



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Op zoek naar de verloren balans

Arens, R.

Citation

Arens, R. (2025). *Op zoek naar de verloren balans*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4252283>

Version: Publisher's Version

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

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/4252283>

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

Prof. Dr. Ramon Arens

Op zoek naar de verloren balans



Universiteit
Leiden

Bij ons leer je de wereld kennen

Op zoek naar de verloren balans

Oratie uitgesproken door

Prof. Dr. Ramon Arens

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar

Cellulaire Immunologie, in het bijzonder de regulatie van de T-celimmunititeit

aan de Universiteit Leiden

op vrijdag 11 juli 2025



**Universiteit
Leiden**

Mevrouw de Rector Magnificus, geacht faculteitsbestuur, zeer gewaardeerde toehoorders.

Wij leven in een omgeving waarin ons afweersysteem ook wel immuunsysteem genoemd dagelijks onder druk staat:

Door virussen en bacteriën die infecties veroorzaken, kwaadaardige cellen die kanker veroorzaken, maar ook door auto-immuunreacties. Het is een systeem dat voortdurend keuzes moet maken tussen aanval en tolerantie. En precies in dit spanningsveld, ligt mijn vakgebied: de immunologie. Een wetenschap die altijd rekening moet houden met balans. Wanneer het evenwicht tussen bescherming en schade, tussen actie en terughoudendheid verstoord raakt, ontstaan juist de eerdergenoemde ziekten die ons bedreigen.

In deze oratie neem ik u mee in de zoektocht naar een gezonde balans. Niet alleen in cellulaire en moleculaire zin, maar ook in medische en maatschappelijke context.

Het idee van een immuunsysteem als een balancerende vechtmachine tegen ziekteverwekkers is relatief jong. In de 19e eeuw begonnen wetenschappers te begrijpen dat ons lichaam over een eigen afweermechanisme beschikt maar de ware diepgang van immunologische processen ontvouwde zich pas in de 20e eeuw. In de begintijd van de ontdekkingen werd immunologie vooral gezien als een zwart-witverhaal: het immuunsysteem was actief, óf niet. Maar naarmate onze kennis groeide, begonnen we dit systeem subtieler te zien: geen aan/uit-knop, maar een netwerk van signalen, controles en tegenkrachten.

Ons afweersysteem is opgebouwd uit talloze cellen die voortdurend ons lichaam patrouilleren, speuren, beoordelen. En onder die cellen nemen de T-cellen een bijzondere plek in. Zij zijn de scherprechters van het immuunsysteem. Ze doden geïnfecteerde cellen en coördineren afweerreacties, het zijn zowel de soldaten maar ook de controleurs en helpers van ons afweersysteem.

Vanuit mijn onderzoek naar deze T-cellen zal ik u laten zien hoe fundamentele inzichten kunnen leiden tot betere vaccins, effectievere immunotherapieën, en dus ook tot een gezondere samenleving. Daarnaast wil ik u laten zien dat de immunologische wetenschap niet losstaat van de wereld eromheen.

De balans tussen gasgeven en remmen: T-cel co-stimulatie als sleutelmechanisme

Om een goed idee te krijgen van ons afweersysteem als evenwichtskunstenaar zal ik als eerst schetsen hoe T-cellen worden gereguleerd, met name hoe CD8 T-cellen, de soldaat cellen, die actief kwaadaardige kankercellen maar ook virus-geïnfecteerde cellen kunnen doden worden geactiveerd.

Omdat T-cellen ook onze goede cellen kunnen doden moeten deze cellen een uiterst zorgvuldige afweging maken voordat er tot actie overgegaan wordt. Dit is gereguleerd door middel van een twee-trapsraket.

Hoe werkt dit? T-cellen, hebben elk een unieke receptor, die toepasselijk de **T-cel receptor** is genoemd. Deze T-cel receptor kan heel specifiek geïnfecteerde cellen en tumorcellen herkennen en daarna doden. Maar als een T-cel nog nooit eerder in aanraking is geweest met een ziekteverwekker, een naïeve T-cel, moet deze eerst goed worden gestimuleerd.

Een goede stimulatie begint alleen als een klein stukje eiwit van een virus, wat lichaamsvreemd is en antigeen wordt genoemd, aangeboden wordt door zogeheten MHC moleculen. Deze moleculen presenteren als het ware een stukje antigeen aan de T-cel receptor. Als er binding ontstaat tussen het antigeen in het MHC molecuul en de T-cel receptor wordt de T-cel gestimuleerd.

Maar deze herkenning van zo'n stukje virus is niet voldoende voor een goede stimulatie. Dit is slechts de eerste trap. Er is dus meer nodig voor activatie van een T-cel. Deze cellen hebben

een extra signaal nodig van een andere receptor: een tweede signaal dat zegt “het is nu echt gevaarlijk, je moet tot actie overgaan om de geïnfecteerde cel te doden.” Dit tweede signaal noemen we co-stimulatie.

Alleen als beide signalen van zowel de T-cel receptor als co-stimulatiereceptor worden ontvangen, wordt de T-cel als een twee-traps raket volledig geactiveerd.

Hoe werkt nu costimulatie op **moleculair en cellulair niveau**. Costimulatie receptoren op T-cellen worden pas actief als de antigeen-presenterende cel ook de bijbehorende **liganden** tot expressie brengt. Deze liganden werken als unieke **sleutels** voor de co-stimulerende receptoren.

Pas als de costimulatie receptor het juiste ligand bindt, wordt de tweede motor gestart: de T-cel wordt optimaal gestimuleerd en gaat delen. En hier zit een belangrijk regulatiemechanisme: **hoe meer ligand, hoe sterker het signaal**. De antigeen-presenterende cel kan dus als een soort technicus aan de gaskraan draaien. Door meer ligand, meer sleutels, aan te maken geeft ze een krachtiger activatiesignaal. Het gaspedaal wordt dieper ingedrukt.

Dit lijkt altijd gunstig te zijn.

Maar mijn promotieonderzoek onder leiding van Professor René van Lier en Professor Rien van Oers maakte duidelijk dat dit anders ligt. Als het ligand van de costimulatie receptor CD27, ook wel CD70 genoemd, niet meer wordt gereguleerd maar extra wordt aangemaakt, komt er veel meer CD27 costimulatie. Ons afweersysteem wordt hierdoor eerst zeer actief en is zelfs beter in staat om tumoren op te ruimen², maar als deze activatie te lang aanhoudt wordt het ontregelt, met als gevolg een afweersysteem wat niet meer functioneert en uiteindelijk schade geeft aan het hele systeem³. Te veel van het goede dus. Co-stimulatie moet dus strikt worden gereguleerd door de sleutels, de liganden, in controle te houden.

Naast de strikte regulatie van ligand expressie is er nog een ander mechanisme.

De zeer belangrijke co-stimulerende receptor CD28 wordt niet alleen gereguleerd door de hoeveelheid ligand maar wordt ook in toom gehouden door **remmende** receptoren. Deze remmers genaamd PD-1 en CTLA-4 remmen CD28 af om te voorkomen dat de motor overtoeren maakt⁴. Tegelijkertijd kan een te sterke rem het immuunsysteem verlammen met als gevolg dat infecties niet onder controle komen, of dat tumoren ongestoord verder kunnen groeien. Er moet dus een balans zijn tussen co-stimulerende en remmende signalen. Ik zal hier later nog op terugkomen wanneer ik immunotherapie van kanker ga bespreken.

Het concept van gasgevende costimulatie en remmende receptoren die het gedrag van T-cellen bepalen geeft goed duidelijk weer dat onze afweer geen automatisme is, maar een gereguleerd proces met als doel het vinden van de juiste balans.

Het begrijpen van deze balans — en uiteindelijk therapeutisch beïnvloeden van costimulatie en remming zonder bijeffecten — is één van de grote beloften van de moderne immunologie.

Op zoek naar de verloren balans – een immunologisch geheugen

De titel van deze oratie is niet zomaar gekozen.

“Op zoek naar de verloren balans” verwijst naar de eerdergenoemde evenwichten in ons immuunsysteem, maar ook naar de bredere zoektocht naar harmonie voor onszelf en de samenleving. En het is een knipoog naar de literatuur, naar Marcel Prousts meesterwerk *Op zoek naar de verloren tijd*.

Daarin vindt de hoofdpersoon pas rust als zijn geheugen geactiveerd wordt – als geur en smaak hem terugbrengen naar zijn jeugd en een wereld openen die hem leidt naar inzicht, en uiteindelijk naar innerlijk evenwicht.

Ook ons immuunsysteem kent zo'n herinnerend vermogen.

Het geheugen van ons afweersysteem is, net als beschreven door Proust, geen passief archief, maar een actieve organisatie dat richting geeft aan gezondheid en balans. Het immunologisch geheugen vormt de kern van een effectief en evenwichtig afweersysteem.

Bij een eerste confrontatie met een virus ontwikkelen de naieve T-cellen, die het virus hebben herkend zich tot effector T-cellen. Als het virus wordt opgeruimd wordt een deel hiervan geheugen T-cel.

Bij een tweede confrontatie met hetzelfde virus zijn het onze geheugen-T-cellen die snel reageren. Ze herkennen de indringer, schakelen efficiënt in, en onderdrukken de infectie vaak nog vóór we ziek worden. Ook de antistoffen gemaakt door B-cellen tijdens de eerste 'ontmoeting' met het virus dragen bij aan deze snellere, evenwichtigere respons. Voor het goed activeren van de B-cellen zijn de helper T-cellen essentieel⁵. Het gezamenlijk geheugen van de B-cellen en de T-cellen draagt dus bij aan een betere bescherming en sneller herstel, en is daarmee dus een balans brengend systeem.

Het geheugen van T-cellen – vormgegeven door infectie en omgeving

Wat bepaalt of een T-cel een levenslang geheugen vormt, of juist kortstondig actief blijft? Waarom is de ene geheugen-T-cel mobiel, terwijl de ander zich blijvend nestelt in een specifiek weefsel? De vorming van geheugen is een van de meest fascinerende en essentiële processen binnen het immuunsysteem – en tegelijkertijd een van de minst begrepen. Toch is die kennis cruciaal om **vaccins**, die **werken dankzij het immunologisch geheugen**, beter af te stemmen.

In de regel geldt dus dat het immunologisch geheugen een krachtig instrument is voor onze gezondheid. Maar er zijn ook

uitzonderingen. Soms ontspoort het immunologische geheugen, zoals bij auto-immuunziekten of bij langdurige chronische infecties. Of bij ouderen, waar het geheugen van zowel de hersenen maar ook van het immuunsysteem minder krachtig is.

Het interessante is dat het eerdergenoemde **costimulatie** niet alleen belangrijk is voor het versterken van de eerste reactie tegen een virus of tumor, het draagt ook bij aan het opbouwen van een geheugen. Het geeft namelijk ook signalen voor de overleving van geheugen T-cellen.

We zien dit met name als we het costimulatie systeem sterker aan zetten of uitzetten. In de wetenschap zoeken we zelden de waarheid door te kijken naar wat perfect werkt. Juist door iets uit balans te brengen, leren we begrijpen. We laten een molecuul over-expressie vertonen, zoals het eerdergenoemde CD70, om te zien welke kant het systeem op beweegt. Of we schakelen bewust een molecuul uit om te leren hoe het werkt. Zo hebben de studies van Professor Jannie Borst aangetoond dat het uitschakelen van de costimulatiereceptor CD27 ervoor zorgt er minder geheugen T-cellen zich ontwikkelen om een aanval van het griepvirus af te slaan. Door middel van deze balans verstorende experimenten, groeit ons begrip over een gezond immuunsysteem — en hoe we dat kunnen herstellen wanneer het uit evenwicht raakt.

Naast dat we soms expres het systeem uit balans brengen — richt ons onderzoek zich ook op iets anders: de **rijkdom en diversiteit van de geheugen T-cellen**. Door die verscheidenheid in kaart te brengen, proberen we te begrijpen hoe het afweersysteem slim en flexibel blijft. En hoe we dat misschien nog slimmer kunnen maken — met vaccins of immunotherapie.

In het immunologisch onderzoek is het lang zo geweest dat we wel konden meten of een afweerreactie optrad, maar niet precies welke cellen er actief waren, en hoe verschillend ze eigenlijk van elkaar waren. Dankzij moderne technologie is dat veranderd. Met technieken die je zou kunnen vergelijken met

het omzetten van een vage zwart-witfoto naar een haarscherpe kleurenfoto in ultrahoge resolutie. Met deze **high-dimensional single-cell technologieën** — kunnen we nu van **miljoenen individuele T-cellen** zeer veel eigenschappen tegelijk meten. Niet alleen *dat* ze er zijn, maar ook welke genen ze aanzetten, welke eiwitten ze dragen en *hoe* ze zich gedragen.

Met deze technologie — in combinatie met slimme, op maat gemaakte computeranalyses — konden we een enorme **verscheidenheid binnen de geheugen T-cellen** in kaart brengen⁶. We ontdekten dat verschillende infectietypen – acuut of persisterend – leiden tot duidelijk verschillende subsets van geheugen-T-cellen. Sommige van die subsets zijn uniek verbonden aan één specifiek virus, terwijl andere juist bij meerdere infecties opduiken: als het ware *universele vormen* van geheugen. Deze ontdekking geeft aan dat niet alle geheugen T-cellen gelijk zijn – en dat de aard van het virus een bepalende rol speelt in hoe dat geheugen eruitziet.

Daarnaast zagen we dat de **omgeving van organen en weefsels** ook bijdraagt aan de uiteindelijke samenstelling van het geheugen. T-cellen die zich bijvoorbeeld in de long, lever of darm bevinden, ontwikkelen een lokaal aangepast fenotype, met kenmerken die aansluiten bij de eisen van dat specifieke orgaan.

Wat betekent dit voor ons begrip van immuniteit? Het suggereert dat een **duurzaam immuungeheugen niet het resultaat is van één standaardproces**, maar van een samenspel tussen het type bedreiging en de plek waar die dreiging zich voordoet. Verder betekent het ook dat ons immuunsysteem niet werkt als een botte bijl, maar als een verfijnd orkest. Met name de geheugen-T-cellen ontwikkelen zich in veel variaties, elk met hun eigen specialisatie, hun eigen voorkeuren, hun eigen kracht. Net zoals mensen in een team verschillende rollen vervullen — van snelle sprinters tot strategen — zijn onze geheugen-T-cellen gespecialiseerd. De een reageert direct, de ander houdt juist langdurig de wacht. Sommigen zijn lokaal actief in weefsels,

anderen patrouilleren door het hele lichaam. Juist die diversiteit maakt onze afweer zo krachtig, flexibel en duurzaam. Deze complexiteit biedt uitdagingen – maar ook kansen. Door te leren hoe we die diversiteit kunnen sturen, kunnen we vaccins en immunotherapieën ontwerpen die niet alleen beschermen, maar ook gericht geheugen opbouwen in de juiste weefsels.

Diversiteit als kracht – in het immuunsysteem en in de samenleving

In het immuunsysteem is diversiteit geen luxe, maar een voorwaarde voor overleving. Hoe groter de verscheidenheid bijvoorbeeld in de zojuist beschreven geheugen T-cellen, hoe groter de kans dat het lichaam beter is voorbereid. **Diversiteit geeft dus veerkracht**: de mogelijkheid om flexibel en doelgericht te reageren op steeds wisselende bedreigingen.

Maar wat voor het immuunsysteem geldt, geldt net zo goed voor de maatschappij. In een wereld vol complexiteit en verandering is het van onschatbare waarde om verschillende perspectieven, ervaringen en achtergronden samen te brengen. Diversiteit vergroot niet alleen onze creativiteit en innovatiekracht, maar ook ons begrip van elkaar. Het maakt ons minder kwetsbaar voor eenvormigheid en meer bestand tegen tunnelvisie.

Tegelijkertijd vraagt echte diversiteit om zorgvuldigheid. In het afweersysteem ontstaat het niet doordat T-cellen willekeurig worden geselecteerd om een quota te halen. Het is een dynamisch proces, gestuurd door signalen, context en functionele noodzaak. Op dezelfde manier moeten ook in de samenleving pogingen tot inclusie en representatie niet gebaseerd zijn op verplichte aantallen, quota's of afvinklijstjes, maar op het oprecht erkennen van talent, potentie en verschil.

Diversiteit is geen doel op zich, maar een bron van kwaliteit. Zowel in het lichaam als in de samenleving moeten we niet streven naar opgelegde gelijkheid, maar naar een balans waarin verschil tot zijn recht komt en elkaar aanvult. Wanneer we

ruimte geven aan verschillende stemmen met wederzijds respect ontstaat een rijker geheel.

De uitdaging is dus niet om diversiteit af te dwingen, maar om de omstandigheden te scheppen waarin zij kan ontstaan, groeien en floreren – in het immuunsysteem, in wetenschappelijk onderzoek, en in de wereld om ons heen.

Van vroege ontdekkingen tot moleculaire precisie: de lange geschiedenis van vaccinatie

Het bijzondere is dat de mensheid al iets van het immunologisch geheugen begreep, lang voordat we de moleculaire basis ervan kenden. Het idee dat je een ziekte kon voorkomen door je er vooraf bewust aan bloot te stellen, leefde al in verschillende culturen. In China, Turkije, en India, paste men al eeuwen geleden vormen van vaccinatie toe — waarbij materiaal van pokkeninfecties werd ingebracht om ernstigere ziekten te voorkomen.

Ook in Nederland werd onafhankelijk van deze tradities onderzoek gedaan. In 1774 was **Geert Reinders** een van de eersten die observeerde dat koeien die eerder ziek waren geweest, later beter bestand waren tegen nieuwe infecties. Zijn inzichten vormden een vroege stap op weg naar vaccinatie. Het is vervolgens **Edward Jenner** begin 1800 die het vaccinatieprincipe naar het bredere publiek heeft bracht, door het te koppelen aan de bescherming tegen de dodelijke ziekte pokken voor de mens. Eigenlijk kwam de wetenschap en de gezondheid destijds al flink vooruit door scherpe observatie, praktische toepasbaarheid en ook belangrijk door goede communicatie.

Maar ook toen werd vaccinatie niet zonder scepsis ontvangen. Angst, geloofsovertuiging, en dan met name het idee dat de natuur niet gemanipuleerd mocht worden, zorgden voor weerstand.

Opmerkelijk genoeg zien we vandaag, ondanks al onze wetenschappelijke vooruitgang, een vergelijkbare dynamiek terugkeren. De nieuwe tegenstanders van vaccinatie bevinden zich niet alleen in de bekende religieus-conservatieve kringen. Steeds vaker komt er ook verzet uit onverwachte hoeken: van mensen die sterk digitaal verbonden zijn en hoogopgeleid, maar wel vervreemd van de wetenschap.

Het wantrouwen zit niet altijd in de prik zelf, maar in de infrastructuur eromheen: de overheid die de prikken geeft, de farmaceutische industrie die de vaccins maakt, maar soms ook de wetenschap die ondanks overtuigend bewijs niet wordt geloofd.

Het wetenschappelijk onderzoek naar vaccins is overigens nog in volle gang. Er zijn nog steeds besmettelijke ziektes waarvoor geen effectief vaccin is, en ook goede therapeutische vaccins tegen kanker moet nog de weg naar de kliniek vinden. En hoe zorgen we ervoor dat vaccins effectief zijn bij mensen met een verzwakt immuunsysteem? Een volledig begrip over *hoe* vaccins precies werken – zeker als het gaat om het opbouwen van langdurige en kwalitatief hoogwaardige T-cel-immuniteit is nog niet compleet maar we zijn op weg.

In ons onderzoek naar een synthetisch peptidevaccin tegen SARS-CoV-2 ontdekten we dat **meerdere keren vaccineren met dit vaccin cruciaal is voor zowel de kwantiteit, de hoeveelheid, maar ook de kwaliteit van de CD8 T-celrespons**⁷.

Waar twee dosissen van het vaccin nog onvoldoende bescherming boden tegen een dodelijke hoeveelheid van het coronavirus, bleek een derde dosis het verschil te maken. En belangrijk ook: die bescherming werd bereikt **zonder neutraliserende antilichamen**, wat onderstreept hoe krachtig een goed afgestemde T-celrespons kan zijn.

Wat maakte die derde dosis dan zo bijzonder? We zagen niet alleen een toename in het aantal virus-specifieke CD8 T-cellen,

maar vooral ook een verandering in hun aard. De derde prik leidde tot de vorming van meer **effector-memory T-cellen die circuleren door het hele lichaam maar ook meer tissue-resident memory T-cellen** – geheugen cellen die in weefsels zoals de longen achterblijven en daar snel kunnen reageren bij hernieuwde infectie. Bovendien produceerden deze cellen meerdere cytokines tegelijk: ze waren *polyfunctioneel*, een kenmerk dat vaak samenhangt met effectieve bescherming.

Misschien nog fascinerender was de uitkomst van onze fate-mapping studies: een deel van de nieuwe circulerende geheugen-T-cellen bleek voort te komen uit reeds aanwezige **weefselgebonden geheugen-T-cellen** die opnieuw in beweging waren gekomen. Het geheugen van het immuunsysteem is dus geen vaststaande entiteit, maar een dynamisch netwerk waarin cellen kunnen schakelen tussen verblijf, mobilisatie en hernieuwde activatie. Effectievere immuniteit is dus geen toevalstreffer, maar het resultaat van doordacht ontwerp en – letterlijk – het trainen van ons afweersysteem om beter te worden met elke ronde.

Deze bevindingen leren ons iets fundamenteels: **duurzame bescherming ontstaat niet alleen door veel T-cellen, maar door T-cellen met de juiste eigenschappen, op de juiste plek, op het juiste moment**. En dat vereist soms meer dan één keer prikken – het vraagt om een opbouw in lagen, een verdieping van het geheugen, en een fine-tuning van de immuunrespons over tijd.

De inzichten verkregen in het eerder genoemde onderzoek naar costimulatie kwamen ook goed van pas in mijn onderzoek naar vaccins tegen virussen, zoals cytomegalovirus⁸, maar ook tegen malaria⁹, en kanker^{10,11}. Door gebruik te maken van modellen waarin costimulatie moleculen werden uitgeschakeld of juist aangezet, lieten we zien dat verschillende costimulatie receptoren essentieel zijn voor goede vaccins en kunnen worden gebruikt om betere vaccins te maken.

En recent is er nog een nieuwe dimensie toegevoegd die van invloed is op ons allemaal: het 24-uurs ritme waarin we leven. Want ook ons immuunsysteem leeft volgens dit ritme. In onze studie naar mRNA-vaccins tegen SARS-CoV-2, in samenwerking met Dr. Kervezee en promovendus Ward Vleeshouwers — ontdekten we dat het tijdstip van vaccinatie invloed heeft op de kwaliteit van het CD8⁺ T-cel geheugen.

Muizen die tijdens hun rustfase werden gevaccineerd, ontwikkelden een krachtiger geheugenrespons dan muizen die tijdens hun actieve fase werden gevaccineerd. Dit ritme bleek gestuurd door de antigeen-presenterende cellen die de CD8 T-cellen activeren. De verklaring? Circadiane schommelingen in de expressie van de co-stimulerende moleculen op deze cellen. Zo blijkt dus dat zelfs onze biologische 24-uurs klok de afstemming van co-stimulatie beïnvloedt. Tijd, moleculen en geheugen komen dus samen in een ritmisch gereguleerde afweer.

Synergie in het immuunsysteem – samen is meer dan de som der delen

Traditioneel ligt de focus bij vaccinontwikkeling op het opwekken van **neutraliserende antilichamen** – een logische aanpak, gezien het succes van veel klassieke vaccins. Maar recente inzichten waaronder de eerdergenoemde CD8 T-cel responsen tonen aan dat de rol van **virus-specifieke T-cellen**, ook cruciaal is. De vraag is dan wel: kunnen we door het toevoegen van CD8 T-celresponsen aan antistof-inducerende vaccins de bescherming verbeteren?

Deze vraag stond centraal bij ons onderzoek naar vaccins tegen het cytomegalovirus. Bij gezonde mensen verloopt infectie met cytomegalovirus doorgaans onopgemerkt, maar bij mensen met een onderontwikkeld of onderdrukt immuunsysteem – zoals pasgeborenen of transplantatiepatiënten – kan dit virus ernstige ziekte veroorzaken. Een werkzaam vaccin tegen CMV is dus geen luxe, maar een medische noodzaak.

In ons onderzoek naar vaccins tegen cytomegalovirus werkten we niet alleen samen met de expertise in het LUMC, maar ook samen met partners van het Leiden Bioscience Park: Met name Dr. Gerben Zondag van Synvolux wil ik hierbij noemen. Gezamenlijk ontwikkelde we een DNA-vaccin dat antistofresponsen opwekt tegen oppervlakte-eiwitten van cytomegalovirus¹². We lieten we zien dat dat de controle over het virus duidelijk verbetert als het gecombineerd werd met een **synthetisch peptiddevaccin** dat uitsluitend CD8 T-cellen aanzet.

Het immuunsysteem werkt dus niet als een verzameling losse compartimenten, maar als een **netwerk van complementaire krachten**. Antilichamen kunnen virussen neutraliseren voordat ze cellen infecteren, terwijl CD8 T-cellen reeds geïnfecteerde cellen herkennen en opruimen. Door deze twee armen van de afweer bewust samen te brengen in één vaccinstrategie, creëerden we een beter schild tegen het virus.

Deze bevindingen illustreren ook een breder principe in de immunologie. **Effectieve bescherming vraagt om samenwerking – tussen cellen, tussen mechanismen, en soms zelfs tussen disciplines**. Het is pas als we begrijpen hoe verschillende onderdelen elkaar versterken, dat we vaccins kunnen ontwerpen die meer zijn dan de som der delen.

In de bredere zoektocht naar hoe we ons lichaam kunnen helpen zichzelf beter te beschermen hebben we ook onderzoek naar cytomegalovirus infecties bij niertransplantatiepatiënten. Een deel van deze patiënten lukt het niet om het virus onder controle te houden.

In een samenwerking met postdoctoraal onderzoeker Nils Mülling, Transplantatiearts Professor Aiko de Vries en Dr Bart Everts ontdekten we dat de CD8 T-cellen die specifiek waren voor cytomegalovirus niet meer goed presteerden¹³. Het bleek dat deze cellen uitgeput raakten wat ons bracht om onderzoek te doen naar de energiehuishouding, het metabolisme, van de T-cellen. Als immuuncellen goed moeten presteren hebben ze

altijd voldoende energie nodig. Wij ontdekten dat de T-cellen een verstoring hadden in de belangrijkste route voor snelle energieproductie, de glycolyse. Ook vertoonden de cellen metabole stress. Daarbij speelde het enzym CD38, die alleen verhoogd was bij patiënten met oncontroleerbare infectie een rol. Door de activiteit van CD38 te remmen, wisten we het glucosemetabolisme van de CD8 T-cel weer op gang te brengen wat leidde tot herstelde cytokineproductie en verbeterde antivirale afweer.

Wat dit onderzoek onderstreept, is dat effectieve afweer niet alleen afhankelijk is van activatie, maar ook van **balans in de energiehuishouding**, waarin verbruik, herstel en beschikbaarheid in evenwicht behoren te zijn. Het is niet alleen de kracht of hoeveelheid van de reactie die telt, maar het vermogen om zich aan te passen aan de context.

Een goed functionerend immuunsysteem moet dus continu zijn **energieverdeling** afstemmen op de noden van het moment. En daarin lijkt het opvallend veel op andere complexe systemen – of het nu gaat om ecosystemen, maatschappijen of misschien zelfs ons persoonlijke leven.

T-cellen als dynamische biomarkers en immunotherapeutische targets

Als het gaat om de ontdekkers van vaccins of de eersten die immuuntherapieën tegen kanker hebben ontwikkeld—staan we op de schouders van pioniers — en het is de taak van de huidige generatie immunologen om dit verder te dragen. Maar met de huidige kennis, wel met één centrale vraag in gedachten: hoe vinden we de juiste balans.

In de laatste 15 jaar heeft immunotherapie het behandelveld van kanker ingrijpend veranderd. Door een sterke rem van het immuunsysteem eraf te halen, door de eerdergenoemde rem-

mers PD-1 en CTLA-4 te blokkeren in hun werking– worden T-cellen opnieuw in staat gesteld om tumoren aan te vallen. Maar ondanks spectaculaire successen bij een deel van de patiënten, blijft een positieve uitkomst bij veel patiënten helaas uit en blijkt de werking van deze immunotherapie onvoorspelbaar. Wat bepaalt of een immuuntherapie wel of niet werkt? En ook belangrijk: kunnen we dat snel of zelfs vooraf al herkennen?

In ons onderzoek zochten we naar **biomarkers** op T-cellen–meetbare kenmerken van immuunactiviteit – die ons iets vertellen over het vermogen van deze cellen om te reageren op therapie. Met behulp van de eerdergenoemde high-dimensionale single-cell technieken konden we het landschap van T-cellen in het bloed van muizen én mensen gedetailleerd in kaart brengen tijdens therapie met stimulatie van de costimulatie receptor OX40 en remming van PD-1. Samen met Professor Ossendorp, onderzoekster Tetje van der Sluis en promovendus Guillaume Beyrend vonden we iets opvallends. Bij een goede therapierespons zagen we soldaat T-cellen verschijnen met kenmerken die met name worden gevonden op andere cellen: de natural killer (NK)-cellen¹⁴.

Deze aangepaste CD8 T-cellen kenmerkten zich ook door een gerichte en betere doding van de tumorcellen. De tijdelijke aanwezigheid van deze T-cellen in het perifere bloed na therapie maakt dit een biomarker voor effectieve therapie. Niet alleen in muizen, maar ook bij mensen die goed op immunotherapie reageerden.

Deze resultaten laten zien dat **het immuunsysteem niet statisch is, maar dynamisch** – een voortdurend veranderend geheel waarin bepaalde celtypes tijdelijk opduiken, pieken en verdwijnen. Het idee van een biomarker verandert daarmee van een vast kenmerk naar een momentopname in een vloeiend proces. We moeten dus niet alleen weten *wat* we meten, maar ook *wanneer*.

Een ander voorbeeld komt uit onderzoek naar de soldaat CD8 T-cellen, in de context van chemotherapie, uitgevoerd in samenwerking met Professors Sjoerd van der Burg, Alfred Vertegaal en Sjaak Neefjes.

Veel gebruikte chemotherapeutica remmen de celdeling – niet alleen van tumorcellen, maar ook van immuuncellen. De verwachting zou zijn dat dit het immuunsysteem verzwakt. Maar wat blijkt? Zelfs als CD8 T-cellen in de celcyclus worden geremd, kunnen ze nog ontwikkelen tot een effectieve afweercel. Sterker nog: een tijdelijke rem van de celdeling leidt tot een metabole ‘voedingsvoorraad’ en de T-cellen worden als het ware voorbereid op een snelle aanval op de tumor zodra de rem wordt losgelaten. Als deze energierijke T-cellen vervolgens worden ingezet in immuuntherapie, blijken ze buitengewoon krachtig.

Deze bevinding onderstreept dat zelfs een tijdelijke verstoring – zoals het remmen van de celcyclus – een krachtig momentum kan creëren dat juist bijdraagt aan het hervinden van balans.

In bredere zin laten deze onderzoeken zien hoe het nauwkeurig lezen van immuuncellen – van transcriptie tot eiwitniveau – ons helpt om de taal van het immuunsysteem steeds beter te verstaan. Door te begrijpen welke moleculaire signalen samenhangen met een effectieve respons – en hoe die veranderen in de tijd – kunnen we immunotherapie verbeteren en gericht inzetten. Niet alleen door patiënten beter te selecteren, maar ook door de therapie zelf te finetunen: wanneer moet je stimuleren, wanneer remmen, en welke receptoren kun je daarbij benutten?

In mijn eigen onderzoek heb ik me jarenlang verdiept in de balans tussen stimulatie en remming binnen het immuunsysteem. Specifiek in de co-stimulerende receptoren CD28 en CD27 maar ook in 4-1BB en OX40 die T-cellen aansturen. We

hebben blijkbaar veel verschillende costimulatie receptoren maar of deze moleculen ook goed konden samenwerken was nog onduidelijk?

Het onderzoek hiernaar is in volle vaart gekomen door een alliantie met Genmab wetenschappers Lars Guelen, Joost Neijssen en David Satijn. Samen met postdoctorale onderzoekers Felix Behr en Frederique de Graaf zijn er grote stappen gezet. De samenwerking tussen costimulatie receptoren was evident: De receptoren werken niet los van elkaar, maar juist in **synergie**. Ze versterkten elkaars werking.

Het bijzondere hieraan is, is dat elk van deze co-stimulerende receptoren ook een unieke bijdrage levert: CD28 geeft de initiële duw, CD27 verlengt de levensduur, en 4-1BB en OX40 brengen extra kracht en uithoudingsvermogen. Gezamenlijk zetten deze moleculen de T-cellen aan tot harder delen, zodat er sneller een leger ontstaat dat de indringer beter kan bestrijden. Hierbij verhogen ze ook de opname en verwerking van voedingsstoffen, zodat de T-cel genoeg energie en bouwstoffen heeft om te delen en te functioneren.

Maar zoals u wellicht al dacht, meer costimulatie kan ook bijwerkingen geven. Een te krachtige T-cel response geeft schade aan gezond weefsel.

Door te onderzoeken hoe we **co-stimulerende moleculen preciezer kunnen activeren**, en alleen daar waar het nodig, hopen we **ongewenste bijwerkingen in het lichaam te vermijden**. De uitdaging is namelijk om deze krachtige signalen uitsluitend binnen de tumor-omgeving of vaccinatieplek tot werking te brengen — dáár waar ze het meest nodig zijn, en nergens anders. Deze precisiebenadering vraagt om een **combinatie van verschillende expertises en creatieve samenwerking over vakgrenzen heen**.

Ik ben dan ook bijzonder verheugd om hierin samen te werken met Professor Matthias Barz, Dr. Koen van der Maaden, Dr. Ferenc Scheeren en Dr. Martijn Verdoes om moleculair ontwerp, farmaceutische toediening, immunologische ken-

nis en chemische precisie samen te brengen. Ik kijk ernaar uit om deze translationele aanpak op innovatieve wijze met jullie verder te brengen van fundamenteel idee naar klinische toepassing.

Immunologie als maatschappelijke spiegel

De immunologie leert ons dat gezondheid geen toestand is van volledige controle, maar van gereguleerd evenwicht. Van geheugen, timing en context. De immunologie houdt ons daarmee niet alleen een biologische, maar ook een maatschappelijke spiegel voor. Wanneer grijpen we in, en wanneer laten we het begaan? De coronapandemie heeft die vragen op scherpe wijze naar de voorgrond gebracht. Ze liet zien hoe belangrijk een gereguleerd immuunsysteem is — maar ook hoe cruciaal vertrouwen in wetenschap, in beleid, en in elkaar is. Net als het immuunsysteem, kan ook de samenleving alleen functioneren wanneer gasgeven en remmen in balans zijn. Wantrouwen, desinformatie, of doorgeslagen voorzichtigheid kunnen die balans verstoren, met schade voor iedereen.

Dat stelt ons voor een nieuwe uitdaging. Want terwijl we als immunologen de complexe balans van co-stimulatiesignalen ontrafelen, moeten we ook de maatschappelijke balans bewaken: tussen vertrouwen en twijfel, tussen autonomie en collectief belang. Wetenschap vraagt niet alleen om kennis, maar ook om verbinding.

De waarde van een bredere blik – immunologen in het crisisbeheer

De afgelopen jaren hebben we, als samenleving, te maken gehad met ongekende uitdagingen door de COVID-19-pandemie. In tijden van crisis is het essentieel om snel en doeltreffend te handelen. Dit vraagt om samenwerking tussen verschillende disciplines: virologen, microbiologen, infectieartsen, epidemiologen en beleidsmakers. Elke expertise levert een waardevolle bijdrage aan het begrijpen van het virus en het

ontwikkelen van passende interventies. Echter, één belangrijke schakel ontbrak meestal in veel van de besluitvormingsprocessen, namelijk de **immunoloog**.

De afwezigheid van immunologen in het Outbreak Management Team (OMT) tijdens de COVID-19-uitbraak roept de vraag op of we het volle potentieel van ons wetenschappelijke begrip hebben benut. Hoewel virologen en microbiologen onmiskenbaar van groot belang waren voor het begrijpen van de eigenschappen van het virus en de infectiedynamiek, biedt het **immunologische perspectief** cruciale inzichten voor de lange termijn. Bijvoorbeeld, de impact van vaccinatie op ons afweersysteem zoals de bescherming door zowel antistoffen als geheugen T-cellen, het ontwerp van boosterstrategieën, en de vraag waarom sommige mensen sterker reageren dan anderen op infecties – dit zijn allen kwesties waarbij immunologen specifieke expertise kunnen bieden en geeft de waarde van immunologische kennis aan als een integraal onderdeel van het beleid, nu en in de toekomst.

Een **multidisciplinaire samenwerking** verhoogt ook de kans om langdurige, systematische oplossingen te ontwikkelen die het immuunsysteem optimaal ondersteunen en daarmee de volksgezondheid in de breedste zin versterken. Wanneer we als wetenschappers de handen ineenslaan, vanuit verschillende domeinen, kunnen we beter voorbereid zijn op toekomstige infectieziekten en mogelijke pandemieën.

Het belang van balans in ecosystemen

Aan het einde van deze rede wil ik graag stil staan bij iets wat buiten het laboratorium ligt, maar mij persoonlijk aan het hart gaat: het belang van de natuur.

Medische wetenschappers zijn dagelijks bezig met het ontrafelen van complexe systemen en ziektes. Maar soms is het goed om ook onze blik te richten op iets groters, namelijk de wereld waar we deel van uitmaken.

Daarom kies ik ervoor om deze oratie te verbinden aan een goed doel. Net zoals het immuunsysteem een evenwicht moet vinden moeten wij ook als mensheid zoeken naar een nieuwe balans met de natuur door de overbevolking. Wanneer leefgebieden worden versnipperd, wilde dieren verdwijnen, raakt het hele systeem ontregeld. De kwetsbaarheid van zo'n ecosysteem herinnert ons eraan dat het essentieel het is om zorg te dragen voor de samenhang van het geheel. Het beschermen van bedreigde diersoorten is daar een krachtig symbool van.

Als Slot – Terug naar de balans

En dit brengt mij weer terug naar de zoektocht naar balans.

Een zoektocht die van alle tijden is en geldt voor onze gezondheid en onze samenleving. De immunologie leert ons dat het draait om **gereguleerd evenwicht** — tussen activatie en remming, tussen vergeten en herinneren. Zoals een immuuncel uitgeput raakt wanneer hij voortdurend geactiveerd wordt zonder rust, zo raakt ook de mens uit balans als er geen ruimte is voor herstel.

Balans is geen eindpunt, maar een richting die we telkens opnieuw moeten zoeken. In het lab, in het beleid, in ecosystemen. Maar ook in onszelf. Dit brengt ook een verantwoordelijkheid met zich mee. Maar hopelijk is het een verantwoordelijkheid die we **samendragen**, en die uitgroeit tot een **gezamenlijke zoektocht naar balans**.

Dankwoord

Tot slot wil ik mijn dank betuigen aan allen die aan de totstandkoming van mijn benoeming hebben bijgedragen. Ik wil graag het college van bestuur van de Universiteit Leiden, de Raad van Bestuur van het LUMC en de benoemingscommissie hartelijk danken voor het in mij gestelde vertrouwen.

Ik wil ook graag stilstaan bij de mensen die mij op dit pad hebben gebracht en met wie ik samen de reis naar dit moment hebt meegemaakt. Wetenschap is zelden een solo-reis. Ik ben mijn mentoren dankbaar voor de ruimte die zij mij gaven om te groeien, voor alle collega's en studenten die mij inspireerden, en alle collega's die de motor van ons onderzoek draaiende houden. Ik wil een aantal hier nog met naam en toenaam bespreken.

Ik ben uiteraard veel dank verschuldigd aan mensen van wie ik veel heb geleerd:

Mijn promotors, hooggeleerde van Lier en hooggeleerde van Oers, beste Rene en Rien. Dank voor een inspirerende promotie tijd en voor de belangrijke eerste zetten in het costimulatie onderzoek.

Hooggeleerde Schumacher, beste Ton, dank voor de leerzame en fijne tijd in jouw groep op het Nederlands Kanker Instituut.

Professor Schoenberger, Dear Steve thank you for your support and trust in me as research scientist at the La Jolla Institute for Immunology in California.

En mijn mentors hier in Leiden. Hooggeleerde Melief, beste Kees, wie had ooit gedacht dat wij nu anno 2025 nog steeds samen actief zouden zijn in het onderzoek. Hooggeleerde Koning, beste Frits jouw steun en voorbeeld zijn voor mij van groot belang geweest.

Also, thanks to my mentor at the University of Oxford. Professor Klenerman, Dear Paul, it is always inspiring to visit you in Oxford. I will always remember your infamous words: Just keep going.

Mijn steun gaat ook uit naar de afdelingshoofden.

Hooggeleerde Fibbe, beste Wim, bij jou is mijn Leidse loopbaan begonnen. Dank voor de steun en vertrouwen.

Hooggeleerde Borst, beste Jannie, onze gemeenschappelijk interesse voor costimulatie gaat terug naar mijn begintijd als onderzoeker en zijn weer bij elkaar gekomen toen jij afdelingshoofd werd. Dank voor je vertrouwen en het stimuleren van deze benoeming.

Hooggeleerde Smits, beste Hermelijn, jouw steun is nu al voelbaar, ik hoop nog vele jaren met jou als afdelingshoofd door te kunnen gaan.

Ook wil ik nog benoemen dat onze Leidse Biomedische wetenschappen behoort tot de top-opleidingen in Nederland waaronder ook ons blok immunologie behoort. Dat is de verdienste van Dave Roelen en Ferry Ossendorp als uitstekende mede-blok coördinatoren maar ook van goede en gemotiveerde werkgroep docenten. Dank aan allen hiervoor.

A major thanks also to all the PhD students and post-docs: Marieke, Suzanne Welten, Tetje, Anke, Esmé, Iris, Eleni, Elham, Guillaume, Floor, Ward, Shengchun, Hanna, Felix, Melissa, Reza, Jasper, Nils, and Frédérique. Working with you was interesting, sometimes challenging but also fun.

Dank ook aan alle onderzoeksanalisten die mij en mijn groep hebben bijgestaan door de jaren heen: Macha, Shirin, Lucas, David, Tom, Roos, Dominique. Jullie labvaardigheden waren altijd van groot belang.

Een enkele naam heb ik nog niet genoemd. Dat was bewust omdat ik hier speciale aandacht aan wilde geven. Suzanne van Duikeren, mijn steun en toeverlaat op het lab. We werken inmiddels al ruim 12 jaar uitstekend samen. Je houdt de kwaliteit hoog, doet veel belangrijke pilot-experimenten, schept orde in de chaos, werkt nieuwe mensen in en hebt al veel promovendi mede naar de eindstreep gebracht. Veel dank daarvoor. Ik hoop dat we nog vele jaren zo samen kunnen optrekken.

En niet in de laatste plaats: mijn vrienden en familie. Jullie gezelligheid, geduld, steun en vertrouwen vormen mijn persoonlijke evenwicht. Zonder jullie was deze zoektocht naar balans nooit begonnen.

Lieve ouders, broer en zus bedankt voor jullie steun en liefde.

Lieve Ingmar, Veerle, Eline en Lieke, het is heerlijk om jullie te zien opgroeien.

Lieve Linda, het is heerlijk om thuis te komen, dank voor alle liefde.

Als laatste wil ik u allen bedanken voor uw aandacht, uw nieuwsgierigheid, en uw bereidheid om samen op zoek te gaan naar de verloren balans.

Ik heb gezegd.

Referenties

1. Arens, R. *et al.* Constitutive CD27/CD70 interaction induces expansion of effector-type T-cells and results in IFN γ -mediated B cell depletion. *Immunity* **15**, 801-812 (2001).
2. Arens, R. *et al.* Tumor rejection induced by CD70-mediated quantitative and qualitative effects on effector CD8 $^{+}$ T-cell formation. *J Exp Med* **199**, 1595-1605 (2004).
3. Tesselaar, K. *et al.* Lethal T-cell immunodeficiency induced by chronic costimulation via CD27-CD70 interactions. *Nat Immunol* **4**, 49-54 (2003).
4. Burke, K.P., Chaudhri, A., Freeman, G.J. & Sharpe, A.H. The B7:CD28 family and friends: Unraveling coinhibitory interactions. *Immunity* **57**, 223-244 (2024).
5. Welten, S.P.M., Redeker, A., Toes, R.E.M. & Arens, R. Viral Persistence Induces Antibody Inflation without Altering Antibody Avidity. *J Virol* **90**, 4402-4411 (2016).
6. van der Gracht, E.T.I. *et al.* Memory CD8 $^{+}$ T-cell heterogeneity is primarily driven by pathogen-specific cues and additionally shaped by the tissue environment. *iScience* **24**, 101954 (2021).
7. Pardieck, I.N. *et al.* A third vaccination with a single T-cell epitope confers protection in a murine model of SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun* **13**, 3966 (2022).
8. Panagioti, E., Boon, L., Arens, R. & van der Burg, S.H. Enforced OX40 Stimulation Empowers Booster Vaccines to Induce Effective CD4 $^{+}$ and CD8 $^{+}$ T-cell Responses against Mouse Cytomegalovirus Infection. *Front Immunol* **8**, 144 (2017).
9. Othman, A.S. *et al.* OX40 Stimulation Enhances Protective Immune Responses Induced After Vaccination With Attenuated Malaria Parasites. *Front Cell Infect Microbiol* **8**, 247 (2018).
10. van der Sluis, T.C. *et al.* Delayed vaccine-induced CD8 $^{+}$ T-cell expansion by topoisomerase I inhibition mediates enhanced CD70-dependent tumor eradication. *J Immunother Cancer* **11** (2023).
11. van der Gracht, E.T. *et al.* Adenoviral vaccines promote protective tissue-resident memory T-cell populations against cancer. *J Immunother Cancer* **8** (2020).
12. Pardieck, I.N. *et al.* Dominant Antiviral CD8 $^{+}$ T-cell Responses Empower Prophylactic Antibody-Eliciting Vaccines Against Cytomegalovirus. *Front Immunol* **13**, 680559 (2022).
13. Mülling, N. *et al.* Inhibiting the NADase CD38 improves cytomegalovirus-specific CD8 $^{+}$ T-cell functionality and metabolism. *J Clin Invest* **134** (2024).
14. van der Sluis, T.C. *et al.* OX40 agonism enhances PD-L1 checkpoint blockade by shifting the cytotoxic T-cell differentiation spectrum. *Cell Rep Med* **4**, 100939 (2023).

PROF. DR. RAMON ARENS



Ramon Arens studeerde Medische Biologie aan de Universiteit van Amsterdam en promoveerde in 2003 bij Sanquin en het Amsterdam UMC, in het laboratorium van prof. dr. René van Lier. Aansluitend deed hij postdoctoraal onderzoek (2004-2005) in de groep van prof. dr. Ton Schumacher aan het Nederlands Kanker Instituut, gevolgd door een onderzoekspositie aan het La Jolla Institute for Immunology in Californië (VS).

In 2010 trad hij toe tot het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) als universitair docent bij de afdeling Immunohematologie, waar hij in 2017 universitair hoofddocent werd. Sinds 2024 is hij hoogleraar bij de afdeling Immunologie aan het LUMC. Daarnaast is hij benoemd tot Ere-onderzoeker aan de Universiteit van Oxford. Zijn oratie met als titel “Op zoek naar de verloren balans” is op 11 juli 2025.

