



## Vershil moet er zijn

Ronald Bontrop

# Vershil moet er zijn

*Rede*

uitgesproken ter gelegenheid van de aanvaarding van het ambt  
van bijzonder hoogleraar 'Comparative Immunogenetics' in het  
departement Biologie van de faculteit Bètawetenschappen aan de  
Universiteit Utrecht, op 27 oktober 2010

door

Ronald E. Bontrop

## *Inhoudsopgave*

|   |    |
|---|----|
| 1. De immunogenetica in een historische perspectief | 5  |
| 2. Transplantatie en zwangerschap: een paradox?     | 7  |
| 3. De ontdekking van het HLA                        | 9  |
| 4. Zijn MHC moleculen belangrijk?                   | 12 |
| 5. Hoe oud is het MHC?                              | 13 |
| 6. HLA polymorfismen onder de loep genomen          | 14 |
| 7. Biologische relevantie van MHC polymorfisme      | 15 |
| 8. HIV, een zoönose                                 | 17 |
| 9. HIV en het verhaal van de chimpansee             | 18 |
| 10. Verschil moet er zijn                           | 20 |
| 11. Evolutie en revolutie                           | 21 |
| 12. Woorden van dank                                | 23 |
| 13. Referenties                                     | 27 |

Mijnheer de Rector Magnificus, Leden van het College van Bestuur,  
zeer gewaardeerde toehoorders,

## 1. De immunogenetica in een historisch perspectief

Drie jaar geleden zaten we tijdens een warme zomeravond te genieten van een goed glas wijn op ons terras. De Lathyrus stond volop in bloei en de prachtige witte bloemen werden driftig bestoven door allerlei soorten bijen en hommels. Achterin onze tuin bevond zich een andere groep planten van hetzelfde geslacht, maar deze bloemen waren allemaal donkerpaars van kleur. Dezelfde avond vroegen we ons af hoe lang een zuiver witte populatie van Pronkerwten zich zou kunnen handhaven. Immers, de nijvere insecten hoefde maar een betrekkelijk korte afstand te overbruggen om de stuifmeelkorrels van de paarse planten te transporteren naar de stampers van de witte soortgenoten. U kan het raden; het jaar daarop verschenen er tussen al die fraaie witte bloemen voorzichtig enkele roze exemplaren. Weer een zomer verder waren er nog steeds witte bloemen te bewonderen, ongeveer de helft was roze, maar ook de eerste donkerpaarse exemplaren waren verschenen.

Onder onze ogen had zich een natuurlijk proces afgespeeld waarvan de basisregels, voor wat betreft de overerving van bepaalde kleuren en kenmerken, reeds in 1866 zijn beschreven door een Augustijner monnik luisterend naar de naam Gregor Mendel. Hij wordt dan ook terecht geroemd als de wetenschappelijke vader van de genetica. Vreemd genoeg is zijn levenswerk na publicatie voor een relatief lange periode in de vergetelheid geraakt.

Charles Darwin, op zijn beurt de wetenschappelijke vader van de evolutietheorie, leefde in hetzelfde tijdsgewricht. Darwin's grote verdienste is de hypothese dat soortvorming wordt gedreven door een proces dat natuurlijke selectie heet<sup>1</sup>. Darwin was naar alle waarschijnlijkheid niet op de hoogte van de wetten van overerving

die door Mendel waren gepubliceerd. In het wetenschappelijk oeuvre van Darwin dat niet alleen bijzonder omvangrijk is, maar ook zeer divers voor wat betreft de aandachtsgebieden, wordt door de scribent verschillende keren de uitdrukking “offspring is different by decent” gebruikt. Een zin die zich niet eenvoudig laat vertalen in kort en bondig Nederlands. Doch iedere vader en moeder weet uit eigen ervaring dat bij de eigen kinderen, naast de grote gelijkenissen, ook frappante verschillen bestaan. De wetten van Mendel zijn nu algemene leerstof. Een middelbare scholier in de bovenbouw van het voortgezet wetenschappelijk onderwijs behoort te weten dat bij seksuele reproductie het genetisch materiaal van beide ouders op een unieke wijze wordt herschikt in ieder van de nakomelingen. Een uitzondering op deze regel vormen eeneiige tweelingen. Doch ook zij zijn niet identiek, aangezien na het samensmelten van de geslachtscellen, op latere leeftijd somatische mutaties kunnen optreden in het genetisch materiaal van bepaalde cellen van het immuunsysteem. Darwin had niet de kennis die wij hebben en hij postuleerde de Pangenese hypothese; het idee dat geleidelijke veranderingen optreden onder invloed van het milieu. Dit was een van de weinige keren dat Darwin op wetenschappelijk gebied de plank missloeg.

Mendel's belangwekkende werk werd begin 1900 herontdekt door drie wetenschappers die algemeen worden erkend als de grondleggers van de moderne evolutiebiologie. Het betreft de Duitser Carl Worrens, de Oostenrijker Erich Von Tschermak en niet te vergeten de Nederlandse plantkundige Hugo de Vries. Deze laatste onderzoeker introduceerde niet alleen het begrip gen, de drager van de erfelijkheidsfactoren, maar ook de mutatietheorie. Het proces van overerving is namelijk niet perfect. Per generatie sluipen er ongeveer een honderdtal foutjes in ons erfelijk materiaal. Een deel van die mutaties hebben geen gevolgen en zijn zagezegd neutraal, andere pakken vroeg of laat goed uit, maar in een aantal gevallen kunnen dergelijke veranderingen ernstige gevolgen hebben. Natuurlijke selectie is het proces dat bepaald welke mutaties in een populatie aanwezig zullen blijven of worden verwijderd.

Van de Biologie is de stap naar de Immunologie en de Immunogenetica in het bijzonder, maar klein. De Oostenrijkse arts Karl Landsteiner bestudeerde begin vorige eeuw de overerving van menselijke ABO bloedgroepen aan de hand van agglutinatiereacties<sup>2</sup>. Hij kreeg hiervoor in 1930 de Nobelprijs. Van meet af aan is er een gezonde interesse aanwezig geweest in de genetica van het immuunsysteem. De bakermat van onze huidige kennis is echter vooral te danken aan een kleine groep gedreven pioniers die zich heeft bezig gehouden met de transplantatiebiologie.

## **2. Transplantatie en zwangerschap: een paradox?**

In 1936 ontdekte Peter Gorer dat muizen een genetisch systeem bezitten dat als transplantatiebarrière bleek te functioneren. Verschillen in weefselmerkers tussen donor en ontvanger konden resulteren in een versnelde afstotingsreactie van de getransplanteerde tumor. Later zou blijken dat hetzelfde verhaal ook opging voor huid- en orgaantransplantaties. Het systeem dat verantwoordelijk was voor deze afstotingsreacties werd het Major Histocompatibiliteits Complex gedoopt. In het verdere deel van dit betoog zal ik gemakshalve de afkorting MHC gebruiken. Ook de mens bezit een MHC, dat bekend staat als het HLA complex. HLA-moleculen worden co-dominant geëxprimeerd. Een individu kan daarom heterozygoot zijn, hetgeen impliceert dat een deel van de erfelijke factoren van beide ouders in het fenotype van de nakomelingen tot uiting komt. De meest in het oog springende bijzonderheid is dat het MHC op populatie niveau veel variatie vertoont, een fenomeen dat we aanduiden met de term polymorfisme.

U zou kunnen denken dat transplantatie, dat wil zeggen het overbrengen van een orgaan of weefsel van het één naar het ander individu, een cultureel artefact is waar weinig of geen biologische relevantie mee gepaard gaat. Ruggero Ceppellini claimde in de vorige eeuw al, ik citeer: “dat het HLA-systeem niet was uitgevonden om het

leven van transplantatiechirurgen moeilijk te maken". Alhoewel ik me goed in deze uitspraak kan vinden, gaat de strekking van Ceppellini's stelling mogelijk verder dan hij zichzelf destijds realiseerde.

Tijdens de voortplanting doet zich namelijk een situatie voor die verbazend veel lijkt op transplantatie. Ik doel op de zwangerschap; aangezien iedere langs reguliere weg bevruchte eicel, 50% van het erfelijk materiaal van de biologische vader bevat. In theorie zou het immuunsysteem van de moeder het kind in wording, door de aanwezigheid van de HLA-transplantatie antigenen die zijn overgeërfd van de vader, als lichaamsvreemd kunnen zien en dus een afweerreactie initiëren. Als dat inderdaad zo zou werken, zou je in de populatie veel meer HLA-homozygote dan heterozygote personen moeten aantreffen. Echter in de meeste menselijke populaties, maar ook in het dierenrijk, worden over het algemeen meer MHC-heterozygote nakomelingen aangetroffen dan men bij kans zou verwachten. Nu denken we dat er vroeg tijdens de conceptie, preferentieel wordt geselecteerd op HLA-verschillen. Waarschijnlijk spelen bepaalde populaties Natural Killer cellen tijdens dit proces een sleutelrol. Op deze cellen zitten ondermeer KIR-receptoren die polymorfe determinanten op HLA-moleculen kunnen herkennen. Een kortstondige activatie van het immuunsysteem van de moeder lijkt in dit stadium wenselijk en resulteert in een goede doorbloeding en een geslaagde placentatie. Dankzij dit gebeuren wordt tevens de biologische diversiteit van het HLA actief in stand gehouden. Ook sommige planten hebben een systeem dat tijdens de bestuiving selecteert voor genetische diversiteit en daarmee inteelt voorkomt. Beide compatibiliteitssystemen in planten en zoogdieren zijn niet gerelateerd, maar delen wel dezelfde biologische functie; ergo een tekstboek voorbeeld van convergentie evolutie.

Ik ben U nog de verklaring schuldig op de vraag waarom de immunologische herkenning van een partieel lichaamsvreemde structuur, inderdaad een wel erg kille definitie van een kind in wording, later tijdens de zwangerschap niet ontaard in een afstotingsreactie. Allereerst wordt de foetus afgeschermd door de trophoblast. Op

dit weefsel zijn de HLA-merkers die een afstotingsreactie kunnen oproepen vervangen door andere soorten HLA-moleculen die juist een afstotingsreactie moeten voorkomen. De potentieel gevaarlijke cellen van de moeder, die wel degelijk ter plekke voorhanden zijn, worden langs deze weg geïnactiveerd. Hiermee wordt een periode van zo veel mogelijk immunologische rust ingeleid. Dit beeld strookt met het empirische feit dat bepaalde vrouwen die lijden aan autoimmuunziekten tijdens de zwangerschapsperiode veel minder last hebben van deze kwalen, wellicht door een actieve staat van immuunsuppressie die door regulatorcellen in stand wordt gehouden.

### **3. De ontdekking van het HLA**

U begrijpt dat het immuunsysteem van de moeder tijdens de verschillende stadia van de zwangerschap, op de één of andere manier, de paternale HLA antigenen wel degelijk kan waarnemen. Zo is aangetoond dat moeders antistoffen bezitten die gericht zijn tegen bepaalde HLA-merkers van het kind. Wat nu zo vanzelfsprekend door mij wordt gepresenteerd, was destijds een grootse ontdekking. Ik refereer aan een belangrijk Eureka-moment in de geschiedenis van de Nederlandse immunogenetica. Professor dr. Jon van Rood, vandaag in ons midden aanwezig, behandelde in de jaren 50 van de vorige eeuw een jonge vrouw die een ernstige transfusiëreactie vertoonde. Navraag leerde dat de vrouw geen transfusies had gehad, maar wel kinderen had gebaard. Van Rood trok -zoals gebruikelijk- de juiste conclusie. Vanaf die tijd kwamen zwangerschaps-era in zwang om de variatie en complexiteit van het HLA-systeem te beschrijven<sup>3</sup>. Jon van Rood, samen met Jean Dausset en Rose Payne zijn de ontdekkers van het HLA-systeem. Op basis van hun ontdekking -en de daarmee gepaard gaande voortschrijdende inzichten- zijn veilige transplantatieprotocollen ontwikkeld. Zo wordt er bijvoorbeeld in vele landen voor transplantatie "gematched" tussen de HLA-merkers van donor en ontvanger om de kans op een ongewenste afstotingsreactie te minimaliseren.



In de decennia daarna werd het evident dat het HLA-systeem meerdere genen bevat, die onderverdeeld konden worden in verschillende klassen, elk met hun eigen functie. Uit de transplantatie-immunologie komt het dogma dat HLA-moleculen belangrijk zijn voor de herkenning van zelf versus niet-zelf structuren. Doch bij lichaamsvreemd moet U in eerste instantie niet denken aan getransplanteerde organen, maar vooral aan potentiële ziektenverwekkers zoals virussen, bacteriën en parasieten. Vanuit een basaal standpunt bezien zijn er eigenlijk twee soorten van infecties die relevant zijn voor het immuunsysteem; namelijk degene die optreden in of juist buiten een cel. De afweerreacties die nodig zijn om beide soorten van infecties te beteugelen zijn dan ook verschillend van aard.

Cellen zijn de elementaire bouwstenen van een weefsel of orgaan. HLA klasse I moleculen signaleren dat er in de cel een infectie gaande is of dat een cel, in het geval van een maligniteit, aan de homeostatische controle is ontsnapt. Intracellulaire infecties worden meestal veroorzaakt door virussen die sommige celcomponenten willen exploiteren om zichzelf te kunnen vermeerderen. Vanzelfsprekend laat de gastheer dit niet toe zonder slag of stoot. Zo wordt een deel van de aanwezige virussen aan de hand van een complex aantal reacties in een geïnfecteerde cel in stukjes geknipt. Stelt U zich gemakshalve maar voor dat het virus door een enzymatische hakselaar wordt gehaald. HLA-klasse I moleculen kunnen een klein stukje eiwit van het virus binden, waarna transport naar de buitenkant van de celmembraan plaats vindt. Gespecialiseerde cellen van het immuunsysteem scannen continu of er infecties zijn. Zo kunnen cytotoxische T cellen, aan de hand van de T-cel receptor, de combinatie van HLA-molecuul en viraal peptide herkennen. Hierna volgt eliminatie van de geïnfecteerde cellen door een proces dat lysis heet. Voor de niet-immunologen onder ons, de geïnfecteerde cel wordt na identificatie, lek geprikt en het debris wordt opgeruimd door weer andere cellen. Aangezien alle weefsels in potentie door virussen kunnen worden geïnfecteerd, zijn HLA klasse I moleculen alom aanwezig op kernhoudende cellen. Toch is mijn verhaal hiermee niet compleet. Pathogenen hebben een veel kortere

generatietijd dan hun gastheer, muteren daardoor sneller en kunnen daarom relatief rap adapteren. Sommige virussen zouden dan ook strategieën kunnen ontwikkelen, die op enige wijze interfereren met de antigeenpresentatie “pathway” van de MHC klasse I moleculen. Er zijn inderdaad legio voorbeelden die aantonen dat virussen herkenning door het immuunsysteem op vernuftige wijze proberen te omzeilen of zelfs naar eigen voordeel proberen te manipuleren. De eerder genoemde NK cellen scannen daarom ook of MHC klasse I moleculen op de cel aanwezig zijn. Bij afwezigheid, hetgeen kan duiden op een virale infectie of een vorm van maligniteit, wordt de bewuste cel onverbiddeijk opgeruimd. Als U langzamerhand de indruk begint te krijgen dat er een staat van oorlog, maar ook een soort van wapenwedloop plaats vindt tussen de gastheer en zijn pathogenen, dan vrees ik dat U gelijk heeft.

Als er HLA klasse I moleculen zijn, dan zijn er vanzelfsprekend ook klasse II moleculen. Deze structuren komen gebruikelijk alleen voor op de witte bloedcellen. Bepaalde celpopulaties die positief zijn voor klasse II moleculen verlenen hand en span diensten bij het opruimen van intracellulaire infecties door de eerder genoemde cytotoxische T cellen. Daarnaast dirigeren HLA klasse II moleculen de antistofproductie. Antistoffen hebben een hoge graad van specificiteit. Veel bacteriële infecties, maar ook extracellulaire stadia van virale infecties worden aan de hand van specifieke antistoffen geneutraliseerd. In het geval van vaccinatieprogramma's wordt van dit gegeven actief gebruik gemaakt door een beschermende afweerreactie op te wekken, voordat de ziekteverwekker daadwerkelijk door het immuunsysteem is gezien. Ook voor de HLA klasse II moleculen zijn er verschillende goed gedocumenteerde aanwijzingen dat bepaalde ziekteverwekkers herkenning door het immuunsysteem proberen te manipuleren.

Recapitulerend, MHC klasse I en II moleculen spelen een belangrijke rol, niet alleen in het signaleren van infecties, maar ook in het opzetten dan wel reguleren van de gewenste effector functies om een infectie in toom te houden. Het gegeven dat de meeste individuen

heterozygoot zijn, waar nog eens bovenop komt dat iedereen meerdere HLA klasse I en II genen bezit, draagt er zorg voor dat elke persoon in potentie een breed scala aan afweerreacties kan opzetten.

#### **4. Zijn MHC moleculen belangrijk?**

Iemand heeft na een voordracht wel eens badinerend tegen mij gezegd dat het HLA een artefact is van het immuunsysteem. De geëigende repleik is eenvoudig omdat personen, die geen functionele HLA genen bezitten, extreem zeldzaam zijn. Dergelijke patiënten overlijden, zonder behandeling, meestal op zeer jonge leeftijd aan allerlei complicaties die worden veroorzaakt door allerlei infecties. De levensreddende behandeling voor deze groep patiënten is een beenmergtransplantatie. De wieg van deze therapie heeft in Rijswijk gestaan en is naar de kliniek gebracht door Dick van Bekkum, alweer zo'n transplantatieonderzoeker van het eerste uur.

Een tweede lijn van bewijs dat MHC moleculen essentieel zijn komt voort uit het proefdieronderzoek. Het is met moderne technieken mogelijk om in de geslachtscellen van knaagdieren bepaalde genen uit te schakelen. Dieren met een dergelijke deficiëntie worden knock-out muizen genoemd. De eerste bevindingen met muizen waarin de MHC genen niet functioneel waren, gaven een onverwacht beeld. Tot verbijstering van de betrokken onderzoekers werden de dieren niet ziek. Saillant detail is dat knaagdieren vaak onder SPF-condities worden gehouden. Dergelijke muizen leven in een couveuse-achtige omgeving waarin ziektekiemen zo goed als afwezig zijn. Als de dieren werden blootgesteld aan de buitenlucht, werden ze wel degelijk ziek en gingen daarna ook snel dood.

Voorgaande voorbeelden illustreren dat de MHC moleculen cruciaal zijn voor afweerreacties en dat het afwezig zijn van MHC structuren in complexe levensvormen niet compatibel is met het leven.

## 5. Hoe oud is het MHC

U heeft gehoord dat niet alleen de mens maar ook de muis een MHC heeft. Vergelijkend warenonderzoek -dat is wat een wetenschapper in het vakgebied van 'Comparative Genetics' gewoonlijk doet- heeft aangetoond dat bijna alle vertebraten -dat zijn alle dieren met rugwervels- een MHC delen. Het MHC vertegenwoordigt een oude entiteit en is ruim 400 miljoen jaar oud. Het ontstaan van het MHC markeert een immunologische "big bang-achtige" kettingreactie die min of meer samenvalt met de oorsprong van andere belangrijke genen van het adaptieve immuunsysteem, zoals de T- en B-cel receptoren. Door deze ontwikkeling werd een verfijning van de afweerreactie mogelijk gemaakt die is gebaseerd op unieke receptoren met een hoge graad van specificiteit. Dit stelde de gastheer in staat om op unieke wijze te reageren tegen bepaalde infecties. Omdat sommige pathogenen de adaptieve immuunafweer proberen te manipuleren, zijn er ook receptoren die voortdurend scannen op de aan- en afwezigheid van MHC moleculen. Dergelijke liganden, zoals de producten van de KIR genfamilie, zijn present op bijvoorbeeld NK cellen. Deze uiterst gevaarlijke cellen hebben een kort lontje en kunnen, als het moet, snel op een infectie reageren. De KIR genen liggen op een ander chromosoom dan het MHC en beide systemen segregeren dan ook onafhankelijk van elkaar. De epistatische interacties tussen KIR moleculen en hun MHC liganden worden nu pas in kaart gebracht en beter begrepen. Opmerkelijk is dat primaten en bijvoorbeeld knaagdieren gebruik maken van ongerelateerde systemen om de aanwezigheid van MHC moleculen te monitorren. Beide systemen delen wel de signatuur van snelle evolutie. Waarschijnlijk komt dit omdat sommige pathogenen ook zeer snel evolueren. De eerder gememoreerde beeldspraak van de wapenwedloop tussen gastheer en parasiet komt hier in al zijn facetten tot uiting.

## 6. HLA polymorfismen onder de loep genomen

Het HLA complex bevat een groot aantal genen met gespecialiseerde functies. Een tweede laag van complexiteit wordt veroorzaakt doordat de meeste van deze HLA-genen, zoals eerder gemeld, polymorf zijn en veel variatie in de populatie vertonen. Dit thema behoeft nadere aandacht. In deze zaal zijn mensen aanwezig met een divers pakket aan oog- en/of haarkleuren. Als we het verschijnsel van haar verven of het dragen van gekleurde contactlenzen even buiten beschouwing laten, wordt dit gegeven veroorzaakt doordat het gen of het setje van genen dat codeert voor oog- of haarkleur in een beperkt aantal variaties voorkomt. Varianten van een dergelijk gen noemen we allelen en in het geval van het genproduct spreken we over allotypen. Bij het HLA systeem zit de grote bijzonderheid in de getallen. Gaat het bij haar- en oogkleur om slechts een handjevol allelen, voor de HLA klasse I en II genen zijn respectievelijk meer dan 4300 en 1300 allelen beschreven. Deze getallen zijn merendeels verkregen door onderzoek te doen naar mensen uit de Westerse wereld. We zien dan ook slechts het topje van deze genetische ijsberg. De aantallen zullen explosief gaan stijgen door de komst van nieuwe en meer gevoelige analyse technieken, maar ook doordat de aandacht van de onderzoekers verschuift naar andere populaties. Het is zeer waarschijnlijk dat de Chinese, Indiase en Indonesische bevolking, samen goed voor meer dan 3 miljard mensen, een schat aan HLA gegevens zal opleveren.

Niet alleen de genen zelf zijn polymorf ook het aantal genen per regio kan verschillen, niet alleen in een diersoort maar ook tussen de soorten. Tegenwoordig noemt men dat met een mooi woord kopienummervariatie. Bovendien kunnen er ook kwantitatieve verschillen optreden, dat wil zeggen dat individuen die dezelfde genen/allelen delen, verschillen vertonen in de hoeveelheid genproduct die ze aanmaken.

In een soort staat de volgorde van de genen op het chromosoom min of meer vast. Onder invloed van recombinatie kunnen wel de

combinaties van allelen op een chromosoom voortdurend worden herschikt. In de menselijke populatie komen dan ook uitzonderlijk veel combinaties voor. Dit fenomeen wordt haplotype diversiteit genoemd en is de reden dat organen van donoren soms over grote afstanden moeten worden getransporteerd om de meest ideale ontvanger te helpen.

## 7. Biologische relevantie van MHC polymorfisme

Wat is de biologische relevantie van al die HLA polymorfismen? Ik zal me voor dit deel van het verhaal beperken tot allelische variatie, maar mijn betoog gaat ook op voor de andere polymorfismen. De twee typen HLA-moleculen staan aan de basis van verschillende soorten adaptieve afweerreacties. Een logische gedachte zou kunnen zijn dat HLA-variantie in de menselijke populatie, of in het dierenrijk, er voor zorgt dat ieder persoon op zijn eigen manier op een infectie reageert. Anders verwoord, één en dezelfde ziekteverwekker kan een zekere impact hebben op het individu, een deel van de bevolking, maar zal niet een gehele populatie lamleggen, laat staan uitroeien. Is er voor deze stelling enig bewijs aan te dragen? Er zijn boeken vol geschreven over associaties tussen HLA-allelen en verschillende ziektes, maar als de lange lijst nauwkeurig wordt geanalyseerd, dan blijken met name autoimmuunziekten prominent aanwezig te zijn. Autoimmuunziekten zijn aandoeningen waarbij het immuunsysteem als het ware het eigen doel voorbij schiet en met pathologische bijwerkingen tegen lichaamseigen structuren reageert, met alle gevolgen van dien. Suikerziekte, reumatoïde artritis en multipele sclerose zijn enkele bekende voorbeelden van zulke autoimmuunziekten die geassocieerd zijn met bepaalde HLA-allelen. Afhankelijk van de HLA-specificiteit kan het gaan om gevoeligheid dan wel resistentie. Veel van deze associaties zijn relatief zwak en daar komt nog eens bovenop dat de meeste mensen, die deze HLA-risicofactoren bezitten, nooit de bewuste ziekte zullen ontwikkelen. Er is blijkbaar een extra zetje

nodig om een dergelijke ziekte te initiëren. Dit kan zijn een infectie, een ongezonde leefwijze, stress of erger nog een combinatie van deze zaken. Aangezien de meeste autoimmuunziekten op latere leeftijd optreden, daarmee bedoel ik uitdrukkelijk na de reproductieve fase, zullen deze ziektes als zodanig weinig of geen selectiedruk opleveren. Dit soort HLA-gevoeligheidsmerkers blijven dan ook relatief eenvoudig in de populatie aanwezig.

Lilly publiceerde reeds in 1964 dat ingeteelde knaagdierenstammen, die verschillen voor hun MHC, differentieel reageren op infecties met het Gross virus, dat een bepaalde vorm van leukemie kan induceren. In het geval van infectieziekten kan er wel degelijk een sterke selectiedruk worden uitgeoefend, omdat iedereen die aan een ernstige infectie wordt blootgesteld daaraan kan overlijden. Theoretische gezien zou een selectiedruk door verschillende infectieziekten dan ook moeten resulteren in het verdwijnen of het verrijken van bepaalde HLA-merkers in de populatie. Het bleek niet gemakkelijk om voor deze premisse onomstotelijk bewijs aan te dragen in het geval van de humane populatie. Er zijn wel degelijk aanwijzingen dat gevoeligheid voor bijvoorbeeld malaria is geassocieerd met bepaalde HLA-allelen, maar deze effecten zijn wel erg regionaal en andere bekende associaties zijn vaak zwak. Het is ook merkwaardig dat juist infectieziekten sterk zijn ondervertegenwoordigd op de lange lijst van gerapporteerde HLA-associaties.

Geachte aanwezigen, U dient zich te realiseren dat wij allemaal afstammen van ouders, grootouders en verre voorvaders én -moederen die ongetwijfeld zijn blootgesteld aan verschillende ernstige infectieziekten en dien overeenkomstig over langere tijdsperiodes zijn geselecteerd op HLA-genen die het "goed doen". In een dergelijke populatie van resistentiegenen is het moeilijk zoeken naar gevoeligheidsgenen. Conclusie, dit deel van het betoog levert niet het gewenste corpus delicti.

## 8: HIV een zoönose

Het speelveld verandert echter drastisch wanneer een nieuwe ziekteverwekker de kop opsteekt. Halverwege de vorige eeuw is dat gebeurt met HIV-1, het agens dat AIDS veroorzaakt. Het genoom van dit kleine lentivirus telt iets meer dan 10.000 basen en codeert ongeveer 10 genen. Om zich te kunnen vermenigvuldigen moet het RNA van dit virus integreren in het genoom van de gastheer. Tijdens de vertaling van het RNA naar DNA treden ongemeen veel foutjes op. Om U een indruk te geven, bij de mens gaat replicatie van het erfelijk materiaal zeker een miljoen maal nauwkeuriger. Grofweg vindt er tijdens iedere replicatieronde van HIV één mutatie plaats. Als het virus zich ongebreideld kan vermenigvuldigen, zal er uiteindelijk een zwerm virussen ontstaan die allemaal iets anders van compositie zijn. Men denkt dat dit één van de oorzaken is dat HIV, vroeg of laat, aan de immuunrespons van zijn gastheer dreigt te ontsnappen.

HIV is van origine een chimpansee-virus dat minimaal drie keer de overstap heeft gemaakt naar de mens. Over deze overstap doen de meest wilde Indianenverhalen de ronde. De alom geaccepteerde verklaring is dat jagers de initiële besmetting hebben opgelopen. U kan zich voorstellen dat bij het snijden van vlees, een jager zich kan verwonden en dat er dan bloed-bloed contact kan optreden.

Dergelijke zoönoses kunnen dramatische gevolgen hebben voor de volksgezondheid. Tot nu toe zijn volgens de WHO meer dan 25 miljoen mensen gestorven en een veelvoud aan mensen is geïnfecteerd geraakt. In de Westerse wereld hebben we de beschikking over medicijnen die de virale replicatie van HIV kunnen remmen. Helaas zijn deze medicijnen in grote delen van Zuidoost-Azie en Afrika slechts op beperkte schaal beschikbaar. Je ziet dan ook dat in bepaalde delen van de wereld het grootste deel van de seksueel actieve bevolking is overleden. De huidige AIDS pandemie levert dan ook een ijzingwekkend voorbeeld aan van selectiedruk avant la lettre.



Toch zijn er altijd individuen die niet ziek worden en zelfs resistent blijken te zijn. Aan de hand van cohort studies is duidelijk geworden dat personen met de HLA-B27 en -B57 allelen, na infectie geen, of veel later, AIDS-symptomen ontwikkelen dan lotgenoten die dergelijke specificiteiten missen. Bovendien is bewezen dat na besmetting, HLA-heterozygoten later dan homozygoten, AIDS ontwikkelen. Personen die biologisch meer fit zijn, zijn degene die zich voortplanten en dus daarom hun genen overdragen aan de volgende generatie. AIDS vertegenwoordigt een duidelijk voorbeeld van een infectieziekte die momenteel invloed uitoefent op de frequenties van HLA allelen in de bevolking. Wat mij zorgen baart is dat het pallet aan HLA-resistentiegenen voor HIV in de menselijke populatie wel erg dun gezaaid lijkt te zijn.

## 9. HIV en het verhaal van de chimpansee

Hoe zit het nou met die chimpansees, de oorspronkelijke drager van dit vermaledijde virus. Wat kunnen we van onze naaste verwant leren? De mens en chimpansee delen een gemeenschappelijke voorouder die ongeveer 5 miljoen jaar geleden leefde. Dit komt ondermeer tot uiting in het gegeven dat we op DNA niveau bijna 99% op elkaar lijken. Je zou dus verwachten dat de huidige menselijke en chimpansee populaties niet alleen een gelijk repertoire hebben aan MHC genen, maar daar nog eens boven op nauw verwante allelen delen. Voor het grootste deel is deze premisse juist gebleken. Natasja de Groot, een onderzoeksmedewerkster uit onze groep, heeft aangetoond dat beide soorten primaten inderdaad dezelfde MHC genen bezitten. Nadere analyse van de allelfamilies bracht daarentegen aan het licht dat chimpansees een aanzienlijke repertoire reductie hadden ondergaan, hetgeen ook met een ‘selective sweep’ wordt aangeduid. De “one billion dollar question” is, welke factor

deze aanzienlijke repertoire reductie heeft veroorzaakt. Populair verwoordt "Who done it". Chimpansees zijn wel gevoelig voor infectie met HIV of SIVcpz -dat is het chimpansee equivalent van HIV-, maar ontwikkelen doorgaans geen AIDS-achtige ziektesymptomen. Het lag daarom voor de hand om de hypothese te postuleren dat SIVcpz of een nauw verwant virus het causale agens is geweest<sup>4</sup>.

Echter hoe onderbouw je op ethisch verantwoorde wijze deze hypothese. Ik heb U eerder verteld dat MHC moleculen stukjes eiwit kunnen binden die afkomstig zijn van het virus en daarna deze fragmenten presenteren aan de cellen van het immuunsysteem, die scannen of er infecties gaande zijn. Omdat de MHC genen variatie vertonen, selecteert ieder allotype in potentie een ander stukje eiwit van het virus. Een aantal hoog frequente MHC moleculen van de chimpansee én de HLA-B27 en -B57 moleculen blijken dezelfde geconserveerde regio's te herkennen, die kennelijk, in min of meer ongeschonden staat, noodzakelijk zijn voor het virus. Iedere chimpansee bezit niet één maar juist meerdere moleculen met dergelijke kwalitatieve eigenschappen. Deze epitopen blijken ook nog eens te overlappen zodat de kans dat HIV aan de MHC klasse I herkenning kan ontsnappen wel heel erg klein wordt. De succesvolle afweerreactie in chimpansees tegen HIV is dan ook niet alleen gebaseerd op kwaliteit, maar ook nog eens op kwantiteit<sup>5</sup>. De duistere kant van dit verhaal is wel dat al die MHC moleculen van de chimpansee die het niet goed deden in de strijd tegen AIDS, al lang geleden met hun eigenaren zijn weg geselecteerd. Hetzelfde horror-scenario lijkt ook in de mens te gebeuren. In bepaalde landen in Afrika ziet men nu al een verrijking optreden voor bepaalde merkers die met resistentie zijn geassocieerd, terwijl gevoeligheidsmerkers zeldzamer en zeldzamer worden. Bij afwezigheid van een goed werkend vaccin, is preventie van besmetting daarom o zo belangrijk.

## 10. Verschil moet er zijn

Waar in de internationale recht het gelijkheidsbeginsel een groot goed is, heeft het immuunsysteem er een broertje dood aan. Ik heb U proberen te overtuigen dat de enorme variatie van het HLA complex werkt als een soort biologische levensverzekering, maar dan wel op populatieniveau. Het individu, en dat is de biologische unit waar selectie op plaats vindt, heeft afhankelijk van de pathogenen die in een populatie rondwaren, met een beperkte set MHC allelen de goede of foute kaarten in handen. Late het duidelijk zijn, immunologische eenheidsworst is levensgevaarlijk en verschil moet er zijn.

Wat frappeert is dat reproductief succes mogelijk deels aan de basis staat en mede behulpzaam is om MHC diversiteit op populatie niveau in stand te houden. Ik kan niet onbesproken laten dat er gereede aanwijzingen zijn dat tijdens de partnerkeuze, dus nu spreek ik ruim voor de conceptie, de vrouw al een duidelijke voorkeur blijkt te hebben voor een HLA-incompatibele partner<sup>6</sup>. Ik hoor wat geroezemoes in de zaal, maar laten we er geen doekjes om winden, het is de vrouw die in deze selecteert. Dit proces lijkt te worden verstoord bij het gebruik van anticonceptiemiddelen zoals de pil. Ik kan uit eigen ervaring mededelen dat dit klopt. Pilgebruik is desalniettemin geen bedreiging voor de biologische diversiteit van het HLA systeem, aangezien recent is gerapporteerd dat met name de vrouw, indien gewenst, ook voor dit probleem daadkrachtige oplossingen weet aan te dragen.

Al met al, blijkt dat HLA diversiteit door een complex aantal mechanismen wordt beïnvloedt, dan wel in stand wordt gehouden. Reproductief succes en selectiedruk door infectieziekten zijn waarschijnlijk twee belangrijke spelers.

## 11. Evolutie en Revolutie

Dames en heren, we leven in de 21<sup>e</sup> eeuw en ik spreek over evolutie, terwijl er een technologische revolutie aan de gang is die zijn weerga niet kent. Toen ik in 1977 ging studeren werd tijdens de colleges Biochemie aan de eerste-jaars studenten vol trots verteld dat de groep van Walter Fiers de volgorde van de MS2-faag had opgehelderd. Fagen zijn virussen die parasiteren op bacteriën. Het genoom van deze faag telt slechts 3600 basenparen en kent maar 4 genen. Dit was destijds een heldhaftige onderneming die veel capaciteit aan man- en vrouwen heeft gevraagd. In 2003 startte het HUGO-project met de bedoeling het menselijk genoom op te helderen. We weten nu dat ons erfelijk materiaal door de bank genomen 3.2 miljard basenparen telt en dat we 20.000 genen bezitten. Wat dat aspect aangaat verschillen we niet eens zoveel van de fruitvlieg. Van die 20.000 genen die geïdentificeerd zijn, weten wij van slechts een fractie wat de daadwerkelijk biologische functies zijn. Het HUGO project was destijds begroot op ongeveer 3 miljard dollar. De methodes om de basenvolgorde te bepalen zijn radicaal veranderd. Next generation sequencing heeft voor een ware revolutie gezorgd. Er worden bijna wekelijks nieuwe genomen gepubliceerd van mensen uit verschillende bevolkingsgroepen, maar ook van talloze dier- en plantensoorten en verschillende prokaryoten. Het “sequencen”, vroeger een gerespecteerd en moeilijk ambacht, is nu een “piece of cake” technologie geworden. Het zogenaamde 1000 dollar genoom wordt binnen afzienbare tijd realiteit. Hiermee veranderd ook het onderzoeksveld en de biomedische wetenschap. De hoeveelheid gegevens die nu door een goede analiste met de nieuwe generatie apparaten in een week kunnen worden gegenereerd, zijn voor de meeste stervelingen niet te bevatten. Wat dan ook aandacht vraagt is de zorgvuldige annotatie van het verkregen materiaal. Als ik opnieuw een studierichting zou moeten kiezen dan zou ik me waarschijnlijk specialiseren in de Bioinformatica of de Theoretische Biologie. De “omics” periode vraagt om goed opgeleide jonge mensen die door de bomen het bos kunnen blijven zien.

Vraag is of al deze nieuwe technologie enige impact op mijn vakgebied zal hebben. Het antwoord is vanzelfsprekend ja. De ‘omics’ revolutie heeft de weg naar “personalised medicine” geopend. Ik voorzie dat in de komende periode een veelvoud aan MHC-sequenties bekend zal worden. De vraag is wat we moeten doen met deze biologische postzegelverzameling. Het antwoord is dat het accent langzamerhand dient te verschuiven naar het beter in kaart brengen van al die verschillende functies. Zo is recent bekend geworden dat gevoeligheid of zelfs overgevoeligheid voor bepaalde medicijnen mede bepaald wordt door HLA-factoren. We weten veel, maar we begrijpen nog lang niet alles. Ik vertrouw er op dat mijn onderzoeksgroep in de komende periode ook nog een duit in het zakje zal doen. Mijn benoeming in Utrecht, en de alhier opgebouwde interacties, zullen daar zeker aan bijdragen.

## 12. Woorden van dank

Mijnheer de rector magnificus, dames en heren, graag wil ik eindigen met een woord van dank.

Allereerst dank ik de leden van het college van bestuur van de Universiteit Utrecht voor het in mij gestelde vertrouwen. Ik beschouw het als een hele eer om aan deze Universiteit de titel van buitengewoon hoogleraar te mogen dragen. Ik ben binnen het Departement Biologie ontvangen als in een warm bad. Beste Rens, René, Rob, Can en Paulien, maar ook alle anderen, ik voel me thuis in deze uitdagende omgeving waar kwaliteit van wetenschap en educatie, hoog in het vaandel staan. Ik verheug me op de komende samenwerking en interacties.

De Raad van Toezicht van het BPRC heeft deze leerstoel mogelijk gemaakt. Ik ben daarvoor zeer dankbaar en wil alle aanwezige leden danken voor de steun en het vertrouwen die zij vaak door dik en dun aan het BPRC hebben gegeven. Ik kan me goed voorstellen dat de roerige periode die achter ons ligt niet in de koude kleren is gaan zitten. Mede daarom wil ik een aantal leden persoonlijk toespreken.

Beste Joost, jou wil ik bedanken voor de rust die je altijd uitstraalt, maar ook voor de ruimte en het vertrouwen dat je hebt gegeven. Jouw manier van coachen/begeleiden wordt enorm gewaardeerd. Je bent één van de hoekstenen van het BPRC en ik hoop dat onze vruchtbare samenwerking nog lang mag duren.

Cees Broere, U bent een zeer bijzonder mens. Op de cruciale momenten was je er altijd met raad en daad. Jouw aanwezigheid alhier beschouwen Diënné en ik als een zeer groot voorrecht. Wij waarderen dit enorm en hier past alleen ons diepste respect. Heel veel, heel veel dank voor wat je voor ons hebt gedaan.

Beste Jon, bij mijn eerste wetenschappelijke voordracht heb ik mezelf aangekondigd als het nieuwe veulen uit de van stal van "Van Rood". We zijn 27 jaar verder. Je bent nog steeds een motivator en daar waar nodig een gewaardeerd criticaster. Jouw aanwezigheid loopt als een rode draad door mijn carrière. Ik heb veel van je geleerd en mogelijk nog meer aan je te danken. Ik hoop dat ik me een waardig leerling toon en dat ik een aantal tradities en facetten uit de Van Rood school op gepaste wijze weet voort te zetten.

Jan Vrolijk kon vandaag helaas niet aanwezig zijn, maar hij en zijn collega's van het ministerie van OC&W zijn destijds een uitdaging niet uit de weg gegaan. Jan zijn team heeft een succesvolle doorstart van het BPRC mogelijk gemaakt en een stabiele toekomst voor ons gecreëerd. Hiervan profiteren niet alleen mijn medewerkers, maar zeker ook de dieren. Namens hen allen spreek ik dan ook mijn erkentelijkheid uit.

Er was een moment dat ik twijfelde of muziek maken in een bandje leuker was dan de gehele dag in het laboratorium te vertoeven. Ik ben in 1983 als AIO begonnen op de Bloedbank in Leiden en vanaf die dag was ik thuis in de wetenschap. Marius, dank voor die kans. Je bent een gepassioneerd leermeester en de vruchten van de opleiding die ik heb genoten, pluk ik dagelijks.

Margreet Jonker heeft me overgehaald om in Rijswijk te komen werken. Sindsdien is het bijna nooit meer saai en rustig geweest. Margreet, dank voor alle uitdagingen die ik kreeg. Ik bedoel dit zeer positief, die stijle leercurve bevat me best goed. Ik moet eerlijk bekennen dat het helemaal niet zo slecht is om af en toe als een zalm tegen de stroom in te zwemmen. Ik hoop dat voor jou de zon spoedig weer stralend zal schijnen en dat we nog lang zullen samenwerken.

Ik geniet het voorrecht om een goed team te mogen leiden. Ik ben alle medewerkers, van afdelingshoofd tot dierverzorger, erkentelijk voor hun inzet en toewijding. Niet ik, maar jullie hebben het instituut nieuw leven ingeblazen en weer groot gemaakt. Ik kijk dan ook met vertrouwen naar de toekomst, zodat we gezamenlijk de volgende verbeterlagen kunnen implementeren.

Mijn eigen afdeling, het kippenhok, is klein begonnen. Eerst met Nel Otting. Zij had me snel door en sprak op haar eigen vertrouwde wijze; ik ben de handen jij het hoofd. Vrij vertaald betekent dit, wegwezen uit het lab, hetgeen zo geschiedde. Daarna kwamen Gaby, Natasja en de anderen. Ik ben trots op wat jullie aan werk verzetten en de kwaliteit die wordt geleverd is hoog. Jullie inzet en enthousiasme zijn bewonderenswaardig en daar komt nog eens bij dat alles in goede harmonie gaat. Vandaag sta ik in het zonnetje, maar deze gebeurtenis is wel degelijk een reflectie van al het goede werk dat jullie hebben geleverd. De haan is dan ook terecht trots op zijn kippen én dat is ook van toepassing op het nieuwe haantje.

Mea, wat moet ik zonder jou, op en rond het werk is alles perfect georganiseerd. Zo zal ook deze dag op rolletjes lopen. Ik vrees het moment dat je met pensioen gaat. Gelukkig heb ik toegezegd dat je een jaar langer kan blijven. Dank voor alle ondersteuning en goede zorgen. Het wordt allemaal enorm gewaardeerd en jij maakt mijn werkzame leven een stuk gemakkelijker.

Dan zijn er nog twee vrouwen belangrijk in mijn leven. Lieve Ma, ik weet dat Pa hier zo graag bij had willen zijn maar het was hem helaas niet gegund. Ik heb het geluk gehad om twee ouders te hebben die me altijd hebben gestimuleerd om te ontdekken en te leren. De aantrekkingskracht van de biologie was er kinds af aan. Dat ik vandaag in je geboortestad in Toga voor je sta, daar mag je terecht heel trots op zijn. Als Pa naast je zou zitten, zou hij waarschijnlijk hebben gebromd: mooi, maar dat moet morgen wel over zijn en dan



doen we weer gewoon. Pa hoeft zich geen zorgen te maken, ook voor mij geldt “aardje naar zijn vaartje”, dus dat komt wel goed. Ma, het zou geweldig zijn als we nog lange tijd van elkaar mogen genieten.

Lieve Diënne, jij bent mijn steun en toeverlaat, het rustpunt en anker in mijn leven. Ik zal het ruiterlijk toegeven, ik ben zeker niet perfect en ook niet gemakkelijk. De toehoorders mogen best weten dat ik thuis best wel lui ben en er, naast mijn drukke baan, ook nog eens veel te veel hobby's op na houdt, die ook aandacht vragen. De hobby's bedrijf ik net als mijn onderzoek met passie, maar ze zijn niet allemaal even ongevaarlijk. Iedereen die mij kent weet dat vliegvisseren best listig is. Wat de meeste mensen niet weten is dat dit ook voor de partner kan gelden. Diënne, ik zie je nog staan, half in het veen weggezakt in Ierland, witheet en foeterend tijdens een van mijn visavontuurtjes. Dan zijn er ook die keren dat je achter Prikkebeen aan moet rennen als hij een bijzondere vogel of vlinder ziet. Toch hoor ik je bijna nooit klagen en je toont altijd begrip. Zelfs toen we in de privé-sfeer werden belaagd, bleef je de rust en kalmte zelve. Ik kan mijn waardering het beste op de volgende manier uit verwoorden: als ik de klok 25 jaar terug zou kunnen draaien en ik zou opnieuw ja mogen zeggen, dan twijfel ik geen moment. Voor mij ben je de ideale partner en levensgezel, je HLA typering doet daar niets aan af.

Ik hoop dat U vandaag heeft genoten van al die boeiende aspecten van het MHC. Mijn dag is geslaagd als ik een klein beetje van mijn fascinatie en enthousiasme op U heb kunnen overbrengen.

Ik heb gezegd

## Referenties

1. Darwin C.R. (1859) On the origin of species by means of natural selection, or the preservation of favoured races in the struggle for live.
2. Landsteiner K. (1900) Zur Kenntnis der antifermentativen, lytischen und agglutinierenden Wirkung des Blutserums und der Lymphe in Centralblatt f. Bakteriologie, Parasitenkunde u. Infektionskrankheiten. 27; 357.
3. Van Rood J.J. (1962) Leucocyte grouping. A method and its application. PhD Thesis, Pasmans, Den Haag.
4. De Groot N.G. et al. (2002) Evidence for an ancient selective sweep in the MHC class I repertoire of chimpanzees. Proc. Natl. Acad. Sci USA 99; 11748.
5. De Groot N.G. et al. (2010) AIDS-protective HLA-B\*27/B\*57 and chimpanzee MHC class I molecules target analogous conserved areas of HIV-1/SIVcpz. Proc. Natl. Acad. SCI. USA 107; 15175.
6. Wedekind C et al. (1995) MHC-dependent mate preferences in humans. Proc. Biol. Sci. 260; 245.



Ronald E. Bontrop (1957) is sinds 1 januari 2010 bijzonder hoogleraar “Comparative Immunogenetics” bij het Departement Biologie van de faculteit Bètawetenschappen aan de Universiteit Utrecht.

Hij studeerde Scheikunde aan de Universiteit Leiden en behaalde in 1983 het doctoraal examen Biochemie. In het zelfde jaar volgde een aanstelling als wetenschappelijk assistent bij de Afdeling Immunhaematologie en Bloedbank van het Leids Universitair Medisch centrum. Hij promoveerde in 1987 op het onderwerp moleculaire en functionele karakterisatie van HLA klasse II moleculen.

Na zijn promotieonderzoek was hij werkzaam bij het Primatencentrum-TNO, de voorloper van het Biomedical Primate Research Centre (BPRC), alwaar een eigen onderzoeksafdeling is opgezet. In 1995 werd het BPRC een zelfstandige entiteit. Ronald Bontrop is sinds 1998 de directeur van het BPRC en geeft tevens leiding aan de afdeling Comparative Genetics & Refinement. Zijn huidige onderzoek richt zich op het ontrafelen en begrijpen van de Immuunsystemen van verschillende primatensoorten. Zijn speciale aandacht heeft de co-evolutie van gastheer en zijn pathogenen.



Universiteit Utrecht

