



# *Overdaad schaadt*

Oratie Linde Meyaard



Universitair Medisch Centrum  
Utrecht

# *Overdaad schaadt*

Inaugurele rede uitgesproken bij de aanvaarding van de leerstoel  
Immuunregulatie aan de Faculteit der Geneeskunde van de  
Universiteit van Utrecht op 19 juni 2009 door Prof.dr. Linde Meyaard.

## *Inhoudsopgave*

1. De 'gulden' middenweg.....	4
2. Balans in het afweersysteem.....	6
3. Inhibitoire immuun receptoren .....	8
4. Lessen van knock-out muizen.....	10
5. De zoektocht naar LAIR-ligand .....	12
6. Autoimmuunziekten: gebrek aan goede controle?.....	15
7. Tumoren en virussen misbruiken inhibitoire receptoren .....	16
8. Een ontspoorde reactie op het griepvirus.....	18
9. Een hardnekkig gebrek aan evenwicht .....	20
10. Passie voor wetenschap .....	22
11. Woorden van dank.....	24
12. Referenties.....	30

Mijnheer de Rector Magnificus, leden van de Raad van Bestuur van het UMC Utrecht, zeer gewaardeerde toehoorders,

## 1. De ‘gulden’ middenweg

“Overdaad schaadt”, “té is nooit goed”, “doe maar gewoon dan doe je gek genoeg” met deze gezegden zijn vele Nederlanders, waaronder ikzelf, in goede Calvinistische traditie opgegroeid. Ook nu zien we het nog in de reclames langskomen: “Het mooiste gewicht is evenwicht!” en lijkt leven in balans een niet aflatend streven.

Onlangs schreef Rob Wijnberg in zijn filosofie column in NRC Handelsblad over de oorsprong van onze eeuwige zoektocht naar evenwicht<sup>(1)</sup>. De term ‘gulden middenweg’ hebben we te danken aan de Chinese wijsgeer Confucius (551 - 479 v. Chr.) die stelde dat de mens goed kon zijn door in alles gematigdheid te betrachten. Die visie vinden we rond het begin van onze jaartelling terug in de Metamorfozen van de Griek Ovidius (43 v. Chr. - 18 n. Chr.) waarin Icarus met zijn vleugels van was en veren het eiland Kreta probeert te ontvluchten waar hij met zijn vader Daedalus in ballingschap zit. Te dicht bij zee vliegen, zal de veren wegspoelen en te dicht bij de zon zal de was smelten. “Vlieg de middelste koers”, zegt Daedalus, maar Icarus is een hoogvlieger; zijn vleugels smelten en hij stort in zee. Volgens Wijnberg raakt zo de gulden middenweg diepgeworteld in ons denken.

Altijd maar die middenweg bewandelen, is volgens mij niet manier om iets te bereiken; de doe-maar-gewoon-dan-doe-je-gek-genoege cultuur kan

verstikkend werken voor talent en creativiteit. Laat maar zien wie je bent en wat je kunt! Helaas geeft de Nederlandse mentaliteit hier in het algemeen weinig ruimte voor en wordt ons al vroeg een ‘gemiddeld’ gedrag aangeleerd waarin we vooral niet mogen opvallen. Uitblinken wordt verward met opscheppen en trots zijn op je prestaties wordt verward met arrogantie. Maar wordt creativiteit niet gedood door ‘gewoon doen’? We zouden onze kinderen moeten aanmoedigen van de gebaande paden te wijken en een uitzondering te durven zijn. Het is immers goed om grenzen zelf te ontdekken, je passie en talenten te onderzoeken. Het zoeken van de extremen leidt uiteindelijk tot een persoon in balans. Wat mij betreft mag de balans af en toe wel eens flink doorslaan, om uiteindelijk op een mooi evenwichtspunt tot stilstand te komen. Dat maakt het leven wel zo spannend.

Ik ben dan ook blij met de ontwikkelingen in het biomedisch en medisch onderwijs aan de faculteit Geneeskunde van de Universiteit Utrecht waar uitblinken sinds enkele jaren weer gestimuleerd wordt. Binnen de Geneeskunde door het honours en MD-PhD traject en binnen de Biomedische Wetenschappen door het honours programma en de X-track. Ik heb het plezier gehad met enkele van deze studenten te mogen werken en zie tot mijn genoegen dat deze gemotiveerde mensen met kop en schouders boven de middelmatigheid, waarover regelmatig wordt geklaagd, uitsteken. We hebben nu eenmaal allemaal verschillende talenten en motivaties; toptalent moet je koesteren en stimuleren.

## 2. Balans in het afweersysteem

Toch zijn er situaties denkbaar waarin het bewandelen van de gulden middenweg van levensbelang kan zijn. Bijvoorbeeld in het ingewikkelde maar intrigerende biologische systeem wat het menselijk lichaam heet. Sinds 1990 verdiep ik mij in de Immunologie, de leer van het afweersysteem, en in mijn leeropdracht immuunregulatie onderzoek ik hoe het afweersysteem in perfecte balans blijft.

Ons lichaam verdedigt zich tegen indringers van buitenaf, zoals virussen en bacteriën, maar ook tegen gevaar van binnenuit, zoals kankercellen, door middel van dat afweersysteem. Onze witte bloedcellen zijn de belangrijkste uitvoerders van deze taak. Zij surveilleren continue het lichaam op zoek naar lichaamsvreemde signalen, om die daarna met alle macht te lijf te gaan.

Ons afweersysteem bestaat uit een aantal verschillende celtypen die ieder een eigen taak hebben, zoals het opeten en doden van bacteriën, het doden van virusgeïnfecteerde of kankercellen en het maken van antistoffen die op hun beurt weer virussen en bacteriën onschadelijk kunnen maken.

Binnen de Immunologie heeft men zich lang voornamelijk bezig gehouden met hoe het afweersysteem zo goed mogelijk aan de gang te krijgen is. Vaccinaties, zoals wij die nu kennen, zijn er op gericht het afweersysteem klaar te maken om zich zo snel en goed mogelijk tegen indringers te verweren. Het blijkt echter dat een afweerreactie niet vanzelf stopt als een indringer is verwijderd. De cellen moet actief verteld worden dat ze niet meer nodig zijn - en belangrijker nog - er is een continue bewaking van afweercellen nodig om te voorkomen dat ze het lichaam zelf als een vijand gaan zien. Want overdaad schaadt!

Mijn persoonlijke reis door het afweersysteem begint in 1990 op het Centraal Laboratorium van de Bloedtransfusiedienst, het tegenwoordige Sanquin, in Amsterdam. In het laboratorium van Frank Miedema houdt men zich bezig met de ziekte AIDS, veroorzaakt door het humaan immuun deficiëntievirus, het HIV. Zoals de naam al zegt veroorzaakt dit virus een immuun deficiëntie, een falen van het afweersysteem, waardoor patiënten die niet behandeld worden, bezwijken aan infecties en tumoren van allerlei oorzaak.

Mijn opdracht is samen met Sigrid Otto te onderzoeken op welke manier het HIV zorgt voor een falend afweersysteem. Dat het niet simpelweg komt doordat het virus afweercellen als doelwit gebruikt, is inmiddels duidelijk, het plaatje is aanmerkelijk complexer. Dé oorzaak hebben we niet gevonden en is nog steeds onderwerp van onderzoek en discussie door velen, maar wat wel opvalt, is dat het afweersysteem van HIV-, in 1992 dat de afweercellen van HIV-geïnfecteerden sneller dood gaan dan die van niet geïnfecteerde mensen<sup>(2)</sup>. Niet omdat ze direct door het virus geïnfecteerd worden, want ook cellen die het virus helemaal niet kán infecteren, gaan dood. De verhoogde celdood lijkt het gevolg te zijn van een afweersysteem dat overuren draait, een hypothese later bevestigd door prachtig werk in de groep van Frank Miedema door onder andere Mette Hazenberg. Daaruit blijkt dat te veel immuun activatie - overdaad - inderdaad geassocieerd is met een versneld ziekteproces - de schade<sup>-(3)</sup>.

Dat de balans in het afweersysteem gemakkelijk verstoord wordt, is af te lezen aan het grote aantal auto-immuunziekten dat bij de mens voorkomt. Dit zijn - zoals de naam al zegt -, ziekten waarbij het afweersysteem het eigen lichaam aanvalt. Voorbeelden hiervan zijn multiple sclerose, reuma, type I diabetes en chronische darmontstekingen zoals colitis

ulcerosa en de ziekte van Crohn. Dit zijn ingewikkelde ziektebeelden waarvan de oorzaak nog lang niet is opgehelderd. Wel is duidelijk dat er een erfelijke component in zit; de ziekten komen in families voor. Gedacht wordt dat de combinatie van omgevingsfactoren met - wellicht meerdere - aangeboren veranderingen in eiwitten uiteindelijk tot ziekte leidt.

### 3. *Inhibitoire immuun receptoren*

Eén groep van spelers bij het in de gaten houden van de balans in het afweersysteem zijn de zogenaamde inhibitoire immuun receptoren. Dit zijn eiwitten die zich op de oppervlakte van afweercellen bevinden en een signaal aan de cel kunnen geven dat ze moeten stoppen met waar ze mee bezig zijn. Een rem dus.

Mijn eerste kennismaking met deze receptoren vindt plaats in het laboratorium van Lewis Lanier en Joe Phillips op het toenmalige DNAX Research Institute in Palo Alto, Californië. Een fantastische omgeving waar - gesponsord door de farmaceutische industrie - op zeer hoog niveau wetenschappelijk onderzoek kan worden gedaan, zonder de druk van aflopende financiering, competitie voor subsidies en de vele andere 'bijzaken' die academisch onderzoek kenmerken. Helaas blijkt het een utopie: zowel DNAX als de Europese tegenhanger, het Basel Institute for Immunology, bestaan niet meer omdat de farmaceuten de geldkraan voor basaal wetenschappelijk onderzoek dicht draaiden. Ik heb geluk gehad en toen die geldkraan nog wel open stond, op DNAX in korte tijd veel kunnen leren en produceren.

Lanier en Phillips werken al sinds jaar en dag aan NK cellen, natural killer

cellen, lange tijd een beetje het stiefkindje van de immunologie. Ze waren onbegrepen, deze killer cellen die zomaar geïnfecteerde of in tumorcel veranderde cellen konden doden, zonder dat ze die aanwijsbaar als vreemd herkenden. Als ik in 1996 kennis maak met dit onderzoek is nog niet zo lang daarvoor een klasse van inhibitoire receptoren ontdekt die op deze NK cellen zitten. Die remmende receptoren zijn in staat om gezonde lichaamscellen te herkennen en zorgen ervoor dat een NK cel bij het zien van een gezonde lichaamscel het signaal "stop en doe niets meer" krijgt. Virus-geïnfecteerde cellen en kankercellen blijken de signalen voor deze remmende receptoren vaak te missen. NK cellen zullen die daarom wél herkennen en aanvallen en dat is precies wat je wilt. De baanbrekende "missing-self hypothesis" van de Zweedse immunoloog Klas Karre uit 1986 beschrijft dit fenomeen als eerste<sup>(4)</sup>. Inmiddels weten we dat er ook specifieke activatiesignalen aan NK cellen gegeven kunnen worden door lichaamsvreemde cellen en dat uiteindelijk de optelsom van activatie door 'vreemd' en remming door 'eigen' bepaalt of een cel tot actie over gaat.

Al snel blijkt dat niet alleen NK cellen gebruik maken van remmende receptoren om hun activiteit in goede banen te leiden, maar dat eigenlijk alle cellen van het afweersysteem gebruik maken van dit soort sensoren. Veel daarvan zijn in 1996 echter nog niet beschreven. Tijdens mijn periode in Californië hebben we één van deze receptoren geïdentificeerd en verder gekarakteriseerd. We noemen deze receptor LAIR-1 en sturen in 1997 de eerste wetenschappelijk publicatie over deze regulator de wereld in<sup>(5)</sup>. Hoe en op welke cellen LAIR-1 in staat is signalen te remmen wordt later door Annelies Verbrugge als mijn eerste promovenda in Utrecht tot in detail uitgezocht<sup>(6-8)</sup>. En op dit moment karakteriseert promovenda Tessa Steevels een andere nooit eerder beschreven remmende receptor, die

we SIRL gedoopt hebben, waar we de opgedane ervaring met LAIR goed bij kunnen gebruiken<sup>(9)</sup>. Verder introduceert Robert Hoek, ook geschoold op DNAX, door zijn komst naar Utrecht in 2001 de CD200-receptor, waarvan hij in elegante muizenstudies heeft aangetoond dat deze receptor auto-immuunreacties voorkomt<sup>(10)</sup>. Intussen zit de rest van de wereld ook niet stil. Om ons heen wordt door vele andere groepen gewerkt aan nog veel meer van dit soort regulatoren. Dit resulteert in een bijna onontwaaibaar netwerk van remmende mechanismen waarvan steeds onduidelijker lijkt welke bijdrage iedere individuele receptor heeft aan het welbevinden van het afweersysteem.

#### 4. *Lessen van knock-out muizen*

Een belangrijke troef in immunologisch onderzoek is de laboratoriummuis. De muis heeft een afweersysteem dat heel aardig overeenkomt met dat van de mens en is dus het favoriete proefdier van immunologen. Helemaal sinds de ontdekking van de zogenaamde gene-targeting technologie in 1989, waarvoor Capecchi, Evans en Smithies in 2007 de Nobel Prijs krijgen<sup>(11)</sup>. Deze technologie maakt het mogelijk om een gen naar keuze in een muis uit te schakelen. Het eiwit waarvoor dit gen codeert wordt dan niet meer gemaakt, de muis is dus deficiënt voor desbetreffend eiwit. Deze muizen worden ook wel 'knock-out' muizen genoemd. Vervolgens kun je deze muizen groot laten worden, verder fokken en kijken wat de gevolgen zijn van het missen van het eiwit voor hun gezondheid. In sommige gevallen zal het eiwit zo belangrijk zijn voor de ontwikkeling dat de muis helemaal niet geboren wordt, in het andere uiterste geval zal er op het eerste gezicht niets mis zijn met de muis en moet je

goed zoeken of er überhaupt wel gevolgen zijn van het missen van het eiwit van keuze. Een beetje wetenschapper hoopt dat het missen van zijn of haar favoriete eiwit wel degelijk resulteert in muizenissen, want dat levert kostbare informatie over de functie.

Van een flink aantal remmende immuunreceptoren zijn inmiddels dit soort knock-out muizen gemaakt en beschreven. En die worden helemaal niet zó ziek! Maar er is wel met bijna alle muizen iets aan de hand. Als je ze gewoon laat rondlopen, kun je bijvoorbeeld in het bloed meten dat er iets veranderd is aan het afweersysteem: het lijkt in verhoogde staat van paraatheid en al bezig te zijn met een afweerreactie zonder dat er eigenlijk iets aan de hand is. Als je deze muizen echter kunstmatig ziek maakt met modellen die bijvoorbeeld op multiple sclerose of reuma lijken, dan worden ze sneller ziek én zeker dan muizen waaraan niet gesleuteld is. Dit geldt ook voor de muis van Robert Hoek, die niet meer kan remmen via de CD200-receptor. Sommige muizen krijgen zelfs op den duur spontaan een auto-immuunziekte. Het opvallende is dat muizen waarin steeds een andere receptor is uitgeschakeld subtiel verschillen in hun afwijkingen aan het afweersysteem. De knock-out muis voor de ene receptor gedraagt zich anders dan de knock-out voor de andere receptor. Het feit dat de muizen immuunafwijkingen hebben én dat deze afwijkingen per receptor van elkaar verschillen, geeft aan dat de functie van remmende receptoren niet overlapt, maar dat elke receptor nodig is om het afweersysteem goed te laten functioneren.

## 5. De zoektocht naar LAIR-ligand

Hoe komt het dat deze receptoren niet in functie overlappen? Waarom heb je zoveel verschillende receptoren nodig? Kennelijk is het juist instellen van het afweersysteem een hele klus en vraagt iedere plaats in het lichaam en elk moment van de afweerreactie om een eigen regelmechanisme. De plaats en tijd waarop een individuele rem werkt, wordt door twee dingen bepaald: ten eerste het celtype wat de betreffende remmende receptor op het oppervlak tot expressie brengt en ten tweede de structuur waardoor die receptor het stop-sigitaal krijgt.

Dat de expressie van de receptoren op verschillende celtypes en verschillende ontwikkelingsstadia van cellen strikt gereguleerd is hebben we in ons lab niet alleen gezien door studies naar de expressie van LAIR-1, door Anne-Renée van der Vuurst de Vries<sup>(12)</sup>, Annelies Verbrugge<sup>(8)</sup>, Talitha de Rooter, Wendy Brill en Christine Jansen<sup>(13)</sup>, maar ook voor de eerder genoemd CD200-receptor, bestudeert door Eva Rijkers<sup>(14)</sup>, en SIRT-1 waaraan Tessa Steevens hard werkt samen met Margreet Westerlaken<sup>(9)</sup>.

Dan die tweede factor die plaats en tijd van de werking van remmende receptoren bepaalt: de tegenstructuur, ofwel ligand genaamd. Een inhibitorische receptor zal pas zijn stopsignaal doorgeven op het moment dat hij zijn eigen, unieke ligand herkent. U moet zich voorstellen dat in dit geval de receptor het slot is en het ligand de sleutel die daar op past. Zodra de sleutel in het slot past, zal het remmende signaal aan de cel worden doorgegeven. Van de eerder genoemde remmende receptoren op NK cellen is bekend dat zij MHC klasse I herkennen, een eiwit essentieel voor het functioneren van het afweersysteem en aanwezig op vrijwel alle celtypes in het lichaam. Maar van de meeste andere receptoren is lange tijd ondui-

delijk welke liganden er voor zorgen dat ze hun remmende signaal doorgeven aan de cel. Die moeten nog ontdekt worden.

Mijn eerste missie na mijn tijd in Amerika, in het lab van Hans Clevers, is het vinden van het ligand voor LAIR-1. Hans heeft de gewoonte elke ochtend het lab op te struinen en aan de druk pipetterende aanwezigen te vragen: “En, heb je nog iets ontdekt?”. Nu wordt er zoals u misschien weet op het Clevers lab regelmatig iets ontdekt en ook het vinden van de tegenstructuur van een inhibitorische receptor voelt als een heuse ontdekking. Je geeft antwoord op een concrete vraag en komt daarmee een stap dicht bij het ontrafelen van de werkelijke functie van de receptor. Ik ben dan ook erg blij als ik na anderhalf jaar ploeteren samen met Anne-Renée van der Vuurst de Vries Hans’ dagelijkse vraag met “ja” kan beantwoorden en hem de identiteit van het ligand van LAIR kan meedelen. De rest is geschiedenis; we publiceren onze bevinding, werken drie jaar verder op basis van die bevinding en ... komen geen steek verder met ons onderzoek! Na zeer kritische heranalyse van onze data komen we opnieuw tot een ontdekking, ditmaal een desastreuze; we hebben het totaal bij het verkeerde eind gehad! Door een technische fout zien we het verkeerde eiwit als ligand voor LAIR-1 aan, prutsen daar drie jaar verder aan en - nog veel verschrikkelijker - publiceren dit in een vooraanstaand tijdschrift waardoor wellicht ook anderen in de wereld voor niets prutsen op basis van deze non-ontdekking! Een wetenschappers ergste nachtmerrie en ik kan u verklappen dat ik daar wel een nachtje of wat wakker van lig. Er zit niets anders op dan de publicatie terug te trekken, uit te huilen en opnieuw te beginnen.

In die tijd is Robert Jan Lebbink net een jaartje bezig als mijn tweede promovendus en die houdt wel van een uitdaging. Nadat het stof een



beetje is neergedwarreld, vraagt hij mij of hij mag gaan zoeken naar het echte ligand. Dat mag, maar gaat moeizaam zodat ik hem op een gegeven moment een ultimatum geef: je mag nu nog drie maanden zoeken en als je dan niets hebt, is het klaar en ga je iets anders doen, anders heb je straks geen proefschrift. Ik heb inmiddels tot grote ergernis van mijn groepsleden het “En, nog iets ontdekt?” van Hans overgenomen en warempel: na effectief samenwerken met Frank Holstege en Arjan Brenkman komt ook Robert Jan op een dag met “ja”. We kunnen het werk publiceren in hetzelfde gerenommeerde tijdschrift wat destijds onze vergissing bracht. Inmiddels hebben twee onderzoeksgroepen, één in Oxford en één in Amerika, onze bevinding bevestigd: LAIR bindt tot ieders verbazing aan alle collageenen<sup>(15-17)</sup>.

Wat is collageen? Collageen kent u waarschijnlijk vooral van de reclames voor diverse schoonheidsproducten. Vooral l’Oréal wil doen geloven dat je van collageen minder rimpels en mooiere vollere wimpers krijgt. “Het is geen magie - het is wetenschap” voegen ze er dan nog aan toe; misschien moet ik het toch eens proberen! In ieder geval: van de totale hoeveelheid eiwit in het menselijk lichaam is één derde collageen. Collageen zorgt er simpel gezegd voor dat je lichaam goed stevig in elkaar zit. Bovendien is collageen belangrijk voor het stoppen van bloedingen: in bloedvaten zit geen collageen, maar zodra een bloedvat beschadigd raakt komt het bloed in aanraking met collageen in het omliggende weefsel en de bloedplaatjes die daardoor worden geactiveerd, gaan stolsels vormen. Maar wat doet collageen als ligand voor een remmende immuunreceptor? Wij denken dat immuuncellen juist in de weefsels onder de duim moeten worden gehouden, omdat anders te pas en te onpas ontstekingsreacties zullen ontstaan. Doordat collageen overal aanwezig is, is er een continue demping

van die afweercellen gaande. Alleen op het moment dat het echt mag, dat wil zeggen als het activatiesignaal zo sterk is dat er geen remmen meer aan is, zal een cel reageren. Indien nodig kan de betreffende cel vervolgens de expressie van LAIR verlagen om verder de klus te klaren zonder gehinderd te worden door remmende signalen van collageen.

## 6. Autoimmuunziekten: gebrek aan goede controle?

Ik vertel u nu het verhaal van LAIR en collageen; mijn collega’s in het inhibitoire receptor veld kunnen u vergelijkbare verhalen vertellen over andere receptoren en hun liganden en hopelijk kan Tessa Steevens dat straks over SIRL. Stukje bij beetje wordt het schijnbaar onontwarbare remmende netwerk ontward. Steeds meer receptoren krijgen een ligand en van steeds meer van die receptoren wordt de biologische functie duidelijk. Dit komt door studies in reageerbuizen, in muizen, maar ook door studies in de mens. Zo zijn genetici al jaren op zoek naar verandering in het DNA van mensen met een bepaalde ziekte, in vergelijking met gezonde mensen. Ook voor auto-immuun ziekten wordt dit gedaan, en door de voortschrijdende technologische ontwikkelingen gebeurt dit grootschalig, met genom-brede testen. Voor bijvoorbeeld SLE, ofwel lupus, een ernstige autoimmuunziekte, is aangetoond dat genetische veranderingen in genen die coderen voor enkele van dit soort receptoren, verband houden met een grotere kans op het krijgen van deze ziekte. Bovendien blijkt dat die veranderingen inderdaad leiden tot een minder goede remmende functie van die receptoren. Het lijkt logisch: het uitblijven van een rem leidt tot overdaad, en overdaad schaadt, net als in de knock-out muizen. Bobby Koeleman van de afdeling Biomedische Genetica in het UMC

Utrecht doet nu samen met Behrooz Alizadeh vergelijkbare studies in grote cohorten patiënten met auto-immuunziekten voor het hele tot nu toe bekende panel van remmende receptoren. Dit om er achter te komen of aangeboren verschillen in de inhibitoire eiwitten de balans zo beïnvloeden dat ze een relatie hebben met gevoeligheid voor deze auto-immuunziekten. Ik heb daar grote verwachtingen van en hoop de resultaten samen met promovenda Marloes Olde Nordkamp te toetsen in onze modelsystemen in het lab.

## *7. Tumoren en virussen misbruiken inhibitoire receptoren*

Het is al vaker gebleken dat kankercellen, virussen en bacteriën alles op alles zetten om het afweersysteem te ontduiken. Dat is immers de enige manier voor deze kwaaije jongens om te overleven. Recent onderzoek toont aan dat zowel tumorcellen als virussen ook de remmende receptoren ontdekt te hebben.

Laat ik beginnen bij de tumorcellen. Zoals bekend ontstaan kankercellen uit gezonde cellen maar zijn ze dusdanig veranderd dat ze eindeloos doordelen en tot een grote massa uitgroeien die er niet hoort, een tumor. Bovendien kunnen cellen uit deze massa zich losmaken en elders in het lichaam een nieuwe massa vormen, een uitzaaiing. Vaak verschillen tumorcellen genoeg van gezonde cellen om door het afweersysteem als 'vreemd' te worden herkend. De meeste foute cellen, potentiële tumoren dus, worden gelukkig voortijdig herkend en opgeruimd. Dat het afweersysteem hier een belangrijke rol speelt, blijkt uit het feit dat in mensen waarin het afweersysteem om wat voor reden dan ook onderdrukt is, veel

gemakkelijker kanker ontstaat. Immers, de foute cellen worden niet meer opgeruimd. Het is dus in het voordeel van zo'n kankercel om de afweercel die hem probeert aan te vallen te remmen. En dat kan natuurlijk heel goed door de tegenstructuur, het ligand, van zo'n remmende receptor op je buitenkant te zetten. Best slim, als je er over nadenkt!

Er zijn al verschillende voorbeelden van liganden voor remmende receptoren die door tumorcellen worden gebruikt. In patiënten is gevonden dat het uitmaakt of de tumorcellen wel of niet zo'n ligand, in dit geval CD200, heeft voor het ziektebeloop. Voor een andere receptor, PD-1, zijn zelfs al therapeutische studies in de mens aangekondigd. Het idee is de bestaande rem op te heffen en daardoor de afweerreactie tegen de tumorcel nieuw leven in te blazen. In ons lab is Tomasz Rygiel samen met Ellen Stolte momenteel aan het bestuderen of het voordeel oplevert voor tumorcellen om collagenen als ligand voor LAIR-1, of CD200 als ligand voor CD200-receptor tot expressie te brengen. Vooral de resultaten voor CD200 zijn veelbelovend en we hopen daar spoedig concrete gegevens over te kunnen publiceren.

Dat virussen inhibitoire receptoren misbruiken, is door meerdere groepen in de wereld aangetoond. Virussen hebben een enorme trukendoos aan boord waarmee ze het afweersysteem kunnen manipuleren en een ligand van een remmende receptor is één van die goocheltrucs. Bacteriën hebben ook een natuurlijke overlevingsdrang en ook van die beestjes is al een aantal eiwitten bekend die speciaal bedoeld zijn om het afweersysteem te ontduiken. De groep van professor Jos van Strijp in het UMC Utrecht is wereldberoemd geworden met het identificeren van een aantal van zulke bacteriële eiwitten, maar of bacteriën ook in staat zijn te spelen met de

remmende receptoren, is nog niet bekend. In een samenwerkingsverband met Fin Milder uit de groep van Jos van Strijp, werkt Willemien van Rooijen op een spannend project waarin we op zoek zijn naar zulke bacteriële liganden en het begint er op te lijken dat we ze gaan vinden. Basale kennis van dit soort onderduikstrategieën van bacteriën kan grote impact hebben voor het later ontwikkelen van therapieën.

## 8. Een ontspoorde reactie op het griepvirus

Ik heb proberen duidelijk te maken dat remmende receptoren nodig zijn om reacties tegen het eigen lichaam te voorkomen. Naast autoimmuunziekten zijn er echter meer situaties waarin de balans tussen activatie en remming in het afweersysteem verstoord is. Ook tijdens een virale infectie is het noodzakelijk dat het afweersysteem niet té goed reageert. Dat klinkt tegenstrijdig, want je moet toch immers dat virus te lijf? Maar wist u dat tijdens de wereldwijde griep пандеміе in 1918, de Spaanse griep, opvallend veel gezonde jonge mannen bezweken aan deze ziekte, waarschijnlijk in het bezit van een prima afweersysteem<sup>(18)</sup>? Een groep durfballen heeft dit 1918-virus weten te reconstrueren vanuit een diepgevroren slachtoffer, gevonden in de permafrost en recent laten zien dat deze virussen in apen en muizen inderdaad een zogenaamde 'storm' in het afweersysteem veroorzaken<sup>(19,20)</sup>. Ook de recentere SARS en vogelgriepslachtoffers hebben meer last van hun eigen afweerreactie dan van het virus zelf. Voor het optimaal omgaan met een virus heb je dus ook een balans nodig. En voor die balans heb je - zoals u inmiddels weet - onder andere die remmende receptoren nodig.

Daar komen wij bij toeval achter. Met oorspronkelijk een heel andere onderzoeksvraag in gedachten, infecteert Eva Rijkers een jaar of drie geleden de eerder genoemde knock-out muizen, die hun afweercellen niet meer via CD200 receptor kunnen remmen, met griepvirus. Ik word thuis gebeld door Eva, die al met gezonde tegenzin aan de experimenten begonnen is, omdat ze moeite denkt te hebben met dierexperimenten: "Linde, de knock-out muizen worden doodziek van de griep". "Fantastisch" roep ik, want zoals gezegd zijn wetenschappers erg blij als er iets aan de hand blijkt met hun knock-out muis. "Ja maar, het is zo zielig", antwoordt Eva. Kort daarna echter is ook zij overtuigd van het belang van haar toevalsbevinding. Overigens kunt u er vanuit gaan dat wij goed voor onze muizen zorgen en ze - zoals ons voorgeschreven door de dierexperimentele commissie - niet té ziek laten worden.

Het lijkt tegenstrijdig dat muizen die een overactief afweersysteem hebben zieker worden dan muizen met een normaal afweersysteem, want je zou denken dat het virus dan extra goed wordt opgeruimd. Het geeft echter aan dat ze voornamelijk ziek worden van de reactie van het lichaam op het virus en niet alleen door het virus zelf<sup>(21)</sup>. Overdaad schaadt!

Op zich is dit niets nieuws, maar dat wij nu een potentiële aanwijsbare regulator van deze reactie hebben gevonden, is wel nieuw. Als Eva haar promotietijd afrondt, neemt Tomasz Rygiel het stokje over en graaft dieper om te kijken welke cellen precies geremd worden door CD200R en hoe dat allemaal in z'n werk gaat. Net als hij de experimenten vrijwel heeft afgerond, verschijnt er in een zeer vooraanstaand tijdschrift een publicatie van een Engelse groep waarin ze dezelfde bevinding rapporteren<sup>(22)</sup>. Net even anders, maar toch genoeg hetzelfde om ons nieuwtje minder nieuw te maken. Gescooped heet dat in goed Nederlands en het betekent dat je je

werk nog wel kunt publiceren, maar in een minder gewaardeerd tijdschrift, waardoor het minder opvalt en ook minder meetelt in de diverse scorelijstjes waarop je als wetenschapper wordt beoordeeld<sup>(21)</sup>.

Maar dat maakt de bevinding niet minder interessant. Als je het doortrekt naar de mens, zou je je kunnen afvragen of het wel of niet hebben van goed functionerende remmers wellicht bepaalt of je ziek wordt van de griep. Ikzelf heb bijvoorbeeld nooit koorts als er een virus rondwaart, terwijl sommigen onder ons elk heersend griepje meekrijgen. Om te kijken of de remmers hier een rol in spelen, zetten we dit onderzoek voort en willen onderzoeken welke remmende receptoren belangrijk zijn voor het in controle houden van anti-virale responsen en voor welke virussen dat geldt. Guruswamy Karnam is net gestart in mijn groep op de subsidie die mij verstrekt is door het UMC Utrecht in het kader van deze benoeming en gaat dit samen met Tomasz Rygiel verder onderzoeken.

## 9. Een hardnekkig gebrek aan evenwicht

Ik hoop u ervan te hebben kunnen overtuigen dat ‘overdaad schaadt’ op het afweersysteem zeer van toepassing is. Ik kom terug bij Rob Wijnberg, de columnist en filosoof wiens visie op de oorsprong van ‘de gulden middenweg’ ik in het begin van dit verhaal aanhaalde<sup>(1)</sup>. Volgens hem zijn het vooral vrouwen die op zoek zijn naar balans: tussen gezin en carrière, tussen werk en vrije tijd en tussen lichaam en geest. En we hebben daarin succes volgens Wijnberg, want hoe vaak zie je een vrouwelijke alcoholist of workaholic? Maar, schetst hij, dit is uiteindelijk in ons nadeel, want vrouwen willen daardoor niet genoeg. Nee, neem mannen, die willen net

als Icarus altijd meer. Geen middenmoter zijn, maar kampioen worden. En maken daarom in onze op winst gerichte maatschappij goeddeels de dienst uit, aldus Wijnberg.

Zit wat in, als ik de vrouwelijke vertegenwoordiging in het cortège bekijk. De balans hier is inderdaad ver te zoeken. En dat doet de Universiteit Utrecht het nog niet eens zo slecht; we zitten boven de landelijke 10% en hebben wel 100 vrouwelijke hoogleraren in dienst ... naast zo'n 670 mannelijke hoogleraren.

Maar toch ben ik het niet met Wijnberg eens. Over de oorzaak van de disbalans is vanaf deze plek al meermalen iets gezegd, voornamelijk, misschien wel uitsluitend, door vrouwen. Het is zonneklaar dat dit diepgeworteld ligt in onze samenleving en diverse uiteenlopende oorzaken heeft. Maar dat de oorzaak - zoals Wijnberg doet vermoeden - voornamelijk bij de vrouwen zelf ligt, kan ik uit eigen ervaring bestrijden: in het kader van mijn benoeming is mij namelijk veelvuldig gevraagd hoe ik de balans tussen werk en gezin in stand houd. En dat niet alleen door mijn moeder - nee - juist door collega's, leidinggevenden en zelfs bestuurders. Een kleine steekproef onder recent benoemde mannelijke collega's leert mij dat deze vraag aan hen nooit gesteld wordt. Confronterend! Ik heb persoonlijk nooit enige belemmering gevoeld of ervaren in het volgen van mijn ambities als vrouwelijke wetenschapper, maar kennelijk kijkt de academische wereld toch anders aan tegen vrouwen dan tegen mannen met ambitie en een gezin. Het UMC Utrecht kent een coachingstraject voor topvrouwen, genoemd naar de eerste vrouwelijke hoogleraar Geneeskunde in Utrecht, Elisabeth Steyn-Parvé. De eerste lichte vrouwen die dit traject doorliep, heeft haar bevindingen en aanbevelingen

vorig jaar op schrift gesteld. Ik citeer: “Om daadwerkelijk meer vrouwen op topposities te krijgen, zijn er van twee kanten veranderingen nodig: zowel bij de vrouwen die naar een dergelijke positie streven als bij (de mannen in) de organisatie. Mannen in een toppositie moeten vrouwen zien staan. Vrouwen moeten zich profileren.” Ik onderschrijf dit van harte. Voordat de balans hersteld is, is er nog een lange weg te gaan en getuige mijn ervaringen, een cultuuromslag nodig.

## 10. Passie voor wetenschap

Gedurende mijn verhaal is aan bod gekomen waar een wetenschapper heden ten dage op kan stuiten: verkeerde bevindingen publiceren en moeten terugtrekken, gepasseerd worden door een andere onderzoeksgroep in de ratrace om de eerste publicatie, de eeuwige strijd om geld voor onderzoek, het rechtvaardigen van fundamentele onderzoeksvragen in die zoektocht naar geld en het afgerekend worden op publicatie-punten. En dan moet je ook nog eens keihard werken! Door vele sprekers voor mij op deze plek, is over deze terugkerende tegenwerking volgens goed Hollands gebruik geklaagd. Terecht vaak, maar toch kan ik me voorstellen dat niet-wetenschappers zich inmiddels afvragen waarom wij wetenschappers, doorgaans toch best slimme mensen, maar doorworstelen. Kunnen we niets anders?

Ik ben bij mezelf te rade gegaan en me de vraag gesteld waarom ik toch zo van dit vak hou. Daarnaast heb ik een wetenschappelijk totaal onverantwoorde steekproef gedaan onder collega-wetenschappers en ze gevraagd naar hun drijfveren: waarom oefen je dit vak uit en waarom ben je er nog

steeds niet mee gestopt? Ik kreeg van bijna twintig mensen antwoord; zeer interessant om te lezen: aan de ene kant worden tastbare zaken belicht: de vrijheid om zelf te bepalen waaraan je werkt en de ruimte om zelf je tijd in te delen. Daarnaast wordt het grote plezier van het werken met jonge en getalenteerde mensen genoemd en - zoals één respondent letterlijk zegt - bijna nooit met domme mensen. Drie mensen zeggen eigenlijk een beetje de wetenschap te zijn ingerold.

Wat verder opvalt, is dat slechts drie wetenschappers zeggen te worden gedreven door het vergaren van kennis die ertoe kan leiden dat uiteindelijk meer mensen genezen of voor ziekte behoed kunnen worden. Twee van hen geven bovendien aan dat dit niet hun voornaamste drijfveer is. Zelfs voor een aantal onderzoekers wie de frase ‘translationeel onderzoek’ op de lippen bestorven ligt, is dit kennelijk toch niet de voornaamste motivatie!

Nee, het grootste deel van de antwoorden raakt een abstracter aspect. Een greep uit de antwoorden: “Fascinatie”, “De kick als een hypothese blijkt te kloppen”, “Verdieping”, “The thrill of discovery”, “Nieuwsgierigheid”, “Altijd weer nieuwe vragen hebben”, “De continue uitdaging”.

Verder valt in veel reacties het woord creativiteit terug te vinden.

Ikzelf herken veel in dit alles maar kan mezelf het meest terugvinden in - opnieuw enkele citaten - “Te werken op het randje van wat er bekend is in de wereld”, “Het besef dat je in je werk iets kunt bedenken en vorm en naam geven wat er nog niet was” of op z’n Startreks: “To boldly go where no man has gone before.”

Dit komt aardig overeen met wat een journalist een jaar of acht geleden uit mijn mond optekende en boven een stukje zette: “Iets proberen te snappen wat helemaal niemand snapt”. En dat doet voor mij de balans tot nu toe altijd weer uitslaan naar: “Ja, leuk, spannend, wat komt er uit je

proef? Nog iets ontdekt vandaag?” En zorgt ervoor dat ik elke dag weer met plezier naar mijn werk ga. Een laatste citaat uit mijn mini-onderzoek: “De tijd die je op deze aardbol doorbrengt, kun je het best besteden aan iets wat je fascineert, verwondert en gelukkig maakt.” En zo is het!

## 11. *Woorden van dank*

Mijn plezier in dit vak komt door genoemde passie en drijfveren, maar zeker ook door de mensen met wie ik door de jaren heen heb gewerkt en tot wie ik mij nu speciaal wil richten.

Ik dank de leiding van de divisie Laboratorium en Apotheek van het UMC Utrecht voor hun voordracht voor deze leerstoel en de commissie beoordeling tijdelijke leerstoelen, de Raad van Bestuur van het UMC Utrecht en het College van Bestuur van de Universiteit Utrecht voor hun besluit deze leerstoel aan mij toe te vertrouwen.

Op mijn wetenschappelijke loopbaan hebben drie leermeesters een duidelijk stempel gedrukt. Ik heb mijn onderzoekservaringen opgedaan in de laboratoria van achtereenvolgens Frank Miedema, Lewis Lanier en Hans Clevers. Ieder van hen heeft de groeiende passie voor dit vak in mij verder aangewakkerd.

Professor Lewis Lanier, nu werkzaam op de University of California in San Francisco, heeft mij thuisgemaakt in de wereld van de inhibitoire receptoren en de NK cellen. Zijn creativiteit en inzicht in dit complexe veld zijn weergaloos en bovendien heb ik veel geleerd van zijn buitenge-

wone efficiëntie die het hem mogelijk maakt om naast zijn zeer productieve wetenschappelijk carrière, nog steeds op te treden als adviseur voor de vele ex-postdocs die zijn lab hebben gepasseerd. Ook ik maak nog steeds regelmatig gebruik van zijn adviezen en ben hem daar zeer erkentelijk voor.

Professor Hans Clevers heeft mij de kans gegeven mijn eigen onderzoekslijn vanuit Amerika mee te brengen naar het UMC in Utrecht. Hans, deze carte blanche lijkt logisch maar was zeer uniek en je hebt daarmee voor mij belangrijke kansen gecreëerd. Van jou heb ik geleerd om gefocussed te blijven en niet bang te zijn voor technische uitdagingen om een onderzoeksvraag te beantwoorden en je bent daarin nog steeds een groot voorbeeld.

Professor Frank Miedema heeft in drie hoedanigheden voor mij een rol gespeeld als mentor: eerst als directe begeleider en co-promotor op het CLB, jaren later als afdelingshoofd in het UMC Utrecht en recent als decaan van deze faculteit. Frank, jij hebt ongetwijfeld de meeste invloed gehad op mijn ontwikkeling. Naast jouw aanstekelijke passie voor het bedrijven van wetenschap, heb jij mij wegwijs gemaakt in het bijzondere en soms ondoorgrondelijke academische wereldje. Jouw talenten zijn veelomvattend en je combineert op geheel eigen wijze wetenschap en management. Je neemt je rol als mentor zeer serieus en hebt daardoor al velen tot bloei laten komen. Door jou ligt de lat telkens weer net even iets hoger dan ik hem zelf gelegd heb en je accepteert geen weigering. Ondanks een foutsprong op zijn tijd heeft mij dat veel opgeleverd. Dankjewel daarvoor.

Direct verantwoordelijk voor het feit dat ik hier vandaag sta zijn de getalenteerde en enthousiaste jonge mensen die onderdeel maken of hebben gemaakt van mijn onderzoeksgroep en wiens namen en werk ik gedurende deze lezing voor het voetlicht heb gebracht, alsmede de studenten die stage hebben gelopen in mijn groep. Ieder van jullie heeft op zijn of haar eigen manier bijgedragen aan de ontwikkeling van de onderzoekslijn. Speciale vermelding verdient Talitha de Ruiter die vanaf het begin in 2000 tot een paar maanden geleden, mijn rechterhand was op het lab. Ik heb ontzettend veel aan je te danken, met jouw verantwoordelijkheidsgevoel, no-nonsense aanpak en gelukke proeven heb je aan de basis gestaan van vele publicaties.

Professor Paul Coffey, collega-hoogleraar in de afdeling Immunologie. Ik dank je voor je originele wetenschappelijke input, je kritische blik op vele manuscripten en beursaanvragen, je antwoord op de vele vragen die opkomen bij een pril hoogleraarschap én voor je vriendschap.

De andere leden van het managementteam research van de afdeling Immunologie, prof. Jan van de Winkel, doctors Debbie van Baarle, José Borghans, Kristin Denzer, Anton Martens, Jurgen Kuball en langdurig kamergenoot en veelvuldig gesprekspartner, dr. Jeanette Leusen, dank ik voor het vormen van een stimulerende werkomgeving. Met hen dank ik ook de vele AIO's, postdocs en analisten die onderdeel uitmaken of - maakten van de verschillende onderzoeksgroepen van deze stafleden. Jullie bereidheid tot samenwerken op het lab en inbreng tijdens de diverse besprekingen en werkoverleggen zijn de vruchtbare bodem waarop een onderzoeksgroep kan bloeien.

Speciale dank naar dr. Kiki Tesselar, sinds onze gezamenlijke CLB tijd, goede vriendin en sinds enkele jaren ook collega-stafid. Dank voor je vriendschap, collegialiteit en veelvuldig functioneren als klankbord voor werk- én gezinszaken.

De collega's van de AMI, het deel van de afdeling Immunologie dat zich bezighoudt met directe patiëntenzorg, dank ik voor de positieve interacties en de mogelijkheden die jullie bieden om onze fundamentele bevindingen in patiënten te toetsen. De combinatie van patiëntenzorg en onderzoek is de kracht van onze afdeling.

Saskia ter Braak en Yvonne Schemkes, dank voor jullie ondersteuning, zowel secretariael als in bredere zin. Speciale dank, Saskia, voor je hulp bij het organiseren van deze dag.

Wetenschappelijk onderzoek is complex en de mooiste antwoorden op prangende vragen worden gevonden middels een multi-disciplinaire aanpak. Diverse samenwerkingen met wetenschappers in Utrecht, de rest van Nederland en in het buitenland, maken het mogelijk vragen aan te pakken die onmogelijk alleen beantwoord kunnen worden. In de ruim 10 jaar dat ik nu in het UMC Utrecht werk, heb ik ook in huis veel vruchtbare samenwerkingen kunnen aangaan met collega-wetenschappers van diverse klinische en niet-klinische afdelingen. Het is onmogelijk ieder bij naam te noemen, maar ik koester deze contacten; zij vormen de meerwaarde van het werken in een groot academisch centrum. Ik ben in dat kader heel blij met het recente aanschuiven van kinderartsen en onderzoekers doctors Louis Bont en Friederike Meyer en hun medewerkers, bij mijn onderzoeksgroep. Zij vormen een natuurlijke brug tussen labo-

ratorium en kliniek en ik zie er naar uit met hen het translationeel onderzoek aan inhibitorische receptoren een nieuwe impuls te geven.

Is er leven naast het lab? Zeker wel, en dat is broodnodig voor een goede balans.

Vrienden en vriendinnen, velen al vele jarenlang, ik dank jullie voor je trouw en gezelschap en ik verheug me met jullie vandaag het glas te heffen.

Koert en Brent Meyaard, mijn broers, en Kees, Wil en Janine Luijk, mijn schoonfamilie, jullie vormen met partners en kinderen een fijne familiekring waarin het goed toeven is.

Mijn ouders, Klaas en Nel Meyaard, jullie hebben mij van jongs af geleerd om mijn best te doen en niet zomaar op te geven. Zonder dat doorzettingsvermogen was ik hier nooit gekomen. Dank voor jullie aandacht en steun, maar ook voor de niet-aflatende praktische hulp in drukke tijden.

Dr. Susanne Lens, vakgenoot en al bijna twintig jaar mijn beste vriendin. Jouw vriendschap is een onmisbare constante factor in mijn bestaan. Het is heerlijk dat ik altijd bij jou terecht kan voor moreel en praktisch advies. Ook voor deze dag heb ik weer een groot beroep op je kunnen doen. Dankjewel.

Bart, ons leven was de afgelopen tijd absoluut niet in balans maar daarvoor wel spannend en zeker niet saai te noemen. Ik ben heel gelukkig dat wij elkaar hebben gevonden om onze passies te delen en ik bloei door jouw onvoorwaardelijke steun. Dankjewel dat jij er bent.

Bibian, Janna en Auke, onze prachtige kinderen. Jullie vertegenwoordigen de essentie van liefde en geluk, waarvan ik enorm geniet! Dank voor de vele keren dat jullie een lach op mijn gezicht toveren, jullie zijn het leukste wat mij ooit overkomen is.

Tenslotte wil ik u allen danken voor uw aandacht

Ik heb gezegd.



## Referenties

1. Wijnberg, R. 2009. 'Vlieg de middelste koers' Daedalus (uit Ovidius' Metamorfosen). NRC Handelsblad 02-05-2009.
2. Meyaard, L., S. A. Otto, R. R. Jonker, M. J. Mijster, R. P. Keet, and F. Miedema. 1992. Programmed death of T cells in HIV-1 infection. *Science* 257:217.
3. Hazenberg, M. D., S. A. Otto, B. H. van Benthem, M. T. Roos, R. A. Coutinho, J. M. Lange, D. Hamann, M. Prins, and F. Miedema. 2003. Persistent immune activation in HIV-1 infection is associated with progression to AIDS. *AIDS* 17:1881.
4. Karre, K., H. G. Ljunggren, G. Piontek, and R. Kiessling. 1986. Selective rejection of H-2-deficient lymphoma variants suggests alternative immune defence strategy. *Nature* 319:675.
5. Meyaard, L., G. J. Adema, C. Chang, E. Woollatt, G. R. Sutherland, L. L. Lanier, and J. H. Phillips. 1997. LAIR-1, a novel inhibitory receptor expressed on human mononuclear leukocytes. *Immunity* 7:283.
6. Verbrugge, A., T. De Ruiter, H. Clevers, and L. Meyaard. 2003. Differential contribution of the Immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motifs of human leukocyte-associated Ig-like receptor-1 to inhibitory function and phosphatase recruitment. *Int. Immunol.* 15:1349.
7. Verbrugge, A., E. S. K. Rijkers, T. De Ruiter, and L. Meyaard. 2006. Leukocyte-associated Ig-like receptor-1 has SH-2 domain-containing phosphatase-independent function and recruits C-terminal Src kinase. *Eur. J. Immunol.* 36:190.
8. Verbrugge, A., T. De Ruiter, C. Geest, P. J. Coffey, and L. Meyaard. 2006. Differential expression of Leukocyte Associated Ig-like Receptor-1 during neutrophil differentiation and activation. *J Leukoc Biol* 79:282.
9. Steevens, T. A. M., R. J. Lebbink, G. H. A. Westerlaken, P. J. Coffey, and L. Meyaard. 2010. Signal Inhibitory Receptor on Leukocytes-1 (SIRL-1) is a novel functional inhibitory immune receptor expressed on human phagocytes. *J Immunol* 184:4741-4748.
10. Hoek, R. M., S. R. Ruuls, C. A. Murphy, G. J. Wright, R. Goddard, S. M. Zurawski, B. Blom, M. E. Homola, W. J. Streit, M. H. Brown, A. N. Barclay, and J. D. Sedgwick. 2000. Down-regulation of the macrophage lineage through interaction with OX2 (CD200). *Science* 290:1768.
11. Mak, T. W. 2007. Gene targeting in embryonic stem cells scores a knockout in Stockholm. *Cell* 131:1027.
12. Van der Vuurst de Vries, A., H. Clevers, T. Logtenberg, and L. Meyaard. 1999. Leukocyte Associated Ig-like Receptor-1 (LAIR-1) is differentially expressed during human B cell differentiation and inhibits B cell receptor-mediated signaling. *Eur. J. Immunol.* 29:3160.
13. Jansen, C. A., C. Cruijnsen, T. De Ruiter, N. Nanlohy, N. Willems, P. Janssens-Corpela, and L. Meyaard. 2007. Regulated expression of the inhibitory receptor LAIR-1 on human peripheral T cells during T cell activation and differentiation. *Eur. J. Immunol.* 37:914.
14. Rijkers, E. S. K., T. De Ruiter, A. Baridi, H. Veninga, R. M. Hoek, and L. Meyaard. 2008. The inhibitory CD200R is differentially expressed on human and mouse T and B lymphocytes. *Mol Immunol.* 45:1126.
15. Lebbink, R. J., T. De Ruiter, J. Adelmeijer, A. B. Brenkman, J. M. van Helvoort, M. Koch, R. W. Farndale, T. Lisman, A. Sonnenberg, P. J. Lenting, and L. Meyaard. 2006. Collagens are functional, high-affinity ligands for the inhibitory immune receptor LAIR-1. *J. Exp. Med.* 203:1419.
16. Jiang, L., and A. N. Barclay. 2009. New assay to detect low-affinity interactions and characterization of leukocyte receptors for collagen including leukocyte-associated Ig-like receptor-1 (LAIR-1). *Eur. J. Immunol.* 39:1167.
17. Tang, X., S. Narayanan, G. Peruzzi, A. Apará, K. Natarajan, D. H. Margulies, J. E. Coligan, and F. Borrego. 2009. A single residue, arginine 65, is critical for the functional interaction of leukocyte-associated inhibitory receptor-1 with collagens. *J. Immunol.* 182:5446.
18. Taubenberger, J. K., A. H. Reid, T. A. Janczewski, and T. G. Fanning. 2001. Integrating historical, clinical and molecular genetic data in order to explain the origin and virulence of the 1918 Spanish influenza virus. *Phil. Trans. R. Soc. Lond.* 356:1829.
19. Kash, J. C., T. M. Tumpey, S. C. Proll, V. Carter, O. Perwitasari, M. J. Thomas, C. F. Basler, P. Palese, J. K. Taubenberger, A. Garcia-Sastre, D. E. Swayne, and M. G. Katze. 2006. Genomic analysis of increased host immune and cell death responses induced by 1918 influenza virus. *Nature* 443:578.
20. Kobasa, D., S. M. Jones, K. Shinya, J. C. Kash, J. Copps, H. Ebihara, Y. Hatta, J. Hyun Kim, P. Halfmann, M. Hatta, F. Feldmann, J. B. Alimonti, L. Fernando, Y. Li, M. G. Katze, H. Feldmann, and Y. Kawaoka. 2007. Aberrant innate immune response in lethal infection of macaques with the 1918 influenza virus. *Nature* 445:319.
21. Rygiel, T. P., E. S. Rijkers, R. T. de, E. H. Stolte, d. van, V, G. F. Rimmelzwaan, L. Boon, A. M. van Loon, F. E. Coenjaerts, R. M. Hoek, K. Tesselaar, and L. Meyaard. 2009. Lack of CD200 enhances pathological T cell responses during influenza infection. *J. Immunol.* 183:1990.
22. Snelgrove, R. J., J. Goulding, A. M. Didierlaurent, D. Lyonga, S. Vekaria, L. Edwards, E. Gwyer, J. D. Sedgwick, A. N. Barclay, and T. Hussell. 2008. A critical function for CD200 in lung immune homeostasis and the severity of influenza infection. *Nat. Immunol* 9:1074.

## *Colofon*

### *Uitgave*

© Universitair Medisch Centrum Utrecht/Universiteit Utrecht,  
mei 2010

### *Foto cover*

Chris Timmers

### *Vormgeving*

Atelier van GOG, Amsterdam

### *Druk*

Rijser Grafische Communicatie

### **UMC Utrecht**

Bezoekadres:  
Heidelberglaan 100  
3584 CX Utrecht

Postadres:  
Postbus 85500  
3508 GA Utrecht

[www.umcutrecht.nl](http://www.umcutrecht.nl)

Prof.dr. Linde Meyaard (1968) is per 15 november 2007 benoemd tot hoogleraar Immuunregulatie aan het UMC Utrecht. Zij studeerde van 1986 tot 1990 Biomedische Wetenschappen aan de Universiteit Leiden. Vervolgens deed zij promotie onderzoek onder leiding van prof.dr. Frank Miedema op het Centraal Laboratorium van de Bloedtransfusiedienst in Amsterdam. In 1995 promoveerde zij (cumlaude) op het proefschrift 'Mechanisms of T cell dysfunction in HIV infection'.

In 1996 en 1997 werkte zij als postdoctoraal onderzoeker op het DNAX Research Institute in Palo Alto (Californië, VS) in het laboratorium van dr. Lewis Lanier en dr. Joseph Phillips. Daar werd haar interesse gewekt in receptoren die het afweersysteem reguleren door cellen te remmen: de inhibitoire immuun receptoren. Ze zette haar werk aan de inhibitoire receptor LAIR-1 in 1998 als KNAW fellow voort binnen de afdeling Immunologie van het UMC Utrecht, in het laboratorium van prof.dr. Hans Clevers.

Sinds 2000 leidt zij binnen de afdeling Immunologie van het UMC Utrecht haar eigen onderzoeksgroep, ondersteund door diverse subsidies waaronder een Vernieuwingsimpuls (VIDI) van NWO. Haar fundamenteel werk aan de functionele karakterisering van (nieuwe) inhibitoire receptoren combineert zij met translationeel onderzoek naar de rol van deze regulatoren in met name virale infecties en kanker.

