

Het nieuwe denken over ontsteking

Het nieuwe denken over ontsteking

Rede

uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van
hoogleraar Experimentele Neuro-Gastroenterologie
aan de Faculteit der Geneeskunde
van de Universiteit van Amsterdam
op donderdag 20 februari 2014

door

Wouter Jacob de Jonge

Dit is oratie 493, verschenen in de oratiereeks van de Universiteit van Amsterdam.

Opmaak: JAPES, Amsterdam
Foto auteur: Jeroen Oerlemans

© Universiteit van Amsterdam, 2014

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.

Voorzover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van artikel 16B Auteurswet 1912 j° het Besluit van 20 juni 1974, St.b. 351, zoals gewijzigd bij het Besluit van 23 augustus 1985, St.b. 471 en artikel 17 Auteurswet 1912, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoedingen te voldoen aan de Stichting Reprorecht (Postbus 882, 1180 AW Amstelveen). Voor het overnemen van gedeelte(n) uit deze uitgave in bloemlezingen, readers en andere compilatiewerken (artikel 16 Auteurswet 1912) dient men zich tot de uitgever te wenden.

*Mevrouw de rector magnificus,
Mijnheer de decaan,
Leden van de Raad van Bestuur van het AMC,
Geachte aanwezigen, familie en belangstellenden*

Meyrueis, Lozère, 26 juni 1977. Warm, bewolkt weer. Ik pak mijn spullen uit mijn auto en zet mijn fiets in elkaar. Vanaf terrasjes kijken toeristen en inwoners toe. Niet-wielrenners. De leegheid van die levens schokt me.

Tim Krabbé, *De renner*

Wielrennen is een best zinloze maar soms ook een inspirerende bezigheid. Tijdens lange eenzame wieltrainingen placht ik wel eens in gedachten verzonken te raken. Zo verbaas ik mij er wel eens over in hoeveel aspecten de wetenschappelijke wereld lijkt op die van de wielrennerij! Misschien niet de meest voor de hand liggende vergelijking. Maar laat ik een aantal voorbeelden noemen.

Het eerste raakvlak is de fascinatie voor de voortschrijdende inzichten in de farmacologie van het menselijk lichaam. In zowel de wielrennerij als de biomedische wetenschap zien we een stormachtige ontwikkeling in de toepassing van nieuwe medicijnen en de noodzaak nauwe banden te onderhouden met de farmaceutische industrie. De succesvolle beoefenaars in beide metiers staan bloot aan heftige competitie en kennen een nietsontziende drang naar succes en erkenning.

Helaas, dan is fraude en bedrog een bijna onweerstaanbare verlokking. Wielrennen en wetenschap kennen vele recente affaires. Affaires die het vertrouwen diep hebben geschaad. Dat is een serieus probleem voor een vak wat in de kern afhankelijk is van publieke belangstelling en vooral draagvlak. Vertrouwen komt te voet en gaat te paard. Het vertrouwen in wielrennen en wetenschap is precair en de beoefenaars ervan liggen onder een maatschappelijk vergrootglas. Dat moeten wij ons goed realiseren.

Maar er zijn vele overeenkomsten tussen wielrennen en het wetenschappelijke spel. Het ploegenspel, de competitie en de spanning, en de achtervolging van een peloton op de koplopers die de ereplaatsen keer op keer opeisen met hun sterke team. Ik zie een ontsnapte strijdende renner die op het peloton

vooruitrijdt en een eenzame strijd voert tegen de elementen. En ik zie de eigenwijze promovendus die in zijn door anderen verguisde project blijft geloven en doorzet ondanks honende collega's die het idee zien als een bedreiging van hun eigen theorie. Zoals de mooiste overwinningen zijn die van een strijdende renner in een langdurige ontsnapping, zo zoet is de publicatie van een theorie die dogma's omver werpt en daarom door velen wordt geciteerd.

Het wielrennen is doordrenkt van oude mores en gewoonten en de heerschappij van een gevestigde orde van veel-winnende kopmannen in de wielerploeg. Noviteiten worden met argusogen gadeslagen. Die kopmannen ziet men terug in de wetenschappelijke wereld. In Nederland worden de nog resterende onderzoeksgelden voor basaal onderzoek verdeeld volgens een open competitie. Kopmannen zijn hier gek op want die open competitie lijdt hevig aan het zogenaamde 'Mattheüs effect'. Ik refereer de Bijbel Matteüs 25 vers 29:

Want wie heeft zal nog meer krijgen, en wel in overvloed, maar wie niets heeft, hem zal zelfs wat hij heeft nog worden ontnomen.

Klinkt niet als erg eerlijk, maar het is een in socio-economische modellen beproefde gang van zaken.¹ Een karakteristiek gevolg van het Mattheüs effect voor wetenschappelijke artikelen is dat er disproportioneel veel aandacht wordt geschonken aan studies van topgroepen, terwijl deze mate van aandacht misschien niet altijd in relatie lijkt te staan met het daadwerkelijk vernieuwende element van de publicatie.

Maar de kern van de vergelijking spitst zich toe op de ambitie en nietsontziende toewijding voor het vak. De oud profrenner en veel-winnaar Adri van der Poel placht na een lange trainingsrit in de regen vaak ruzie te maken met zijn trainingsmaat over wie wie naar huis mocht brengen. De ander naar huis brengen betekende immers extra trainingskilometers meer dan je potentiële competitie. Een wielrenner die het niet noodzakelijk vindt zijn leven volledig in het licht van het wielrennen in te richten, komt bij voldoende talent misschien aardig mee in de koers, maar zal hem nooit winnen. Zo is ook wetenschappelijke carrière is niet voor iedereen weggelegd om bovengenoemde redenen. Laten we eerlijk zijn, voor wetenschappers is het werk vaak een uit de hand gelopen hobby. Een promotie en carrière in de wetenschap is een missie, geen kantoorbaan.

Ik ben ondertussen doorweekt thuis aangekomen van mijn fietstocht.

Ik zal vandaag mijn profcontract tekenen en de leerstoel Experimentele Neuro-Gastroenterologie met trots aanvaarden. Écht succes is je vervulling vinden in het werk waarvan je houdt.² Daarom voel ik mij een bevoorrecht mens.

Experimentele Neuro-Gastroenterologie. Het is niet altijd eenvoudig uit te leggen wat er nu zo gaaf is aan deze wereld van darmen en zenuwen en de afregeling van de peristaltische bewegingen die leiden tot bekende golfvormende kneedmotoriek van het maagdarmkanaal. Maar na dit college, bij de receptie, zult volledig met mij eens zijn dat deze opdracht razend relevant, interessant, en precies op het goede moment is ingezet door het college van bestuur, in het bijzonder de voorzitter van de raad van Bestuur Prof. Marcel Levi. U begrijpt, allereerst mijn dank voor het daartoe genomen besluit en in mij gestelde vertrouwen dit speciale gebied van de MDL verder uit te bouwen.

Als het nieuwe denken over ontsteking beschouw ik het besef dat ons brein en perifere zenuwstelsel kan worden gezien als integraal regel mechanisme van ontstekingsprocessen. Recente nieuwe inzichten onthullen een fascinerende wereld van netwerken van zenuwen die weefsels innervieren, maar ook typisch immunologische structuren als beenmerg, milt, en lymfeklieren en aldus invloed uit kunnen oefenen op activatie en differentiatie van ontstekingscellen, maar ook bijvoorbeeld op cel migratie en haematopoëse. Dit in aanvulling op de historische humorale en cellulaire regulatie van ontstekingsmechanismen, waarvan ik in mijn enthousiasme bijna in de verleiding kom dat het oude denken over ontsteking te noemen. In het resterende tijd zal ik u aangeven hoe deze nieuwe gedachten tot stand gekomen zijn, en hoe ik in de toekomst richtingen van onderzoek wil ontwikkelen.

De voedende darm

Na mijn studie en een research periode bij Prof Bill Blaner aan Columbia University in NY, werd mij duidelijk dat een promotietraject in Nederland eigenlijk helemaal niet zo'n hele slechte basis vormt voor een wetenschappelijke carrière. Ik mocht gaan promoveren onder leiding van hoogleraren Wout Lamers en Peter Soeters, geassocieerd aan resp. AMC en het Maastricht Universitair Medisch Centrum. De opdracht was de synthese van het semi-essentiële aminozuur arginine in het darmslijmvlies te bestuderen.

Gedurende mijn promotieonderzoek produceerde we een aantal genetisch gemodificeerde muizen om te achterhalen hoe de opname van de eiwitbouwsteen arginine vanuit de voeding, en door eigen productie in de darmslijmvliescellen verliep. Dit was relevant omdat arginine een essentiële component

van medische en gewone voeding is en er was weinig bekend over de regulatie van door het lichaam zelf gesynthetiseerde arginine. We maakten muizen met hoge expressie van een enzym arginase 1, specifiek in het darmepitheel. Arginase I splitst L-arginine tot het aminozuur L-ornithine en ureum. Het gevolg was dat het darmepitheel onvoldoende capaciteit bleek te hebben om arginine productie te handhaven en dalende spiegels arginine in het bloed waren het gevolg. Alhoewel het voor een buitenlander evident leek welke problemen deze muizen kregen door het gebrek aan arginine – de aangedane muizen waren namelijk kaal – heb ik er toch een half jaar over gedaan om met ingewikkelde blotting technieken te bewijzen welke muizen in het nest nu homozygoot waren.

Alhoewel een opvallende interesse ontstond van shampoofabrikanten arginine toe te voegen aan hun product lieten we de kans lopen om in de cosmeticabranche carrière te maken gaan, en werd ik meer gegrepen door de wat minder evidente functie van arginine gebrek voor het functioneren van het afweersysteem van de darm. Dit verschil is op ook macroscopisch niveau zichtbaar door het nagenoeg ontbreken van lymfoïde organen in de darm die de afweer tegen darmbacteriën moet organiseren, de zogenoemde platen van Peyer.

Tezamen met hoogleraar Lamers (de broer van mijn promotor) in het Max Planck Institute in Freiburg, en met hulp van hoogleraar Reina Mebius en Martijn Nolte van de Vrije Universiteit, hebben we in detail vast kunnen stellen op welk ontwikkelstadium van gespecialiseerde pre-Bcellen dit defect tot stand kwam. Kennelijk is de aanleg en organisatie van deze immunologisch belangrijke structuren afhankelijk van een goede opname en productie van de eiwit bouwsteen arginine. Dat hadden wij ontdekt! Deze wereld van de lymfoïde organen was intrigerend en de interesse in de immunologie van de darm was hiermee geboren.

De zelfdenkende darm

Terug naar het neuro gedeelte van de gastro-enterologie. De fameuze bioloog Richard Dawkins had een kinderlijk ontzag voor de wonderen van de natuur en het besef dat de complexiteit van die natuur valt terug te voeren op enkele eenvoudige basisregels. Zo is ook het eerste wat opvalt bij het analyseren van de darm de autonome functioneren van het orgaan; een geïsoleerde darm kan nog urenlang de functies uitoefenen die het in het lichaam ook uitoefent; peristaltiek en voorstuwing. De darm heeft daarvoor geen sturing vanuit het brein nodig! Sterker nog, van dit deel van de van de zenuwactiviteit hebben

wij geen notie. Dit gebeurt zogezegd volledig buiten onze wil om, en wordt genoemd het autonome zenuwstelsel. Er zitten enorm veel zenuwcellen in uw darmen: zo'n 200 miljoen. Dat zijn er weliswaar niet zoveel als in de hersenen, maar wel meer dan in ruggenmerg en perifere zenuwstelsel bij elkaar. Een Tweede Brein dus. Dat verklaart ook waarom sommige medicijnen die op de hersenen werken, bijvoorbeeld opioïden, ook op de darmen uitwerking hebben, en waarom een ontsteking in de darm ook zoveel gevolgen kan hebben voor de peristaltiek.

Het uitgebreide netwerk van zenuwen is dus uitstekend uitgerust alle vitale functies van de darm te verzorgen. Het is evident dat mocht er in aanleg van dit complexe systeem iets fout gaan dat finale gevolgen voor het functioneren van de darm heeft. Voorbeelden zijn de ziekte van Hirschsprung of pseudo-obstructie van de darm, waarin motoriek van de aangedane segmenten vrijwel volledig uitblijft door dysfunctie van enterische zenuwen. Dit zijn extreme gevallen, maar wat gebeurt er bijvoorbeeld bij chirurgische ingrepen in de buik waarbij de darm aangeraakt of geïnspecteerd wordt? Het is niet helemaal verrassend, gegeven de zojuist beschreven complexiteit van het enterisch zenuwstelsel, dat een in de operatiekamer relatief gebruikelijke handeling als inspectie van de darm bij operaties een enorme reactie teweegbrengt. In het hele netwerk gaan van mond tot anus de alarmbellen rinkelen en gevaarlijk grote hoeveelheden neurotransmitter, het signaal molecule van zenuwcellen, worden uitgescheiden.

Deze grote hoeveelheden neurotransmitter worden niet alleen door andere zenuwen waargenomen maar ook door aanwezige immuun cellen. Een ontsteking in het geïnspecteerde darmgebied volgt en het gehele netwerk van zenuwen gaat in staking omdat enterische zenuwen erg geprikkeld raken van alle eiwitten die ontstekingscellen uitscheiden. De enterische zenuwen zullen alle informatie van lokale ontsteking keurig doorgeven aan het hele netwerk van enterische zenuwen wat verspreid over de 7 meter lange darm ligt, maar ook aan de hogere zenuwcentra in het centrale zenuwstelsel. De ontleding van maag, en de transitie van darminhoud ligt volledig stil. De secretie van maagsappen en gasvorming gaat echter gewoon door en stapelen zich op in maag en darm. Dit is wat men postoperatieve ileus noemt. Patiënten worden er kotsmisselijk van en moeten dagenlang in het ziekenhuis blijven liggen, veel langer dan noodzakelijk is om van de eigenlijke chirurgische ingreep te herstellen. Maar belangrijker nog, ileus blijkt een belangrijke bijdrage te leveren aan postoperatieve complicaties als naadlekkages en infecties, waarschijnlijk omdat motoriek uitblijft en bacteriegroei in de darm wordt gestimuleerd. Tot voor kort was er weinig aan te doen, behalve afwachten tot het maag-

darmkanaal zijn draai weer gevonden heeft en de patiënt weer voeding kan verdragen.

Promovendi Olle The, Esmerij van der Zanden, Susanne Snoek, Lea Costes, en Sjoerd van Bree, en postdoc Cathy Cailotto, hebben het ontstaan van post-operatieve ileus in muis modellen, en later in mens, ontrafeld. De pathogenese van postoperatieve ileus is een klassiek voorbeeld van een ontstekingsreactie veroorzaakt door over activatie van neuronen, en demonstreert dat neuronen prima in staat zijn bij te dragen aan een ontstekingsreactie. Een intrigerend fenomeen wat we steeds beter begrijpen. Het is mooi te zien dat deze resultaten hebben geleid tot goede publicaties maar ook succesvolle klinische studies om ileus te verkorten in de patiënt. Thans bestuderen we samen met hoogleraar Wim Buurman, van de Universiteit van Maastricht – thans ook visiting professor in het AMC – en chirurg Misha Luyer en Emmeline Peters van zijn team van het Catherina Ziekenhuis te Eindhoven, hoe zenuwstimulatie middels perioperatieve voeding of zelfs het kauwen van kauwgom, postoperatieve complicaties kan voorkomen. De combinatie van deze groep klinische en basale onderzoekers werkt aanstekelijk. Als een groep jonge honden staan we te popelen storende problemen in de hedendaagse klinische praktijk van buik chirurgie op te lossen.

Naast deze klinische interventiestudies die een direct gevolg zijn van fundamenteel onderzoek, maken we voortgang op de identificatie van de neuronen die ileus veroorzaken. Zo hebben we bijvoorbeeld onlangs gepubliceerd dat een type eigenaardige zenuwachtige cellen, genoemd enterische glia, een sleutelrol spelen in het effect van ontsteking op functionele motoriek van de darm. Samen met universitair hoofddocent Sven Wehner en hoogleraar Jorg Kalff van de Universiteit van Bonn zoeken we naar de rol van deze cellen in het ontstaan van neuronale ontsteking in de darm. Als dit alles geen schoolvoorbeeld van het translationeel onderzoek is dan weet ik het niet meer.

De regulatie van organen door zenuwen; de nervus vagus

Het proces van ontsteking wordt geregeld middels gealarmeerende ontstekingscellen die naar de ontsteking-haard toe snellen, daarnaartoe gelokt door signaal eiwitten die op hun beurt door weefsel ontstekingscellen worden gemaakt. Zoals boven beschreven zijn zenuwen dus erg gevoelig voor deze ontstekings-eiwitten. Het is onmiskenbaar zo dat zenuwen en immuun cellen gedeelde functies hebben en dat deze super systemen op een zeer nauwe manier met elkaar samenwerken. Maar bestaat er daadwerkelijk zoiets als een regel-

functie van het brein op ontstekingsreacties wat ik met mijn titel wil doen geloven?

Het idee van geestelijke invloeden op het bevechten van ziekten is natuurlijk niet nieuw. Een korte zoektocht leidt tot observaties en theorieën die duizenden jaren teruggaan, van Chinese acupunctuur tot yoga. Op talloze blogs wordt gefantaseerd over de invloed van positief denken op de gezondheid status. Maar wat kunnen we daar als fundamentele wetenschappers, en immunologen nu mee? Welke zenuwen beïnvloeden nu daadwerkelijk welke processen, en andersom, en belangrijker nog; hoe kunnen we dit systeem inzetten om ziektes te behandelen?

De eerste serieuze demonstraties van een rol van zenuwbanen in ontsteking en koorts zijn redelijk recent. In 1997 en 1998 verschenen publicaties waarin een daadwerkelijke regelfunctie van het brein op het ontstaan van koorts werd beschreven.³ De grote tiende hersenzenuw, de nervus vagus, bleek in dit proces een belangrijke rol te spelen. Studies in ratten wezen uit dat ontstekingseiwitten als interleukine 1beta, belangrijk in het initiëren van ontsteking en koorts, het brein via de nervus vagus instrueert de koortsreactie in gang te zetten. Wanneer ratten werden ingespoten in de buikholte met dit interleukine 1beta, kon men aantonen dat signalen vanuit de perifere weefsels via de nervus vagus verantwoordelijk waren voor de koortsreactie die via het centrale zenuwstelsel verloopt. Het doorsnijden van de nervus vagus vermindert namelijk de ontstekingsreacties in het brein en daarmee de koortsreactie.

Maar het werk van Amerikaanse neurochirurg Kevin Tracey, was werkelijk pionierend in de vaststelling dat de nervus vagus een immuun regulerende functie in perifere weefsels heeft. Tracey beschrijft in zijn boek 'Fatal Sequence' het hartverscheurende relaas van een 1 jaar oud meisje wat na een lange doodstrijd overlijdt aan de gevolgen van brandwonden en bloedvergiftiging, ofwel sepsis. Het meisje heeft een pan met kokend water over zich heen gekregen en is voor 80% van haar lichaam verbrand. In deze situatie functioneert de verschroeide huid niet als huid, maar als eiwitrijk broeinest voor bacteriën. Er is geen houden aan de ontstekingsreactie die hierop volgt. Tracey beschrijft hoe het meisje uiteindelijk overlijdt aan sepsis, wat kan worden omschreven als een ongecontroleerd doordraaien van het immuunsysteem door de massale infiltratie van bacteriën in het systemische compartiment.

Ontstekingseiwitten zoals Tumor Necrosis Factor alfa, ofwel TNF, spelen hierbij een belangrijke rol. TNF heeft namelijk vele functies waaronder het aanzetten en stimuleren van meer ontstekingscellen. Daarom moet de afgifte ervan goed gecontroleerd worden. In sepsis ontbreekt deze controle. Bovenal focusteert de bloedcirculatie zich op de vitale organen en voor organen als

nier en darm blijft te weinig circulerend bloed over om goed te kunnen functioneren. Als bijeffect daarvan gaat de darm lekken, en de nier falen, en worden darmbacteriën geen strobreed meer in de weg gelegd de bloedbaan in te komen en verder massale ontstekingen aan te zwengelen. De situatie is te vergelijken met een volgeladen vrachtauto die een bergpas afrijdt zonder remmen. De dood van de patiënt is het gevolg. Tracey legde zich erop toe te begrijpen hoe deze vrachtwagen te stoppen.

Een serie experimenten die Tracey en zijn team deden met een ontstekingsremmend medicijn, genaamd CNI-1493 (CNI), gaf aanleiding te denken dat de sleutel van deze controle in de regelfunctie van het brein ligt. CNI zorgt er normaliter voor dat ontstekingscellen minder gevoelig worden voor ontstekings-eiwitten, en dus minder worden geactiveerd en minder TNF maken. Toevallig heeft het stofje als bijeffect ook de eigenschap motor kernen van de nervus vagus in het brein te stimuleren. In een experiment wat eigenlijk een hele andere bedoeling had, werd in ratten CNI ingespoten in het brein, in de cerebrospinale vloeistof. Injectie van de stof via deze route bleek een enorme sterke invloed te hebben op het remmen van sepsis in deze ratten, een effect wat 300,000 maal potenter was dan perifere injectie van CNI. Het doornemen van de nervus vagus naar het perifere gebied nam deze capaciteit volledig weg, en het elektrisch stimuleren van de zenuw evenaarde de vermindering van sepsis en TNF productie. In een reeks van artikelen werd vervolgens gedemonstreerd dat de nervus vagus een regelfunctie heeft in de productie van TNF, en in het ontstaan van sepsis. Het nieuwe denken over ontsteking deed zijn intrede.

De immuun-regulerende werking van zenuwen

“Zich op het juiste moment weten te verbazen is de eerste stap van de geest naar de ontdekking”, aldus Louis Pasteur. Dat gevoel overheerste toen wij op het lab voor het eerst waarnamen dat elektrische stimulatie van de nervus vagus activiteit met een zelfgemaakte probe ook in ons model een ontstekingsremmende invloed had.⁴ We testten dit in ons model voor postoperatieve ileus, omdat zoals ik hiervoor aanstipte dat een uitstekend model was om neurogene, ofwel door een neuron gemedieerde, ontsteking te bestuderen. Elektrische stimulatie van de nervus vagus activiteit net voor de chirurgisch ingreep verminderde de postoperatieve ileus in ons muismodel tot een niet detecteerbaar niveau, omdat de ontsteking werd verminderd. In 2003 publiceerden wij deze eerste studies waarin het zenuwstelsel in verband werd gebracht met ontstekingsreacties in de darm. Deze inflammatoire reflex kan

worden beschouwd als een neuronaal circuit dat de immuun respons op weefselschade en infiltrerende microben reguleert. Aldus wordt een immuun reactie op bijvoorbeeld weefselschade geregeld zodat er geen overmatige reactie plaats vindt en het weefsel kan herstellen. Maar hoe vindt dit alles nu precies plaats? Welke zenuwen zijn betrokken? En welke stappen in het ontstekingsproces zijn nu precies afhankelijk van welke zenuwbanen?

De moleculaire basis van de ontsteking-remmende capaciteit van de nervus vagus leek in eerste instantie simpelweg te liggen in de vrijstelling van het signaal molecuul van de nervus vagus, acetylcholine.⁵ Deze belangrijke neurotransmitter bindt aan receptoren voor acetylcholine, zogenaamde cholinerge receptoren, waarvan er vele verschillende soorten zijn. Een specifieke cholinerge receptor, de alpha7 penta-mere acetylcholine receptor (alpha7 receptor), werd in eerste instantie gedacht de speler in de regulerende werking van vagus regulatie op ontsteking te zijn.⁶ Dit werd gedacht nadat wij en anderen in het veld vonden dat in muizen die deze receptor missen, door genetische manipulatie, de nervus vagus activiteit niet meer in staat was ontstekingen te remmen. Bovendien bleek de alpha7 receptor op cytokine producerende ontstekingscellen, macrofagen, tot expressie te komen. Macrofagen maken veel TNF en de afgifte ervan wordt door acetylcholine geremd. De zaak werd gepubliceerd in het gezaghebbende tijdschrift Nature (zie noot 6) en alles leek opgelost! Dit bleek allemaal veel ingewikkelder te liggen.

Na de publicatie van de cruciale rol van de alpha7 receptor in de regulerende werking van de nervus vagus, werd uitgebreid jacht gemaakt op dit eiwit. Op welke cellen zat deze receptor precies? Hoe kunnen we deze receptor stimuleren in een ziekteproces? In welke vormen van humane ziektebeelden was deze receptor belangrijk? Er volgde een reeks aan opportune studies maar de alpha7 receptor bleek een wolf in schaapskleren; hij was moeilijk te detecteren want er waren geen goede reagentia voor. En als wel vaker was de conclusie te opportuun en te snel getrokken,⁷ de cholinerge immuun-regulerende werking bleek te berusten op een samenspel van verschillende soorten zenuwen van het parasympatische, cholinerge, en sympathische adrenerge systeem.

Op dit moment regeert enthousiasme en opportuniteit in het veld, maar ook de verwarring; een mooie startpunt voor het onverwachte; een eindsprint van een peloton wat vele winnaars kan kennen. We staan in *pole position* en met financiële ondersteuning van GlaxoSmithKline, en in samenwerking met academische partners aan de universiteit van Cambridge en Tubbingen, en TNO, gaan we uitwerken hoe het neurocircuit in de darm communiceert met de afweermechanismen van de darm, en hoe we hierop kunnen ingrijpen.

Immuuncellen worden neuronen

Maar het kan nog gekker. Sir Henry Dale gaf ons in 1929 al aan de neuronale systemen te betitelen niet op basis van anatomische ligging of connectie, maar op de aard van de afgegeven neurotransmitter. Een onderzoekslijn waarop promovendus Shobhit Dhawan en biotechnica Fransisca Hilbers actief zijn, geeft aan dat de scheidslijn neuron-immuun cel volledig lijkt te vervagen. De *neuronale lymfocyt* doet zijn intrede. Wat bedoel ik daarmee?

De neurotransmitters die als signaalmoleculen worden gebruikt door neuronen, blijken ook in belangrijke mate te worden aangewend door ontstekingscellen van ons adaptieve immuunsysteem. Deze zogenaamde T-lymfocyten zijn afweercellen, onderdeel van de specifieke cellulaire afweer. Ze zijn specifiek, want elke T-cel kan reageren op een lichaam vreemd oppervlak-epitoot dat wordt aangeboden door antigeen-presenterende cellen, oftewel APC's. Een aantal van deze T-cellen die men in het darmslijmvlies, lymfeklieren, en milt vindt, blijken in grote mate neurotransmitters als acetylcholine te kunnen produceren. Shobhit vond dat de T-lymfocyten die dat doen en in de darm verblijven behoren tot een specifiek type T-cellen, Thelper 17 cellen. Deze zijn belangrijk is voor de afweer tegen bacteriën, schimmels en andere micro-organismen. Strikt genomen functioneren deze T-cellen als immuun cellen maar dus ook als neuronen, heeft Sir Henry Dale ons geleerd. Met het grote verschil dat deze zelfgenoemde *neuronale lymfocyten* zich als mobiele neuronen gedragen en tussen organen interacties kunnen bewerkstelligen.

In deze studies vonden we ook dat de APCs onder sterke invloed staan van neurotransmitters, en dat met name sympathische neurotransmitters veel meer *neuronale lymfocyten* lieten ontstaan die acetylcholine maken. Zo is de cirkel rond van een volwaardige geïntegreerde neuro-immuun connectie van het sympathische zenuwstelsel met het aangeboren en adaptieve immuunsysteem. Saillant in dit verband is het feit dat acetylcholine, de cholinerge neurotransmitter, uiteindelijk eerst uit de milt is gezuiverd. Aangezien de milt een primair immunologisch orgaan is en niet geïnnerveerd is door cholinerge zenuwvezels is de acetylcholine die in 1929 werd gevonden in de milt is dus uiteindelijk gemaakt door T- of B-cellen, geen zenuwen.

Momenteel zijn we volop aan het exploreren in welke organen deze neuronale T-cellen een rol spelen, en dit zal in de nabije toekomst zeer interessante inzichten opleveren, denk alleen al aan de evidente rol die het sympathische systeem, of langdurige stress, in het opvlammen van ontstekingsziekten speelt. Bovendien heeft chronische ontsteking een blijvend effect op de opmaak van neuronen in de darm. Om dit in detail te bestuderen heeft postdoc Cathy Cailotto in het lab methoden geoptimaliseerd om de connecties van

specifieke zenuwen in kaart te brengen, en vervolgens te blokkeren, of te stimuleren. Zo wordt het in de toekomst mogelijk het enorm potente en voor afweer belangrijke adaptieve immuunsysteem te sturen met zenuwstimulatie. Het is een typisch voorbeeld van het type research waarbij een oog open dient te blijven voor het gezochte, en een ander oog voor het ongezochte.

Bioelectronics – een nieuw veld

Het elektrisch stimuleren van de nervus vagus als therapie is niet nieuw. Ervaringen zijn opgedaan bij ernstige vormen van neurologische aandoeningen als epilepsie en depressie. Echter het aanwenden van een elektrische probe ter stimulatie van efferente, perifere, zenuwen is erg baanbrekend. Ondanks onduidelijkheid over het exacte mechanisme van immuun regulatie door de nervus vagus, zijn klinische studies gestart om het effect van nervus vagus stimulatie te testen in reumatoïde arthritis,⁸ en de ziekte van Crohn. In samenwerking met het Amerikaanse bedrijf Setpoint, en gastro-enteroloog Prof Geert D’Haens gaan we testen of deze zenuwstimulatie het verloop van de ziekte van Crohn kan verbeteren. Resultaten van pioniers elders lijken vooralsnog positief maar een duidelijk mechanisme ontbreekt. Genoeg te doen dus.

Het simpelweg elektrisch stimuleren van een zenuw is een natuurlijk vrij grove benadering. Eleganter is de gedachte over een implanteerbare chip te kunnen beschikken die op basis van elektrische activiteit van zenuwvezels, directe informatie kan doorgeven over de graad van ontsteking van een orgaan. Chronische ontstekingsziekten als IBD of reumatoïde artritis hebben veelal een verloop van vallen en opstaan, van opvlamming en rustige periodes. Met een geïmplanteerde chip op de zenuwbundel zou op basis van zenuwactiviteit specifiekere elektrische stimulatie kunnen worden gegeven op de zenuw bundel, om zo de ontstekingsprocessen of trauma te controleren. Dit precies waar en wanneer dat nodig is om homeostase te herstellen. Het is zeker niet ondenkbaar dat specifieke zenuw stimulatie de productie van pro-inflammatoire eiwitten als Interleukine 1, of TNF in het orgaan kan tegen gaan, en voor verbetering van chronische ziektebeelden kan zorgen, waar men met farmacologische interventie niet tot succes komt. Voorbeelden van mogelijke therapieën met deze ‘Bioelectronics’ zijn eindeloos en laten veel aan de fantasie over, overigens ook buiten het veld van ontsteking.

Toegegeven; de woorden ‘Science Fiction’ en ‘fantasie’ komen vaak langs, maar deze applicaties zijn toch verassend dichtbij. In een recente conferentie over Bioelectronics waarbij een wonderlijke mix van technici – ingenieurs,

artsen en biowetenschappers – aanwezig was blijkt de technologie al ruim voorhanden om kleine implantaten te ontwikkelen om zenuwsignalen te lezen en ze te genereren op de bundel. Onlangs heeft de farmaceutische gigant GlaxoSmithKline een 50 miljoen dollar investering kapitaal beschikbaar gemaakt om deze ontwikkeling te stimuleren.⁹ Als eerste is een speciale unit in het leven gebracht; ‘Bioelectronics’, waar wij als eerste deel van uitmaakten. In een team met Cathy Cailotto en Olaf Welting, en onderzoekers verbonden aan de Universiteit van Cambridge, en het Medical Science Institute in Tübingen¹⁰ richten we ons momenteel op de toepassing van zenuw stimulatie voor humane ziekte.

De prikkelbare darm

Langdurige ontsteking, zoals gedurende chronische darmontsteking als in de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa, zal de zenuwen dermate prikkelen dat deze een gedaanteverandering ondergaan en transformeren tot uiterst prikkelbare zenuwen, die chronische pijn geven ook al is de ontsteking allang weer weg. Het kan verklaren waarom veel patiënten met chronische ontstekingsziekte waarbij de ontsteking allang verholpen is en op endoscopie een geheeld darmslijmvlies laten zien, nog steeds klachten van buik pijn blijven houden.

Zo’n situatie komt onder allerlei condities voor en wordt *prikkelbaar darm-syndroom* genoemd, of IBS. Deze aandoening komt relatief frequent voor, bij zo’n 10-20% van de bevolking, waarbij het dus niet verwonderlijk is dat 40-50% van de patiënten bij de MDL specialist komt met daaraan gerelateerde klachten. IBS wordt door de klinische professionals veelal gezien als afvalputje van ‘moeilijke’ patiënten van onduidelijke klachten. Deze aandoeningen zijn niet alleen veelvoorkomend, ze hebben ook een grote impact op de kwaliteit van leven. Zo is bijvoorbeeld de inschatting van de kwaliteit van leven van een IBS patiënt, gescoord middels gevalideerde vragenlijsten, lager dan die van een patiënt met astma of type II diabetes.¹¹

Alle reden dus voor een gefundeerde en wetenschappelijk rigoureuze onderzoekslijn voor de pathogenese van IBS die universitair docent René van de Wijngaard momenteel leidt. René nam als uitgangspunt de constatering dat mensen die aan IBS leiden het vaak moeilijk vinden met stress om te gaan. Deze moeilijkheden zouden kunnen leiden tot somatische klachten van chronische buikpijn, en een onregelmatige stoelgang. De acute invloed van stress op maagsap secretie en darmmotoriek mag iedereen bekend zijn uit eigen ervaring. Maar soms is een stressvolle episode in de jeugd of als pasgeborene

aanleiding voor verstoorde connecties in de hersenen, met name in het gebied van de hypothalamus, waarin hormoonhuishouding wordt geregeld. Dit zou tot blijvende stoornissen in de stressrespons kunnen leiden. Secuur uitgevoerde studies in cohorten van bijvoorbeeld weeshuiskinderen, en kinderen die opgegroeid zijn gedurende de hongerwinter, wijzen uit dat chronische stress op de jonge leeftijd kan leiden tot een verhoogde kans op het krijgen van IBS.¹²

René besloot dat fundamenteel onderzoek naar deze aandoening alleen mogelijk was met een degelijk proefdiermodel, en startte een risicovolle exercitie; het opzetten van een diermodel voor stress en buikpijn.

De moeilijkheid van zo'n model laadt zich raden; een proefdier als een rat of muis zal alles doen om pijn of een gevoel van onbehagen zo goed mogelijk te verbergen. Stress of buikpijn is dan lastig meten dus, en communiceren met de rat over buikpijn is sowieso niet evident. Maar René hield vol en ontwikkelde een uniek en zeer waardevol diermodel waaruit hij tot op de dag van vandaag belangrijke informatie te berde brengt over de fysiologie van stress en buikpijnklachten.

Tot nu toe dacht men dat de invloed van stress op de darmen via de centrale hersenen verloopt. Onder invloed van spanning maakt het brein stress-eiwitten aan zoals CRF (corticotropine-releasing factor) in de hypothalamus. Dat zet de hypofyse aan tot productie van het hormoon ACTH, dat op zijn beurt de bijnierschors aanstuurt. Het gevolg is een breed scala van invloeden van stress op stemming, eetlust en spijsvertering en stoelgang. Maar het blijkt dat het stress-eiwit CRF ook lokaal wordt aangemaakt door immuun cellen in de dunne darm. Dit proces draagt bij aan het tot stand komen van IBS. Echter uit onderzoek van René met de teamleden Olaf Welting, Sophie van Diest, Sara Botschuijver en Oana Stanisor bleek ook een belangrijke rol weggelegd voor een type ontstekingscel wat meer in de hoek van allergieën bekend is; de mest cel. Deze bevindingen hebben geleid tot een aantal klinische trials met therapieën waarin de mest cel activiteit wordt geremd die uiteindelijk succesvol lijken te zijn in de behandeling van IBS. Patiënten lijken geholpen maar René zit alweer boordevol nieuwe ideeën die ik helaas in het openbaar nog niet bekend mag maken.

Nu vooruit dan, een kleine hint. Een interessant aspect van de verhoogde pijnperceptie in IBS patiënten is de verschuiving van de compositie van de bacteriën, virussen, en andere levensvormen in de darm van IBS patiënten ten opzichte van gezonde mensen. Het aantal en de opbouw van dit zogenaamde microbioom is in IBS patiënten anders dan in gezonde vrijwilligers (en verschuiving van Firmicutes naar Bacteroidetes).¹³ Sterker nog, recente studies wijzen op de herkenning van bacteriën door zenuwen zelf,¹⁴ waardoor

bacteriën direct communiceren met pijnvezels. Dit is een fundamenteel nieuw inzicht in de rol van perifere zenuwen in het reguleren van infecties en in de interactie met het centraal zenuwstelsel. Ik hoef u niet te vertellen dat we aan de vooravond staan van vele nieuwe inzichten die het ontstaan van IBS in kaart kunnen brengen. U zult het weldra in de wetenschappelijke literatuur of onze website kunnen lezen.

De ontwikkeling van ontsteking cellen; de epigenetica

De organisatie van de darmafweer is een waar kunststukje. In plaats van af te vragen waarom het af en toe fout gaat kan men zich wellicht beter afvragen waarom dit alles goed blijft gaan. In honderdduizenden patiënten lijdend aan de chronische ontstekingsziekte van Crohn, of colitis ulcerosa, treden er agressieve afwijkende ontstekingsreacties op tegen normaliter onschuldige microben, virussen of schimmels die in onze darm huizen. De reden waarom dit gebeurt blijft vooralsnog een raadsel, maar het ligt voor de hand dat het programma van differentiatie van antigen presenterende ontstekingscellen van het aangeboren immuunsysteem in de darm is verstoord, waardoor ontstekingscellen verkeerde instructies geven aan T-lymfocyten. Deze instructies zijn afhankelijk van epigenetische veranderingen op het DNA. Dit is het tweede gebied van ontsteking wat een nieuw denken behoeft en waarop ik mij de komende jaren met een aantal partners in het AMC wil gaan toeleggen.

Wat zijn epigenetische veranderingen? Alhoewel de DNA sequentie van een cel vastligt, is een cel wel gevoelig voor externe factoren als stress of omgevingsfactoren en is de erfelijke informatie is toch veranderlijk. Dit verschijnsel is soms duidelijk al zichtbaar op macroscopisch niveau bijvoorbeeld doordat 1-eiige tweelingen later in het leven toch verschillen gaan vertonen. Of door het overerven van aangeleerde en niet aangeboren eigenschappen. De overerfbare veranderingen in de informatie van een cel zonder wijzigingen in de sequentie van het DNA zijn het gevolg van de epigenetica. De epigenetische opmaak bepaalt de vouwing en structuur van het DNA, en zo de aflezing van genen. Niet zozeer de genetische informatie van DNA, maar de vouwing en aflezing van het DNA is alles bepalend in hoe die code wordt afgelezen en dus hoe een cel eruit ziet.

Zo ook voor ontstekingscellen in de darm. In chronische ontstekingsziekten als de ziekte van Crohn, verloopt de differentiatie van monocyt in de darm niet goed. In een gezonde darmslijmvlies ontwikkelt een monocyt zich in een fagocyt die goed is in het opnemen, herkennen, en doden van bacteriën, zonder alarm te slaan en daadwerkelijk een ontsteking te veroorzaken.

In de chronisch ontstoken darmslijmvlies van de Crohn's patiënt vindt men meer agressieve fagocyten, die zich kennelijk hebben onttrokken aan de ontwikkeling naar een tolerante fagocyt. Samen met dr Anje Te Velde bekijken we nu of patiënten met de ziekte van Crohn een verkeerde epigenetische opmaak van het DNA vertonen, wat kan verklaren waarom de monocyten zo'n inflammatoir differentiatie patroon hebben, en aanleiding geven tot chronische ontsteking. Hoe kunnen we dit corrigeren, om langdurig herstel van de darmhomeostase van de gezonde darm te verkrijgen?

Dit willen we bewerkstelligen in nauwe samenwerking met de industrie-partners. Het aardige is dat we ons in een tijd begeven waarin een toenevende mogelijkheid is in te grijpen in de epigenetische vouwing opmaak van het DNA, door de ontwikkeling van belangrijke *small molecules* die de enzymen die verantwoordelijk zijn voor epigenetische verandering van chromatine, bv de histon-deacetylases en demethylases, kunnen remmen. Een aantal jaren terug hebben geïnteresseerde onderzoekers vanuit de Reumatologie, universitair docent Kris Reedquist, artherosclerose hoogleraar Menno de Winther, en ikzelf elkaar gevonden in een plan om onze interesse in de epigenetica van ontstekingscellen te bundelen en samen te werken met industrie-partners om de epigenetische status van ontstekingscellen te beïnvloeden.

Al geruime tijd maken we hierbij gebruik van de open *drug pipeline* die de GSK drug discovery unit 'EpiNova' biedt. In het bijzonder de moleculair biologen Jose Duarte, en Ronald Schilderink, samen met biotechnologische analisten Francisca Hilbers, en Caroline Verseijden, doen onderzoek naar de mogelijkheid middels *small molecules* epigenetische veranderingen in de differentiatie van antigeen presenterende immuun cellen op te helderen, en te beïnvloeden.

De mogelijkheden van deze epigenetische medicijnen zijn ongekend, omdat grote clusters van genen kunnen worden geblokkeerd, wat in principe de mogelijkheid geeft de expressie programma's faliekant te beïnvloeden. Zo kunnen bijvoorbeeld macrofagen, die normaliter de ontsteking bevorderen, ontstekingsremmende of wond-helende karakteristieken gegeven worden. Zo snijdt het mes aan 2 kanten. Een baanbrekende therapie valt echter alleen te verwachten wanneer we in staat zijn deze epigenetische medicatie op de plaats delict zelf te krijgen, dus alleen in de cel waar in correctie nodig is. Uiteraard is dit een gebied waarover we ons momenteel buigen, en waarvoor we proberen Europese subsidie te verwerven.

Wetenschap in transition!

Volgens wijlen Apple coryfee Steve Jobs moet je elke ochtend in de spiegel kijken en je afvragen of de invulling van de komende dag datgene zou zijn wat je zou doen op je laatste dag voor je sterft. Als het antwoord een aantal keer nee luidt moet het roer om. Ik zie het niet zo drastisch als Steve, maar elke dag weer stap ik met veel plezier op mijn fiets, auto of op het vliegtuig, om mijn werk te doen.

Dit heeft verschillende redenen. Bij mijn terugkomst naar het AMC in 2008 werden door de afdelingshoofden van de MDL en Levercentrum, Profs Paul Fockens en Ronald Oude Elferink, plannen gesmeed een groot MDL laboratorium op te zetten in het AMC, wat zijn weerga qua grootte in Nederland niet kent. De naam lag voor de hand; het Tytgat Instituut, uiteraard vernoemd naar Prof Guido Tytgat alhier aanwezig, die het fundament heeft gelegd voor het MDL onderzoek in Amsterdam. Zodoende mag ik nu werken in een klinisch-basaal translationele positie in een academisch medisch centrum met *state of the art* faciliteiten, een fantastische onderzoek omgeving met stimulerende collega-wetenschappers en klinici om me heen, en een bloeiende en internationaal befaamde klinische IBD en motiliteit groep. Hoogleraren Geert D'Haens en kersverse VICI laureaat Gijs van den Brink zwengelen de IBD groep aan tot grote hoogte.

De vergevorderde plannen van een bestuurlijk samengaan met het VUMC zal leiden tot meer coherentie van kliniek en research en ik ben nog altijd enthousiast om een gezamenlijk research platform immunologie van het Tytgat Instituut-AMC met de afdeling celbiologie en immunologie van het VUMC te realiseren. Dit samengaan levert een kritische massa op die meer is dan som der delen, en zal goed zijn voor onderwijs, faciliteiten, begeleiding van promovendi, en research doelstellingen zelf.

Science in transition

Maar er zijn ook bedreigingen. Neen, we gaan niet beginnen over bezuinigingen op wetenschap fondsen, ombuigingen van wetenschapsgeld naar industrieel gedreven Topsector-constructies, of 'utilisatie' gekte rondom wetenschappelijke projectvoorstellen. Het is nu eenmaal de realiteit dat mogelijkheden voor subsidies voor vrije wetenschap zijn opgedroogd. We moeten omgaan met deze nieuwe praktijk en ik denk dat mijn groep bewijst dat industrie-gedreven en gefinancierd onderzoek heel spannend en innovatief kan zijn. Een nog niet genoemd voorbeeld hiervan is de prachtige samenwerking die

we onlangs zijn aangegaan met Ric van Tol van Mean Johnsson Nutrition, in het kader van het optimaliseren van medische voedingsopties voor IBD patiënten.

Maar wat wel met het huidige wetenschap klimaat samenhangt en mij meer zorgen baart is dat de kans op een staf positie voor de wetenschaps-geschoolde promovendus aan de universiteit momenteel nagenoeg nihil is. In feite promoveren in deze markt veel te veel promovendi,¹⁵ terwijl er slechts voor een fractie een carrière in de wetenschap is weggelegd. Belangrijke actoren die hiervoor verantwoordelijk zijn, zijn de universiteiten, die beloond worden voor de aantallen studenten en promovendi, en de groepsleiders zelf, die mede beoordeeld worden op het aantal afgeleverde promovendi.

Op dit, en vele andere elementen van het wetenschappelijke systeem is momenteel zoveel kritiek dat de wetenschap zelf een milieu van wantrouwen creëert. De groep 'Science in Transition', wetenschappers, journalisten, en wie weet nog meer tuimelen over elkander heen met meningen over hoe het anders moet in de wetenschap. Toegegeven, het bestaande idee van een onfeilbare wetenschap die eendrachtig op zoek gaat naar de waarheid, is niet de enige praktijk. Het publiek mag weten dat wetenschappers niet alleen ideologische, hardwerkende altruïsten zijn: het zijn ook mensen die erkenning willen en die daarin kunnen doorschieten. De competitie en publicatiedrang heeft geleid tot veel ongefundeerde en niet reproduceerbare resultaten, gedeeltelijk verklaard door statistische misinterpretatie van data.¹⁶ Maar ook dat negatieve resultaten, die meer waarheid getrouw neigen zijn,¹⁷ juist minder gepubliceerd worden dan 20 jaar geleden.

Maar we moeten deze kritiek niet overdrijven. Het publiek heeft nog steeds nog een groot vertrouwen in de wetenschap, vind het boeiend en nuttig, en velen menen dat de wetenschap relatief vrij is van externe invloeden. Natuurlijk moet wetenschap beoordeeld worden op de toegevoegde waarde voor de maatschappij en zou het publiek een beter inzicht moeten krijgen in het wetenschappelijk proces. Maar wetenschap is ook een maatschappelijke onderneming. Om dit in stand te houden dienen we openheid te betrachten en publieke interesse en voortgang goed naar het publiek te communiceren. Ik ben ervan overtuigd dat dan de mogelijkheden tot financiering, als wel de interesse een carrière in de wetenschap aan te gaan, vanzelf weer op gang komen.

Een coherent team – een woord van dank

Het peloton nadert de eindsprint. Een louter wetenschappelijke carrière is een missie die moed en keuzes vereist; op het juiste moment meldde Prof Guy Boeckxstaens zich, met een offer *one can't refuse*; een stafpositie als onderzoeker bij de afdeling maag darm leverziekten. Een droombaan, en het team kon zelfs worden uitgebreid en samen met René konden we los. Guy, voor de kansen die jij me toen gaf, en de financiële en intellectuele ondersteuning die ik van je kreeg, ben ik je dankbaar. Zonder jou had ik hier niet gestaan.

Toponderzoek zoals wij dat nu en in de toekomst beogen zal meer dan ooit een *team effort* blijken. De twee onderzoeksgebieden nu besproken waarin ik een enorme potentie zie; Brain-Gut interacties, en epigenetische aspecten van ontstekingscellen, vereisen een nieuw denken over ontsteking, en een multidisciplinaire aanpak van welwillende en opportune wetenschappers, industriëlen, en klinische specialisten. De tijd staat mij niet toe ieder persoonlijk te benoemen. De meeste van deze teamgenoten, OIOs, postdocs en collega's heb ik genoemd in het afgelopen half uur en ik wil hen – maar ook allen die niet genoemd zijn – enorm bedanken voor alles wat er bereikt is en wat de basis is voor wat we in de toekomst gaan doen.

Ik wil daarnaast enkele mensen nog speciaal bedanken:

Marcel Levi, beste Marcel, voor je inspirerende leiderschap en deze benoeming, waarmee je instaat voor een versterking van dit veld, hier ga je geen spijt van hebben,

Paul Fockens, voor het dynamische management van de afdeling MDL die je tot grote bloei hebt gebracht en voor het feit dat je mij de kans gaf in 2008 mijn carrière in het AMC voort te zetten als PI,

Ronald Oude Elferink, en Mona Edvardsen, voor al jullie zichtbare en minder zichtbare inspanningen het laboratorium organisatorisch en financieel gaande te houden. De oogst van 3 VIDI's, een VICI, 3 ERC grants, een FP7 coördinatorschap, een 1 NWO-TOP subsidie, en bij elkaar zo'n 4 miljoen euro aan industrie-grants die zijn vergaard in afgelopen jaren geven aan dat het nog jonge Tytgat Instituut al een enorm succes is geworden en is uitgegroeid tot een toonaangevend instituut waar toponderzoekers zich thuis kunnen voelen en kunnen floreren.

Ik wil speciaal mijn onderzoeksgroep bedanken die bestaat uit een fantastische groep enthousiaste en ambitieuze onderzoekers en klinici-onderzoekers. Mensen komen en gaan maar een aantal van hen vormen de harde kern waarop de groep drijft. René is mijn maatje van het eerste uur en altijd vol ideeën. Samen fantaseren we wat af en driekwart daarvan slaat nergens op maar hebben we een mooie organisatie opgezet. Caroline, Jose, Olaf en Fran-

cisca zijn excellente biotechnici die de kwaliteit van assays, dierexperimenten, en humane studies gaande houden met passie, en professionaliteit waarvoor ik enorm respect en waardering heb.

Mijn familie en schoonfamilie, speciaal Johan en Ida, jullie aanwezigheid hier, en vooral de continue interesse, zorg en gezelligheid waardeer ik enorm.

Mijn fantastische kinderen Sophie, Jens, en Feline, jullie zijn allemaal zo anders maar wat ben ik er trots op jullie vader te zijn en wat vind ik het leuk jullie op te zien groeien met die altijd vrolijke kijk op het leven.

Mijn ouders Wim en Betty, zus Froukje en broer Maarten dank ik voor een warme, onbezorgde jeugd in het Brabantse land. De gecontroleerde vrijheid die jullie als ouders gaven om me te zoveel mogelijk te ontwikkelen gaf een gevoel van een warm nest waaruit je uit kan vliegen maar ook weer ingevlogen kon worden. Emeritus hoogleraar technische natuurkunde Prof dr. ing. WJM de Jonge, Wim, je zit hier als mijn vader maar ik ben net zo trots op jou als jij op mij. Je zal begrijpen dat ik het uiteraard niet met je eens ben dat de Natuurkunde de keizer der wetenschap is.

En tenslotte Natasja. 21 jaar geleden vonden wij elkaar als losgeslagen studenten wedstrijdroeiers bij USSR Triton, op een intraining-feest op het Utrechts Studenten Corps. We hebben elkaar niet meer losgelaten. Wat is er sindsdien veel veranderd maar wat bleef er ook veel; de liefde voor elkaar, en het thuiskomen. Kortom, ik verheug me op wat er verder komen gaat.

Ik heb gezegd.

Noten

1. Merton, R.K. The Matthew Effect in Science: The reward and communication systems of science are considered. *Science* 159, 56-63 (1968).
2. *Real success is finding your lifework in the work that you love.* David McCullough.
3. Simons, C.T.C. *et al.* Signaling the brain in systemic inflammation: which vagal branch is involved in fever genesis? *Am. J. Physiol.* 275, R63-R68 (1998).
4. De Jonge, W.J. *et al.* Stimulation of the vagus nerve attenuates macrophage activation by activating the Jak2-STAT3 signaling pathway. *Nat. Immunol.* 6, 844-851 (2005).
5. Borovikova, L.V. *et al.* Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature* 405, 458-462 (2000).
6. Wang, H. *et al.* Nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 7$ subunit is an essential regulator of inflammation. *Nature* 421, 384-388 (2002).
7. Martelli, D., Yao, S.T., McKinley, M.J. & McAllen, R.M. Reflex control of inflammation by sympathetic nerves, not the vagus. *J. Physiol. (Lond.)* (2014).
8. Van Maanen, M.A., Vervoordeldonk, M.J. & Tak, P.P. The cholinergic anti-inflammatory pathway: towards innovative treatment of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 5, 229-232 (2009).
9. Famm, K., Litt, B., Tracey, K.J., Boyden, E.S. & Slaoui, M. Drug discovery: a jump-start for electroceuticals. *Nature* 496, 159-161 (2013).
10. Website: <http://www.nmi.de/en/projekte/biochips-for-personalized-medicine/working-groups/neurochip/>
11. Ontleend aan de oratie van Prof dr. Guy Boeckxstaens, Vossiumspers, UvA, 2006, pag. 10.
12. Klooker, T.K. *et al.* Exposure to severe wartime conditions in early life is associated with an increased risk of irritable bowel syndrome: a population-based cohort study. *Am. J. Gastroenterol.* 104, 2250-2256 (2009).
13. Rajilić-Stojanović, M. *et al.* Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 141, 1792-1801 (2011).
14. Chiu, I.M. *et al.* Bacteria activate sensory neurons that modulate pain and inflammation. *Nature* 501, 52-57 (2013).
15. Stephan, P. Research efficiency: Perverse incentives. *Nature* 484, 29-31 (2012).
16. How Science Goes Wrong, *The Economist*, 2013.
17. John P.A. Ioannidis, Why most published research findings are false, *PLoS Med*, 2005.