristige Ambition. Eine künftige Ärztegeneration braucht daher Brücken, damit sie die Verbindung zur experimentellen Forschung attraktiv findet und bereit und in der Lage ist, sich dauerhaft dafür einzusetzen. Diese Brücken bestehen aus „embedding“, Partnern im Labor, die die Forschung am Laufen halten, während die Klinik die ärztliche Aufmerksamkeit fordert. Ein Team aus Forschern und Klinikern, das gemeinsam auf ein größeres Ziel hinarbeitet, sich respektiert und sich dabei gegenseitig ergänzt und verstärkt. Dieses 'embedding' hat mich dazu bewogen, von Berlin nach Leiden zu ziehen. War es also Zufall, dass ich als Arzt in einem Labor gelandet bin, dessen soziales und verbindendes Zentrum die Leidener 'D3-Brücke' war? Eine echte Brücke, die jetzt sogar buchstäblich unsere Ambulanz und das Labor verbindet. Ich überquere sie immer noch regelmässig. Ich möchte diese Brücken pflegen und engagiere mich für junge Medizinstudenten und Assistenzärzte, die Krankheitsmechanismen verstehen wollen. Denn es ist traurig, wenn man jungen, intelligenten Ärzten mit großem Ehrgeiz begegnet, die sich gerne in der translationalen Forschung hervortun würden, es aber nicht können, weil ihnen genau dieses Umfeld fehlt. Ich

bin daher meinen Mentoren Toes und Huizinga unglaublich dankbar, dass sie es geschafft haben, dieses 'embedding' und diese Kultur in unserer Abteilung zu schaffen, eine Kultur, die aus meiner Sicht die entscheidende Grundlage für erfolgreiche translationale Forschung ist. Diese Kultur zu erhalten und in die Zukunft zu tragen, ist keine Selbstverständlichkeit. Das neue, normative Kostenmodell, mit dem unsere Abteilungen finanziert werden, nimmt uns in gewissem Maße die finanzielle Flexibilität und Kreativität, die man manchmal braucht, um Talente zu fördern und Freiräume zu schaffen. Die kommenden Jahre werden zeigen müssen, ob und wie restriktiv das ist. Diese Kultur erfordert nicht nur Ambitionen, sondern auch die Bereitschaft, die eigenen Interessen den Interessen des Teams unterzuordnen. Das kann ziemlich schwierig sein, und auch ich habe manchmal damit zu kämpfen. Zumal es immer noch starke Forderungen nach persönlicher Sichtbarkeit gibt. Man muss und will gesehen werden. Aber manchmal schießt das über das Ziel hinaus und mich beschleicht das Gefühl, dass es in der heutigen Zeit vor allem um das Selbstbild des Einzelnen geht. Wie viele E-Mails bekommen Sie täglich von LinkedIn und anderen Plattformen, in denen berichtet wird, dass jemand seine Meinung geteilt hat? Wenn man dann nachschaut, geht es oft um die eigenen Leistungen, darum, wie ehrenvoll es war, auf einer Konferenz zu präsentieren, um den Stolz, die eigene Veröffentlichung erwähnen zu können. Verstehen Sie mich nicht falsch. Sichtbarkeit und das eigene Profil sind wichtig, und natürlich sollte man stolz darauf sein. Aber Sichtbarkeit ist ein Mittel, das allzu oft zum Selbstzweck wird. Nicht die Zahl der Follower auf LinkedIn ist wichtig, die 500+, die Sie manchmal gar nicht kennen, die mit klatschenden Händen und Herzen auf alles reagieren, was Sie posten, sondern die wirkliche Wirkung, die Sie für Ihr Team und für die Patienten erzielen, und die so viel schwieriger zu messen ist. Dieses Bewusstsein zu wecken und dafür einzutreten, ist etwas, das ich in jede meiner Lehrveranstaltungen für Studenten, translationale Wissenschaftler und Kliniker einzubringen versuche.

Danksagung

Zum Schluss noch Worte des Danks. Vor 30 Jahren, kurz nach meinem Abitur, als ich mich auf ein Freiwilligenjahr in Frankreich vorbereitete, traf ich in Dünkirchen einen alten Mann auf der Straße. Er fragte mich, was meine Absicht sei, und erzählte mir von den Leiden, die seine Familie im Krieg erlitten hatte. Er beendete seine Erzählung damit, wie froh er sei, dass ich als junger Deutscher nach Frankreich kommen würde, um Brücken zu bauen und Verbindung zu schaffen. Kein Vorwurf, sondern Hoffnung und Vertrauen. Worte, die wichtig sind, wenn man ein Leben in einem anderen Land beginnt. Dass ich heute hier stehen darf, verdanke ich vor allem der bedingungslosen Gastfreundschaft, mit der meine Familie und ich vor 14 Jahren in Leiden, im LUMC und darüber hinaus aufgenommen wurden. Vielleicht werden Sie jetzt denken, das das normal ist. Aber sehen Sie sich genau um, das ist es nicht. Gastfreundschaft geschieht aktiv, nicht passiv. Dafür waren und sind wir unendlich dankbar.

Ich möchte auch dem Verwaltungsrat des LUMC, dem Präsidium der Universität Leiden und dem Dekan der Medizinischen Fakultät meinen Dank aussprechen für die Weitsicht und die Entscheidung, diesen Lehrstuhl einzurichten und mir den Lehrauftrag anzuvertrauen.

Sehr geehrter Huizinga, lieber Tom. Du hast mir Vertrauen geschenkt und mir die einzigartige Möglichkeit gegeben, in Leiden zu arbeiten, mich zu entwickeln und zu entfalten. Ich bewundere deine Leidenschaft für Klinik und Wissenschaft, deine Aufmerksamkeit für den Einzelnen und deine Fähigkeit, Schach zu spielen, während sich, wie du selbst sagst, die Spielregeln ständig ändern. Ich habe viel von dir gelernt und möchte dir für all deine Unterstützung danken. Sehr geehrter Toes, lieber René, vor 26 Jahren haben wir uns zum ersten Mal im Labor von Hans Georg Rammensee in Tübingen getroffen. Du Postdoc in der Tumorummunologie, ich Medizinstudent. Ein paar Jahre später dann wieder beim EULAR in Wien, in-

zwischen wir beide mit Blick und Leidenschaft für die Rheumatologie. Was ich seither an Unterstützung und Förderung von Dir und durch Dich erhalten habe, lässt sich nicht in kurze Worte fassen. Deine Entschlossenheit in der Wissenschaft, dein unumstößlicher Glaube an Team Science und deine Erfahrung und dein Wissen sind die Säulen des Erfolgs unseres Labors und für mich eine große Quelle der Motivation und Inspiration. Vielen Dank dafür! - Liebe Kolleginnen und Kollegen, liebe Mitglieder unseres medizinischen Kaders. Diane und Jeska, Margreet, Annette, Floris und Rachel. Zusammen mit Tom und René segeln wir ein Schiff durch manchmal wechselhaftes Wetter. Wir sind vielfältig als Gruppe und ehrgeizig als Individuen, aber oft komplementär in unserem Fachgebiet. Als Besatzung des Schiffes stehen wir zusammen. Ich lerne von den Herausforderungen und freue mich daran, dass wir gemeinsam den Kurs bestimmen können. Das Segel, das ich setzen und justieren darf, ist inzwischen die Ambulanz. Hier gibt es ein tolles Team von Sekretärinnen, die dafür sorgen, dass das Segel straff und ohne Falten und Wellen gespannt ist. Euch als Team ein herzliches Dankeschön!

Dann im Labor, liebe Ellen, ohne dein enormes Engagement und deine Unterstützung wäre meine Forschung über B-Zellen nicht in Gang gekommen. Du und Priscilla, Ihr habt viele Experimente zusammen ausgeführt. Du warst damals für das Labor und die Gruppe unverzichtbar und bist es immer noch. Dein Beitrag zu unserer wissenschaftlichen Existenz wird nirgends wirklich erwähnt, ist aber dennoch entscheidend. Mein Dank gilt auch allen Analysten, die im Laufe der Jahre an den verschiedenen Projekten mitgearbeitet haben. Eure Arbeit verdient die gleiche Aufmerksamkeit und Wertschätzung. Linda, Post-Doc und Ruhepol für mich und für viele. Auch du strebst nicht nach der großen Bühne, sondern nach Verbindung innerhalb der Gruppe. Zusammen mit Dagmar stellst Du nun auch die Verbindung zur Klinik her. Danke auch für Deine Unterstützung und Deine Loyalität. Dank Deiner Hilfe und der der Analysten konnten viele Doktoranden ihre Ambitionen zur

Promotion verwirklichen oder werden es bald tun. Eine Reihe von ihnen durfte und darf ich selbst betreuen. Priscilla, Ayla, Rochelle, Hendy, Nienke, Corrie, Sam, Julia und Tessa neben Lise, Theresa, Sanne, Sanne, Sophie-Anne und Helena. Jede von euch ist einzigartig, mit eigenen Ambitionen, Ideen und Fähigkeiten. Gemeinsam bildet ihr für mich einen Blumenstrauß, der wächst und immer bunter wird. Vielen Dank für alles, was ich bisher mit und von Euch lernen durfte.

Liebe Familie und Freunde, einige von Euch sind von weit her gekommen. Meine Eltern, Schwester, Schwiegereltern, Schwägerin mit Familie, und Tanten. Ihr seid unser Fundament, die Säulen, auf denen wir unbemerkt stehen. Danke für Eure Unterstützung unserer Familie und dafür, dass ihr heute hier seid.

Meine lieben Eltern, liebe Mama, lieber Papa, Ihr habt mir die Startbahn gebaut, von der aus ich meine Flügel ausschlagen konnte, um dorthin zu fliegen, wo ich heute bin. Eure beiden Kinder hat es ins Ausland gezogen, weit weg von zu Hause. Und dennoch: bedingungslos seid ihr da, wenn wir Euch brauchen und scheut keine Mühen, um uns mit Eurem Rat, Euren Ideen und Eurer Erfahrung zur Seite zu stehen. Ich bin Euch unendlich dankbar, und dankbar, dass Ihr heute hier sein könnt. Liebe Kathrin, Schwester und Kampf- und Leidensgenossin in Medizin und Wissenschaft. Auch Dein Weg und Rat, Dein klarer Blick und Dein Mut, sind mir wichtiges Vorbild und Hilfe.

Und dann, liebe Ute. Dein Vertrauen ist Stärke. Stärke, die keinen Zweifel verdient. Stärke, die unsere Familie trägt und uns gemeinsam die Zukunft gestalten lässt. Danke für Deine Unterstützung und Deine Liebe. Anouk und Milou, ihr seid zwei wunderbare Mädchen, die mit zwei Sprachen und zwei Kulturen aufwachsen. Für Euch sind Brücken gebaut, und mit Stolz verfolge ich eure Entwicklung und die Lebenswege, die Ihr wählt. Genießt eure Freiheit, nutzt die Kraft der Verbindung und ergreift Eure Chancen.

Meine Damen und Herren, mein heutiges Thema waren Barrieren und Brücken. Trotz aller Sorgen über die Entwicklungen um uns herum: Die erstaunliche Komplexität unseres Immunsystems, die Erkenntnisse, die wir darüber gewinnen, und die Lektionen, die wir lernen, stimmen mich zuversichtlich und machen Lust auf die Zukunft. Lassen Sie uns also auch in Zukunft die Initiative ergreifen, um ein Gleichgewicht unserer Abwehrkräfte anzustreben, um weiterhin Brücken zu bauen, die verbinden, und um Menschen mit Autoimmunerkrankungen zu helfen, auf dem Weg zur Heilung.

Ich habe gesprochen!

PROF. DR. HANS ULRICH SCHERER



Prof. dr. H.U. Scherer is werkzaam als reumatoloog/internist en translationele wetenschapper bij de afdeling reumatologie van het Leids Universitair Medisch Centrum. Zijn wetenschappelijk aandachtsgebied richt zich op de biologie van auto-reactieve B cellen in de pathofysiologie van auto-immuunziektes. Hij is laureaat van een ZonMW VENI en VIDI beurs en hoofd van de poli reumatologie. Daarnaast begeleid hij een team van experimentele onderzoekers. Hij is actief betrokken bij het onderwijs van studenten geneeskunde en biomedische wetenschappen en bij de opleiding van artsen tot internist en reumatoloog.

- 1995 - 2002 Studie Geneeskunde, Vrije en Humboldt Universiteit te Berlijn en Eberhard-Karls Universiteit Tübingen, Duitsland
- 2003 - 2010 Opleiding tot internist/reumatoloog, afdeling Reumatologie en klinische Immunologie, Charité - Universitair Medisch Centrum, Berlijn
- 2010 - 2013 Promotieonderzoek, afdeling Reumatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- 2013 Promotie op het proefschrift 'Basic Disease Mechanisms in Rheumatoid Arthritis', Universiteit Leiden. Promotoren: Prof. Tom WJ Huizinga, Prof. René EM Toes.
- 2010 - 2013 Opleiding tot reumatoloog, afdeling Reumatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

- 2014 - 2023 Universitairhoofddocent en stafid, afdeling Reumatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- 2023 Benoemd tot Hoogleraar Reumatologie bij de faculteit geneeskunde met als leeropdracht 'Translationele Reumatologie'.

De meeste auto-immuunziektes zijn chronische ziektes die wij tot op heden niet kunnen genezen. Bij veel auto-immuunziektes spelen B cellen, en met name auto-reactieve B cellen, een cruciale rol in het ontstaan van ziekte en in het chronisch ziektebeloop. Reumatische auto-immuunziektes zijn veelal gekenmerkt door ontstekingen in organen en weefsels. Over het algemeen kunnen deze aandoeningen redelijk en steeds beter worden behandeld met moderne medicatie. In veel gevallen onderdrukken deze medicijnen echter vooral de ontsteking. Het onderzoek van prof. Scherer heeft laten zien dat immunologische processen dan vaak onderliggend actief blijven, waardoor patiënten chronisch moeten worden behandeld. Met name de auto-reactieve B cellen lijken een belangrijke motor achter het voortbestaan van het chronisch ziekteproces. De uitdaging van de toekomst is deze 'immunologische ziekteactiviteit' blijvend tot rust te brengen, waardoor auto-immuunziektes mogelijk kunnen worden genezen.



Universiteit
Leiden