



De kracht van eenvoud

Oratie Prof. José Borghans

21 juni 2023



UMC Utrecht

De kracht van eenvoud

Inaugurele rede uitgesproken bij de aanvaarding van
de leerstoel Kwantitatieve Immunologie aan de Faculteit
Geneeskunde van de Universiteit Utrecht
op woensdag 21 juni 2023 door Prof. José Borghans

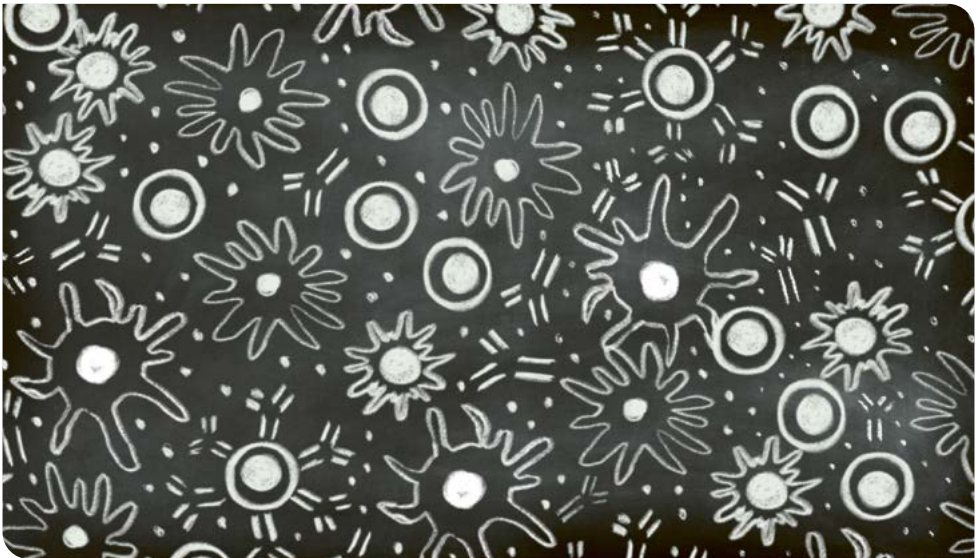
Meneer de Rector Magnificus, beste collega's, lieve vrienden en familie,

Spannend... dat vond ik het zeker. Ik had me heel goed voorbereid, mijn verhaal op menigeen uitprobeerd en had veel tijd gestoken in het maken van mooie figuren. Ik had er ook heel veel zin in. Ik mocht mijn eerste onderzoeksresultaten als student presenteren op een congres in San Diego. Zelf was ik heel enthousiast over onze bevindingen. We hadden – na ongeveer een half jaar werk – berekend hoe specifiek ons afweersysteem moet zijn om ons maximaal te beschermen. Een heel fundamentele vraag die ons flink had beziggehouden. Op het congres sprak een groot aantal zeer gerespecteerde immunologen. De mensen waarvan ik alleen de naam kende, en uit wiens tekstboeken en artikelen ik de immunologie had geleerd. Ik had me ook heel goed voorbereid op alle mogelijke vragen. Maar op deze, gesteld door een van de beroemdste immunologen van het congres, was ik totaal niet voorbereid. Ze had mijn poster vol aandacht bestudeerd, keek me aan en vroeg toen "Waarom ga je niet gewoon experimenten doen?" Ze voegde er nog een zeer welgemeend advies aan toe. Als ik mijn carrière nog wilde redden, kon ik beter meteen stoppen met die wiskunde en gewoon teruggaan naar het lab. Immunologie had echt geen wiskunde nodig.



Ik was met stomheid geslagen. Tegelijkertijd voelde ik een enorme behoefte haar te overtuigen van het nut van wiskunde binnen de immunologie. Ik stelde voor samen te dineren, denkende dat ik haar dan wel zou overtuigen. Maar het werd er niet beter op. Aan het diner voegde ze er nog fijntjes aan toe dat zij de dingen die wij deden, gewoon uitrekende tijdens de lunch, op de achterkant van een envelop. Het maakte voor mij heel duidelijk dat het vakgebied waar ik zo voor was gevallen niet voor iedereen favoriet was. Er moest nog heel wat gebeuren voordat de immunologie de wiskundige modellering zou omarmen.

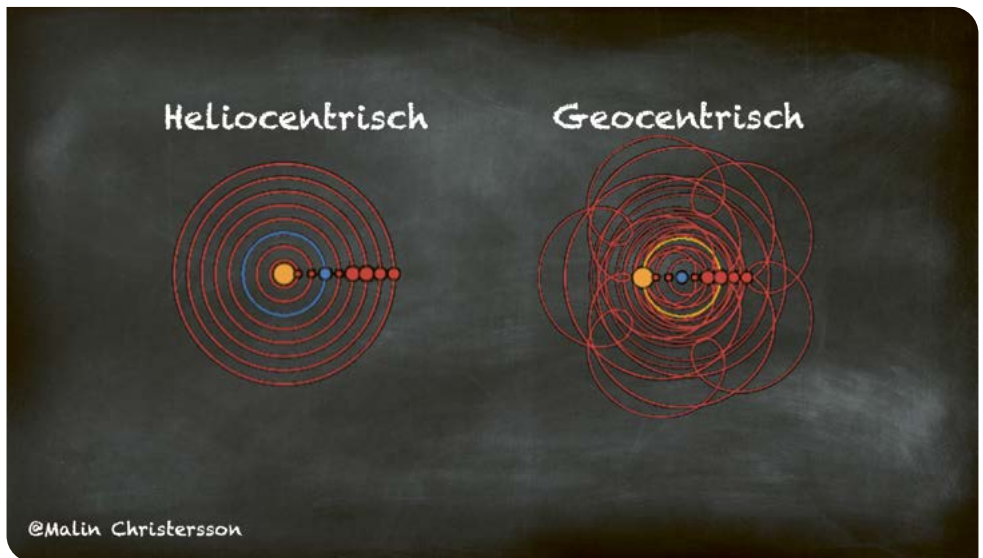
Nou vraagt u zich wellicht ook af: wat heeft wiskunde nou te maken met immunologie? Ik zou bijna durven zeggen: alles! Ons afweersysteem vormt een waanzinnig complex geheel van vele miljarden cellen en moleculen die samen beslissingen moeten maken over leven en dood. Het wordt de hele dag blootgesteld aan allerlei prikkels en moet continu beslissen: reageer ik er wel op of beter niet? Terwijl het wel moet reageren op het coronavirus, al was ons lijf daar voor 2020 nog nooit mee in aanraking gekomen, moet het vooral niet reageren op lichaamseigen moleculen. En terwijl het wel moet reageren op bacteriën zoals Salmonella in bedorven eten, willen we niet dat het reageert op het voedsel zelf, ook niet als we het nooit eerder hebben gegeten. Dat zijn pittige beslissingen die gemaakt worden dankzij een intrigerende communicatie tussen de vele cellen en moleculen van ons afweersysteem. Hoe bestudeer je nou zo'n complex systeem? Dat is precies waar de wiskunde om de hoek komt kijken. Met je intuïtie alleen, kom je er simpelweg niet uit.



In de komende 40 minuten wil ik u graag aan de hand van een aantal voorbeelden laten zien hoe wiskunde kan bijdragen aan ons begrip van het immuunsysteem. En hoewel niet iedereen bij wiskunde meteen aan iets eenvoudigs zal denken, hoop ik u te laten zien hoe wiskundige modellen eenvoud en inzicht geven in het waanzinnig complexe geheel dat ons immuunsysteem vormt.

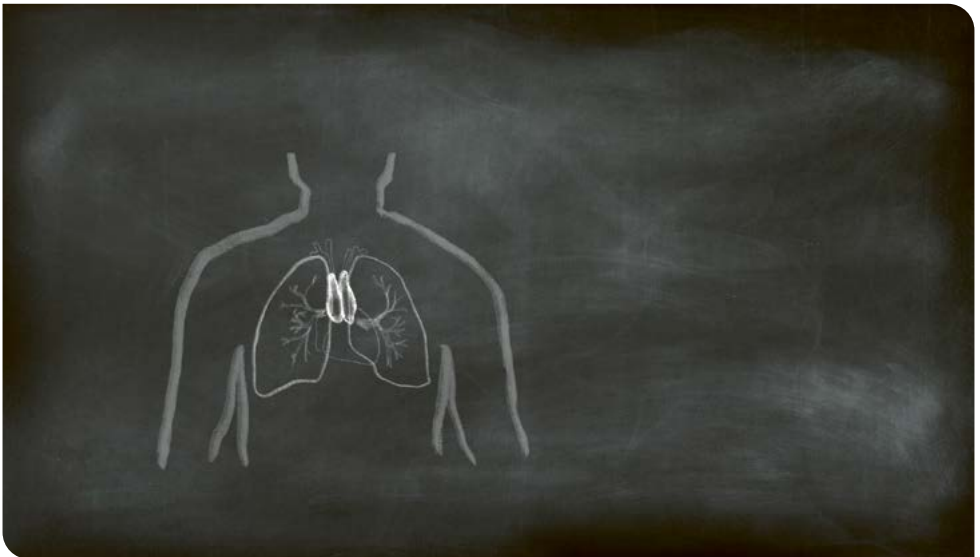
Het gebruik van wiskunde is binnen de natuurkunde en scheikunde al heel lang de norm. Geen kwantummechanica of relativiteitstheorie zonder wiskunde. Binnen de biologie, en binnen de immunologie in het bijzonder, heeft de wiskunde pas recentelijk voet aan de grond gekregen. Op dat immunologiecongres in San Diego was het in elk geval nog niet de norm. Een belangrijke bijdrage is geleverd door Alan Perelson. Hij toonde met

behulp van – overigens zeer eenvoudige – wiskunde aan dat de levenscyclus van het virus HIV minder dan drie dagen bestrijkt. Binnen drie dagen heeft elk virusdeeltje zich vermenigvuldigd. Dat geeft het virus de mogelijkheid exponentieel toe te nemen van een enkel virusdeeltje op dag 1, tot duizend in een maand, en een miljoen in twee maanden. Omdat het virus daarnaast op grote schaal fouten maakt tijdens deze vermenigvuldiging, levert dit een enorme variatie aan nieuwe virusdeeltjes in een paar weken tijd. Dat geeft HIV de kans te ontsnappen aan ons afweersysteem of aan de medicijnen die een patiënt slikt. Inmiddels weten we niet beter, maar het is goed ons te realiseren dat ons beeld over HIV daarvoor totaal anders was. HIV leek eerder een latent virus. Een virus dat zich lange tijd stillhoudt in ons lichaam, en pas na een jaar of 10 tot uitbraak komt en de ziekte AIDS veroorzaakt. Niets bleek minder waar. HIV bleek een virus te zijn dat allesbehalve latent is. De huidige standaardbehandeling van mensen met HIV bestaat uit het zo vroeg mogelijk en tegelijkertijd geven van meerdere medicijnen, om te voorkomen dat het virus eraan kan ontsnappen. Die standaard hebben we mede te danken aan deze heel fundamentele bevinding, die is gedaan dankzij onderzoekers die met een wiskundig oog naar bestaande data keken. Voor mijzelf springt deze studie er ook om een heel andere reden uit. Deze studie toonde zó krachtig aan hoe groot de waarde van wiskunde binnen de immunologie kan zijn, dat het een echte *game changer* werd: het luidde een nieuw tijdperk in waarin wiskundige modellen langzaamaan steeds meer geaccepteerd werden binnen de immunologie.



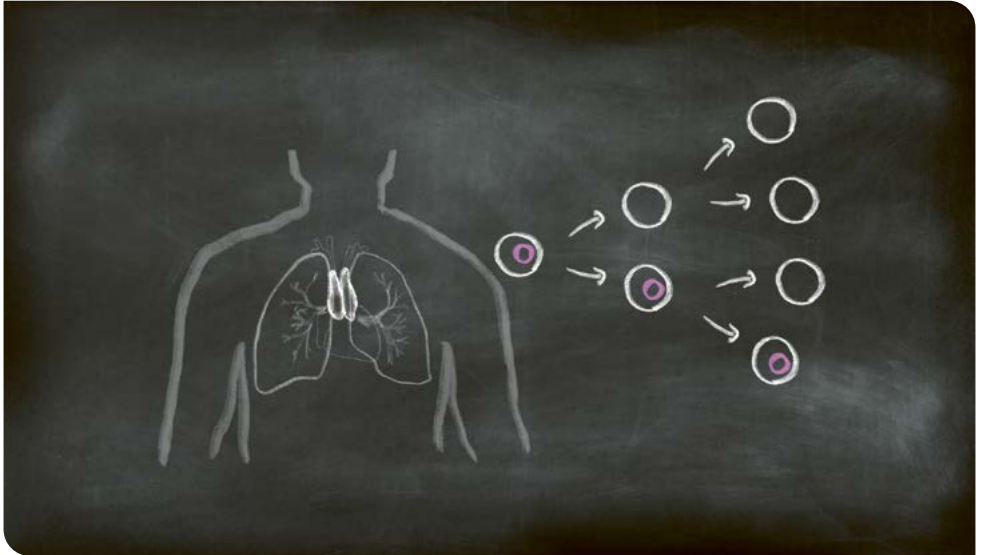
Eén van de belangrijkste bijdragen van modellen is dat ze eenvoudig en inzicht geven. Om dat te illustreren zal ik een voorbeeld gebruiken uit de sterrenkunde. De astronoom Nicolaus Copernicus, die overigens ook wiskundige was, formuleerde in 1543 een nieuw model van

het universum. Tot die tijd heerste het Geocentrische Model, dat aannam dat de aarde centraal staat en dat de zon, maan, sterren en planeten banen om de aarde draaien. Op zich geen vreemde gedachte omdat vanuit de aarde bezien, de aarde stil lijkt te staan en alles eromheen lijkt te draaien. De complexiteit van de banen die de sterren en planeten om de aarde lijken te draaien heeft veel weg van de complexiteit van ons immuunsysteem. Copernicus stelde een revolutionair ander model voor door juist de zon en niet de aarde centraal te plaatsen. In zijn Heliocentrisch model bleek er ineens een ongekende eenvoud te ontdekken in de banen die de sterren en planeten draaien om de zon. De ogenschijnlijke complexiteit van het heelal was ineens gereduceerd tot een overzichtelijk en eenvoudig inzicht.

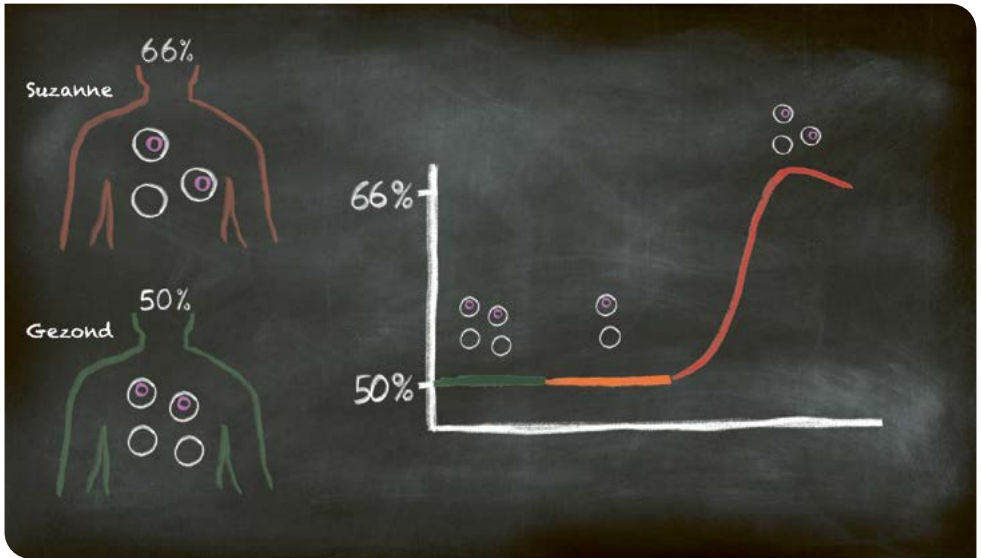


Wiskundige modellen geven op een vergelijkbare manier eenvoud en inzicht in de complexiteit van het immuunsysteem. Om dat te laten zien, moet ik u eerst wat meer vertellen over het immuunsysteem. Binnen de immunologie is er veel discussie over de rol van de thymus – ook wel de zwezerik genoemd. Dat is een tamelijk onbekend orgaan, vlak bij het hart, dat de meeste mensen alleen kennen van de kalfszwezerik, een stukje vlees dat je in luxere restaurants kunt eten. De thymus is een fascinerend orgaan. Het is het enige orgaan dat niet groeit maar juist kleiner wordt met de leeftijd. In de thymus groeien onze T-cellen op. Die cellen spelen een belangrijke rol in onze afweer tegen bacteriën, virussen en kankercellen. Dankzij een ingenieus systeem van genetische recombinatie worden er in de thymus naar schatting ruim een miljard verschillende T-cellen, elk met hun eigen heel specifieke receptor, geproduceerd. We hebben daardoor zelfs 100.000 keer meer verschillende T-cellen in ons lijf dan we genen hebben in ons DNA! T-cellen leren in de thymus waar ze wel en niet op mogen reageren. Dat alles om te voorkomen dat ze

immunoreacties beginnen tegen ons eigen lichaam. Hoewel iedereen het erover eens is dat de thymus van een jong kind beter werkt dan die van een volwassene, is er veel discussie over de rol van de thymus in verschillende ziektes. Zo denken sommige onderzoekers dat aantasting van de thymus problemen veroorzaakt in bijvoorbeeld HIV-infectie. Andere onderzoekers zijn ervan overtuigd dat de thymus in volwassenen geen enkele rol meer speelt.



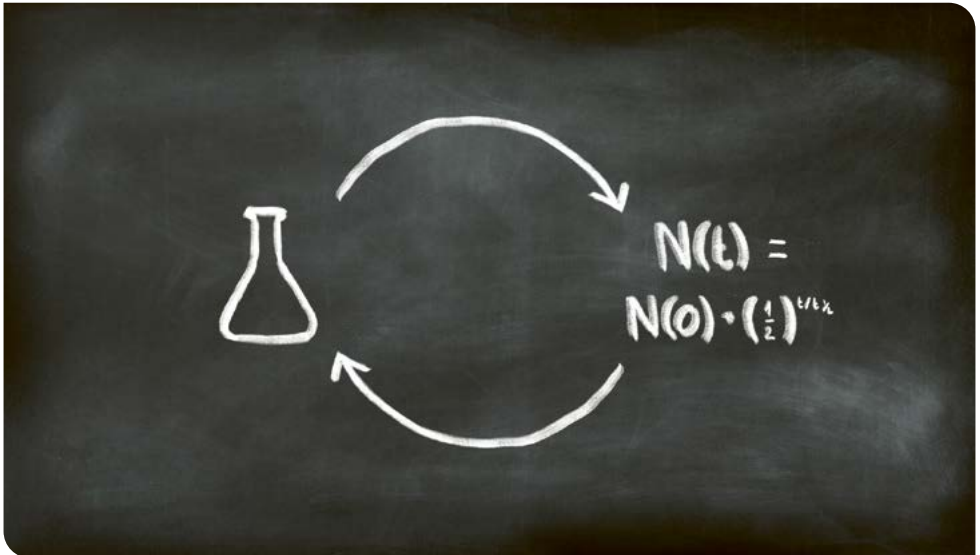
Hoe bestudeer je nou de rol van de thymus? Om te bepalen hoeveel T-cellen er door de thymus worden gemaakt, meten we vaak TRECs. TRECs zijn kleine brokjes DNA die in de cel belanden tijdens genetische recombinatie. Ze hebben geen functie; het is eigenlijk een soort restproduct van T-cellen die in de thymus worden gemaakt. Het mooie van TRECs is dat ze alléén in de thymus kunnen worden gevormd. Als een T-cel buiten de thymus deelt, worden er geen TRECs bijgemaakt en zullen de bestaande TRECs willekeurig over de dochtercellen worden verdeeld. Cellen die veel gedeeld hebben, hebben daardoor een lagere TREC-inhoud dan cellen die net uit de thymus komen. Omdat TRECs alleen in de thymus kunnen worden gemaakt, worden ze vaak gebruikt als een maat voor thymusactiviteit. Ze zijn in tal van onderzoeken gemeten: zo blijken T-cellen van mensen met HIV minder TRECs te bevatten, terwijl de T-cellen van mensen die een stamceltransplantatie hebben ondergaan juist meer TRECs bevatten dan in de gezonde situatie. Zonder wiskundig model trek je dan al gauw verkeerde conclusies.



Laten we daarvoor eens kijken naar een specifiek voorbeeld. Suzanne is een vrouw van 25 die wordt opgenomen met leukemie. Gelukkig wordt er al snel een geschikte stamcel donor voor haar gevonden. Ze wordt behandeld met zware chemotherapie om de leukemie te bestrijden en haar lichaam voor te bereiden op de stamceltransplantatie. Na die transplantatie zal haar immuunsysteem zich langzaam gaan herstellen. Als haar T-cellen twee maanden na de transplantatie worden onderzocht, blijken deze een hogere TREC-inhoud te hebben dan je op grond van Suzannes leeftijd zou verwachten. De onderzoeker die deze bevindingen doet concludeert enthousiast dat haar thymus harder is gaan werken. De thymus lijkt een poging te doen het aantal T-cellen snel weer op peil te krijgen. Met een eenvoudig wiskundig model zie je dat die conclusie niet klopt. Zelfs als de thymus even hard blijft werken, voorspelt het model dat de TREC-inhoud van Suzannes T-cellen omhoog zal schieten. De verhoogde TREC-inhoud is een direct gevolg van haar lage T-cel-aantallen. Omdat er zo weinig T-cellen zijn, zie je na de transplantatie met name de nieuwe T-cellen die net uit de thymus komen en dus nog veel TRECs hebben. Verhoogde TRECs zijn dus helemaal geen bewijs dat de thymus harder werkt na een stamceltransplantatie! Voorbeelden als deze zijn voor mij de pareltjes van ons vak. Want hoe mooi is het dat een eenvoudig model je zo'n andere kijk op de data kan geven? Het model helpt je – net als het model van Copernicus – om inzicht te krijgen; om de data op de juiste manier te interpreteren.

Wat ik mooi vind aan dit soort modellen is dat ze uitblinken in eenvoud. Ze zijn een totaal versimpelde voorstelling van de werkelijkheid, en juist daardoor leer je er iets van. Vaak krijg je achteraf dan ook de reactie: dat had ik ook best zonder wiskundig model kunnen bedenken. En dat klopt. Het probleem is alleen dat je het zonder model niet bedacht had, en dat je zonder model te veel vrijheid van redeneren hebt. Wat mij betreft zijn de mooiste

modellen eigenlijk zelfs de modellen die je bij nader inzien niet meer nodig hebt. Dat zijn de gevallen waarbij je echt een nieuw inzicht hebt verworven. En als je het eenmaal hebt gezien, kun je het bijna niet meer niet zien. Om met de woorden van Sir Robert May en Martin Nowak te spreken: wiskunde is niet meer, maar ook niet minder, dan een manier om helder na te denken. Of zoals Lee Segel het zo mooi verwoordde: Wiskundig biologen? Dat zijn mensen die te eenvoudige modellen maken en zich er niet eens voor schamen.



Als onderzoeker in opleiding merkte ik dat ik modelleren nóg interessanter vond als het in nauwe samenwerking gebeurde met experimenteel werk. Ik droomde ervan in een lab te werken waarin wiskundige modellering en experimenten hand in hand zouden gaan. Dan kun je namelijk de volle onderzoekscyclus creëren: je kunt modelvoorspellingen testen in een experiment, de verworven resultaten interpreteren met behulp van wiskundige modellen en vervolgens nieuwe hypothesen vormen, die je weer kunt testen in het lab. Die droom is uitgekomen. Ik ben er trots op dat in de onderzoeksgroep die ik samen met Kiki Tesselaar leid, experimenteel immunologen en wiskundigen dagelijks samenwerken. We leren elkaars taal te begrijpen, en kijken ieder vanuit een andere hoek en vanuit onze eigen expertise naar hetzelfde probleem. Dat is interessant, verfrissend en soms ook best ingewikkeld. Het vergt flexibiliteit, inlevingsvermogen en begrip van elkaars werk. Maar als je die moeite doet, kom je vaak tot waardevolle nieuwe inzichten.

Ik benadrukte al hoe wiskunde kan helpen om eenvoud en inzicht te krijgen in de complexiteit van het immuunsysteem en hoe het ons helpt helder te blijven denken. Een andere belangrijke bijdrage van wiskundige modellen is dat ze de immunologie kwantitatiever maken; dat ze een gevoel geven voor getallen, zoals aantallen en snelheden. Die getallen

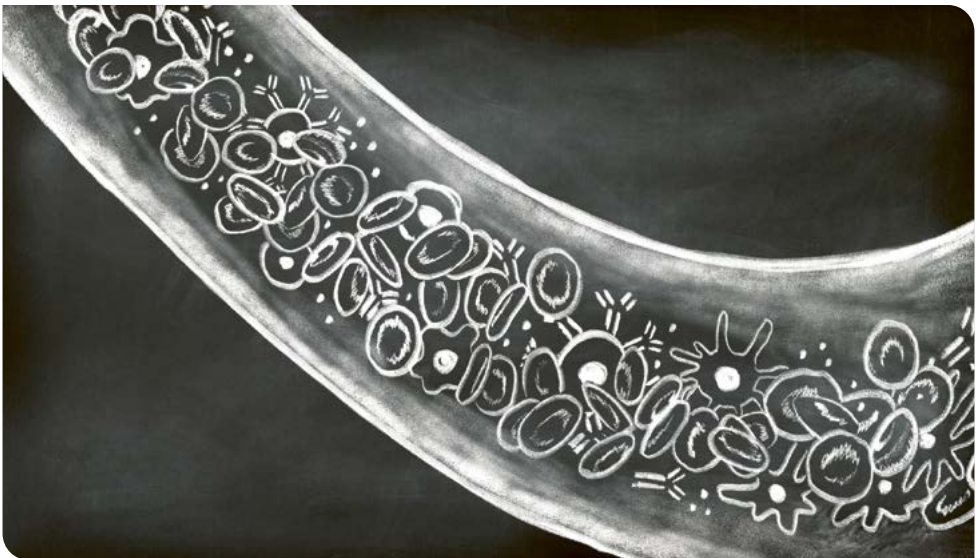
zijn binnen de immunologie keihard nodig. We zagen het al in het voorbeeld van HIV. Toen duidelijk werd hoe snel het virus zich repliceert had dat direct gevolgen voor de behandeling van patiënten. Maar juist die getallen ontbreken binnen de immunologie heel vaak nog. Het is verbazingwekkend tot welke technische hoogstandjes we binnen de immunologie in staat zijn, terwijl zelfs de meest fundamentele kwantitatieve kennis vaak niet voorhanden is. Voor één van onze modellen moesten we bijvoorbeeld weten hoe lang een T-cel leeft. Dat hoefde niet heel precies, maar we moesten wel weten of we het in dagen, maanden of jaren moesten zoeken. Toen ik die vraag voorlegde aan een aantal immunologen, was ik verbijsterd over hun reacties. Waar de ene immunoloog vol stelligheid beweerde dat een T-cel gemiddeld zo'n 2 weken leeft, wist de andere mij met evenveel stelligheid te vertellen dat een T-cel ongeveer 20 jaar leeft. Hoe kon het zijn dat we op zo'n basale vraag geen antwoord hadden, terwijl we tegelijkertijd probeerden te begrijpen hoe deze cellen verstoord raken tijdens infecties? Of waarom het immuunsysteem zo traag herstelt na een stamceltransplantatie? Het maakte mij duidelijk hoeveel werk er nog te doen was.

En hoewel de vraag erg simpel klinkt – hoe lang leeft een T-cel? – bleek het beantwoorden ervan nog niet zo eenvoudig. Een cel die op één plek in je lichaam blijft zitten kun je misschien nog wel volgen, vanaf het moment dat hij ontstaat tot het moment dat hij doodgaat. Maar T-cellen maken het ons een stuk moeilijker. Vanuit de thymus gaat een T-cel je hele lichaam door, op zoek naar ziekteverwekkers die uitgeschakeld moeten worden. Hij verplaatst zich door bloed en lymfe, vermeerdert zich in de lymfeklieren bij herkenning van een virus of bacterie, en houdt zich op in allerlei organen, van de huid en de darm tot de lever. Zie dan nog maar eens te volgen wanneer die ene cel die in de thymus werd geboren op een willekeurige plek in je lichaam sterft.

In onze onderzoeksgroep bestuderen we deze vragen met behulp van *in vivo* deuterium *labelling*. Gezonde mensen of patiënten drinken zwaar water, dat is een vorm van water waarin deuterium zit, waarna wij kunnen meten hoeveel deuterium de cellen in hun DNA hebben ingebouwd. Door die data vervolgens te analyseren met wiskundige modellen, kunnen we berekenen hoe vaak cellen delen en hoe lang ze leven. Dat heeft al belangrijke basale inzichten opgeleverd. Zo hebben we aangetoond dat de T-cellen die verantwoordelijk zijn voor ons immunologisch geheugen maar een paar maanden leven, terwijl ze ons vaak ons hele leven lang beschermen. Voordat ze sterven geven ze wat ze geleerd hebben door aan hun dochtercellen, zodat die informatie niet verloren gaat. Naïeve T-cellen – dat zijn de cellen die nog nooit iets in ons lijf hebben herkend – blijken juist heel lang te leven, gemiddeld zo'n zes tot negen jaar. De manier waarop naïeve T-cellen in stand worden gehouden bleek ook nog eens fundamenteel te verschillen tussen muis en mens. Terwijl naïeve T-cellen in de muis bijna allemaal worden aangemaakt in de thymus, blijkt in volwassen mensen maar zo'n 10% van deze cellen uit de thymus te komen. De overige 90% wordt allemaal gevormd door celdeling. Dat is op zijn zachtst gezegd best storend voor een vakgebied dat voor het grootste gedeelte gebaseerd is op bevindingen in de muis. Het laat zien hoe vreselijk belangrijk het is dat we onze focus verleggen en – waar het maar kan – onderzoek doen in de mens. Hoever we daar nog van verwijderd zijn, werd mij duidelijk

toen ik een aantal jaar geleden een thymuscongres bijwoonde. Er werden drie volle dagen presentaties gehouden over de thymus, zonder uitzondering in de muis. Tussen de honderd posters hingen er welgeteld twee – die uit ons lab – over de thymus van de mens. En dat terwijl we inmiddels wisten dat de rol van de thymus zo verschilt tussen muis en mens!

Met een vergelijkbare combinatie van deuterium *labelling* en wiskundige modellering hebben we onderzocht hoe het komt dat T-cellen zo langzaam herstellen na een stamceltransplantatie. Ook Suzanne, de patiënte met leukemie, leed nog maanden na de stamceltransplantatie aan de gevolgen van het trage herstel van haar immuunsysteem. Ze was extreem bevattelijk voor schimmels, virussen en bacteriën die normaalgesproken geen enkel probleem vormen. Over de oorzaak van het trage herstel van het immuunsysteem doen veel speculaties de ronde. Is de thymus wellicht aangetast door de zware chemotherapie? Of delen de cellen niet meer voldoende? Of is het langzame herstel wellicht heel natuurlijk, aangezien T-cellen ook in gezonde mensen niet zo vaak worden geproduceerd? Wij hebben gevonden dat de snelheid waarmee T-cellen worden gemaakt zelfs verhoogd is na stamceltransplantatie. We zagen geen enkele aanwijzing dat de thymus zich niet goed herstelde. Wel zagen we dat de verhoogde productie van T-cellen gepaard ging met een verhoogd verlies van cellen uit het bloed. Dat verklaarde waarom het aantal T-cellen in het bloed zo langzaam toenam. De oorzaak van dat versnelde verlies is nog onduidelijk. Als het komt door verhoogde celdood is dat natuurlijk geen goed nieuws; dan maak je cellen kapot die je net met veel moeite hebt aangemaakt. Maar wellicht zien we de cellen versneld uit het bloed verdwijnen omdat ze naar de weefsels gaan. In dat geval zou het langzame herstel van T-cellen in het bloed een te pessimistisch beeld schetsen, omdat het immuunsysteem in de weefsels zich in de tussentijd herstelt.



Ik benadrukte eerder al het grote belang van meer onderzoek in de mens. De vragen die uit ons onderzoek naar stamceltransplantatie voortkomen, illustreren ook de grote noodzaak van onderzoek naar cellen in de weefsels. Het is goed ons te realiseren dat bijna al het onderzoek naar het immuunsysteem van de mens is gebaseerd op cellen uit het bloed. En dat terwijl maar 2% van onze T-cellen zich in het bloed bevindt. De rest zit allemaal in onze weefsels; in het beenmerg, de lymfeklieren, maar ook in bijvoorbeeld de huid en de darm. We hebben geen idee hoe die cellen ons immunologisch geheugen bewaren. En dat terwijl juist die T-cellen in weefsels een cruciale rol hebben in immunoreacties tegen virussen en kanker, en ze ook verantwoordelijk zijn voor ongewenste immunoreacties, zoals in MS en reuma. Dankzij een Vici-beurs van NWO bestuderen we op dit moment de dynamiek van T-cellen in weefsels. Zo hebben we recentelijk ontdekt dat geheugen T-cellen in de huid veel korter leven dan tot nu toe werd gedacht. Ook geheugen T-cellen in het beenmerg leven maar enkele maanden, al leven ze wel langer dan geheugen T-cellen uit het bloed en de huid. Deze inzichten vormen een noodzakelijk fundament als we willen begrijpen hoe we deze cellen moeten tegenwerken als ze ongewenste immunoreacties veroorzaken. Moeten we hun aanvoer naar het weefsel afremmen? Of wellicht juist hun celdeling? Ik zie ernaar uit deze fundamentele bevindingen in de komende jaren een stap verder te brengen richting toepassing in de kliniek.

Ik hoop dat deze voorbeelden u een idee hebben gegeven hoe wiskundige modellen kunnen bijdragen aan ons begrip van het immuunsysteem. Hoe ze eenvoudig en inzicht geven, dat ze een hulpmiddel zijn voor logisch denken, en hoe ze de getallen kunnen leveren die zo belangrijk zijn voor ons begrip van het immuunsysteem.

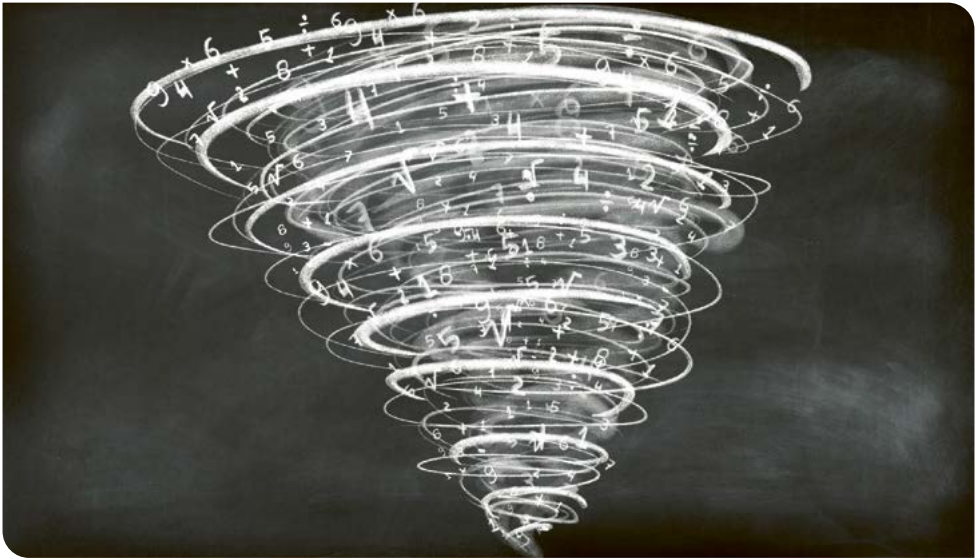
Ik begon mijn verhaal met mijn eerste ervaringen als wiskundig bioloog op een congres in San Diego. Het is fascinerend om te zien hoeveel er in de tussentijd is veranderd. Toen ik in dit veld begon, werden wiskundige modellen van het immuunsysteem bijna alleen gepubliceerd in tijdschriften die door geen enkele immunoloog werden gelezen. En kon je volgens sommigen alleen een fatsoenlijke carrière binnen de immunologie opbouwen door experimenten te doen. Inmiddels is de situatie totaal veranderd. Er is bijna geen lab meer dat geen *Big Data* produceert, en daarmee is de vraag naar wiskundige kennis enorm gegroeid en zie je wiskundige analyses steeds vaker voorkomen in de immunologische literatuur. Ik zou het haar nu nog wel eens willen vragen, die dame van San Diego. Hoe ze er nu tegenaan kijkt. Of ze nog steeds vindt dat we niet meer nodig hebben dan wat krabbeltjes op een envelop tijdens de lunchpauze.



Zelf ben ik ervan overtuigd dat we grote stappen kunnen maken door experimenteel werk en wiskundige modellering op veel grotere schaal met elkaar te vervlechten. Dat vereist een heel nauwe samenwerking tussen onderzoekers vanuit verschillende disciplines en daar moeten we op durven sturen. Wat nodig is, is *Team Science*. De heersende norm binnen de academie is nog altijd dat er één hoofdonderzoeker is per onderzoeksgroep. Om complexe vraagstukken op te lossen, volstaat dat vaak niet meer. We kunnen niet verwachten dat alle benodigde expertise altijd door één persoon geleverd kan worden. Juist door samen te werken, expertise te delen en een probleem vanuit verschillende kanten te belichten komen we verder. Helaas komt juist die samenwerking onder druk te staan doordat er van wetenschap steeds vaker een wedstrijd wordt gemaakt. Er kunnen prijzen worden gewonnen, en de belangrijkste subsidiebronnen binnen de fundamentele wetenschap heten letterlijk “competities”. Bovendien legt dit soort subsidies overdreven veel nadruk op het individu. Een groot nadeel daarvan is dat onderzoekers met elkaar in concurrentie raken. Discussies over auteurschappen raken oververhit omdat iemands carrièreperspectief en kans om subsidies te krijgen er direct van afhankelijk zijn. Het feit dat binnen de Biomedische Wetenschappen de meeste waarde wordt gehecht aan eerste en laatste auteurschappen zit *Team Science* in de weg. En we doen wel met z'n allen alsof daar niks aan te doen is, maar dat is natuurlijk onzin. Binnen andere vakgebieden gaat het er vaak heel anders aan toe. Kunnen we het ook hier niet eenvoudiger maken? Waarom zetten we de lijst met auteurs niet altijd in alfabetische volgorde? Een concrete beschrijving van ieders bijdrage kan rechtdoen aan de verschillen die er ongetwijfeld tussen auteurs zijn en die er ook mógen zijn. Zo krijgt iedereen de *credits* die hij of zij verdient en kunnen teams veel beter en prettiger samenwerken.

Dat er concurrentie is tussen verschillende onderzoeksgroepen voelt waarschijnlijk natuurlijker dan de concurrentie binnen een groep. Elk team wil natuurlijk graag de grote doorbraak op zijn naam hebben. Maar zelfs die concurrentie zou je binnen de wetenschap niet moeten willen. Als gevolg van concurrentie tussen groepen worden onderzoekers voorzichtig met het delen van de meest recente kennis op congressen, bang dat iemand anders er met hun ideeën vandoor gaat. Ik ben ervan overtuigd dat wetenschap niet floreert door competitie maar door verbondenheid en het delen van kennis. Uiteindelijk willen we complexe vraagstukken oplossen, en de kans dat dat lukt, wordt alleen maar groter als we onze kennis delen en samenwerken. Het maakt immers niet uit of u of ik de nieuwe effectieve behandeling tegen kanker uitvindt, wat telt is dat die er zo snel mogelijk komt.

Met de overdreven nadruk op individueel succes betalen we nog een hoge prijs. Iedereen is erbij gebaat een zo rooskleurig mogelijk beeld van zichzelf te schetsen, want dat vergroot de kans op succes. Daarmee creëren we een schijnwereld die mijlen ver afstaat van de werkelijkheid. Om een voorbeeld te noemen: De kans dat een beursaanvraag gehonoreerd wordt, ligt gemiddeld rond de 15%. Iedere onderzoeker dient dus gemiddeld 6 aanvragen in die niet gehonoreerd worden, om er vervolgens één succesvol te laten zijn. Maar over die mislukte aanvragen hoor je zelden iets. Als gevolg daarvan zou de moed je als jonge onderzoeker bijna in de schoenen zakken als je op LinkedIn, Twitter, of in de nieuwsbrieven van het UMC Utrecht, alle succesverhalen leest. Zolang we alleen de successen met elkaar delen, houden we een schijnwereld op die veel wegheeft van een gelikt Instagram-profiel. Dat is niet eerlijk en ook niet bemoedigend voor jonge onderzoekers. Het pretendeert dat het aan jezelf ligt als iets mislukt. Die druk begint veel jonge wetenschappers boven het hoofd te groeien. Ook in mijn onderzoekcarrière ontbraken de vele mislukkingen niet. Ik realiseer me heel goed dat ik op die momenten niet geïnspireerd raakte door gelikte CVs en verhalen van de zogenaamd meest succesvolle onderzoekers. Het waren de onderzoekers die de moed hadden met mij hun mislukkingen te delen, die mij de moed hebben gegeven om verder te gaan. Ik ben dan ook gegrepen door de recente stroming van wetenschappers die hun echte CV delen. In plaats van het standaard Instagram-achtige CV, publiceerden zij een soort BeReal CV, met enkele successen maar vooral heel veel mislukkingen. Een gezonde en belangrijke ontwikkeling die ik volledig omarm. Ook daarvoor geldt de kracht van eenvoud. Laten we elkaar niet opjutten met het perfecte plaatje. Laten we zorgen dat de wetenschap duurzaam en toegankelijk blijft, dat het een plek is waar we in alle transparantie van elkaar kunnen leren, waar fouten gemaakt mogen worden, en waar diversiteit omarmd wordt.



Want de wetenschap blijft natuurlijk vooral een prachtig vak! Het is enorm inspirerend om jaar in jaar uit te werken met mensen die zo intrinsiek gemotiveerd zijn, die creatief en nieuwsgierig zijn, willen weten hoe het werkt, en zo gedreven zijn door de inhoud. Ik zie ernaar uit om samen met hen de immunologie nog kwantitatiever te maken, en nieuwe eenvoud te ontdekken in de complexiteit van het immuunsysteem. Er liggen boeiende tijden voor ons. De datasets die binnen de immunologie worden geproduceerd, worden steeds groter en complexer. De verwachtingen rond *Big Data* zijn hooggespannen en er wordt enorm veel geld aan uitgegeven. Let wel: vooralsnog vooral aan het creëren van al die data. De analyse ervan wordt nog te vaak als sluitpost gebruikt. Zonder investering in hoogopgeleide bio-informatici en wiskundigen is de productie van al die data eigenlijk weggegooid geld. We hebben de mensen nodig die al die complexiteit weer kunnen terugbrengen tot eenvoudige, conceptuele inzichten. Ik zie in deze leerstoel dan ook niet alleen een belangrijke taak weggelegd op het gebied van onderzoek, maar ook op het gebied van onderwijs. Ik zie ernaar uit te mogen bijdragen aan het opleiden van de onderzoekers van de toekomst. Een deel van hen zal zich hopelijk later gaan specialiseren in de wiskundige analyse van immunologische data. Maar ik vind het net zo belangrijk om onderzoekers wiens hart veel meer ligt bij de experimentele kant van het werk op te leiden. Om hun de benodigde achtergrond te geven om samen te kunnen werken in multidisciplinaire teams en om de literatuur waarin complexe data-analyses een steeds belangrijker aandeel krijgen op waarde te kunnen schatten. Ik hoop ook hen de kracht en pracht van wiskundige modellering te laten ervaren.

Bedankt - Merci - Danke - Gracias

धन्यवाद - Teşekkür ederim

Köszönöm - Ndatenda - 谢谢

Thanks!

Ik wil graag afsluiten met een woord van dank. Dat ik hier nu sta, heb ik te danken aan heel veel mensen. Meer zelfs dan ik nu persoonlijk kan benoemen. Als allereerste wil ik alle PhD studenten en postdocs bedanken die onze groep in de afgelopen jaren hebben verrijkt. Het huidige team: Elena, Carina, Lyanne, Anna, Shiva, Erdem, Arpit, Joukje, Terry en Jingwen, maar ook alle eerdere PhD studenten: Het onderzoek zou er niet zijn zonder jullie enorme inzet en motivatie. Samen met jullie te kunnen werken op de grens van het mogelijke en onmogelijke is het mooiste deel van mijn baan. Ik ben ontzettend blij dat jullie er vandaag bijna allemaal zijn om deze dag samen te vieren. Ik vind het heel bijzonder dat sommigen er zelfs speciaal voor uit het buitenland zijn gekomen.



Heel veel dank aan Joukje Willemsen voor de prachtige *slides* die ze voor mij heeft gemaakt voor deze oratie. Ik vind het bijzonder hoe jij het thema eenvoudig op zo'n natuurlijke manier in je illustraties wist te verwerken. Ook Simone Schut wil ik heel hartelijk bedanken, voor haar waardevolle *feedback*.

Ik wil Kiki Tesselaar bedanken, met wie ik al bijna 20 jaar onze onderzoeksgroep leid. Ik ken weinig mensen die zo slim zijn en zo *out of the box* kunnen denken als jij. Ik vind het bijzonder hoe je steeds weer met totaal onverwachte, originele ideeën uit de hoek kunt komen. Dat onze onderzoeksgroep multidisciplinair kan zijn, heb ik aan jou te danken. Dank aan Sigrid Otto die onze onderzoeksgroep al even veel jaren versterkt en aan alle studenten die de afgelopen jaren in onze groep hebben gewerkt. Alle leden van de *Computational Immunology Core*, in het bijzonder Julia Drylewicz, Alex Yermanos, Bram Gerritsen en oud-collega Aridaman Pandit, heel hartelijk dank voor de fijne samenwerking.

Ik wil de Raad van Bestuur van het UMC Utrecht en het College van Bestuur van de Universiteit Utrecht bedanken voor het in mij gestelde vertrouwen. Ik vind het een eer dat ik de leerstoel Kwantitatieve Immunologie mag bekleden aan een universiteit die al lang voor het *Big Data* tijdperk investeerde in wiskunde binnen de biologie.

Ik kan me nu nog verbazen hoeveel geluk ik heb gehad dat er binnen de Theoretische Biologiegroep van Paulien Hogeweg iemand werkte aan modellen voor het immuunsysteem. En niet zomaar iemand! Rob de Boer begeleidde eerst mijn stage, daarna mijn promotie-onderzoek en sindsdien zijn we altijd blijven samenwerken. Je bent voor mij een grote bron van inspiratie, als wetenschapper, als leidinggevende en als mens. Ik hoop

nog lang met je te kunnen samenwerken. In diezelfde groep had ik het geluk met Can Kesmir te werken, met wie ik niet alleen de liefde voor theoretische immunologie, maar ook een jarenlange hechte vriendschap deel. Mijn overstap naar experimentele labs heb ik te danken aan Antonio Freitas en aan Frank Miedema, die allebei in een tijd dat dat nog niet populair was, openstonden voor het gebruik van wiskundige modellen binnen hun experimentele groep. Frank, jouw bevoegenheid is aanstekelijk. Ik heb ontzettend veel van je geleerd. Zonder de vele kansen die jij me hebt gegeven, had ik hier vandaag niet gestaan.

Het is fijn werken binnen het Centrum voor Translatieel Immunologie, het CTI, oorspronkelijk opgericht door Erik Hack, en inmiddels al vele jaren aangestuurd door Linde Meygaard en Margje Jansen. Jullie persoonlijke en betrokken manier van leidinggeven maakt het CTI tot een vruchtbare en prettige plek om te werken. Ik ben blij dat binnen het CTI, het hele scala aan onderzoek wordt gekoesterd, van zeer fundamenteel tot toegepast, en dat er zo'n belangrijke plek is weggelegd voor wiskundig werk. Het CTI wordt met hart en ziel ondersteund door Anne Marie Tazelaar, Saskia ter Braak en Anne van Aalst. Anne Marie, jouw ondersteuning is goud waard. Niet alleen voor de organisatie van deze dag, maar ook in de hectiek van normalere tijden. Wat een genot is het om met jou te kunnen werken.

Dat we als CTI zo trots kunnen zijn op ons onderwijs hebben we voor een groot deel te danken aan de enorme gedrevenheid van Kristin Denzer en Edward Knol. Veel dank ook aan de vele mensen met wie ik al jaren samenwerk, in het bijzonder Debbie van Baarle, Louis Bont, Leo Koenderman, Nienke Vrisekoop, Monique Nijhuis, Anne Wensing, Ad Koets en Lars Ravesloot, en natuurlijk aan alle overige leden van het CTI. Een speciaal woord van dank ook aan Femke van Wijk, mijn kamergenote, die mij altijd weet te inspireren, als het goed gaat en als het tegenzit. Niet alleen vakinhoudelijk maar ook persoonlijk is het altijd fijn om met jou te kunnen overleggen.

Mijn vrienden en familie. Carla en Joris, Can en Ludo, Hans Jaap en Sigrid en Gertjan, wat een weelde is het om zulke hechte vriendschappen om me heen te hebben en me altijd zo thuis bij jullie te voelen. Mijn zus Ine en broer Lex en hun partners Wim en Barbara en hun kinderen en kleinkinderen. Ik koester onze fijne band. De titel van mijn oratie draag ik op aan mijn vader die in hart en nieren overtuigd was van de kracht van eenvoud. Mijn liefde voor eenvoud heb ik denk ik aan hem te danken. Mijn beide ouders ben ik dankbaar voor de liefdevolle basis die ze mij hebben gegeven. Ik ben blij dat ik ben opgegroeid in een gezin waarin inhoud, verbinding en zorg voor elkaar altijd veel belangrijker waren dan uiterlijk, rijkdom of status. Mijn lieve schoonmoeder Betty die samen met haar man John, die er helaas ook net niet meer bij heeft kunnen zijn, mij altijd zo'n warm tweede thuis in Engeland heeft geboden. Ik voel me rijk met jullie om me heen.

En tot slot mijn eigen gezin. Wat ben ik blij dat jullie er zijn. Lieve Hanna, ik ben trots op je zelfstandigheid, je creativiteit en op hoe jij van het leven kunt genieten. Lieve Ellen, ik geniet van jouw empathie, en van hoe je ons huis vult met prachtige pianomuziek en Afrikaanse dans. Lieve Laura, onze jonge wetenschapper, met wie ik uren kan praten en die zich zo om

je kan bekommeren. Ik vind het heerlijk om te zien hoe jullie je alle drie – elk op je eigen manier – ontwikkelen tot liefdevolle, zelfstandige en kritische vrouwen. Lieve Philip, laat ik het eenvoudig houden: samen met jou is alles mooier.

Ik heb gezegd.

José Borghans leidt samen met Kiki Tesselaar een interdisciplinaire onderzoeksgroep, gericht op de kwantificering van leukocytdynamiek in gezondheid en ziekte. Ze is opgeleid als wiskundig immunoloog aan de Universiteit Utrecht en promoveerde in 2000 op studies naar de diversiteit van het immuunsysteem. Na haar promotie werkte ze in diverse immunologische laboratoria, met als doel de kloof te dichten tussen laboratorium-experimenten en wiskundige modellering. Ze werkte als *postdoc* aan het *Institut Pasteur* in Parijs en daarna, met een Veni-subsidie van de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek (NWO), bij *Sanquin Research* in Amsterdam, waar ze onderzoek deed naar lymfocytdynamiek in HIV-infectie.



Foto: Ed van Rijswijk

José werkt sinds 2004 bij het Universitair Medisch Centrum Utrecht, waar ze in 2009 werd benoemd tot Universitair Hoofddocent. Met een Vidi-subsidie van NWO startte ze in 2009 samen met Kiki de interdisciplinaire *Leukocyte Dynamics Group*, waarin experimenteel immunologen en wiskundigen dagelijks samenwerken. Dankzij een recente Vici-beurs (NWO) onderzoekt de groep op dit moment de dynamiek van leukocyten in weefsels. In 2021 werd José benoemd tot Hoogleraar Kwantitatieve Immunologie. Daarnaast leidt ze de *Computational Immunology Core* van het Centrum voor Translationele Immunologie, die alle onderzoekers samenbrengt die wiskunde of bioinformatica gebruiken om het immuunsysteem te bestuderen.

Samen met haar man Philip Davies heeft José drie dochters: Hanna, Ellen en Laura.

N.B.: Deze samenvatting geeft een vertekende versie van de werkelijkheid, aangezien het alleen de successen en niet de vele mislukkingen op het pad daarnaartoe vermeldt.

De oratie is terug te kijken op: <https://youtu.be/bwHb9mccABY>

Alle illustraties behorende bij deze oratie zijn gemaakt door Joukje Willemsen.

Heidelberglaan 100
3584 CX Utrecht

088 75 555 55
info@umcutrecht.nl

umcutrecht.nl



UMC Utrecht