

Rekenen aan de afweer

Rede

uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van
hoogleraar Theoretische Immunologie
aan de Faculteit Biologie van de Universiteit Utrecht
op woensdag 16 maart 2005

Rob J. de Boer

Mathematical modeling is no more, but no less,
than a way of thinking clearly.

Robert M. May, *Science*, 2004.

Mijnheer de rector magnificus,
dames en heren,

Rekenen *aan* de afweer is de titel van deze rede. Er zijn niet zoveel mensen die rekenen aan de afweer. “Rekenen aan” staat niet eens in de Van Dale. De meeste mensen rekenen *op* hun afweersysteem als ze zich in een groot publiek begeven. Bovendien rekent u niet alleen op uw afweer. U rekent ook nog eens op een mooi en onderhoudend verhaal over wiskundige modellen en immunologie. Met uw afweer zit het waarschijnlijk wel goed, maar dat onderhoudende verhaal is een probleem. Recente onderwijskundige inzichten leren ons dat een publiek niet drie kwartier lang geboeid kan worden met alleen een frontaal hoorcollege als werkvorm. Omdat ook op onze universiteit de vorm soms belangrijker lijkt te worden dan de inhoud, ben ik op zoek gegaan naar een passende presentatievorm voor deze rede.

Het belang van een goede presentatievorm wordt al eeuwen onderkend. Uitzonderlijk getalenteerde componisten als Vivaldi, Pergolesi, Bach en Mozart hebben hemelse muziek geschreven met een inhoud die ons eeuwen later nog weet te emotioneren. Ondanks de geniale inhoud goten ook deze mannen hun muziek in een presentatievorm die aangepast was aan het publiek. Ik heb het hier over de sonatevorm. Omdat het publiek destijds volledig was aangewezen op “live”-concerten, d.w.z. op éénmalige presentaties, hoorde men de muziek vaak voor het eerst. De sonatevorm speelt hierop in met een eenvoudig systeem van expositie en herhaling.

De sonatevorm maakt gebruik van twee muzikale thema’s die vaak sterk verschillend zijn en in een verschillende toonsoort staan. Het eerste thema kan bijvoorbeeld melodius zijn en het tweede ritmisch. Beide thema’s worden geïntroduceerd in de zogenaamde “expositie”. Tijdens de expositie worden de thema’s herhaald om de melodieën goed tussen de oren van het publiek te krijgen. Na de expositie is het tijd voor de “doorwerking” waar de componist aan de slag gaat met de twee thema’s door deze te variëren en met elkaar te verbinden. De doorwerking is vaak wat heftig, moeilijk, en ontoegankelijk. Hier raakt het publiek de draad van de fraaie thema’s nogal eens kwijt. Daarom volgt op de doorwerking een “reprise” waarin de twee thema’s herhaald worden en de toehoorder het gevoel krijgt weer thuis te komen.

Voor mijn rede maak ik graag gebruik van deze klassieke presentatievorm. Ik zal eerst twee thema’s introduceren die historisch diametraal tegenover staan. De thema’s zijn immunologie en theoretische biologie. Als beide thema’s voor u zijn gaan leven, begint de doorwerking waarin nieuwe verbanden en

variaties aan de orde komen. Het ligt voor de hand dat ik in de doorwerking een deel van mijn publiek zal moeten verliezen. Gelukkig voor hen volgt de reprise, waar ik voor beide thema's samen zal vatten wat dit nu allemaal te betekenen heeft. Mijn eerste thema is de immunologie.

Immunologie

De experimentele immunologie is een jong vakgebied dat een explosieve groei doormaakt. De meeste kennis en inzichten waar we nu mee werken zijn van zeer recente datum. Een voorbeeld zijn de T en B-cellen die we pas enkele decennia van elkaar kunnen onderscheiden. Op het ogenblik is het onvoorstelbaar dat we zouden kunnen denken iets van het immuunsysteem te begrijpen zonder dit onderscheid te maken. Deze explosieve ontwikkeling staat nog lang niet stil. Over een paar decennia zullen we ons weer verwonderen over hoe weinig we in er in 2005 werkelijk van begrepen.

Hoe durf ik echter te beweren dat de immunologie een jong vakgebied is? Denkende aan de koepokvaccinaties van Jenner uit 1798, zitten de immunologen onder u wellicht met opgetrokken wenkbrauwen. Het grootste klinische succes van de immunologie is al meer dan twee eeuwen oud. Zelfs Bill en Melinda Gates realiseren zich dat met grootscheepse en dure vaccinatieprogramma's miljoenen kinderlevens te redden vallen. Mijn argument is dat vaccinatie geen "high-tech" immunologie is, omdat de wetenschappelijke onderbouwing bijzonder minimaal is. Zoals vaak het geval is, loopt de eenvoudige medische "trial-and-error" methode ver vooruit op het rationeel wetenschappelijke ontwerp.

Omdat immunologie zo'n jonge wetenschap is, heeft zij een beschrijvend karakter. Er zijn allerlei verschillende celtypen beschreven en vele verschillende receptormoleculen met hun liganden die samen complexe interactienetwerken vormen. Een complete beschrijving van de cellen, de moleculen en hun interacties, vormt een dikke encyclopedie vol feitenkennis over het immuunsysteem. Dergelijk beschrijvend onderzoek is een goed begin van een nieuw vakgebied. Om de spelregels van de immunologische afweer te leren begrijpen zullen we toch eerst kennis moeten maken met de verschillende spelers en hun persoonlijke eigenschappen. Het is echter een geweldige uitdaging om van een dergelijke dikke encyclopedische beschrijving tot een goed begrip van de werking van zo'n complex systeem te komen.

Voor dergelijke inzichten schieten ons gezonde verstand en onze scherpe intuïtie vaak tekort. Hier zien we dan ook de grote conflicten binnen de immunologie ontstaan, en kunnen we ons vermaken met de verschillende modieuze stromingen die elkaar in rap tempo opvolgen. Als voorbeeld noem ik slechts even de suppressor T-cellen, die 20 jaar geleden in de mode waren, en waarvoor complexe netwerken van inducerende en contra-suppresserende celtypen verondersteld werden. Dat hele stuk immunologie is plotseling uit de mode geraakt en we hebben het jaren zonder suppressie gedaan. Recentelijk hebben de regulatoire T-cellen de plaats van suppressor T-cellen weer ingenomen. Over een paar jaar zien we wellicht in dat dit feitelijk *gereguleerde* T cellen zijn, en dat hun *regulatoire* functie maar bijzaak is.

Ondanks de modieuze aspecten is het inzicht in de werking van het immuunsysteem enorm toegenomen, en het is bijzonder boeiend om als wetenschapper deel uit te maken van een vakgebied dat zo uitzonderlijk snel groeit. Deze explosieve groei geldt overigens niet alleen voor de immunologie. Wij leven in de muzikale renaissance van de biologie. Ik noem maar even het humane genoom project, genetische regulatie-netwerken door transcriptie-factoren, de onuitputtelijke mogelijkheden van de moleculaire biologie, en ga zo maar door. Ethische dilemma's als het kloneren van vee, of zelfs mensen, waren 20 jaar geleden nog "science fiction" en vragen nu een brede maatschappelijke discussie.

In een paar octaafsprongen wil ik u iets vertellen over de cellulaire immuunreactie op ziekteverwekkers. Onderzoek aan de primaire immuunreactie van muizen op virussen als LCMV en bacteriën als *Listeria* heeft ons veel geleerd over het ontstaan en voortbestaan van levenslange immuniteit. Een virus dat zijn gastheer succesvol weet te infecteren, nestelt zich in de lichaamscellen van die gastheer. Deze cellen worden fabriekjes van nieuwe virusdeeltjes en gaan naast de normale lichaamseigen eiwitten ook eiwitten van het virus produceren. De cel breekt de eiwitten af tot korte peptiden met een lengte van slechts negen aminozuren. De MHC-moleculen van de cellen nemen kleine steekproeven uit de grote verzameling peptiden en brengen de peptiden op het oppervlak van de cel tot expressie. Gepresenteerd op de buitenkant van de cel kunnen de peptiden door circulerende T-cellen herkend worden. Zo'n vooralsnog naïve T-cel gaat zich delen, en vormt een kloon van miljoenen identieke effectorcellen die de geïnfecteerde cellen gaan opruimen. Na ongeveer een week van klonale expansie stopt de immuunreactie en gaan de meeste T-cellen weer dood. 5% overleeft en vormt een populatie "memory-cellen" die verantwoordelijk is voor de levenslange immuniteit.

Een aardige modulatie op dit thema is dat vrijwel iedereen in deze zaal andere MHC-moleculen heeft dan zijn buurman. De enige uitzondering hierop zijn mijn naaste familieleden, die hier toevalligerwijs rijk vertegenwoordigd zijn. Dit is interessant omdat verschillende MHC-moleculen verschillende steekproeven nemen uit dezelfde verzameling van eiwitten. Zou u geïnfecteerd worden met hetzelfde virus als uw buurman, dan selecteren uw MHC-moleculen andere peptiden van dat virus voor de immunologische controle. Hiermee sluit ik het eerste thema af en wil ik het tweede thema introduceren.

Theoretische Biologie

Theoretische biologie is een oud vakgebied. De eerste wiskundige modellen die Vito Volterra en Alfred Lotka rond 1925 ontwikkelden voor de dynamica van roofdieren en hun prooien, worden nog steeds toegepast in allerlei disciplines van de biologie. Zonder het overigens met hem eens te zijn kan ik Martin Nowak citeren met zijn uitspraak “wat je ook wilt modelleren, je komt altijd uit op een Lotka-Volterra model”. Ook de wiskundige modellen die tegenwoordig in de neurobiologie gebruikt worden zijn gebaseerd op het bekroonde Hodgkin-Huxley model uit 1952. In dezelfde periode formuleerde Alan Turing zijn reactie-diffusie-theorie voor het ontstaan van strepen op de huid van een zebra. Veel wiskundige modellen voor biologische patroonvorming zijn gebaseerd op Turing’s theorie.

De komst van de computer in de vorige eeuw heeft een geweldig effect gehad op de theoretische biologie. Numerieke analyse stelt ons in staat de meest ingewikkelde modellen te simuleren, en te analyseren met bijvoorbeeld bifurcatiemethodes. De computer is ook verantwoordelijk voor een aantal nieuwe modelformalismen. Voorbeelden zijn de cellulaire automaten en individu-geïoriënteerde computersimulatiemodellen waarmee Paulien Hogeweg belangrijk pionierswerk heeft verricht. Echter ook deze “moderne” modelbenaderingen zijn al enkele decennia in gebruik en stammen uit een tijd dat de immunologie nog in de kinderschoenen stond.

Een tweede thema binnen de theoretische biologie is de bioinformatische patroonanalyse. Ik doel hier natuurlijk op de numerieke verwerking van de “sequentiegegevens” van de aminozuren in eiwitten, of van de nucleotides in de RNA of DNA moleculen die de erfelijke informatie dragen. De biologie maakt op dit gebied een stormachtige ontwikkeling door. Denk alleen

maar eens aan het feit dat een paar jaar geleden de volledige volgorde van de erfelijke structuur van de mens is opgehelderd. Gelukkig zijn biologen ook geïnteresseerd in andere soorten dan alleen de mens, en wordt de lijst van organismen waar we de volledige volgorde van het RNA of DNA kennen in hoog tempo langer.

Ik dwaal echter enigszins af. Het terugkerende punt dat ik wilde maken is dat de algoritmes die de theoretische biologie gebruikt om deze schat aan informatie te verwerken veel ouder zijn dan de biologische gegevens. De methoden voor het bouwen van evolutionaire bomen en het naast elkaar leggen van sequenties zijn, kleine vernieuwingen daargelaten, tientallen jaren oud. Wederom kan ik Paulien Hogeweg roemen als een van de eerste pioniers op dit terrein. Nederland kan trots zijn op het feit dat zij voorop liep in een vakgebied dat tegenwoordig zo in de belangstelling staat. De theoretische biologie speelt hier een essentiële rol omdat biologie soms lijkt te verdrinken in alle onverwerkte gegevens.

We mogen daarom van geluk spreken dat de theoretische biologie een rijke historie kent, en dat tal van benaderingen reeds zijn uitgetoetst door haar pioniers. Neem de mogelijkheid de expressie van duizenden genen tegelijkertijd te kunnen bepalen. Het feit dat we dit nu allemaal kunnen meten betekent niet dat we het ook weten. De expressie van die tienduizenden genen wordt bepaald door complexe netwerken van positieve en negatieve interacties tussen genen en de eiwitten die zij produceren. Hoe we inzicht kunnen krijgen in het functioneren van dergelijke genetische netwerken is nog volstrekt onduidelijk, en het is aan de theoretische biologie om hier een zinvolle benadering voor te ontwikkelen. Ik ben bijzonder benieuwd naar wat de toekomst ons hier gaat brengen.

Doorwerking

Na beide vakgebieden als twee volstrekt verschillende thema's geïntroduceerd te hebben wordt het mijn taak ze in de doorwerking met elkaar in verband te brengen.

De immunologie is de laatste jaren aan het verschuiven van een puur beschrijvende benadering, naar een meer getalsmatige aanpak. Dit is voor een groot deel te danken aan nieuwe experimentele methoden. MHC-tetrameren

en intra-cellulaire kleuring voor cytokines stellen ons in staat individuele immunoreacties tegen bepaalde peptiden van een virus of bacterie in de tijd te volgen. Onderzoek met deze methoden in muizen heeft ons een kijkje gegund in de kleedkamer van de primaire immunoreactie. Tijdreeksen van de aantallen T-cellen tegen bepaalde peptides van de ziekteverwekkers hebben ons geleerd dat naïve T-cellen, na stimulatie met hun specifieke peptide, een expansiefase doormaken waarin zij binnen een paar dagen zichzelf vermenigvuldigen tot een kloon van miljoenen cellen. Na de expansiefase verwijnt 95% van de cellen, en ontstaat er levenslange immuniteit.

Dit soort tijdreeksen leent zich bij uitstek voor een modelmatige benadering. Eenvoudige wiskundige modellen met slechts een paar parameters kunnen de gegevens uitstekend beschrijven en stellen ons in staat op een robuuste manier de waarde van die parameters te schatten uit de gegevens. De parameterschattingen vertellen ons dat een celdeling tijdens de expansiefase niet meer dan een uur of acht duurt. Cellen kunnen dan drie delingen per dag doormaken, en dergelijke rappe delingssnelheden verklaren de enorme expansie die in een paar dagen bereikt wordt. Met dit soort schattingen maken we de immunologie een stukje kwantitatiever en kunnen we nieuwe verklaringen geven voor bekende immunologische problemen.

Een voorbeeld van zo'n nieuwe verklaring is de immunodominantie. Elke ziekteverwekker roept tientallen immunoreacties op die sterk verschillen in grootte. Met onze parameterschattingen hebben we aangetoond dat kleine verschillen in de delingssnelheid, of in de beginaantallen van cellen, grote verschillen in de grootte van de individuele immunoreacties opleveren. Omdat dit soort kleine verschillen tussen T-cel-populaties zonder meer te verwachten zijn, is immunodominantie eigenlijk een onontkoombaar fenomeen dat geen verdere verklaring nodig lijkt te hebben. Een ander voorbeeld is de kinetiek van $CD4^+$ T-cellen met een regulerende functie, en van $CD8^+$ T-cellen met een effectorfunctie. Uit schatting van de kinetische parameters bleek dat $CD4^+$ T-cellen in alle opzichten trager zijn dan $CD8^+$ T-cellen. Hoewel $CD4^+$ T-cellen een vergelijkbare expansiefase hebben, delen ze veel minder vaak dan de $CD8^+$ T-cellen.

Dergelijke kinetische verschillen tussen $CD4^+$ en $CD8^+$ T-cellen zijn belangrijk voor onze kennis van het immuunsysteem. Het is tot op heden onbegrepen waarom patiënten die geïnfecteerd zijn met het AIDS-virus alleen hun $CD4^+$ T-cellen verliezen, en niet hun $CD8^+$ T-cellen. Dit vraagt om een goede karakterisering van de kinetische verschillen tussen de twee celtypen. Het eenvoudige feit dat $CD4^+$ T-cellen een tragere kinetiek hebben dan $CD8^+$

T-cellen maakt ze sowieso gevoeliger voor de verstoringen die een chronische HIV-infectie teweegbrengt.

Het in kaart brengen van de populatiedynamica van T-cellen is één van de belangrijkste onderzoekslijnen van mijn VICI-project. In nauwe samenwerking met immunologen willen we voor een aantal verschillende celtypen bepalen hoe vaak de cellen delen en wat hun normale levensverwachting is. Het is verbluffend te moeten constateren hoe weinig hierover bekend is. Naïve T-cellen worden geboren in de zwezerik, wat een heerlijk orgaan is dat over de loop van ons leven steeds kleiner wordt. We weten erg weinig van het belang van dit orgaan voor het onderhoud van deze zo essentiële populatie cellen. Bovendien hebben we er werkelijk geen idee of een naïve T cel na geboren en getogen te zijn in de zwezerik, een levensverwachting heeft van weken, maanden, jaren, of decennia. Dit soort gaten in onze kennis maken het bijzonder moeilijk te begrijpen wat er gebeurt als ziekteverwekkers als het AIDS-virus jarenlang de naïve T-cellen chronisch activeren. Als naïve T-cellen decennia lang mee moeten, valt te verwachten dat zelfs een geringe mate van chronische activatie een groot effect kan hebben. Als naïve T-cellen kortlevend zouden zijn is een veel kleiner effect te verwachten van chronische activatie.

Sinds de klassieke samenwerking tussen de wiskundige Angela McLean en de immunoloog Colin Michie in 1992 weten we dat naïve cellen een tragere dynamiek hebben dan memory-cellen. Voor die tijd werd gedacht dat memory-cellen langlevend waren. Het is hoog tijd dat dit eens goed wordt uitgezocht. Nieuwe experimentele technieken stellen ons in staat in muizen of mensen de T-cellen te kleuren of te markeren. Door de gemerkte cellen regelmatig te tellen, of door te meten hoe de kleuring per cel verdunt door celdeling, kunnen we tegenwoordig mooie tijdreeksen maken. Dergelijke gegevens kunnen met behulp van wiskundige modellen geïnterpreteerd worden. Hiermee hopen we de delingsfrequentie en de levensverwachting van een aantal subpopulaties in het afweersysteem te karakteriseren.

Hoewel de experimenten zeker niet makkelijk zijn, ligt de grote controverse op het niveau van de wiskundige modellering. Het lijkt allemaal zo eenvoudig. Vertaal de immunologische kennis in voor-de-hand-liggende vergelijkingen, en haal zowel de gegevens als het model door een statistisch software-pakket om de beste overeenkomst tussen beide te vinden. Het probleem zit hem echter in het feit dat het in de meeste gevallen niet duidelijk is welk wiskundig model het meest voor de hand ligt, en dat de parameterschattingen vaak sterk afhangen van het gekozen model. Een vervelende dissonant voor een

spreker die de immunologie wat kwantitatiever wil maken.

Samen met Alan Perelson hebben we recentelijk ontdekt dat er nogal wat schortte aan de kwantitatieve interpretatie van BrdU gegevens. BrdU is een stofje dat via het drinkwater aan proefdieren kan worden toegediend, en dat wordt opgenomen door cellen die delen. Wij hebben aangetoond dat de schattingen voor de delings- en sterftesnelheden van de cellen voor een belangrijk deel afhangen van de keuze van het gebruikte wiskundig model. Als mogelijke oplossing stelden we voor, parameters te combineren in een soort gemiddelde. De schattingen voor de gecombineerde parameters hangen veel minder af van het onderliggende model. Dit is zinvol als we een parametercombinatie vinden die één bepaalde biologische eigenschap definieert. Ons voorbeeld destijds was de gemiddelde sterfte over alle veronderstelde subpopulaties.

Samen met de theoretici Rustom Antia, Sergei Piluygin, Vitaly Ganusov, Alan Perelson en de immunoloog Phil Hodgkin hebben we soortgelijke problemen onderkend bij het interpreteren van CFSE-profielen. CFSE-kleuring is de meest gebruikte methode in de immunologie om celdeling te onderzoeken, en wordt door duizenden immunologen dagelijks gebruikt. De kwantitatieve interpretatie van CFSE profielen is vreselijk moeilijk, omdat delende cellen wellicht sneller sterven dan rustende cellen. Ik heb vertrouwen in dit multidisciplinaire onderzoeks-ensemble, en neem aan dat we hier binnenkort wel uit zullen komen.

Een betrouwbare kwantitatieve interpretatie van dit soort kinetische gegevens blijkt dus vreselijk moeilijk. De uitdaging zit hem daarom grotendeels in het formuleren van een gepast model. Het model moet de gemeten realiteit uitstekend kunnen beschrijven en tegelijkertijd van een beschamende eenvoud zijn. Het mooiste voorbeeld dat ik ken van een model voor BrdU en deuteriumgegevens is ontwikkeld door Becca Asquith uit Engeland. Het model heeft maar twee parameters, die wederom een soort gemiddelde vertegenwoordigen. Mijn voorstel is eerst maar eens te proberen deze twee een beetje betrouwbaar in de hand krijgen.

Een tweede lijn van onderzoek in mijn VICI-project is een vak wat we “immunoinformatica” noemen. Ook hier staat een betere kwantificering van de immunologie centraal. Onze universiteit mag zich weer verheugen over het feit dat zij een pionier op het deelgebied van de bioinformatica in huis heeft, want Can Kesmir in onze groep was een van de grondleggers van de immunoinformatica. Dankzij haar unieke expertise speelt zij een essentiële rol in

dit stuk van het onderzoek. U heeft in de expositie al gehoord dat er sprake is van een revolutie in de biologie en dat de complete erfelijke code van een groot aantal verschillende organismen ondertussen is opgehelderd. De nieuwe gegevens maken een nieuwe kwantitatieve immunologie mogelijk. Met computermodellen kunnen we de complete code van alle menselijke eiwitten op een slimme manier in stukjes knippen en tellen hoeveel verschillende peptiden dit oplevert. Can Keşmir heeft vandaag op het symposium “Tracks in Theoretical Immunology” al verteld dat ieder van ons uit tienmiljoen unieke peptiden van negen aminozuren bestaat. Ook met zo’n getal maken we de immunologie een stukje kwantitatiever.

Het is natuurlijk niet de bedoeling dat uw immuunsysteem reageert op één van de tienmiljoen lichaamseigen peptiden. Een afweerreactie op lichaamseigen eiwitten zou een autoimmuunziekte kunnen opleveren. Het lijkt een hele uitdaging voor het immuunsysteem om niet te reageren op zoveel verschillende lichaamseigen peptiden en wel te reageren op de peptiden van ziekteverwekkers. Gelukkig is het totale aantal van mogelijke peptiden van negen aminozuren een fors getal. De twintig verschillende aminozuren op negen posities leveren een maximum van 20^9 , ofwel bijna duizendmiljard, verschillende peptiden. De tienmiljoen lichaamseigen peptiden vormen dus maar een bijzonder kleine fractie van de totale mogelijkheden. In zo’n grote wereld van peptiden lijkt meer dan genoeg ruimte te zijn voor unieke peptiden van ziekteverwekkers die niet tot de lichaamseigen peptiden horen.

Dankzij de bioinformatische revolutie kunnen we deze overlap tegenwoordig ook meten. Van een groot aantal ziekteverwekkers is de complete genetische code opgehelderd. We kunnen precies nagaan welke peptiden van bijvoorbeeld het griepvirus wel, en welke niet, overeenkomen met lichaamseigen peptiden. Voor peptiden van negen aminozuren blijkt er een verbluffend kleine overlap te zijn. Gemiddeld gesproken komt minder dan 1% van de bacteriële of virale peptiden ook als lichaamseigen peptide voor. Op grond van een paar peptiden kan het afweersysteem dus zeer betrouwbaar beslissen of het hier om een indringer gaat die aangevallen kan worden, zonder het risico te lopen dat er autoimmuniteit ontstaat.

Hoewel u mij nog steeds getallen hoort noemen, en we het dus nog steeds over kwantificering hebben, hoort u ook dat het nu niet langer over populatiedynamica gaat. Het gaat eerder over informatieverwerking. Als de complete erfelijke code een lange tekst is, moeten we ons elk van die peptiden in feite als een kort woord uit die tekst voorstellen. Die woorden van negen letters uit een alfabet van twintig aminozuren dragen klaarblijkelijk zoveel informatie

dat we op grond van een enkel woord kunnen beslissen of het lichaamseigen of lichaamsvreemd is. Als we de woorden korter zouden maken, zes letters bijvoorbeeld, dan dragen de woorden onvoldoende informatie, en ontstaat er een grote overlap tussen de lichaamseigen peptiden en die van de ziekteverwekkers.

Het feit dat het immuunsysteem een woordlengte van negen aminozuren gebruikt, en dat er *daarom* tienmiljoen lichaamseigen peptiden zijn, heeft grote gevolgen voor de specificiteit van de T-cellen. Een afweersysteem dat tolerant moet zijn tegen zo'n hoge diversiteit aan lichaamseigen peptiden kan alleen maar heel specifiek zijn. Anders wordt elke kloon van T-cellen uitgeschakeld door één van de tienmiljoen lichaamseigen peptiden. Samen met Alan Perelson en José Borghans hebben we uitgerekend dat de minimale specificiteit van een systeem met x lichaamseigen peptiden $1/x$ is. Een specificiteit van één op de tienmiljoen is echter onrealistisch; de werkelijke getallen liggen dicht bij de één op de honderdduizend.

Zoals ik echter in de expositie al even heb aangestipt, is mijn voorstelling van zaken nog iets te eenvoudig. Omdat de MHC-moleculen die de peptiden aan het immuunsysteem presenteren, van mens tot mens verschillen, lezen we eigenlijk allemaal verschillende woorden uit dezelfde tekst. Dit is geweldig interessant omdat ieder individu een unieke steekproef neemt van korte woorden uit de tekst met erfelijke informatie van een ziekteverwekker. Dankzij het werk van Can Keşmir en haar Deense collega's kunnen we nu voor een groot aantal verschillende MHC-moleculen voorspellen welke woorden zij uit een willekeurige tekst zullen selecteren. De voorspellingen worden gedaan met een andere klasse van wiskundige modellen, bijvoorbeeld met neurale netwerken, die de beschikbare immunologische kennis over een MHC-molecuul kunnen leren, reproduceren en generaliseren.

Vergelijkbare modellen zijn ontwikkeld om te voorspellen op welke posities eiwitten in een cel geknipt worden door het proteasoom, en welke peptiden getransporteerd worden naar het endoplasmatisch reticulum, waar zij associëren met de MHC-moleculen. Met dit soort gereedschap kunnen we precies nagaan hoeveel lichaamseigen peptiden er per MHC-molecuul gepresenteerd zullen worden. Met de door ons geschatte honderdduizend lichaamseigen peptiden per MHC-molecuul, komen we inderdaad veel dicht bij een T-cel-specificiteit van één op de honderdduizend peptiden.

Immunologie

In de reprise, waar het nu de hoogste tijd voor is, komen beide thema's weer afzonderlijk terug. In de expositie stonden de immunologie en de theoretische biologie nog in een verschillende toonsoort. In de reprise is het gebruikelijk beide thema's in dezelfde toonsoort te herhalen. Dit lijkt nu ook heel natuurlijk omdat beide thema's al innig met elkaar verweven werden tijdens de doorwerking. We kunnen het immunologische thema opnieuw beginnen met de vraag of de immunologie nu werkelijk zit te wachten op zo'n theoretische benadering. Immunologen lijken heel goed zonder te kunnen, want ook zonder onze theoretische modellen valt er nog veel te ontdekken in de immunologie.

Laat ik de bijdrage van theoretische modellen aan de immunologie illustreren aan de hand van HIV, wat de meesten van u kennen als het AIDS-virus. U weet allemaal dat patiënten die geïnfecteerd zijn met dit virus langzaam maar zeker hun $CD4^+$ T-cellen verliezen en uiteindelijk overlijden aan deze teloorgang van hun immuunsysteem. Het onderzoek aan de virologie en de immunologie van dit virus verloopt in een ontzagwekkend tempo, en deze kennis heeft geleid tot dure maar werkzame therapieën. Het is daarom bijzonder teleurstellend dat de hamvraag onbeantwoord blijft. Niemand kan u vertellen waarom de $CD4^+$ T-cellen langzaam maar zeker verdwijnen. Zolang niemand dit echt weet, blijft dit onderzoeksveld een arena met talloze conflicterende gegevens en hypothesen.

Wiskundige modellen hebben reeds een belangrijke bijdrage geleverd toen Alan Perelson en David Ho met een indrukwekkend eenvoudig model lieten zien dat de langzame chronische infectie gekenmerkt wordt door een bijzonder snelle vervangingssnelheid van de hele viruspopulatie. Zij schatten de lengte van één generatie van het virus op twee tot drie dagen. Elke patiënt met een chronische infectie van zo'n jaar of tien vertegenwoordigt daarom een rijke evolutionaire historie van honderden generaties van het virus waarmee hij of zij oorspronkelijk geïnfecteerd was. De korte generatieduur verklaart de rappe evolutie van het virus in reactie op anti-virale therapie en op de immunoreacties die de infectie proberen te controleren.

Een tweede bijdrage van wiskundige modellen aan de immunologie is het in kaart brengen van de populatiedynamica van de T-cellen. Dat we niet begrijpen hoe en waarom de $CD4^+$ T-cellen verdwijnen is mede een gevolg van het feit dat we de populatiedynamica van de cellen sowieso niet kennen.

De eerste pogingen om hier meer zicht op te krijgen zijn onderweg. Een handjevol onderzoeksgroepen op de wereld probeert delende cellen in HIV⁺ patiënten en in gezonde proefpersonen te tellen door mensen deuterium te geven, bijvoorbeeld door ze zwaar water te laten drinken. De eerste gegevens zijn hoopgevend, omdat de verrijking aan deuterium inderdaad gemeten kan worden in verschillende subpopulaties van T-cellen. Een goede schatting van deze populatiedynamica vraagt *zowel* om het soort wiskundige modellen waar ik zoëven over gesproken heb, *als* om meer en betere experimentele gegevens. In samenwerking met de immunologiegroep van Frank Miedema van deze universiteit, zijn we hier druk mee bezig in muizen, in gezonde menselijke vrijwilligers, en in HIV⁺ patiënten. Hier zit muziek in en ik heb hier hoge verwachtingen van.

De bijdrage van de immunoinformatica aan de immunologie van HIV is ook evident. Hier speelt de groep van Bette Korber uit Los Alamos de eerste viool met haar onderzoek en met het onderhouden van een databank met immunologische gegevens. Onze eigen groep speelt mee op dit terrein. We zoeken naar sporen van de co-evolutie tussen HIV en haar nieuwe humane gastheer. Recentelijk hebben we een nieuwe mechanistische basis gelegd onder de oude observatie dat sommige HIV⁺-patiënten later AIDS ontwikkelen dan anderen. We hebben aangetoond dat een aantal MHC-moleculen peptiden presenteren van de meest geconserveerde delen van het virus. Hiermee wordt de evolutie van het virus vertraagd en wordt het virus gedwongen tot het accepteren van mutaties die haar fitness ernstig aantasten.

Theoretische Immunologie

Terugkomend op het tweede thema kunnen we ons ook afvragen wat uiteindelijk de bijdrage van de theoretische immunologie aan de theoretische biologie zal zijn. Hier neemt de theoretische immunologie geen andere plaats in dan bijvoorbeeld de theoretische ecologie. In beide vakgebieden zijn we in eerste instantie bezig met biologische vraagstukken en gebruiken we wiskundige modellen als bijzonder krachtig hulpmiddel om antwoorden op die vragen te krijgen. Veel van de modellen die we gebruiken in de immunologie en bijvoorbeeld de ecologie, lijken op elkaar. Het is tenslotte allemaal populatiedynamica. De onderzoekers in de verschillende vakgebieden worstelen daarom vaak met dezelfde problemen. Eén van de grootste problemen die wij in ons onderzoek tegenkomen, kennen we inderdaad uit de theoreti-

sche ecologie, en dat is de enorme gevoeligheid van evenwichtsuitdrukkingen voor de precieze vorm van de vergelijkingen. Ik zie dat als een formidabel probleem, omdat we vaak niet goed weten welke vergelijkingen er precies geschreven moeten worden. Samen met Stan Marée en Viktor Müller hebben we een eerste stap gezet door een algoritme te ontwikkelen dat de variatie in evenwichtsdichtheden gebruikt om tot de vergelijkingen van een model te komen.

Kenmerkend voor het meest recente theoretisch onderzoek aan het immuunsysteem is de nadruk op de interpretatie van complexe experimentele gegevens. Ik heb echter al gezegd dat we ook hier tegen problemen oplopen omdat de kwantitatieve interpretatie sterk kan afhangen van de precieze aannames in het wiskundig model. Omdat de theoretische immunologie hier voorop lijkt te lopen, vrees ik dat we nog een heel aantal hete kastanjes uit het vuur moeten halen, voordat we hier een algemene betrouwbare aanpak voor hebben.

Dit nu is precies de wisselwerking tussen experimentele gegevens en wiskundige modellen die ik binnen deze leerstoel wil voeden en uitwerken. Op de korte termijn zal dit onderzoek bijdragen aan de kwantificering van de immunologie. Op de wat langere termijn leren we misschien hoe we onze weg moeten vinden in een wereld met een hoge diversiteit aan verschillende, mogelijke modellen.

Een afkeer van rekenen

Een overzicht over een nieuw interdisciplinair vakgebied kan niet zonder een kort “coda” over het onderwijs. De stormachtige ontwikkeling van de biologie danken we aan onze belangstelling voor nieuwe soorten, nieuwe genen, nieuwe celtypen en nieuwe moleculen. Mijn betoog heeft echter ook duidelijk gemaakt dat zo’n kwalitatieve benadering hand in hand zou moeten gaan met een kwantitatieve interpretatie van biologische gegevens. Helaas schort het daar nog wel eens aan, want de gemiddelde bioloog heeft “een afkeer van rekenen”. Het is in dat opzicht verontrustend dat de exacte vakken op de middelbare school steeds oppervlakkiger aan de orde komen. Onlangs is zelfs besloten om het vak natuurkunde niet langer verplicht te stellen voor het VWO profiel “natuur en gezondheid”. Over een paar jaar weet de meerderheid van de studenten biologie en geneeskunde niet meer wat radioactiviteit

is, hoe men een functie differentieert, of hoe een lens werkt. Ook binnen de nieuwe bacheloropleidingen biologie en medische biologie wordt steeds minder aandacht besteed aan steunvakken als wiskunde, natuurkunde en scheikunde. Wat dat betreft lijken de minister, de middelbare scholen, en de universiteiten aardig op één treurige lijn te liggen. Onderwijs moet steeds leuker worden, en om dat te bereiken lijkt het wel of het steeds makkelijker moet worden. Te makkelijk onderwijs mist echter de essentiële uitdaging die het juist boeiend maakt, en ik constateer inderdaad een toenemende mate van passiviteit en verveling binnen het onderwijs. Het is wel makkelijker geworden, maar het is de vraag of het zoveel leuker is.

In de exacte vakgebieden aan de universiteit constateren we nu al dat veel promovendi uit het buitenland aangetrokken moeten worden. Goed opgeleide gastarbeiders uit landen als Rusland, India en Hongarije vormen straks de spil van het Nederlandse onderzoek. De grote verliezer is echter de jonge Nederlandse student die niet meer ontdekt hoe spannend het is om natuurwetenschappelijk onderzoek te doen. Ik acht het daarom bijzonder belangrijk onze studenten te enthousiasmeren voor een exacte kwantitatieve biologie.

Een woord van dank

Ik wil graag afsluiten met lof voor iedereen die eraan heeft bijgedragen dat ik vandaag deze sonate heb kunnen uitvoeren. Ik dank het college van bestuur en het bestuur van de faculteit biologie voor deze benoeming en het in mij gestelde vertrouwen. Ik dank NWO voor de VICI subsidie die de directe aanleiding was voor deze benoeming.

Wetenschap doe je zelden alleen, en ik voel mij vaak een dwerg op de schouders van reuzen. De eerste reuzin is Paulien Hogeweg, die in duet met Ben Hesper, mij gevormd heeft tot de theoretisch bioloog die ik nu ben. Paulien, veel dank, en ik hoop nog jaren met je te werken en van jou te horen over de nieuwste ontwikkelingen in ons vakgebied. The other important teacher during my scientific career is Alan Perelson. I learned from Alan to derive simple models in a rigorous way from more complicated mechanistic models, and to keep my eyes open for details and ideas that seem convenient to ignore.

De samenwerking met de viroloog Charles Boucher en de immunoloog Frank Miedema is bijzonder vruchtbaar en prettig. Het is dankzij jullie waardering

voor mijn rekenen aan de afweer dat ik hier heb kunnen spreken over een uniek stuk interdisciplinair onderzoek.

Zonder iedereen bij naam te noemen dank ik alle studenten en medewerkers met wie ik de afgelopen jaren heb gewerkt. Drie namen mogen niet onvernoemd blijven, en dat zijn Stan Marée, José Borghans en Can Keşmir. De laatste twee vergezellen mij al vele jaren op mijn zoektocht in de theoretische immunologie. Ik hoop nog jaren van deze vruchtbare samenwerking en warme vriendschap te kunnen genieten.

Het is niet meer dan natuurlijk dat ouders trots zijn op hun kinderen, en ik meen inderdaad te weten dat mijn ouders trots zijn op deze kersverse hoogleraar. Ik maak graag van de gelegenheid gebruik jullie te bedanken voor de liefde waarmee jullie mij hebben opgevoed. Zonder jullie duwtjes in de goede richting, zou ik hier nooit gestaan hebben.

Achter deze bevrogen hoogleraar staat al bijna twintig jaar een vrouw die in stilte dit onderzoek ondersteunt en bewondert. Lieve Marian, jouw management van ons drukke gezinnetje geeft mij alle ruimte prettig en hard te werken, en regelmatig op congres te gaan. Je bent mijn maatje en ik reken op nog vele goede jaren samen met jou, Janna, Teun en Sara.

Dit was het slotakkoord: ik heb gezegd.