



VAN ANUS TOT KANIS M.P. PEPPELENBOSCH

*Deze publicatie betreft een oratie aan
de Erasmus Universiteit Rotterdam*

ISBN 978-90-779-0683-5



VAN ANUS TOT KANIS

M.P. PEPPELENBOSCH

VAN ANUS TOT KANIS

OPLAGE?

Oplage xxxx
Omslagfoto Levien Willemse, Rotterdam
Ontwerp Ontwerpwerk, Den Haag
Drukwerk Océ-Nederland B.V., Rotterdam

VAN ANUS TOT KANIS

REDE

In verkorte vorm uitgesproken
ter gelegenheid van het aanvaarden
van het ambt van bijzonder hoogleraar
met als leeropdracht Experimentele Gastro-enterologie
aan het Erasmus MC, faculteit van de
Erasmus Universiteit Rotterdam
op 29 april 2011

door

M.P. PEPPELENBOSCH

ISBN 978-90-779-0683-5

© M.P. Peppelenbosch, oratiereeks Erasmus MC
29 april 2011

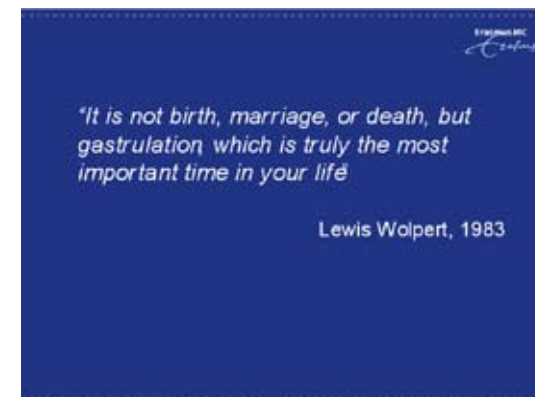
Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd zonder voorafgaande toestemming van de auteur.

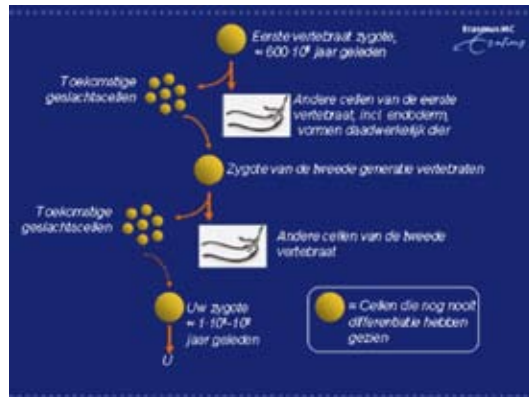
Voorzover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van art. 16h t/m 16m Auteurswet 1912 j°. Besluit van 27 november 2002, Stb. 575, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoeding te voldoen aan de Stichting Reprorecht te Hoofddorp (Postbus 3060, 2130 KB).

*Mijnheer de Rector Magnificus,
Leden van het College van Bestuur,
Mijnheer de Decaan,
Leden van het bestuur van het Erasmus MC,
Leden van het bestuur van de Vereniging Trustfonds,
Zeergewaardeerde toehoorders,*

Inleiding

De Zuid-Afrikaanse geleerde Lewis Wolpert stelde "*It is not birth, marriage, or death, but gastrulation, which is truly the most important time in your life*"¹. Nu bij het aanvaarden van het ambt van bijzonder hoogleraar Experimentele Gastroenterologie kan ik niet anders dan dit volmondig beamen want wat zou nu in een mensenleven belangrijker kunnen zijn dan het vormen van het maag-darm kanaal, vroeg tijdens zijn embryonale ontwikkeling?

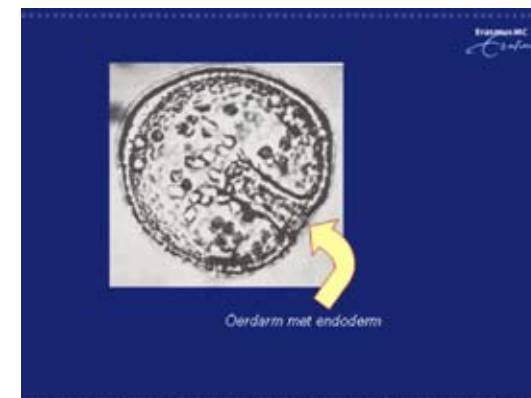




Immers bedenkt U, toehoorder, in de dageraad der tijden, 600 miljoen jaar geleden², werd in het embryo van de eerste primordiale chordaat een groepje cellen apart gezet, dat de geslachtscellen zou gaan vormen voor de volgende generatie³. Deze toekomstige geslachtscellen zouden nooit een ander genetisch programma zien dan dat wat actief is in stamcellen, terwijl de overige cellen van dit primordiale embryo zich zouden gaan specialiseren tot een organisme dat in staat was zich voort te planten; een organisme dat eigenlijk louter een vehikel was voor die stamcellen. De nakomelingen van deze vertebrat zouden hetzelfde doen, ook zij zouden tijdens hun embryonale ontwikkeling een groepje cellen apart zetten voor de volgende generatie, wederom een groepje dat nooit iets anders zou kennen dan het genetisch programma van stamcellen. En dit ging zo voort, 600 miljoen jaar lang, tot de eicel waar U, zeergewaardeerde toehoorder, uit ontstond.

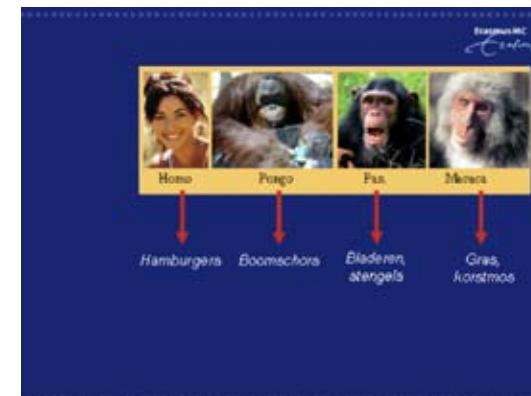
Nadat de eicel waar U uit zou ontstaan bevrucht was, deelde deze zich tot een min-of-meer amorf klompje cellen, louter weer bestaand uit dezelfde oninteressante ongedifferentieerde cellen die alleen het stamcel genetisch programma kenden. Doch, op een gegeven moment gingen een aantal cellen een instulping vormen, de zogenaamde oermond. En in deze cellen ging voor het eerst in 600 miljoen jaar een nieuw genetisch programma aan, dat van de oerdarm. Dus het eerste dat nieuw leven gaat doen, na miljoenen jaren wat ongedifferentieerd rondhangen, is darm vormen⁴. De aldus gevormde oerdarm is dan vervolgens zowel inducerend als richtinggevend voor alle andere ontwikkelingsprocessen in het embryo en bepaalt letterlijk waar kop en staart terecht zullen komen. De fundamentele organisatie van Uw lichaam, gewaardeerde toehoorder, is het gevolg van de vorming van de oerdarm. Belangrijk voor dit openbaar college is dat de oermond later onze anus vormt, de daadwerkelijke

mond vormt zich pas later aan gene zijde van het embryo, vandaar “**van anus tot kanis**”. En inderdaad is het zo dat in de overgrote meerderheid van het dierlijk leven de oermond ook de plaats is van de daadwerkelijke mond. Maar wij gewervelde dieren zijn een aberratie, die voedsel door de verkeerde opening menen te moeten gebruiken⁵. Desalniettemin is de enige anatomisch verbindende eigenschap binnen het dierenrijk niet de aanwezigheid van een zenuwstelsel of van spierweefsel, maar de aanwezigheid van een digestieve holle buis. De processen die vorming en handhaving van het maagdarm kanaal bestieren zijn dan ook van fundamenteel belang voor het begrijpen van het dierlijk leven inclusief de mens en bestudering van deze processen. De taakstelling van de hoogleraar Experimentele Gastroenterologie is dan ook van buitengewoon belang in de queeste der mensheid haar Schepping te doorgronden.



Monkey business

Het fundamentele belang van het maag-darm stelsel voor het dierlijk leven in haar algemeenheid laat onverlet de taxonomisch speciale plaats die de menselijke tractus digestivus inneemt⁶. Anders dan bij haar meest directe verwanten; mensapen zoals de *Pan troglodytes* (chimpansee), de *Pongo pygmaeus* (orang oetang) en de *Gorilla gorilla* (gorilla), heeft er ongemeen zware evolutionaire druk op de mens gestaan om de verhouding hersengewicht versus lichaamsgewicht te vergroten. Dit heeft er toe geleid dat ons maag-darm stelsel haar vermogen om energie te onttelen uit korstmossen, boomschors en basten, bladeren en gras heeft verloren en zich gespecialiseerd heeft in de opname van de grote hoeveelheden eiwit die ons brein nu eenmaal continu nodig heeft om te kunnen blijven functioneren. De totaal andere, unieke architectuur, microbiële flora en immunologie van de menselijke darm die gepaard gaat met deze diëtair specialisatie in vergelijking met zelfs de aan ons meest gerelateerde diersoorten, maakt dat de studie van de fysiologie van onze tractus in belangrijke mate afhankelijk is van het mensgebonden onderzoek⁷. Dierexperimenteel onderzoek is weliswaar uitermate geschikt om de fundamentele principes van bijvoorbeeld de intestinale moleculaire biologie of mucosale immunologie te ontrafelen, maar kan uiteindelijk altijd slechts een *hors-d'oeuvre* zijn en de uitwerking van gevonden principes zal altijd studies in de menselijke context vergen. Vandaar dat zelfs de louter basaal ingestelde experimenteel gastroenteroloog zich nooit lang ver van de kliniek kan begeven. Het laboratorium voor Experimentele Gastroenterologie en Hepatologie aan het Erasmus MC, waar de werkzaamheden, verbonden aan het ambt dat ik vandaag officieel aanvaard, zullen worden uitgevoerd, bevindt zich in die gelukkige positie; zowel organisatorisch, fysiek, maar ook wat mentale golflengte betreft, dicht bij de kliniek. Deze positie wordt nog verder versterkt door de aanwezigheid van



fundamenteel geïnteresseerde artsen binnen de afdeling MDL, zoals Janneke van der Woude, Marco Bruno, Harry Janssen, Herold Metselaar, Rob de Man alsmede natuurlijk Ernst Kuipers, hoofd van de afdeling. Mijn vorige hoogleraarschap had vooral het doel de fundamentele cellulaire processen in kaart te brengen. Met het komende hoogleraarschap zijn gunstige omstandigheden geschapen om deze fundamentele kennis te kunnen uitwerken voor haar belang voor de menselijke fysiologie en de dagelijkse klinische praktijk.

De darm, stabiel door continue vernieuwing

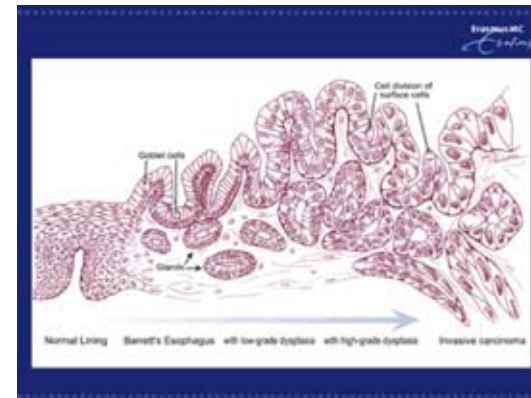
Het onderzoek binnen de Experimentele Gastroenterologie richt zich min of meer vanzelf naar de grote therapeutische vragen binnen de Klinische Gastroenterologie. Op haar beurt worden deze vragen weer gevoed door twee unieke uitdagingen die de darm aangaat. De eerste van deze twee uitdagingen ligt in de mechanische belasting die ons spijsverteringsorgaan moet verhapstukken, de tweede in de ongekende microbiële drukte in de darmholte. Wat betreft het eerste, zelf neig ik er nog wel eens toe mijn maaltijden wat gehaast te nuttigen, waarbij ik dan vaak grote, slecht gekauwde stukken vlees doorslik. U kunt zich voorstellen wat een slijtage en belasting dit voor mijn darmen oplevert. U, zeergewaardeerde toehoorder, zal er ongetwijfeld een meer gematigd consumptiepatroon op na houden, maar toch is de mechanische belasting waar Uw darmepitheel mee te maken krijgt alleen te vergelijken met die onder Uw voeten⁸. De voetzool kan zich echter beschermen door het vormen van een meerlagig epitheel voorzien van dikke lagen eelt. Dit werkt in de darm echter niet: voedsel en water dienen te worden opgenomen en louter met enkellagig epitheel kan dit efficiënt gebeuren. Ons lichaam is daarom gedwongen ons darmepitheel voortdurend snel te vervangen, voordat de integriteit van de barrièrefunctie van de darm in gevaar komt. De histologie van onze darm is echter complex en het telkens weer opnieuw opbouwen van deze histologie vergt ingewikkelde morfogenetische processen, die dan uiteraard wel eens in de soep kunnen lopen, waardoor ziekte ontstaat.

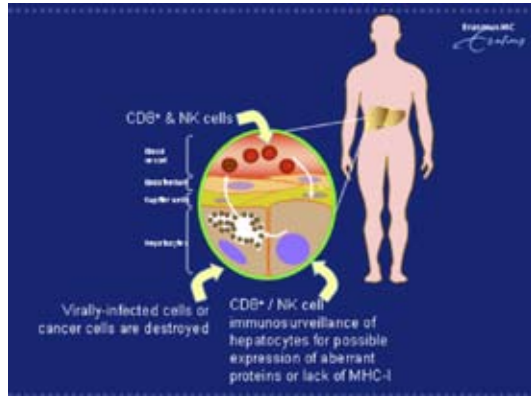


Het falen van ons immuunsysteem

Een voorbeeld van een dergelijke ziekte is bijvoorbeeld de ziekte van Barrett in de slokdarm, waar zich dan maag-, darm- of bijvoorbeeld pancreasweefsel ectopisch vormt, wat op haar beurt dan weer vaak de voorbode is van slokdarmkanker. Sheila Krishnadath en ik hebben reeds vele triomfen gevierd met betrekking tot het ontrafelen van de mechanistische basis van deze ziekte⁹; nu in Rotterdam lijken Renate Massl en Maria Alves te weten te zijn gekomen waarom sommige mensen slokdarmkanker krijgen en andere mensen niet. In de ziekte van Barrett ontstaan regelmatig kankercellen in de slokdarm. In de meeste gevallen echter maakt het immuunsysteem gehakt van deze kankercellen en zal er nooit ziekte ontstaan. Nu was het al bekend dat dikke mensen meer kans hebben op slokdarmkanker ontstaan uit Barrett's epitheel, doch niet iedereen die te dik is krijgt slokdarmkanker, ... gelukkig. Maria en Renate hebben nu gevonden dat in sommige mensen het vetweefsel het afweersysteem onderdrukkende hormoon interleukine 10 maakt en dit zijn dan juist de personen die vervolgens slokdarmkanker krijgen. Ik stel me zo voor dat onze diagnostiek, die geleid wordt door de onvolprezen Hanneke van Vuuren, nu een soort instant-dipsticktest maakt die bij het verlaten van de zaal bepaalt of Uw vetweefsel al dan niet interleukine 10 maakt, zodat U weet of U tijdens de borrel veilig bitterballen en kaasblokjes kunt gaan happen, of dat U het wellicht beter bij een stengeltje rauwe bleekselderij kunt laten en dat U vanavond nog maar weer eens een stukje gaat hardlopen.

Maar ook elders in het werkgebied van de MDL kan in de voortdurende wedloop om weefsel te vervangen voordat de functie door slijtage of toxiciteit gecompromitteerd wordt, de celvernieuwing ontaarden in maligniteit. De dikke darm bijvoorbeeld, hernieuwt onafgebroken haar complexe histologie, maar is ook een plaats waar



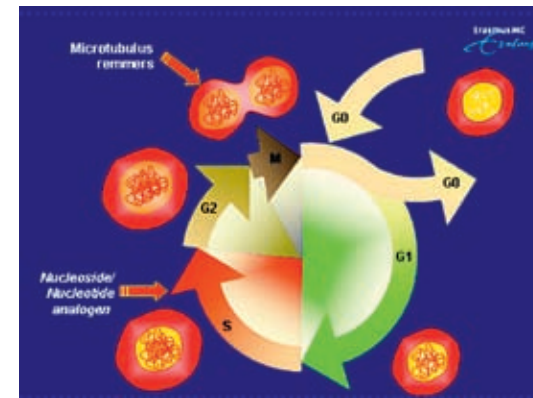


vaak tumoren ontstaan. Ook in de lever en de pancreas komt kwaadaardige celgroei vaak voor, die ongemeen dodelijk kan zijn. Gelijk aan de slokdarm speelt een falend immuunsysteem ook hier vaak een belangrijke rol. Zo heeft onderzoek bij ons in het laboratorium, uitgevoerd door Dave Sprengers en Alexander Pedroza Gonzalez, al laten zien dat in primaire leverkanker wel degelijk tumorspecifieke immuuncellen aanwezig zijn, maar dat hun werking wordt gefrustreerd door de massale aanwezigheid van de immuunsysteem-onderdrukkende zogenaamde regulatoire T cellen. Sheila Krishnadath en Francesca Milano hebben eerder laten zien dat bij slokdarmkanker tumorspecifieke immuuncellen gemakkelijk aangetoond kunnen worden¹⁰. Het stimuleren van anti-tumorimmunitet ligt daarom, mijns inziens, niet zozeer in het ontwerpen van slimme anti-tumor vaccinatiestrategieën, de primaire anti-tumorimmunitet bestaat immers al. Een oplossing zou moeten liggen in het remmen van de processen die de geniepige tumorcellen gebruiken om aan de lange arm der immunitet te ontsnappen. Ik kan mij zo voorstellen, dat in de lever, waar regulatoire T cellen zo belangrijk lijken voor het remmen van immuunresponsen, regulatoire T cellen onderdrukkende therapie, bijvoorbeeld met het anti-CTLA4 antilichaam Ipilimumab, wellicht een goede optie zou zijn.

Farmacologisch verzet tegen chemoresistentie

Naast een falend eigen immuunsysteem, zit men ook met een natuurlijke resistentie tegen chemotherapie in haar maag¹¹. In mijn visie heeft deze resistentie een tweevoudige oorzaak: enerzijds worden kankers in het maag-darm kanaal gekarakteriseerd door een grote variëteit in snelheid van de celcyclus. Omdat chemotherapeutische medicatie louter in zeer gedefinieerde fases van de celcyclus werkt, heeft deze heterogeniteit tot gevolg dat er altijd cellen aan de therapie ontsnappen. Dit heeft het contra-intuïtieve effect dat agressieve tumoren beter reageren op chemotherapie dan langzaam groeiende kankers, vergelijk bijvoorbeeld testiskanker die vaak wordt weggeblazen door therapie. Het zou zelfs denkbaar zijn dat een combinatie van chemotherapie met een middel dat de celdeling van kankercellen versnelt, uiteindelijk tot betere resultaten leidt.

Anderzijds bevatten kankercellen vaak zogenaamde xenobiotische pompen, niet te verwarren met xenofobe politici, die therapeutica weer net zo hard naar buiten pompen als dat ze er in komen, een soort omgekeerd dweilen met de kraan open. Veel is nog onbekend over waarom dergelijke xenobiotische pompen juist door kankercellen worden gemaakt, maar het lijkt er op dat in ieder geval een fractie van de kankercellen een stamcelachtig karakter heeft en dus xenobiotische pompen bezitten. Stamcellen dienen in het gezonde organisme als bron voor weefselvernieuwing en dienen daarom hun DNA en cellulaire fysiologie zo goed mogelijk te beschermen, ze moeten vaak een heel leven mee, en kunnen zich dan zeker ook geen grote xenobiotische belasting veroorloven. Stamcellen beschermen zich tegen de verschrikkingen der omgeving door vele mechanismen, ook middels xenobiotische pompen. Dit mechanisme keert zich echter tegen het lichaam bij kanker. Omdat kankercellen op stamcellen lijken, bevatten ze ook deze xenobiotische pompen, waardoor chemotherapeutica geen vat krijgen op



de kankercel. Doch hoop gloort aan de kim: kankercellen reageren ook op dezelfde ontwikkelingsbiologische hormonen als stamcellen. Zo hebben Arnold Spek (die ofschoon Rotterdammer, toch bij het AMC werkt) en Karla Queiroz laten zien dat het ontwikkelingsbiologische hormoon Hedgehog noodzakelijk is om het kankergenoom deze xenobiotische transportmoleculen te laten maken¹². Remming van Hedgehog kan dus nuttig zijn om kankercellen gevoelig te maken voor therapie, zodat deze zich alsnog verslikken in dergelijke behandeling. Samen met Henri Braat willen we nu het mogelijk nut van deze bevindingen in pancreaskanker onderzoeken. Een andere interessante mogelijkheid is om via endoscopische technieken een hapje tumorweefsel te nemen, dat vervolgens te kweken en verschillende medicatie op deze kweekjes los te laten. Het medicijn dat dan als beste werkt, lijkt dan ook het meest geschikt om de patiënt mee te behandelen. Met een duur woord noemen we dat personalised medicine¹³, en het is ook duur. Maar het spiegelt ook de belofte voor om tot optimale behandeling van patiënten te komen en vandaar dat wij bij ons op de diagnostiek deze mogelijkheid aan het exploreren zijn.

Terug naar de Natuur

Wellicht komt de echte vooruitgang uit meer exotische oorden. Reeds jaren werken wij op vruchtbare wijze samen met de Braziliaanse hoogleraren Carmen Verissima Ferriera en Giselle Justo Zenker, professoros aan respectievelijk de UNICAMP en de UNIFESP in São Paulo. We onderzoeken het nut van met name natuurlijke producten voor het voorkomen en behandelen van kanker¹⁴. Zo hebben we bijvoorbeeld gekeken naar Violacein, een paars antibioticum, dat door een bacterie uit het regenwoud in het Amazonebekken wordt geproduceerd en dat dient om collega bacteriën het leven zuur te maken. In gebieden waar de bacterie voorkomt in het water komt nauwelijks kanker voor¹⁵ en samen met onze Braziliaanse partners hebben we al veel vooruitgang geboekt in het onderzoek naar nut en werking van Violacein in de behandeling van kanker¹⁶. Daar het oerwoud nog vele geheimen herbergt is het zeer wel mogelijk dat de jungle ook nog andere therapeutisch waardevolle moleculen zal prijsgeven. De initiatieven binnen de Erasmus Universiteit om tot nadere samenwerking met Brazilië te komen zullen er ook zeker a bijdragen dat ons laboratorium hierbij betrokken blijft.



Snoep verstandig, eet een appel

Uiteindelijk zal ook veel te winnen zijn bij betere preventie van gastro-intestinale kanker. Voorkomen is immers beter dan blussen. Van sommige medicijnen, zoals aspirine¹⁷, mesalazine¹⁸ en statines¹⁹ is al bekend dat ze als bijwerking een chemopreventief effect op het ontstaan van dikke darmkanker hebben en verder onderzoek zal ons zeker helpen om in de komende jaren specifieke regimes in specifieke risicogroepen te definiëren die baat zullen hebben bij de chemopreventieve werking van deze medicatie. Preventieve screening zal steeds belangrijker worden en de afdeling MDL speelt een voortrekkersrol in dergelijke initiatieven, bijvoorbeeld bij dikke darmkanker, maar wacht eigenlijk nog op goede moleculaire diagnostiek die betrouwbaar transformatie kan detecteren. Ook hier wil het laboratorium in Rotterdam een belangrijke rol spelen. Wij proberen bijvoorbeeld middels onderzoek samen met Henri Braat, Marco Bruno, en Hanneke van Vuuren nieuwe biomarkers te vinden met voorspellende waarde met betrekking tot het ontstaan van pancreaskanker. Maar ook simpele aanpassingen in het dieet kunnen al veel betekenen: het is bekend dat regelmatige consumptie van fruit en groente beschermt tegen het krijgen van kanker en dat het heel wel mogelijk is dat met name apigenine, een flavanoïde uit fruit en groente die speciaal veel voorkomt in appels, druiven en peterselie, hier voor verantwoordelijk is. Gedurende ons eigen onderzoek vonden we dat Apigenine in kankercellen een heel specifiek proces veroorzaakte, autofagie genaamd. Als gevolg van dit proces gaan kankercellen minder snel groeien en heeft het immuunsysteem dus meer kans een adequaat antwoord op de kanker te formuleren en dit zal een beschermend effect hebben op het ontstaan van kanker. Als de kanker een feit is echter, zal deze autofagie er juist voor zorgen dat de kankercellen resistenter worden



tegen chemotherapie en dan lijkt de consumptie van grote hoeveelheden Apigenine plotseling misschien wat zwaar op de maag te kunnen liggen²⁰.

Geachte toehoorders, samenvattend laten al deze voorbeelden zien dat ons lichaam grote hoeveelheden energie moet besteden aan het voorkomen van het ontstaan van een oncologisch ziekte in het maag-darm kanaal en dat het ontwerpen van rationele behandelingsstrategieën voornamelijk gericht moet zijn op stimuleren van de antioncologische processen, bijvoorbeeld door het immuunsysteem een steuntje in de rug te geven. Ook hoop ik U duidelijk te hebben gemaakt dat een gedegen begrip van de werking van medicatie essentieel is voor rationeel gebruik van therapeutica. In het tweede gedeelte van dit openbare college zal ik laten zien dat deze beide aspecten in nog sterkere mate opgaan voor de ziekte van Crohn en andere inflammatoire darmziekten.

Allemaal beestjes

U moet namelijk weten dat het maar een vieze boel is in de darm vol met allemaal beestjes, in Uw darm zitten zelfs meer bacteriën dan er cellen in Uw lichaam zijn. Het goede nieuws is dat de meeste van deze bacteriën onschadelijke en zelfs nuttige functies vervullen²¹, zoals de productie van vitamines. Het slechte nieuws is dat er desalniettemin voldoende schadelijke bacteriën zijn, die bijvoorbeeld epitheelcellen infecteren en dan hun functie om zeep helpen, of giftige toxines produceren die de waterhuishouding van het lichaam in de war gooien en een ware diarree van problemen veroorzaken. Bij ons in het laboratorium proberen Hugo de Jonge en Marcel Bijvelds meer inzicht in de regulatie van deze processen en vooral die van vochthuishouding te krijgen²². Dit onderzoek kan ook van waarde zijn binnen het Global Health initiatief binnen de Erasmus²³. Maar ook de zogenaamde onschuldige bacteriën kunnen grote problemen veroorzaken. In de ziekte van Crohn veroorzaakt de normale flora een chronische ontsteking van darm, met alle ellende van dien en dat kan overal in de tractus, van anus tot kanis! Iedere maatschappij die rijker wordt ziet steeds meer ziekte van Crohn²⁴. In Nederland kwam vóór de jaren zestig de ziekte maar mondjesmaat voor, maar met de economische vlucht die ons land nam, is ook het aantal patiënten met de ziekte van Crohn steeds verder toegenomen, een ontwikkeling die nog steeds niet tot stilstand is gekomen. Gelijkaardig zie je nu dat in de BRIC landen, die zich momenteel ook stormachtig ontwikkelen, het aantal gevallen van ziekte van Crohn ook parallel toeneemt. De incidentie van de ziekte van Crohn is een niet-manipuleerbare human development indicator, beter dan welke maat dan ook daar nu door de Verenigde Naties voor wordt gebruikt. Een diagnose met de ziekte van Crohn is voor de patiënt slecht nieuws, maar voor het land is het goed nieuws.

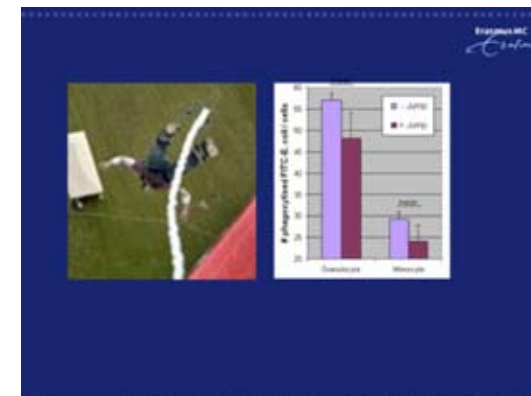


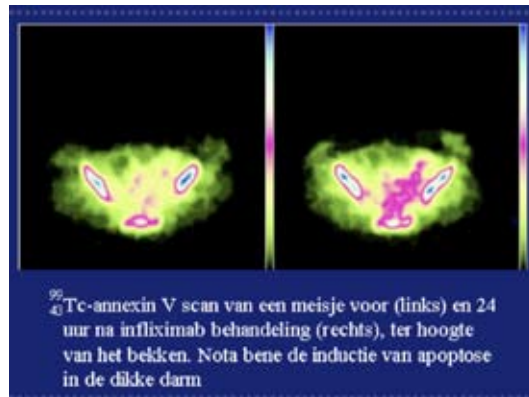
Dat moge zo zijn, het blijft klinisch natuurlijk wel een buikpijn dossier. Het grote menselijk lijden dat de ziekte van Crohn in de rijkere economieën veroorzaakt, heeft geleid tot een zeer aanzienlijke onderzoeksactiviteit gericht op begrijpen en een betere behandeling van deze ziekte. Zo wordt een familiale en een sporadische presentatie van de ziekte onderscheiden wat leidde tot het idee dat genetische factoren waarschijnlijk belangrijk zijn. En inderdaad hebben grootschalige studies nu de genetische polymorfismen die geassocieerd zijn met het risico op het krijgen van de ziekte van Crohn in kaart gebracht. Meer dan zeventig verschillende genlocaties zijn nu bekend die bijdragen aan het risico²⁵. Maar de aan deze genlocaties gepaarde relatieve risico's zijn zeer laag en het cumulatief risico van deze genlocaties samen om de ziekte te krijgen, is aanzienlijk lager dan het risico op de ziekte bij een lid van een familie waarin de ziekte al voorkomt. Bovendien is de kans om zeventig op alle chromosomen liggende risico genen te erven van een ouder kleiner dan de kans om de hoofdprijs van de Spaanse *El Gordo* loterij winnen, terwijl er toch aanzienlijk meer mensen zijn met de ziekte van Crohn dan winnaars van deze loterij. Er moeten dus niet-genomische maar wel erfelijke factoren zijn die het risico van de ziekte van Crohn dragen. Mogelijkheden zijn epigenetische factoren, of wellicht de bacteriële flora zelf: na de geboorte wordt het in eerste instantie steriele maag-darm stelsel van de mens gekoloniseerd door bacteriën en deze bacteriën zijn meestal min-of-meer identiek aan de bacteriën van de moeder. En inderdaad lijkt het onderzoek, uitgevoerd door Janneke van der Woude en Zuzana Zelinkova, er op dat in families de overerving van de ziekte van Crohn buitenproportioneel vaak via de vrouwelijke lijn gaat, wat de honger naar verder onderzoek naar overerfbare flora componenten opwekt.



Wederom een falend immuunsysteem

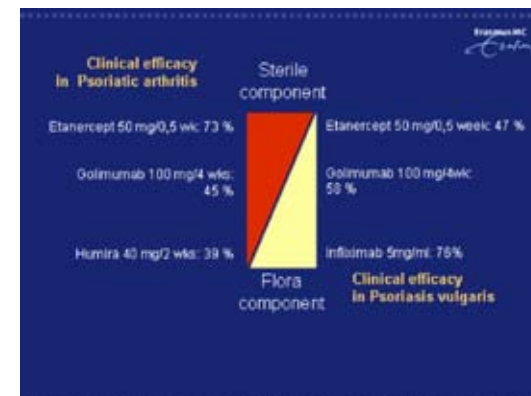
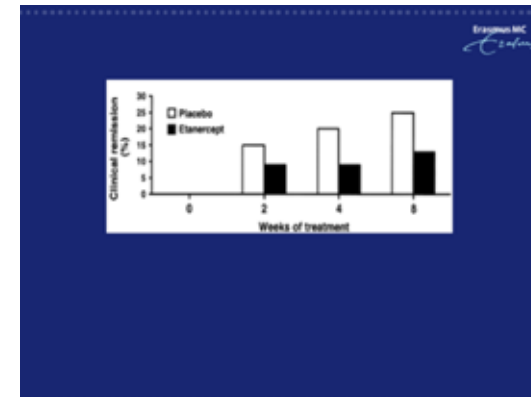
De genomische erfelijke factoren die gevonden zijn wijzen er in sterke mate op dat de ziekte van Crohn op genetisch niveau met name een immunodeficiëntie van het aangeboren immuunsysteem behelst. Inderdaad hebben patiënten met de ziekte van Crohn een verminderde activiteit van het aangeboren immuunsysteem wanneer vergeleken met gezonde controles: althans indien U het slikt dat onze laboratoriummedewerkers als zodanig beschouwd kunnen worden. Dit past goed in het beeld dat patiënten met congenitaal verminderde immuniteit, zoals patiënten met Wiskott-Aldrich syndroom of NADPH-oxidase deficiëntie, spontaan colitis ontwikkelen. Ook in andere flora-gedreven auto-immuunziekten, zoals psoriasis worden dergelijke deficiënties gezien. Het meest overtuigend zijn de data opgedaan met geestelijke stress. Iedereen weet dat hij, als hij wordt blootgesteld aan geestelijke stress, zeg bijvoorbeeld het moeten geven van een oratie, binnen de kortste keren vol rode vlekken en andere auto-immuunachtige symptomen zit. Nu is het moeilijk om mensen gecontroleerd aan stress bloot te stellen, maar samen met David van Westerloo, Tom van de Poll en Marcel Levi hebben we besloten vrijwilligers te laten bungy jumpen van 70 meter hoogte. De vrees voor hoogte is universeel en inderdaad troffen we in onze vrijwilligers, vlak voor de sprong, torenhoge spiegels van adrenaline en cortisol aan. Tegelijkertijd troffen we een langdurige onderdrukking van de aangeboren immuniteit aan²⁶. Er lijkt dus een correlatie te zijn tussen een verminderde functie van het aangeboren immuunsysteem en het voorkomen van auto-immuniteit. Auto-immuniteit in de ziekte van Crohn, maar ook in andere flora-gedreven auto-immuunfenomenen zou dan verklaard worden door een gebrek in het vermogen om kleine infecties onder controle te houden, waardoor deze infecties kunnen woekeren en zwaardere, minder gecontroleerde, tweedelijns





de ziekte van Crohn haar werking uitoefent door het nabootsen van een endogeen anti-TNF-afhankelijk T cel onderdrukkend systeem. De corresponderende neutralisatie van het oplosbaar TNF en de daar aan verbonden verminderde werking van de aangeboren immuniteit zou dan een ongewenst neveneffect zijn.

Maar aan de menselijke geest zijn niet alleen kunstmatige anti-TNF antilichamen ontsproten, maar ook andere TNF-blokkerende middelen, zoals Etanercept, voor de affectionados: een fusie tussen het extracellulaire domein van de TNF receptor 2 en een IgG staart. Deze alternatieve middelen neutraliseren uitstekend oplosbaar TNF, maar hebben weinig affiniteit met het membraan gebonden TNF. Daarmee overeenstemmend werken deze alternatieve middelen uitstekend in de steriele auto-immuunziekte reuma, waar het oplosbaar TNF een belangrijke factor is. In de ziekte van Crohn, zoals we hebben gezien een bacteriële flora-gedreven ziekte, zijn ze echter slechter dan een placebo³¹. Sterker nog, er zijn patiënten met reuma die ziekte van Crohn-achtige verschijnselen ontwikkelen als gevolg van therapie met louter het oplosbare TNF neutraliserende Etanercept. En die Crohn reageert vervolgens weer op het membraangebonden, TNF-bindende Infliximab. Wat betreft de TNF-blokkers zien we dus een diversiteit aan effecten: middelen met een hogere affiniteit voor membraangebonden TNF zijn goed voor het bestrijden van flora-gedreven ziektes, terwijl middelen met juist een hoge affiniteit voor het oplosbaar TNF het goed doen in steriele auto-immuunziekte. Deze dichotomie is met name goed zichtbaar in de ziekte psoriasis, een aandoening die een flora gedreven component kent op de huid en een steriele component in de gewrichten. Middelen met een hoge affiniteit voor membraangebonden TNF werken goed op de huidproblematiek, terwijl middelen met een hoge affiniteit voor het oplosbaar TNF het goed doen in de gewrichten maar juist inferieur zijn op de huid³². Dit is niet een discussie met louter een academische component. De



minister van VWS wil op termijn alle dure geneesmiddelen onder de ziekenhuiszorg brengen, en heeft besloten om TNF- α -remmers als eerste over te hevelen. Het idee is dat binnen deze groep zes uitwisselbare middelen beschikbaar zijn. Men hoopt hiermee marktwerking en prijsconcurrentie te stimuleren. Maar deze middelen zijn vaak niet uitwisselbaar en het is onmogelijk om de variëteit aan ziektebeelden en patiënten die bij anti-TNF therapie gebaat zouden zijn, met hetzelfde middel te behandelen. Daar komt nog bij dat men niet ongestraft met anti-TNF medicatie kan stoppen. Vaak is er na een pauze in de behandeling resistentie tegen het betreffende middel opgetreden. Men loopt dan ook het risico dat door een oversimplificatie, namelijk TNF-blokkade is



TNF-blokkade en nastreven van een relatief kleine bezuiniging, de behandeling van een groot aantal patiënten om zeep geholpen wordt, een gevalletje van goedkoop is duurkoop.

Het zou beter zijn te investeren in technologie die beter kan voorspellen met welke medicatie een patiënt behandeld kan worden alvorens dure medicatie in te zetten. Een voorbeeld dat een dergelijke ontwikkeling niet duur hoeft te zijn komt uit de bepaling van IL28R polymorfismen door Hanneke van Vuuren en Harry Jansen, die met grote nauwkeurigheid kan voorspellen of een patiënt op dure interferon gamma therapie gaat reageren; of door calprotectine assays die onnodige endoscopieën kunnen voorkomen. Ook hoeft innovatieve nieuwe therapie niet per definitie duur te zijn. Eerder heb ik met Henri Braat de grens van het menselijk kunnen verlegd door als eerste een studie uit te voeren waarin mensen werden behandeld met een genetisch gemodificeerd organisme, in casu een interleukin 10 producerende *Lactococcus lactis*, een bacterie die we anders voornamelijk associëren met productie van kaas en die prima groeit in een glas melk en dus niet duur hoeft te zijn³³. Dezelfde technologie willen we in Rotterdam gaan gebruiken om met een lactococcus die anti-rotavirus antilichamen maakt diarree te bestrijden. Maar deze lactococcustechnologie heeft inherente beperkingen wat betreft het voorkomen van verspreiding van het genetisch gemodificeerd organisme in het milieu. Daarom zijn we nu ook bezig met een genetisch gemodificeerde zweepworm, een worm die van nature haar habitat heeft in onze darm, en die middels genetische technologie immuunsysteem-modificerende hormonen kan maken en zo ziekte lokaal kan bestrijden, maar tegelijkertijd genetisch beter ingeperkt is dan onze lactococcus. Deze strategie heeft als additioneel voordeel dat het ons in staat zal stellen een Tijn Uilenspiegel uit te voeren³⁴: In een vroege poging tijdens de Middeleeuwen van de Vroede vaders van de goede stad Utrecht, om



marktwerking in de gezondheidszorg te introduceren, besloten deze bestuurders een beloning uit te loven aan die persoon die het grootste aantal zieken in het Gasthuis kon genezen. Tijn Uilenspiegel meldde zich aan en vertelde vervolgens in het Gasthuis dat hij een toverdrank ging brouwen die iedereen beter ging maken, maar daarvoor een menselijke lever nodig had en dat hij een vrijwilliger hiertoe ging aanwijzen. Blijkbaar was er reeds toen een donorlever tekort, iets waar wij middels het transplantatie- en hepatitisonderzoek bij ons in het laboratorium nog steeds tegen vechten. Echter, zich realiserend dat zij wellicht een schaarse donor konden worden, meldden alle patiënten dat zij zich een stuk beter voelden en vertrokken huiswaarts en vertrok Tijn, een leeg

Gasthuis achterlatend, maar met goed gevulde beurs naar elders, voordat de details van het miraculeuze genezingsproces duidelijk werden. Gelijksortig zal de gedachte bij de patiënten dat zij wormen moeten eten wellicht een heilzame werking hebben, en anders werkt het misschien nog wel echt. Als genetisch gemodificeerde wormen U nog niet ambitieus genoeg zijn kan ik U ook vertellen dat wij hoge verwachtingen blijven houden bij de mogelijkheden die het micrograviteitsonderzoek ons biedt en dus zullen Auke Verhaar en ik wederom in november een raket voor ons wetenschappelijk onderzoek de ruimte in sturen³⁵. U begrijpt; een Experimenteel Gastroenteroloog die zijn zout een beetje waard is, *reaches for the stars!*

Geachte toehoorder, ik hoop U tijdens dit openbare college duidelijk heb kunnen maken dat het werkgebied van de Experimentele Gastroenteroloog een uniek orgaan betreft, waarmee onze soort zich onderscheidt van haar naaste verwanten en ook qua fysiologie uitzonderlijk is door de ongemeen grote microbiologische druk en de onwaarschijnlijke mechanische belasting waaraan zij weerstand moet bieden, maar tegelijkertijd haar fysiologische functies in nutriënt en vochtabsorptie moet waarborgen. Deze specialistische eigenschappen maken de studie van de fysiologie en pathologie van de darm wezenlijk anders dan onderzoek elders in het lichaam. Ik ben daarom ook blij dat ik hier binnen het Erasmus MC middels de nieuwe afstudeerrichting Clinical Research Master – Gastroenterology and Hepatology kan bijdragen aan het opleiden van een nieuwe generatie studenten met uitgebreide kennis van de specialistische biologie van de endodermale derivaten en die dan ook veel beter en breder toegerust zullen zijn om zowel klinisch als fundamenteel bij te dragen aan de niet-aflatende strijd tegen ziekte in dit orgaan. Ook kijk ik er naar uit om samen met het laboratorium voor Experimentele Gastroenterologie en Hepatologie antwoorden te gaan formuleren op de grote openstaande nog onbeantwoorde vragen van gastro-intestinale biologie en pathofysiologie en ik denk dat ik met mijn staf binnen het laboratorium, André Boonstra, Jaap Kwekkeboom, Luc van der Laan, Ron Smits, Hanneke van Vuuren en Andrea Woltman en ondersteund door Raymond Pot en Leonie Moree³⁶, uitstekende partners heb gevonden om juist dat te doen. De klinische staf van de afdeling MDL op het Erasmus MC is volgens sommige indicatoren de beste van Europa en het is een voorrecht juist samen met artsen als Janneke van der Woude, Marco Bruno, Harry Jansen en Henri Braat, om maar enkelen te noemen, aan deze queeste te mogen beginnen. Ofschoon de taak uitdagend is, weet ik mij gesteund door mijn samenwerking met getalenteerde onderzoekers zoals, bijvoorbeeld Gerard Dijkstra en Klaas-Nico Faber, Fahrad Rezaee, Eveline de Bont en René Tio uit Groningen, Arnold Spek, Wouter de Jonge en Tom O'Toole uit Amsterdam, Daniele Guardavaccaro en Dana Zivkovic vanuit het Hubrecht Laboratorium, Jos Joore en Katherina Biermann hier in Rotterdam, Bart Vanhaesebroeck uit Londen, Herbert Lin op Harvard, Pradmond Garg op het All India Institute for Medical Sciences en William Kerr op SUNY, en ik zie de toekomst op het laboratorium MDL dan ook zonnig tegemoet.

Ere wie eer verschuldigd is!

U begrijpt het, ik ben erg blij met de kans die het Erasmus MC en de Erasmus Universiteit van Rotterdam mij geboden heeft en ik wil dan ook op deze plaats de Rector Magnificus, het College van Bestuur, de Decaan, de Raad van Bestuur als ook het bestuur van de Vereniging Trustfonds hartelijk dank zeggen, maar speciaal prof. dr. Ernst Kuipers, helaas niet aanwezig vanwege het ophalen van prijzen in het Caribische gebied, die het toch allemaal zo mooi geregeld heeft voor mij.

Dat ik hier, hoog in de ivoren toren, zo kan staan heeft natuurlijk alles te maken met dat ik, om Isaac Newton te parafaseren, op de schouders van reuzen heb kunnen staan. Allereerst moet ik mijn familie bedanken en met name mijn moeder, die mij altijd in het doen van onderzoek heeft gestimuleerd en daarnaast waar de middelbare school faalde in het overbrengen der algebra, eigenhandig mijn wiskunde-onderwijs ter hand nam, zodat ik tegenwoordig niet maal in het ontbinden in factoren van een eenvoudige vergelijking, iets waar ik nog dagelijks plezier van heb³⁷. Ook mijn broer heeft mij altijd met raad en advies terzijde gestaan, zodat ik altijd een betrouwbare contra-indicator over de te volgen koers had. Speciaal wil ik hier prof.dr. Sander van Deventer bedanken voor de gouden tijden en de unieke kansen en mogelijkheden die hij mij heeft geboden en onder wiens mentorschap ik wetenschappelijk tot volle wasdom ben gekomen^{38,39}. Daarnaast hebben ook vele anderen mij op verschillende wijzen vooruitgeholpen⁴⁰, en zo moet ik zeker ook het vormende wetenschappelijk onderricht dat ik heb gekregen⁴¹ van prof. dr. en tegenwoordig ook nog baron Walter Fiers en ook Willem-Hendrik Gispén en Jaques Diederén noemen. Sibrand Poppema en dr. Dick Hoekstra wil ik hier bedanken voor de mooie kansen in Groningen. Ik weet dat de borrel lonkt en dat U niet zit wachten op een uitputtende lijst van iedereen die gedurende mijn omzwervingen in de academia van het Noordzeebassin mij ooit maar

The image shows a handwritten mathematical derivation on a blue background. The derivation starts with the expression $\frac{a}{a^2-4} - \frac{2}{4-a^2}$ and proceeds through several steps of algebraic manipulation, including factoring the denominator as $(a-2)(a+2)$ and $(a^2-4)(4-a^2)$, and eventually arriving at the partial fraction decomposition $\frac{4a-a^2-2a^2+8}{(a+2)(a-2)(2+a)(2-a)}$. The final result is $\frac{4a-a^2-2a^2+8}{(a+2)(a-2)(2+a)(2-a)}$.

een pipetpuntje heeft geleend, maar ik zou graag nog enkele van mijn promovendi willen noemen op wie ik bijzonder trots en dankbaar ben dat ik hen heb mogen begeleiden: Gijs van den Brink, Maarten Bijlsma, Carina Bos, Sylvia Bleuming, Jurriaan Tuynman en James Hardwick, die zo richtinggevend en zo plezierig gezelschap zijn geweest in mijn morfogenetisch onderzoek. Bernt van den Blink, Mark Löwenberg, Klaartje Kok, Saravanan Yuvaraj, Lou Zhou, Zuzana Zelinkova, Henri Braat en natuurlijk Jan van den Brande die allen zulk prachtig IBD onderzoek hebben gedaan⁴². Ook Henri Versteeg en Keren Borensztajn, die zo succesvol het stollingsfactor onderzoek vorm hebben gegeven verdienen hier een eervolle vermelding. Sander Diks die ik de halve wereld heb laten afreizen bij mijn omzwervingen door het wetenschappelijk landschap en nu helaas in Groningen is achtergebleven, kan natuurlijk nooit door mij voldoende terugbetaald worden voor de inspanningen die hij zich voor mij getroost heeft. Kaushal Parikh heeft voor mij het onmogelijke gerealiseerd: “comparing apples to oranges”. De meisjes die Sheila begeleidde, maar waar ik als promotor de eer voor kon opstrijken wil ik hier ook noemen, Francesca Milano, Agnieszka Rygiel, Jantine van Baal en daarnaast moet ik ook Anouk van de Winkel, Monireh Dashti en Gosia Miller noemen. Speciaal ook wil ik noemen de Braziliaanse schone die tijdens hun promotie-onderzoek er zorg voor droegen dat heren post-docs van heinde en verre het vuur uit hun sloffen renden om alles te bezorgen wat wij ook maar denkbaar nodig zouden kunnen hebben: een groep die bestond uit diva’s als Carmen Ferreira, Karla Quiroz, Roberta Ruela da Sousa, Maria Satori da Silva, Giselle Zenker en hun vele studentes. Samen met hun mannelijke pedanten Alexandre Cavagis en Willian Zambuzzi en ondersteund door mijn Spaanse post-docs Mònica Comalada en Victor Puerta, de Portugese Maria Alves en mijn trots van eigen bodem Gwenny Fuhler, bezorgen zij mijn laboratorium welhaast mythische status in het Groningse uitgaansleven, doch louter hun wetenschappelijke verdiensten te mijner eer en glorie maakt het imperatief dat zij hier genoemd worden⁴³.

Geachte toehoorders, in de vox populi wordt “van anus to kanis” vooral geassocieerd met een situatie die steeds beter en mooier wordt. Zo ook in dit openbaar college. U herinnert zich wellicht nog dat ik begon met de oermond en apen, onsmakelijke onderwerpen. Aan het einde van dit college wil ik alleen nog het mooiste en prachtigste noemen dat ik ken, dat zijn Irina natuurlijk en mijn прекрасная Людмила, Я тебя люблю. En omdat hier niets meer aan toe te voegen valt:

Ik heb gezegd.

Referenties

- ¹ S. Gilbert. “Developmental Biology”. 2e editie. 1988. Sinauer Associates, Inc. Publishers.
- ² Kumar S, Hedges SB. A molecular timescale for vertebrate evolution. *Nature* 1998 392:917–920.
- ³ McLaren A, Lawson KA. How is the mouse germ-cell lineage established? *Differentiation*. 2005 73:435-7.
- ⁴ Spemann, H., Mangold, H., 1924. Über die Induktion von Embryoanlagen durch Implantation artfremder Organisatoren. *Roux Arch. Entwicklungsmech.* 1924 100, 599–638.
- ⁵ Adoutte, A, Balavoine G, Lartillot N, De Rosa, R. Animal evolution: the end of the intermediate taxa?. *Trends in Genetics* 1999 15: 104.
- ⁶ Romer AS. The Vertebrate body. Fifth edition. 1977. WB Saunders Company.
- ⁷ Leigh SR. Ontogenetic correlates of diet in anthropoid primates. *Am J Phys Anthropol.* 1994 94:499-522.
- ⁸ Gregersen H, Kassab GS. Biomechanics of the gastrointestinal tract. *Neurogastroenterol Motil* 1996 8:277–297.
- ⁹ e.g. Milano F, van Baal JW, Buttar NS, Rygiel AM, de Kort F, DeMars CJ, Rosmolen WD, Bergman JJ, van Marle J, Wang KK, Peppelenbosch MP, Krishnadath KK. Bone morphogenetic protein 4 expressed in esophagitis induces a columnar phenotype in esophageal squamous cells. *Gastroenterology* 2007 132:2412-21. van Baal JW, Diks SH, Wanders RJ, Rygiel AM, Milano F, Joore J, Bergman JJ, Peppelenbosch MP, Krishnadath KK. Comparison of kinome profiles of Barrett’s esophagus with normal squamous esophagus and normal gastric cardia. *Cancer Res.* 2006 66:11605-12.; van Baal JW, Milano F, Rygiel AM, Bergman JJ, Rosmolen WD, van Deventer SJ, Wang KK, Peppelenbosch MP, Krishnadath KKA comparative analysis by SAGE of gene expression profiles of Barrett’s esophagus, normal squamous esophagus, and gastric cardia. *Gastroenterology* 2005 129:1274-81.
- ¹⁰ Milano F, Rygiel AM, Buttar N, Bergman JJ, Sondermeijer C, van Baal JW, ten Brinke A, Kapsenberg M, van Ham SM, Peppelenbosch MP, Krishnadath KK. An ex vivo readout for evaluation of dendritic cell-induced autologous cytotoxic T lymphocyte responses against esophageal cancer. *Cancer Immunol Immunother.* 2007 56:1967-77.
- ¹¹ Hütter G, Sinha P Proteomics for studying cancer cells and the development of chemoresistance. *Proteomics.* 2001 1:1233-48.
- ¹² Queiroz KC, Ruela-de-Sousa RR, Fuhler GM, Aberson HL, Ferreira CV, Peppelenbosch MP, Spek CA. Hedgehog signaling maintains chemoresistance in myeloid leukemic cells. *Oncogene.* 2010 29:6314-22.
- ¹³ Diks SH, Peppelenbosch MP. Single cell proteomics for personalised medicine. *Trends Mol Med* 2004 10:574-7.
- ¹⁴ Santos de Souza AC, Ferreira CV, Jucá MB, Aoyama H, Cavagis ADM, Peppelenbosch MP. Riboflavina: uma vitamina multifuncional. *Química Nova* 2005 28: 887-891.
- ¹⁵ Dessaux Y, Elmerich C, Faure D. La violacéine : une molécule d’intérêt biologique, issue de la bactérie tellurique Chromobacterium violaceum. *Revue de Médecine Interne* 2004;25:659-66.
- ¹⁶ Kodach LL, Bos CL, Duran N, Peppelenbosch MP, Ferreira CV, Hardwick JC. Violacein synergistically increases 5-fluorouracil cytotoxicity, induces apoptosis and inhibits Akt-mediated signal transduction in human colorectal cancer cells. *Carcinogenesis.* 2006 27:508-516.
- ¹⁷ Tuynman JB, Peppelenbosch MP, Richel DJ. COX-2 inhibition as a tool to treat and prevent colorectal cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2004 52:81-101.
- ¹⁸ Eaden J. Review article: the data supporting a role for aminosalicylates in the chemoprevention of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment.Pharmacol.Ther.* 2003 18 Suppl 2:15-21.

- ¹⁹ Jacobs RJ, Kodach LL, Hardwick JC. The Potential of Statins for Individualized Colorectal Cancer Chemoprevention. **Curr Drug Targets**. 2010 Dec 15. [Epub ahead of print]
- ²⁰ Ruela-de-Sousa RR, Fuhler GM, Blom N, Ferreira CV, Aoyama H, Peppelenbosch MP. Cytotoxicity of apigenin on leukemia cell lines: implications for prevention and therapy. **Cell Death & Disease** 2010; 1: e19.
- ²¹ Al-Lahham SH, Peppelenbosch MP, Roelofsen H, Vonk RJ, Venema K. Biological effects of propionic acid in humans; metabolism, potential applications and underlying mechanisms. **Biochim Biophys Acta**. 2010 1801:1175-83.
- ²² Bijvelds MJ, Bot AG, Escher JC, De Jonge HR. Activation of intestinal Cl⁻ secretion by lubiprostone requires the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. **Gastroenterology** 2009 137:976-85.
- ²³ www.abmg.nl/systems/file_download.aspx?pg=258&ver=1.
- ²⁴ Carbonnel F, Jantchou P, Monnet E, Cosnes J. Place des facteurs environnementaux dans la physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques intestinales. **Gastroentérologie Clinique et Biologique** 2009 33, S3145-157.
- ²⁵ Franke A, McGovern DP, Barrett J C, Wang K, Radford-Smith G L, Ahmad T, Lees C W, Balschun T, Lee J, Roberts R, Anderson C A, Bis JC, Bumpstead S, Ellinghaus D, Festen EM, Georges M, Green T, Haritunians T, Jostins L, Latiano A, Mathew C G, Montgomery G W, Prescott N J, Raychaudhuri S, Rotter J I, Schumm P, Sharma Y, Simms L A, Taylor K D, Whiteman D, Wijmenga C, Baldassano R N, Barclay M, Bayless T M, Brand S, Buning C, Cohen A, Colombel J F, Cottone M, Stronati L, Denson T, De VM, D'Inca R, Dubinsky M, Edwards C, Florin T, Franchimont D, Gearry R, Glas J, Van G A, Guthery S L, Halfvarson J, Verspaget H W, Hugot J P, Karban A, Laukens D, Lawrance I, Lemann M, Levine A, Libioulle C, Louis E, Mowat C, Newman W, Panes J, Phillips A, Proctor D D, Regueiro M, Russell R, Rutgeerts P, Sanderson J, Sans M, Seibold F, Steinhardt AH, Stokkers PC, Torkvist L, Kullak-Ublick G, Wilson D, Walters T, Targan S R, Brant S R, Rioux JD, D'Amato M, Weersma R K, Kugathasan S, Griffiths A M, Mansfield J C, Vermeire S, Duerr R H, Silverberg M S, Satsangi J, Schreiber S, Cho J H, Annesse V, Hakonarson H, Daly M J, Parkes M. Genome-wide meta-analysis increases to 71 the 345 number of confirmed Crohn's disease susceptibility loci. **Nat Genet** 2010; 42:1118-1125.
- ²⁶ Van Westerloo DJ, Choi G, Löwenberg EC, Truijien J, De Vos AF, Endert E, Meijers JC, Zhou L, Pereira MP, Queiroz KC, Diks SH, Levi M, Peppelenbosch MP, Van Der Poll T. Acute stress elicited by bungee jumping suppresses human innate immunity. **Mol Med**. 2010 Dec 10. [Epub ahead of print]
- ²⁷ Comalada M, Peppelenbosch MP. Impaired innate immunity in Crohn's disease. **Trends Mol Med**. 2006 Sep;12(9):397-9.
- ²⁸ Branger J, van den Blink B, Weijer S, Madwed J, Bos CL, Gupta A, Yong CL, Polmar SH, Olszyna DP, Hack CE, van Deventer SJ, Peppelenbosch MP, van der Poll T. Anti-inflammatory effects of a p38 mitogen-activated protein kinase inhibitor during human endotoxemia. **J Immunol**. 2002 168:4070-7.
- ²⁹ Van den Brande JM, Braat H, van den Brink GR, Versteeg HH, Bauer CA, Hoedemaeker I, van Montfrans C, Hommes DW, Peppelenbosch MP, van Deventer SJ. Infliximab but not etanercept induces apoptosis in lamina propria T-lymphocytes from patients with Crohn's disease. **Gastroenterology** 2003 124:1774-85.
- ³⁰ Wildbaum G, Nahir MA, Karin N. Beneficial autoimmunity to proinflammatory mediators restrains the consequences of self-destructive autoimmunity. **Immunity** 2003, 679-688.
- ³¹ Sandborn WJ, Hanauer SB, Katz S, Safdi M, Wolf DG, Baerg RD, Tremaine WJ, Johnson T, Diehl NN, Zinsmeister AR. Etanercept for active Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Gastroenterology**. 2007 121:1088-94.
- ³² Weger W. Current status and new developments in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis with biological agents. **Br J Pharmacol**. 2010 160:810-20.
- ³³ Braat H, Rottiers P, Hommes DW, Huyghebaert N, Remaut E, Remon JP, van Deventer SJ, Neiryck S, Peppelenbosch MP, Steidler L. A phase I trial with transgenic bacteria expressing interleukin-10 in Crohn's disease. **Clin Gastroenterol Hepatol**. 2006 4:754-9.
- ³⁴ Charles Théodore Henri de Coster. De legende en de heldhaftige, vrolijke en roemrijke daden van Uilenspiegel en Lamme Goedzak in Vlaanderenland en elders. Derde druk. Meurisse Chocolade, Antwerpen (1845).
- ³⁵ Een bedankje aan dr. René de Mets (ESTEC), dr. Jack van Loon (DESC) en dr. Rolf de Groot (SRON) is hier op zijn plaats.
- ³⁶ Mej. Greetje Noppert ben ik erg erkentelijk voor de rol die zij in deze in het verleden heeft gespeeld.
- ³⁷ Veel dank ben ik in deze ook verschuldigd aan mijn vader zaliger.
- ³⁸ Een zelfde verhaal geldt ook voor dr. Leon Tertoolen, aan ons gezamenlijk promotie-onderzoek heb ik zeer goede herinneringen.
- ³⁹ Dr Tita Ritsema is ook ongemeen belangrijk geweest in mijn vorming als wetenschapper en persoon.
- ⁴⁰ In deze context wil ik ook Cynthia Veira, Carlo Huigen en Sander Jochems noemen, ook van hen heb ik veel geleerd.
- ⁴¹ Ook de bijdragen van prof. dr. Anne Ridley, prof. dr. Siegfried W. de Laat en prof. dr. J. (Hans) L. Bos wil ik hier noemen.
- ⁴² Naast mijn promovendi ben ik hier ook veel dank verschuldigd aan prof dr Daniel W. Hommes en dr Pieter Stokkers.
- ⁴³ Graag wil ik hier ook drs. Rutger Jacobs, mev. Leonie Moree, en dr. Henri Braat bedanken voor hun bijdragen aan de glorie van de oratie.

