

A portrait of Ron Derksen, a middle-aged man with grey hair and glasses, wearing a dark suit jacket over a white shirt and a brown belt. He is smiling and has a blue identification badge on his chest. The background is plain white.

# Beter laat dan nooit

Oratie Ron Derksen



UMC Utrecht

Universitair Medisch Centrum Utrecht

# Beter laat dan nooit

Inaugurele rede  
uitgesproken bij de aanvaarding  
van de leerstoel Klinische Immunologie  
aan de Faculteit der Geneeskunde van de Universiteit Utrecht  
op 8 april 2014  
door Prof. dr. Ron Derksen



# Inhoudsopgave

Inleiding	4
Historisch kader	5
De geneeskunst in vroeger tijden	7
De ontdekking van de menselijke afweer	9
College: "Introductie van het immuunsysteem van de mens"	13
Doorbraken in de kennis van het menselijke immuunsysteem	23
(Klinische) immunologie in Utrecht	27
Woorden van dank	30

# Inleiding

*Mijnheer de Rector Magnificus, Leden van de Raad van bestuur van het UMC Utrecht, geachte collegae, dames en heren studenten, beste familie en vrienden, waarde toehoorders.*

Met uitzondering van mijn vrouw Marijke, kan niemand in deze zaal precies weten wat het voor mij betekent om hier, in deze historische ruimte, het pronkstuk van mijn Alma Mater achter deze katheders te staan om mijn inaugurale rede uit te spreken.

# Historisch kader

Oorspronkelijk was de ruimte waar wij nu zijn de vergaderzaal van de kanunniken. Kanunniken vormden het bestuurscollege van het Rooms-Katholieke bisdom, waarvan de Domkerk de kathedraal was. Deze kerk werd tussen 1254 en 1517 gebouwd.

Het bestuurscollege van het bisdom werd kapittel genoemd en de ruimte waarin we ons nu bevinden was de kapittelzaal. Deze werd in 1462 gebouwd.

Het kapittel bestuurde naast diverse Utrechtse kerken, ook grote stukken grond.

Het geheel dat zij beheerden werd een immuniteit genoemd. Binnen het gebied van deze immuniteit hadden kanunniken het volledig voor het zeggen en had de wereldlijke macht niets in te brengen. Een immuniteit was totaal ongevoelig, ofwel immuun voor wettelijke en gerechtelijke invloeden van buitenaf. Het feit dat deze zaal dus al vóór de oprichting van onze universiteit met immuniteit verbonden was wilde ik u niet onthouden.

Deze kapittelzaal is echter voor héél Nederland van groot historisch belang. Hier werd namelijk in januari 1579 de Unie van Utrecht getekend. Het gobelin hier achter mij herinnert daaraan. In de Unie van Utrecht maakten de noordelijke gewesten van de lage landen afspraken hoe zij zich gezamenlijk konden verweren tegen het machtige Spanje van Philips II en, zeker zo belangrijk, er werden afspraken gemaakt over de vrijheden van burgers. Vrij algemeen wordt de overeenkomst die in deze zaal in 1579 werd gesloten als fundament gezien van onze huidige grondwet.

De onderhandelingen werden geleid door de oudste broer van Willem van Oranje, graaf Jan van Nassau. Dat verklaart waarom zijn standbeeld buiten op het plein voor ons Academiegebouw staat.

Vijf -en vijftig jaar later, namelijk in 1634 werd in Utrecht de Illustere school opgericht om protestantse predikanten op te leiden. Als onderwijsruimte confisqueerde het stadsbestuur de kapittelzaal waarin we ons bevinden, en deze was voor lange tijd de enige collegezaal in Utrecht.



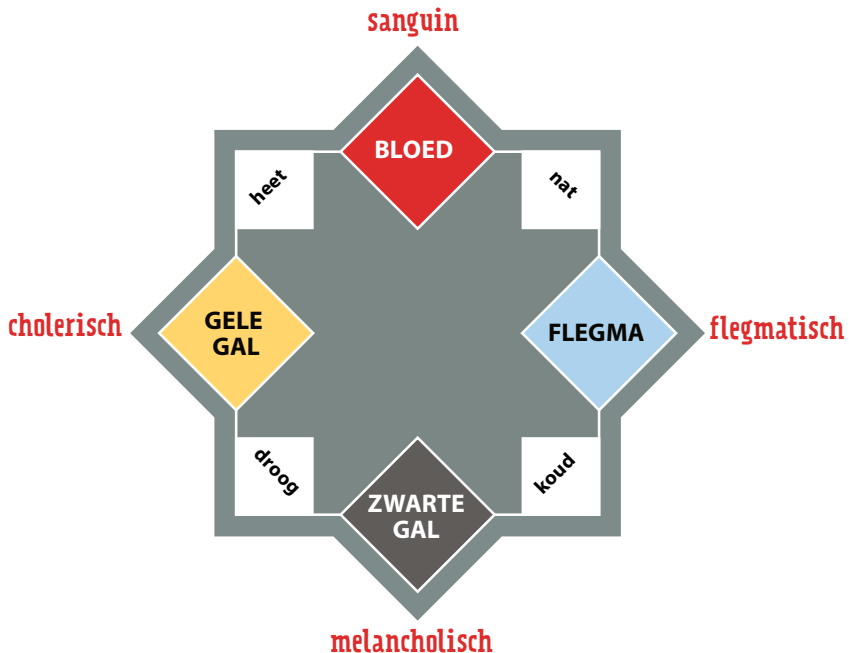
De eerste hoogleraar, tevens rector, was de vermaarde predikant Gijsbert Voet, die zichzelf Gisbertus Voetius noemde (figuur 1).

Het stadsbestuur promoveerde de Illustere school op 26 maart 1636 tot Universiteit. In 1886, ter gelegenheid van het 250-jarig bestaan van de Universiteit besloot de burgerij van Utrecht samen met het provinciebestuur om de universiteit een hoofdgebouw aan te bieden. Dat werd het Academiegebouw, dat tussen 1891 en 1894 is gebouwd.

**Figuur 1.**  
Gijsbert Voet (Gisbertus Voetius; 1588-1676),  
in 1634 de eerste hoogleraar in Utrecht

# De geneeskunst in vroeger tijden

In de westerse wereld werd tot ruim na de middeleeuwen vastgehouden aan de leer die ontwikkeld was door de ruim 400 jaar vóór het begin van onze jaartelling levende Griekse arts Hippocrates. Zowel gemoedstoestanden als lichamelijke kwalen werden verondersteld het gevolg te zijn van een disbalans tussen de vier lichaamssappen, ofwel de humores. Deze vier humores zijn: bloed, gele gal, zwarte gal en flegma (figuur 2).



Figuur 2

De “Humores theorie” werd ruim voor het begin van onze jaartelling ontwikkeld door de Griekse arts Hippocrates en verder uitgewerkt door de in de tweede eeuw levende Grieks/Romeinse arts Claudius Galenus. In de westerse wereld werd tot ruim na de middeleeuwen aan deze leer vastgehouden. Deze ziekteleer veronderstelt dat zowel gemoedstoestanden als lichamelijke kwalen het gevolg zijn van een disbalans tussen vier lichaamssappen (bloed, gele gal, zwarte gal en flegma)



Wilde men kwalen genezen, dan diende een verstoorde balans tussen lichaamsvloeistoffen hersteld te worden. Dat is te bereiken door een te royaal aanwezig sap te verwijderen, zoals bij aderlaten gebeurt, of door het lichaamssap dat lijnrecht ligt tegenover degene die overmatig aanwezig is, te stimuleren. Zo werd koorts gezien als uiting van een teveel aan gele gal, een situatie die gepaard gaat met hitte en droogte. De therapie moet het tegenovergestelde inhouden, dus koud en nat zijn. Zodoende werd koorts behandeld met koude baden. Bij een patiënt met een longontsteking werd een teveel aan flegma (slijm) gezien. Daarmee werd longontsteking tot een natte, koude ziekte. Een dergelijke situatie moest je behandelen met het toedienen van uit- en inwendige hitte en daarmee is het doktersadvies om diep onder de dekens te kruipen en rode wijn te drinken duidelijk.

Ons woord “humeur” verwijst rechtstreeks naar de “humores” theorie, net zoals de naam van het aan de klinische immunologie gerelateerde vakgebied “rheumatology”, dat in het Engels nog steeds met een “h” na de “r” wordt geschreven. Rheuma met een “h” betekent in het Grieks “dat wat stroomt als een rivier”.



**Figuur 3**

**De “Miasma theorie” was in de negentiende eeuw wijd verbreid. Uitbraken van ziektes zouden samenhangen met slechte lucht. Deze voorstelling verbeeldt hoe cholera een leger bedreigt**

In de tijd dat onze universiteit werd gesticht woeden in Europa regelmatig dodelijke epidemieën zoals de pest, cholera en de pokken. Men had geen idee hoe deze gevreesde ziektes ontstonden.

In de negentiende eeuw was de “Miasma” theorie wijd verbreid. Volgens die theorie hingen uitbraken van epidemieën samen met slechte lucht. Zo toont *figuur 3* hoe men zich verbeeldde hoe cholera de

mens bedreigt. Ook de naam van de ziekte malaria verwijst naar de Miasma theorie. Immers, de naam malaria is afgeleid van het Italiaans voor 'slechte lucht': mala aria.

## De ontdekking van de menselijke afweer

Observeren en interpreteren zijn de peilers waardoor de geneeskunst van vroeger geworden is tot de geneeskunde van nu. Ik kan dit illustreren met het werk van de Engelse arts Edward Jenner (1749-1823) *figuur 4*. Het was in zijn tijd bekend dat melkmeisjes die koeien met pokvormige zweren aan hun uiers (*figuur 5*) hadden gemolken, een betrekkelijk goedaardig verloopende blaarziekte konden oplopen (*figuur 6*). De waarneming dat deze jonge dames in de meeste gevallen géén dodelijk slachtoffer werden wanneer een pokkenepidemie rondwaarde, bracht Jenner er toe het experiment uit te voeren dat hem heeft gemaakt tot de vader van de immunologie.



**Figuur 4**  
Edward Jenner (1749-1823), de vader van de immunologie



**Figuur 5**

**Pokken aan de uiers van een koe**



**Figuur 6**

**De hand van het met koepokken besmette melkmeisje Sarah Nelmes. Met de afscheiding uit de laesies op deze hand infecteerde Jenner in 1796 James Phipps, de zoon van zijn tuinman**

Zonder daarvoor eerst stapels papierwerk in veelvoud naar een ethische commissie te hebben gestuurd om goedkeuring te vragen, bracht Jenner in mei 1796 bij de 8-jarige zoon van zijn tuinman op beide armen een wond aan. In die wonden wreef hij pus, dat hij had genomen uit een blaas van de hand van een met koepokken besmet melkmeisje. De jongen voelde zich daarna wat gammel en koortsig, maar herstelde voorspoedig. Daarna bracht Jenner de jongen met opzet in contact met pus dat afkomstig was van een patiënt die besmet was met echte, gevreesde pokken. Er traden géén ziekteverschijnselen op: de jongen bleek ongevoelig, ofwel immuun voor de ziekte. Hij herhaalde zijn experiment daarna bij nog zeker 23 personen (*figuur 7*). Allen bleken ongevoelig geworden voor de pokken. Jenner werd daarmee de uitvinder van vaccinatie.



**Figuur 7**

**Jenner tijdens het vaccineren**

Wat u zich waarschijnlijk niet realiseert is dat de woorden vaccinatie en vaccin direct terug te voeren zijn tot de experimenten van Jenner. “Vacca”, de stam van deze woorden betekent in het Latijn koe.

Vaccinatie is van onschatbare waarde gebleken voor de volksgezondheid. In de twintigste eeuw doodde de pokken, wereldwijd nog circa 300 tot 500 miljoen mensen, maar in 1979 kon de Wereld Gezondheid Organisatie bekend maken dat deze ziekte wereldwijd was uitgeroeid. Een beter bewijs voor de effectiviteit van vaccinatie programma's bestaat niet. In *figuur 8* staat een van de laatste slachtoffers van de pokken afgebeeld.



**Figuur 8**

Een met pokken besmet kind. Bangladesh 1973

# College: “Introductie van het immuunsysteem van de mens”

Nu wil ik met u een grote sprong in de tijd maken en wel naar 2014, naar een college “introductie van het immuunsysteem” voor eerste jaar studenten geneeskunde.

Dames en heren,

Het doel van ons immuunsysteem is het bieden van bescherming tegen bacteriën, virussen en parasieten, die ons omgeven en potentieel bedreigen. Onze huid en darmen zitten vol met bacteriën en wij ademen voortdurend bacteriën en virussen in. Het zal duidelijk zijn dat een intacte huid en intacte slijmvliezen als fysieke barrières een integraal onderdeel zijn van onze afweer.

Ons afweersysteem is te vergelijken met een leger dat ingrijpt wanneer fysieke barrières, de grenzen, worden gepasseerd. Het is nooit de bedoeling dat een leger de eigen bevolking aanvalt, dus moet het “onschuldige burgers” van “aanvallers” kunnen onderscheiden. Ook óns immuunsysteem onderscheidt “eigen “ van “niet-eigen”. Hoe het dat doet zal uit mijn verhaal duidelijk worden.

Een veelgebruikte indeling van ons leger is die in een aangeboren en een verworven onderdeel. Soldaten van het aangeboren systeem weten van nature wat er van hen verwacht wordt. Als parate troepen kunnen zij in minuten op de plaats van het onheil aanwezig zijn en maatregelen nemen. De soldaten van het verworven immuunsysteem zijn elite troepen. Zij kiezen uit hun midden de meest geschikte strijders op basis van verworven informatie over de vijand. Die selectie kost tijd en daarom kan het verworven systeem pas dagen tot weken nadat de aanval op ons lichaam begon bijdragen aan een tegenaanval.

Ook beschikt ons leger over een verbindingdienst die de communicatie tussen legeronderdelen verzorgt. De soldaten van deze dienst zijn de dendritische cellen. Zij verzamelen attributen van de vijand en brengen deze naar de verblijfplaatsen van de elitetroepen. Zónder dendritische cellen kan het verworven immuunsysteem niets uitrichten.

De soldaten van het aangeboren afweersysteem zijn de vooral in weefsels voorkomende dendritische cellen en de in bloed circulerende neutrofiële granulocyten en monocyten. De elitetroepen van het verworven immuunsysteem bestaan uit lymfocyten.

De manschappen van een leger moeten altijd goed met elkaar communiceren. In ons leger gebeurt dat via cytokinen. Cytokinen zijn door cellen uitgescheiden boodschapper moleculen die door andere cellen kunnen worden gebonden met een op hun celmembranen aanwezige receptor of ontvanger molecuul. Binding van een cytokine aan zijn receptor heeft grote invloed op de activiteiten van de cel die deze receptor draagt. Sommige cytokinen zijn activerend; andere cytokinen hebben een tot rust manende werking.

Er zijn een aantal plaatsen in ons lichaam waar legeronderdelen onderdak vinden, scholing krijgen en selecties ondergaan. Deze kazernes en hoofdkwartieren zijn de primaire en secundaire lymfoïde organen. Tot de primaire lymfoïde organen behoren het beenmerg en de thymus. Onder de secundaire lymfoïde organen vallen de neus- en keelamandelen, de lymfklieren, de milt en het direct onder de slijmvliezen van onder andere de darm en luchtwegen gelegen lymfatisch weefsel, het MALT.

Ons lichaam kent naast de bloedcirculatie ook een circulatie van lymfe. Lymfevloeistof ontstaat in weefsels en bevat cellen en afvalstoffen. Lymfe wordt via lymfevaten afgevoerd naar onder het sleutelbeen gelegen aders. Tijdens deze tocht passeert lymfe een groot aantal lymfeklieren. Lymfeklieren vormen een integraal onderdeel van het lymfe stelsel. In de lymfeklieren zitten veel



lymfocyten. Deze zijn daar via de lymfe of vanuit het bloed terecht gekomen.

Ik zal eerst nader ingaan op de primaire lymfoïde organen, te beginnen met het beenmerg. Het beenmerg is de plaats waar alle cellen van het afweersysteem uit stamcellen worden gevormd. Eén van de latere leden van de elitetroepen, namelijk de B-lymfocyt, maakt zijn hele ontwikkeling tot volwassen cel in het beenmerg door. Heel belangrijk in die ontwikkeling is dat hij op zijn celoppervlak een unieke receptor, een zogenaamd immuunglobuline molecuul krijgt. Het immuunglobuline molecuul, ofwel de B-cel receptor zit met zijn staart in de celmembraan vast. De rest steekt als een antenne in de vrije ruimte. Het allerlaatste stukje van dit uit de cel stekende deel is bij iedere B-lymfocyt anders. Met dat unieke stukje kan de B-lymfocyt structuren binden die op eiwitten, koolhydraten of lipiden voorkomen. Iedere B-cel receptor herkent en bindt echter een andere structuur. Die te binden structuur wordt een antigeen genoemd. De interactie tussen immuunglobuline molecuul en antigeen is te vergelijken met een sleutel die maar op één slot past. Het lijkt onbestaanbaar, maar voor ieder denkbaar niet-lichaamseigen antigeen heeft ons lichaam een B-lymfocyt met een receptor die aan dat ene antigeen kan binden. Ik zal u uitleggen hoe dat kan.

In een celkern bevindt zich DNA. DNA is het kookboek met recepten voor alles wat een cel moet kunnen maken. Deze recepten noemen we genen. Men kan berekenen dat wanneer in het DNA van een cel alle genen met instructies voor het maken van iedere denkbare B-cel receptor aanwezig zouden zijn, het DNA zó lang zou zijn dat het onmogelijk nog in een celkern zou passen! De natuur heeft dit probleem getackeld door in de jonge B-lymfocyt een productieproces te laten plaatsvinden dat genherschikking wordt genoemd. Daarmee wordt bedoeld dat iedere jonge B-lymfocyt een fase doormaakt waarin hij in genen die samen hooguit 1% van het totale DNA van die cel omvat, zonder restricties gaat knippen en plakken om nieuwe unieke combinaties te maken. Door dat proces in alle jonge B-lymfocyten te laten plaatsvinden is het eindresultaat de aanwezigheid van



meer dan  $10^{12}$  jonge B-lymfocyten met allemaal een andere B-cel receptor.

Het kan niet anders dan dat daarbij ook receptoren gevormd worden die lichaamseigen structuren kunnen herkennen. Omdat het leger bedoeld is om op binnendringers te reageren en niet op structuren van het eigen lichaam, zijn B-lymfocyten met een receptor die lichaamseigen materiaal herkennen ongewenst. Om deze ongewenste B-lymfocyten op te sporen worden in het beenmerg alle receptoren op jonge B-lymfocyten in contact gebracht met lichaamseigen antigenen. Jonge B-lymfocyten met receptoren die binden aan lichaamseigen structuren worden vernietigd via een proces dat geprogrammeerde celdood of apoptose wordt genoemd. Slechts minder dan 5% van de oorspronkelijke pro-B-lymfocyten overleven deze selectie. Zij verlaten het beenmerg via het bloed en gaan door het lichaam circuleren. Regelmatig zullen deze volwassen B-lymfocyten de bloedbaan verlaten en enige tijd in een secundair lymfoïd orgaan verblijven in speciaal voor hen bestemde ruimtes. Ik kom op de B-lymfocyten later terug. Eerst wil ik u nu meenemen naar het tweede primaire lymfoïde orgaan de thymus.

De thymus, een hoog achter het borstbeen, vóór het hart gelegen orgaan kent U wellicht als zwezerik, een culinaire lekkernij.

De rekruten in de thymus heten thymocyten. Net zoals jonge B-lymfocyten moeten ook jonge thymocyten een unieke receptor op hun celoppervlak krijgen.

Die receptor noemen wij een T-cel receptor. Het de bedoeling dat het totaal van in de thymus gevormde T-cel receptoren alle eiwitantigenen die in de natuur voorkomen kan herkennen.

Aan een T-cel receptor worden andere eisen gesteld dan aan een B-cel receptor. Zo mag een T-cel receptor alléén binden aan peptide-antigenen, zoals we brokstukken van eiwitten noemen. Daarnaast mogen T-cel receptoren een peptide-antigeen alléén binden wanneer dit wordt aangeboden in de context van een MHC molecuul. MHC moleculen komen op iedere kernhoudende cel van ons lichaam voor.

De reden dat de natuur voor dit ingewikkelde principe heeft gekozen is dat geborgd moet zijn dat volwassen T-lymfocyten er altijd van op aan moeten kunnen dat het het eigen lichaam is dat hun verzoekt om in actie te komen tegen een peptide. Dat is gewaarborgd wanneer een T cel alléén in actie komt wanneer zijn T-cel receptor een peptide in combinatie met een lichaamseigen structuur (het MHC molecuul) herkent.

Om een gigantisch grote diversiteit aan T-cel receptoren te kunnen maken, ondergaan jonge thymocyten in de thymus, vergelijkbaar met wat jonge B-lymfocyten meemaakten in het beenmerg, een herschikking van genen in een beperkt stukje DNA. Het gaat nu om de T-cel receptor genen, waar “at random” in geknipt en geplakt gaat worden. Het is onvermijdelijk dat ook bij dit proces receptoren zullen ontstaan die niet aan de gestelde eisen voldoen en waar het lichaam dus weer van af moet. Dat gebeurt door twee selectie procedures toe te passen. Bij de eerste selectie wordt bij alle jonge thymocyten nagegaan of de nieuw gevormde receptor kan binden aan MHC moleculen. Is dat niet het geval dan sterft de jonge cel via geprogrammeerde celdood. Overlevende rekruten moeten in een tweede selectie procedure tonen dat hun receptor niet bindt aan een MHC molecuul waarop een lichaamseigen peptide aanwezig is. Gebeurt dat wel dan is dat het einde van de carrière van die cel en volgt geprogrammeerde celdood. Circa 95 % van de thymocyten voldoen niet aan beide eisen en gaan dood in de thymus. Wanneer thymocyten deze zware selecties wel met succes doorlopen, dan krijgen deze inmiddels volwassen T-lymfocyten een decoratie die bestaat uit een CD4 of een CD8 molecuul. De zo gedecoreerde leden van de elitetroepen verlaten via de bloedbaan hun opleidingsinstituut en vertrekken naar de zogenaamde T-cel gebieden in secundaire lymfoïde organen. Voordat ik u een kijkje laat nemen in deze hoofdkwartieren ga ik nog even terug naar de parate troepen ofwel het aangeboren afweersysteem.

Een leger kan pas in actie komen wanneer het weet dat er iets aan de hand is. Er moet dus een alarm afgaan. In ons geval gaat het alarm af wanneer iets lichaamsvreemds de huid of slijmvliezen binnenkomt

en speciaal daarvoor bestemde receptoren deze gebeurtenis waarne-  
men. Deze receptoren zitten op epitheelcellen van huid en slijmvlie-  
zen en op dendritische cellen. Dendritische cellen liggen in grote  
aantallen in en direct onder het epitheel van huid en slijmvliezen. Zij  
danken hun naam aan hun lange uitlopers.

Op de uitlopers van de dendritische cellen en op epitheelcellen zit  
het vol met naar een vijand uitkijkende Toll-like receptoren. Toll-like  
receptoren herkennen een binnendringer aan unieke moleculaire  
patronen die wél op de binnendringer, maar niet in ons eigen  
lichaam voorkomen. Die met de vijand verbonden moleculaire  
patronen noemen we PAMPs (Pathogen Associated Molecular Pat-  
terns). Wanneer een PAMP bindt aan een Toll-like receptor dan gaat  
het alarm af. Dat betekent in de praktijk dat epitheelcellen en  
dendritische cellen cytokinen en chemokinen gaan maken en  
uitscheiden naar hun omgeving. Chemokinen zijn een speciaal soort  
cytokinen. Chemokinen trekken cellen die een receptor hebben voor  
deze chemische stof naar zich toe. In het vervolg van mijn college zal  
u nog meerdere keren het woord chemokine horen en merken hoe  
belangrijk deze stoffen zijn voor een immuunrespons.

De bij het afgaan van het alarm lokaal uitgescheiden cytokinen  
hebben enorme effecten op hun directe omgeving. Zij activeren  
onder andere de cellen die de binnenbekleding van bloedvaatjes  
vormen, de endotheelcellen. Geactiveerde endotheelcellen worden  
opgemerkt door de in het bloed circulerende monocyt en leukocy-  
ten: de parate troepen. Deze cellen zullen aan het geactiveerde  
endotheel hechten en onder invloed van lokaal geproduceerde  
chemokinen de bloedbaan verlaten en op die plaatsen weefsels  
binnengaan. Ook zullen de lokaal geproduceerde cytokinen de parate  
troepen aanzetten om hun dodelijke wapen te gaan gebruiken. Dat  
wapen heet fagocytose. Fagocytose is het vermogen van cellen om  
lichaamsvreemd materiaal in zich op te nemen en chemisch te  
vernietigen (“attack and kill” mechanisme). Fagocytose door leukocy-  
ten en macrofagen, zoals we de uit het bloed getreden monocyt  
noemen, wordt bevorderd door bepaalde stoffen die permanent in  
weefselvloeistoffen aanwezig zijn, zoals het complementsysteem.

Ook dendritische cellen kunnen complete micro-organismen en opgeloste antigenen fagocyteren. Zij breken opgenomen eiwitten af tot brokstukken (peptiden) en plaatsen deze peptiden op MHC moleculen op hun celoppervlak. Vervolgens transporteren dendritische cellen deze van de vijand afkomstige peptiden via de lymfe naar de lymfeklieren. Zij gaan daar de elitetroepen van het verworven immuunsysteem op de hoogte brengen van het feit dat er ergens in het lichaam onraad is gesignaleerd en bewijzen dat er een binnendringer is door fysieke informatie over die vijand te laten zien! Toch is die opdracht niet zo eenvoudig als het lijkt. De dendritische cel moet namelijk uit de enorme hoeveelheid verschillende lymfocyten die in het lichaam aanwezig is nou net die éne T-lymfocyt vinden die een receptor heeft die als een sleutel op een slot past op de MHC-peptide combinatie die hij zelf op zijn celoppervlak draagt. Dat vereist een heel goede organisatie en logistiek. Dat begint al met het feit dat in secundaire lymfoïde organen strikte voorschriften bestaan over de ruimtes waar de elitetroepen zich mogen ophouden. We onderscheiden een B-cel gebied, een T-celgebied en een gemeenschapsruimte. Een B-lymfocyt verblijft in een B-cel gebied omdat hij een receptor heeft voor een chemokine dat alleen in B-celgebieden wordt geproduceerd. T-lymfocyten worden door een ander, specifiek in T-celgebieden aangemaakt cytokine naar die gebieden geloodst.

Dendritische cellen vormen tijdens hun tocht door de lymfebanen op weg naar de lymfeklier op hun celoppervlak een chemokine receptor die identiek is aan die welke op T-lymfocyten voorkomt. Daardoor vinden ook zij hun weg naar een T-cel gebied. Wat er dan gebeurt, is werkelijk fantastisch. De dendritische cel zal in het T-celgebied per uur door circa 500 verschillende T-lymfocyten bezocht en besnuffeld worden. Stuk voor stuk komen die onderzoeken of hun unieke T-cel receptor wellicht als een sleutel op een slot past op het op de dendritische cel aanwezige MHC-peptide complex.

Wordt de T-lymfocyt met een passende receptor gevonden, dan wordt deze T-lymfocyt geactiveerd en gaat deze zich vermeerderen. Er ontstaan wel duizend- tot honderdduizend kopieën van deze uitverkoren antigeen-specifieke T-lymfocyt. Welke taak deze groep van identieke lymfocyten in het leger zal gaan vervullen, is afhankelijk

van de onderscheiding die de uitverkoren lymfocyt op zijn uniform draagt. Draagt hij een CD8 molecuul, dan wordt hij een echte vechtersbaas, namelijk een cytotoxische T-cel. Draagt hij daarentegen een CD4 molecuul, dan krijgt hij een belangrijke ondersteunende of regulerende functie in de afweer.

Een microbe die huidcellen is binnengedrongen wordt gesignaleerd en opgenomen door een dendritische cel. De opgenomen microbe wordt in brokstukken afgebroken en verschillende uit peptiden bestaande brokstukken worden in MHC moleculen op het oppervlak van dendritische cel gebracht. Deze cel gaat vervolgens via de lymfe op weg naar een T-cel gebied van een lymfeklier. Wanneer hij daar een met CD8 gedecoreerde T-lymfocyt ontmoet die een receptor heeft, die als een sleutel op een slot past op het MHC-peptide complex op zijn celoppervlak, dan zal deze CD8-lymfocyt zich gaan vermeerderen en via het bloed de lymfeklier verlaten. Hij gaat vervolgens op zoek naar de huidcel die op zijn celoppervlak precies dezelfde MHC-peptide combinatie draagt als de dendritische cel die hem in de lymfklier activeerde. Wanneer hij de bewuste huidcel gevonden heeft, dan bindt hij er aan en schiet hij er letterlijk gaten in. Deze arme huidcel heeft geen schijn van kans om te overleven.

Heel anders zijn de gevolgen wanneer een dendritische cel in het T-cel gebied van een lymfklier een CD4-dragende T-lymfocyt activeert. Zo'n T-lymfocyt kan namelijk nog min of meer kiezen wat voor rol hij zal gaan spelen in de afweerreactie. Voor de praktijk bedoelen we daarmee dat de CD4-dragende T-lymfocyt gaat kiezen welke cytokinen hij zal gaan uitscheiden. Er is nog veel onbekend hoe deze uitverkoren lymfocyt zijn keuze precies maakt. Zeker is dat zowel eigenschappen van het door de dendritische cel aangeboden antigeen als de soort cytokinen die tijdens de activatie van de T-lymfocyt in de omgeving aanwezig is een rol spelen. De geactiveerde CD4-dragende T-lymfocyt kan een zogenaamde T-helper 1 cel worden die cytokinen zoals Interferon gamma produceert. Interferon gamma is een cytokine dat het proces van fagocytose door de leden van de parate troepen stimuleert. Ook kan de CD4-dragende T-lymfocyt na activatie een zogenaamde T-helper 17 lymfocyt worden door ervoor te

kiezen het ontsteking bevorderende cytokine IL17 te gaan produceren, of hij kan een regulerende T-cel worden die vechtersbazen tot rust maant door cytokinen als IL-10 en TGF $\beta$  te gaan produceren. Weer een andere mogelijkheid voor de CD4-dragende T-lymfocyt is om na activatie een T-helper 2 cel te worden. Dat is een T-lymfocyt die cytokinen maakt die B-lymfocyten activeert. Op de activiteiten van deze B-lymfocyten wil ik nu wat nader ingaan.

B-lymfocyten kunnen via hun B-cel receptor oplosbare antigenen binden, opnemen en tot brokstukken afbreken. Vervolgens plaatsen ze peptiden (brokstukken van eiwitten) in de op hun celoppervlak aanwezige MHC moleculen. B-lymfocyten verblijven in B-celgebieden van een lymfeklier. Om een rol in de afweer te kunnen spelen moet een B-lymfocyt geactiveerd worden. Dat kan hij niet in zijn eentje. Hij heeft daarbij hulp nodig van een T-helper 2 cel en meer in het bijzonder van een T-helper 2 cel die eerder geactiveerd werd door een dendritische cel die een MHC-peptide combinatie droeg die identiek was aan die welke de te activeren B-lymfocyt zelf draagt.

Om het nog ingewikkelder te maken is het ook nog nodig dat de te activeren B-lymfocyt en de T-helper 2 cel lijfelijk contact met elkaar gaan maken.

Om gedaan te krijgen dat deze cellen elkaar kunnen ontmoeten, wijzigen zowel de B- als de T-lymfocyt in de lymfeklier hun chemokine receptor. De B-lymfocyt gaat een receptor aanmaken die gevoelig is voor het in T-celgebieden geproduceerde chemokine en de T-lymfocyt een receptor die het kenmerkende chemokine van B-celgebieden herkent. Zo komen zowel B- als T-lymfocyt in beweging en kunnen zij elkaar ontmoeten in de gemeenschapsruimte. Wanneer dan blijkt dat het MHC-peptide complex op de B-lymfocyt inderdaad als een sleutel-slot past op de T-cel receptor van de T-helper 2 cel, dan zal deze T-helper 2 lymfocyt cytokinen gaan maken die de uitverkoren B-lymfocyt activeren en laat vermenigvuldigen. Deze door antigeen geactiveerde B-lymfocyten ontwikkelen zich verder tot plasmacellen. Het verschil tussen deze twee cellen is dat een B-lymfocyt immunoglobuline moleculen op het oppervlak draagt en dat de plasmacel immunoglobulinen uitscheidt naar bloed en lichaamsvloeistoffen.

Een plasmacel is daarmee een echte fabriek voor antistoffen. Het woord antistof is synoniem voor immuunglobuline. Alle antistoffen die één plasmacel uitscheidt hebben precies dezelfde bindingseigenschappen als de B-celreceptor op de B-lymfocyt waar ze van afstammen. De door plasmacellen uitgescheiden antistoffen binden aan lichaamsvreemde structuren op microben en neutraliseren deze of maken ze zichtbaar voor andere legeronderdelen.

Tot slot wil ik u nog één heel belangrijk kenmerk van het verworven immuunsysteem noemen en dat is het immunologische geheugen. De eliteroepen onthouden namelijk met wat voor lichaamsvreemde substanties ze in aanraking zijn geweest. Bij ieder activatie van een volwassen B- of T-lymfocyt worden naast effector cellen, ook geheugencellen gevormd. Deze geheugencellen blijven jarenlang circuleren. Bij hernieuwd contact met de lichaamsvreemde stof die ooit aanleiding was voor hun ontstaan kunnen geheugencellen sneller en effectiever reageren dan hun ouders dat konden.

Het succes van vaccinatie berust op het feit dat wij beschikken over een immunologisch geheugen. Na een bewuste injectie met dode of levende verzwakte bacteriën of virussen doorloopt het lichaam de zojuist door mij beschreven immuunrespons tegen dit lichaamsvreemde materiaal. Daarbij worden de geheugencellen gevormd. Het zijn deze geheugencellen die geactiveerd worden, wanneer de gevaccineerde persoon later een natuurlijke besmetting oploopt met de microbe waar tegen hij werd gevaccineerd. De respons van de geheugenlymfocyten is meestal zo snel en effectief dat de aanval in de kiem kan worden gesmoord, vaak zonder dat de persoon daar zelfs maar ziek van wordt.

Dames en Heren, ik hoop dat u, ook al heb ik slechts de hoofdlijnen geschetst, onder de indruk bent geraakt van het vernuft dat de natuur in ons afweersysteem heeft gestopt.

# Doorbraken in kennis van het menselijke immuunsysteem

Voor de huidige studenten behoort de inhoud van bovenstaand college tot de standaard leerstof. Wat u zich waarschijnlijk niet realiseert is dat in mijn college maar liefst 10 onderwerpen zaten waarvoor de Nobelprijs voor de Geneeskunde (*figuur 9*) werd uitgereikt en dat maar liefst 8 van deze feestelijke gebeurtenissen plaats vonden in de afgelopen 50 jaar (*tabel 1, figuur 10*). Dat illustreert hoe jong het vakgebied van de immunologie is.



**Figuur 9**

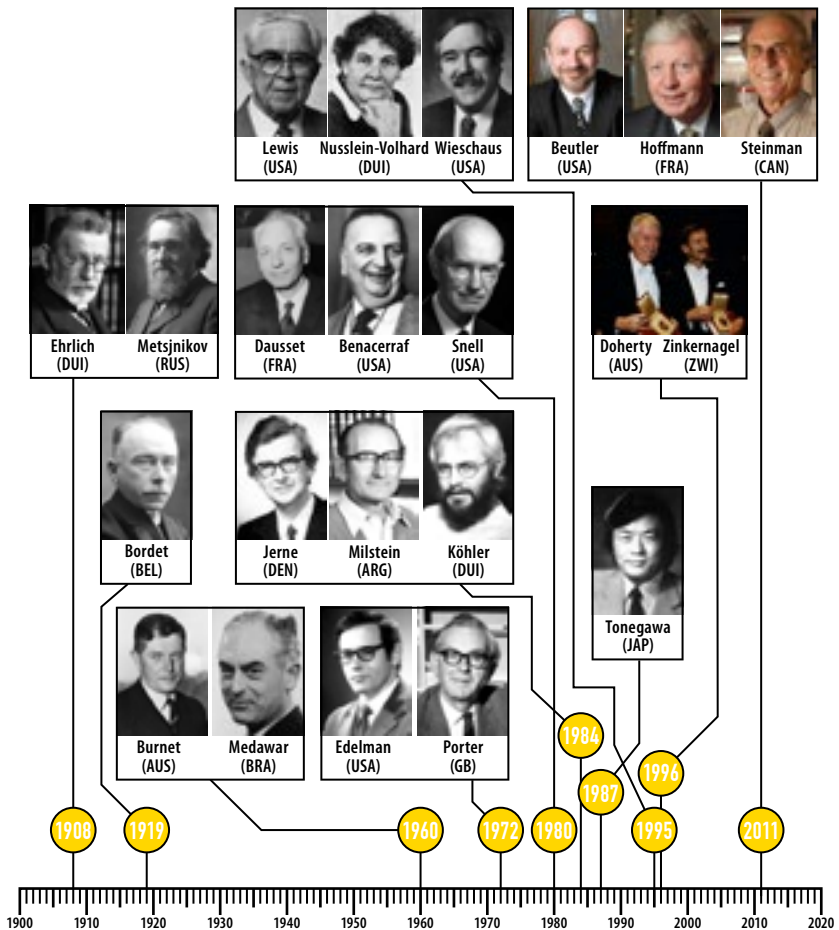
**De gouden medaille behorend bij de Nobelprijs voor de Fysiologie of Geneeskunde. Op de achterzijde staat de volgende tekst vermeld: *Inventas vitam iuvat excoluisse per artes* (vertaald: “Het is genoeglijk het leven verrijkt te hebben door kunstige vinding”)**

In 1908 kregen de Duitser Paul Ehrlich en de Rus Eli Metsjnikov de Nobelprijs voor de ontdekking van fagocytose, het “attack en kill” wapen van leukocyten en macrofagen en in 1919 kreeg de Belg Jules Bordet de felbegeerde prijs voor zijn ontdekking van het complementsysteem. De ontdekking dat het immuunsysteem onderscheid kan maken tussen “eigen” en “niet-eigen” leverde in 1960 de Nobel-



**Tabel 1. Winnaars van de Nobelprijs voor de Fysiologie of Geneeskunde voor baanbrekend werk op het gebied van het immuunsysteem**

jaar	laureaten	onderwerp
1908	<b>Paul Ehrlich (Duitsland) &amp; Eli Metsjnikov (Rusland)</b>	fagocytose
1919	<b>Jules Bordet (België)</b>	complementsysteem
1960	<b>Frank Burnet (Australië) &amp; Peter Medawar (Brazilië)</b>	Onderscheid tussen "eigen" en "niet-eigen"
1972	<b>George Edelman (Amerika) &amp; Rodney Porter (Engeland)</b>	chemische structuur van antistoffen
1980	<b>Jean Dausset (Frankrijk) &amp; Baruj Benacerraf (Amerika) &amp; George Davis Snell (Amerika)</b>	de genen voor MHC moleculen en hun belang bij cellulaire afweer
1984	<b>Niels Jerne (Denemarken) &amp; César Milstein (Argentinië) &amp; Georges Köhler (Duitsland)</b>	Specificiteit van antistoffen en monoklonale antistoffen
1987	<b>Susumu Tonegawa (Japan)</b>	Genherschikkings proces
1995	<b>Edward Lewis (Amerika) &amp; Christine Nusslein-Volhard (Duitsland) &amp; Eric Wieschaus (Amerika)</b>	Toll-like receptoren
1996	<b>Peter Doherty (Australië) &amp; Rolf Zinkernagel (Zwitserland)</b>	Belang van MHC moleculen
2011	<b>Ralph Steinman (Canada) &amp; Bruce Beutler (Amerika) &amp; Jules Hoffmann (Frankrijk)</b>	De dendritische cel en de activatie van het aangeboren immuunsysteem



**Figuur 10**

Afbeeldingen van de in tabel 1 genoemde Nobelprijslaureaten. 10 Nobelprijzen in de Geneeskunde betreffen de werking van het immuunsysteem, 8 daarvan zijn uitgereikt na 1960

prijs op aan de Australiër Frank Burnet en de Braziliaan Peter Medawar. Twaalf jaar later in 1972 ging de prijs naar de Amerikaan George Edelman en de Brit Rodney Porter voor de ontdekking van de chemische structuur van antistoffen en in 1980 naar de de Fransman Jean Dausset en de Amerikanen Baruj Benacerraf en George Davis Snell voor de ontdekking van de genen voor MHC moleculen en het

belang van deze moleculen bij het organiseren van de cellulaire afweer tegen lichaamsvreemde eiwitten. In 1984 viel de eer te beurt aan de Deen Niels Jerne, de Argentijn César Milstein en de Duitser Georges Köhler. Jerne kreeg de prijs voor zijn later onjuist gebleken theorie dat in ons bloed alle specificiteiten aan antistoffen permanent aanwezig zijn. De andere twee wetenschappers kregen de prijs voor het recept om monoklonale antistoffen te maken. Drie jaar later in 1987 kreeg de Japanner Susumu Tonegawa de prijs voor de ontdekking van het genherschikkingsproces, de listige oplossing van ons lichaam om een gigantisch grote diversiteit aan antilichamen te kunnen produceren. De ontdekking van de Toll-like receptoren genen en onderzoek naar het aangeboren afweersysteem leverde in 1995 de Nobelprijs op voor de Amerikaan Edward Lewis, de Duitse Christine Nusslein-Volhard en de Amerikaan Eric Wieschaus. In 1996 krijgen de Australier Peter Doherty en de Zwitser Rolf Zinkernagel de prijs voor de ontdekking van de rol van MHC moleculen bij het opsporen en vernietigen van viraal geïnfecteerde cellen door cytotoxische T lymfocyten en in 2011 wordt de prijs uitgereikt aan de ontdekker van de dendritische cel, de Canadees Ralph Steinman en de Amerikaan Bruce Beutler en de Fransman Jules Hoffmann, voor het ontrafelen van de werking van het alarmsysteem van het aangeboren immuunsysteem.

Er is veel onbegrip over het feit dat het werk van de Australische onderzoeker Jacques Miller niet bekroond is met een Nobelprijs. Hij heeft in de jaren zestig van de vorige eeuw de functie beschreven van de thymus, het laatste orgaan uit het menselijk lichaam waarvan men de functie nog niet kende. Samen met zijn promovendus Graham Mitchel stelde hij onomstotelijk vast dat er twee soorten lymfocyten zijn met een totaal verschillende functie en herkomst, namelijk de uit de thymus afkomstige T-lymfocyt en de uit het beenmerg afkomstige B-lymfocyt.

# (Klinische) immunologie in Utrecht

Ons UMC Utrecht heeft een lange en vooraanstaande staat van dienst op het gebied van de immunologie, zowel in de klinieken als in de laboratoria van het AZU en het WKZ.

Recent, kort na de benoeming van Professor Erik Hack als voorzitter van het speerpunt infectie & immunologie in het UMC Utrecht veranderde de naam van het omvangrijke immunologie laboratorium in “Laboratorium voor Translationele Immunologie”. Deze naam weerspiegelt de missie van ons speerpunt: het onderzoek moet van het laboratorium naar de patiënt gebracht worden en vice versa. Dat is ook precies waar ik mij sterk voor wil maken.

Samen met de klinisch immunologen van mijn groep Ruth Fritsch en Helen Leavis, de recent aangetrokken reumatologen Tim Radstake, hoogleraar Translationele Immunologie en Jaap van Laar, hoogleraar Reumatologie en de overige stafleden van de afdeling Reumatologie & Klinische Immunologie wil ik werken aan het verder vormgeven van klinische immunologie in Utrecht.

De klinische immunologie is het onderdeel van de interne geneeskunde dat zich richt op aandoeningen die het gevolg zijn van het tekortschieten of abnormaal reageren van het immuunsysteem. Voorbeelden van aandoeningen waarop dit aandachtsgebied zich richt zijn:

- immuundeficienties, waarbij de afweer tekort schiet en infecties optreden
- autoimmuunziekten waarbij het afweersysteem onvoldoende onderscheid maakt tussen lichaamseigen en lichaamsvreemd en waarbij vrijwel ieder orgaan van het lichaam betrokken kan zijn

- vasculitiden, ziekten die veroorzaakt worden door ontsteking van bloedvaten en die een bont scala van klinische manifestaties kennen
- aandoeningen die berusten op overgevoeligheidsreacties en
- ziektes die men auto-inflammatoir noemt. Hierbij zijn onderdelen van het aangeboren immuunsysteem ongevraagd overmatig actief en treden, zonder dat infectie een rol speelt, heftige ontstekingsverschijnselen op.

Ook transplantatie- en tumor immunologie, waarin de rol van het immuunsysteem bij respectievelijk orgaantransplantaties en kanker centraal staat, behoren tot het terrein van de klinische immunologie. De mogelijkheden om de activiteit van het immuunsysteem medicamenteus te remmen in het geval van transplantatie, maar ook om het immuunsysteem te stimuleren zodat de afweer tegen kwaadaardige cellen wordt versterkt zijn in de afgelopen jaren enorm toegenomen. Met name op het gebied van de behandeling van kanker door beïnvloeding van het immuunsysteem zijn in de komende jaren zeker doorbraken te verwachten.

In Utrecht richt de klinische immunologie zich qua patiëntenzorg samen met de reumatologie vooral op de systemische auto-immuunziekten, waarvan aandoeningen als systemische lupus erythematosus, het antifosfolipiden syndroom, de ziekte van Sjogren en sclerodermie voorbeelden zijn. We hebben inmiddels de eerste stappen gezet om samen met de kinderarts-immunologen van het WKZ en de afdeling infectieziekten van de interne geneeskunde in het AZU, in het bijzonder Pauline Ellerbroek, de multidisciplinaire zorg, voor de volwassen patiënt met immuundeficiënties te optimaliseren en streven ernaar het UMC Utrecht voor deze groep patiënten tot een belangrijk referentie centrum te maken.

Klinische immunologie werd in 2005 door de Nederlandse Internisten Vereniging als aandachtgebied erkend. Ik ben er trots op dat onze afdeling, na visitatie in januari 2013 officieel de opleiding in het aandachtsgebied kon starten en dat ik de eerste opleider in de klinische immunologie in Utrecht mag zijn.

Dames en heren studenten, ik benadruk graag het woord leraar in mijn nieuwe status van hoogleraar. Onderwijs geven zit in mijn genen. Mijn grootouders aan moeders' kant en ook mijn vader maakten er hun vak van.

Klinische immunologie is een breed, horizontaal vakgebied dat scheidslijnen tussen medische specialismen en tussen aandachtsgebieden van de interne geneeskunde overstijgt. Iedere medisch specialist heeft te maken met patiënten met immuun-gemedieerde aandoeningen. Vaak worden deze behandeld met immuun-moduleerende medicatie. Door het alsmaar groter worden van het inzicht in de werking van het immuunsysteem en de snelle ontwikkelingen in de biotechnologie komen er nu en in de nabije toekomst in hoog tempo nieuwe, vaak heel specifiek werkzame, maar helaas ook erg kostbare behandelingen voor de patiënt beschikbaar.

Als klinisch immunoloog wil ik voortrekker zijn bij het samenbrengen van kennis, ervaringen en problemen die diverse UMC Utrecht specialisten vanuit hun invalshoek hebben ten aanzien van manifestaties, pathofysiologie en behandeling van immuun-gemedieerde ziekten. Ik wil nieuwe samenwerkingsverbanden laten ontstaan. Het stimuleren van formele en informele contacten tussen medische specialisten en met de in het laboratorium werkzame immunologen is belangrijk. Het zal de kennis van allen verrijken en onderzoek bij en behandeling van de aan ons toevertrouwde patiënten verbeteren.

De diversiteit van aandoeningen waaraan immunologische processen ten grondslag liggen is enorm. Daarmee wordt het vak- en interessegebied van de klinisch immunoloog zo breed, dat hij, net als "de algemene internist van vroeger" vrijwel nooit aan een patiënt met niet direct te duiden klachten kan zeggen dat het probleem niet op zijn terrein ligt. In zijn werk moet de klinisch immunoloog een echte Sherlock Holmes instelling hebben. Hij moet een mysterie willen herkennen en oplossen door te luisteren, te kijken, verbanden te leggen en aanvullend bewijs te zoeken.

# Woorden van dank

Aan het slot gekomen van mijn oratie wil ik graag enige woorden van dank spreken.

Ik dank het college van bestuur van de Universiteit Utrecht en de Raad van bestuur van het UMC Utrecht, in het bijzonder Professor Frank Miedema, de decaan van de faculteit Geneeskunde, voor het in mij gestelde vertrouwen. Ik beschouw het als een uitdaging om alles wat in mijn vermogen zit, te geven om de klinische immunologie in Utrecht te laten bloeien.

Mijn eerste opleider in de interne geneeskunde was de helaas veel te vroeg overleden dokter Hans Imhof uit Amersfoort. Hij was een rolmodel voor mij. Behalve laten zien wat hard werken en scherp denken betekenen voor een internist, heeft hij mijn interesse weten te wekken voor de immunologie. Mijn eerste in-vivo experiment dat heeft geleid tot mijn proefschrift heb ik op zijn instigatie in Amersfoort verricht. Ik vind het fantastisch dat zijn dochter Saskia, hoogleraar oogheelkunde, en Herman Hart, destijds medeopleider in “de Lichtenberg” mij deze woorden horen uitspreken.

Dan dank ik mijn mentor, promotor en vriend, de helaas overleden professor Loek Kater. Hij was wat ze noemen een “echte” dokter. Er zijn nog steeds patiënten in mijn polibestand die met liefde over de door hem gegeven begeleiding spreken. Van hem heb ik inhoudelijk veel geleerd van klinische immunologie, maar ook hoe je het beste omgaat met patiënten die complexe, chronische aandoeningen hebben. Ik beschouw het als een voorrecht dat zijn echtgenote Debby hier vandaag aanwezig is.

Ik ben er zeker van dat ik zonder de nadrukkelijke steun en inzet van Professor Erik Hack, voorzitter van het speerpunt infectie & immunologie en hoofd van het Laboratorium voor Translationele Immunologie en Professor Margriet Schneider, voorzitter van de Divisie Interne Geneeskunde & Dermatologie en opleider interne geneeskunde hier vandaag niet als hoogleraar zou hebben gestaan.

Ik kan hen niet genoeg bedanken voor hun vertrouwen. Ik zal jullie inzet nooit vergeten en jullie vertrouwen niet beschamen.

Een speciaal woord van dank wil ik uitspreken voor mijn vriend Professor Flip de Groot, met wie ik in de afgelopen 30 jaar enorm fijn heb samengewerkt en met wie ik de wereldtop heb weten te bereiken op het gebied van het antifosfolipiden syndroom. Flip, ik zeg vaak dat samenwerking tussen een laboratorium wetenschapper en een clinicus alleen dan een succes wordt wanneer er sprake is van respect voor elkaars kennen en kunnen. Met jou is dat er vanaf het begin geweest. Ik hoop dat in de komende jaren de immunologische aspecten van “ons” syndroom verder belicht gaan worden vanuit het Utrechtse.

Hoewel zij helaas deze heuglijke dag niet kunnen meemaken wil ik heel graag mijn ouders bedanken. Zij hebben mij altijd in mijn ontwikkeling gestimuleerd. Het motto van mijn vader: “Doe je uiterste best en gebruik je talenten” heb ik altijd voor ogen gehad en heb ik zo goed mogelijk geprobeerd over te dragen op mijn 3 zoons. Maarten, Wouter en Chris: jullie zijn mijn kanjers. Als ik jullie geluk zie en kijk hoe jullie in het leven staan denk ik: “Ja, daar doe ik het allemaal voor!”

Dan wil ik mijn vrouw Marijke, mijn betere helft, enorm bedanken. Ik kan mij geen leven zonder jou voorstellen. Alle ups en downs die ik heb meegemaakt ken jij van binnen en van buiten. Jij bent mijn betere ik. Ik dank je dat je al die jaren mijn ambities hebt gesteund. Ik hoop dat we nog vele mooie jaren samen zullen hebben. Tenslotte, lieve Tess en Stijn, ik hoop dat jullie later trots op opa zullen zijn.

Ik heb gezegd.



# Colofon

## **Vormgeving en opmaak**

Multimedia, UMC Utrecht

## **Drukwerk**

ZuidamUithof Drukkerijen BV, Houten

## **Uitgave**

UMC Utrecht, augustus 2014

Prof. dr. Ron Derksen (1949) werd per 1 juni 2013 benoemd tot hoogleraar Klinische Immunologie in de Faculteit Geneeskunde aan de Universiteit Utrecht. Hij studeerde geneeskunde aan de Universiteit Utrecht (1968-1974). Na vervulling van de militaire dienstplicht in het Militair Hospitaal "Dr. A. Mathijssen" te Utrecht, werd hij opgeleid tot internist in het ziekenhuis "de Lichtenberg" te Amersfoort en het Academisch Ziekenhuis te Utrecht (1976-1981). Na zijn registratie tot internist in maart 1981 deed hij de 2-jarige opleiding tot reumatoloog in het Academisch Ziekenhuis te Utrecht. In 1983 promoveerde hij aan de universiteit Utrecht op het onderwerp "Plasma exchange in human diseases". Tussen 1983 en 1996 was hij werkzaam als stafid/chef de clinique bij de afdeling Algemene Interne Geneeskunde en sinds 1996 bij de afdeling Reumatologie & Klinische immunologie. In 2005 behoorde hij tot de eerste internisten die werden ingeschreven in het register van het aandachtsgebied Klinische Immunologie. In 2013 werd de opleiding in het aandachtsgebied tot internist-klinisch immunoloog in het Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMC Utrecht) door de Nederlandse Internisten Vereniging erkend en werd hij opleider in dit vakgebied. Systemische lupus erythematosus en het antifosfolipiden syndroom zijn de aandoeningen waarmee hij zich zowel in de patiëntenzorg als in de research het meest bezighoudt. Hij is auteur van meer dan meer dan 250 artikelen in "peer-reviewed" tijdschriften en auteur van diverse hoofdstukken in boeken.

Bezoekadres:  
Heidelberglaan 100  
3584 CX UTRECHT

Postadres:  
Postbus 85500  
3508 GA UTRECHT

[www.umcutrecht.nl](http://www.umcutrecht.nl)  
T. +31 (0)88 75 555 55