

E 588

Koninklijk Instituut TNO publ. 222
Bibliothek Hoofdkantoor TNO
's-Gravenhage - 3 APR. 1968

DR. D. W. VAN BEKKUM

AVONTUREN MET DE CHIMERE



UNIVERSITAIRE PERS LEIDEN

TNO

18974

AVONTUREN MET DE CHIMERE

REDE

UITGESPROKEN BIJ DE AANVAARDING VAN HET AMBT
VAN BIJZONDER HOGLERAAR VANWEGE HET LEIDSGH
UNIVERSITEITS-FONDS AAN DE RIJKSUNIVERSITEIT TE
LEIDEN OP VRIJDAG 27 OKTOBER 1967

DOOR

DR. D. W. VAN BEKKUM



UNIVERSITAIRE PERS LEIDEN

Mijne Heren Curatoren,

Mijnheer de Secretaris dezer Universiteit,

Mijne Heren Curatoren van deze leerstoel en leden van de Universiteitsraad van het Leidsch Universiteits-Fonds,

Mijnheer de Rector Magnificus,

Dames en Heren Professoren, Lectoren, Docenten en Leden van de Wetenschappelijke Staf,

Dames en Heren Studenten en voorts Gij allen, die deze plechtigheid met Uwe tegenwoordigheid vereert,

Zeer gewaardeerde toehoorders,

Het monster dat ons als chimere in verschillende gedaanten uit de mythologie bekend is, heeft dikwijls de afgunst opgewekt van degenen, die zich met de experimentele transplantatiebiologie bezig hielden. Zij waren immers niet in staat een blijvende vergroeiing tot stand te brengen tussen lichaamsdelen van verschillende dieren en zij hechtten daarom weinig geloof aan het bestaan van de chimere. Natuurlijk rechtvaardigde de overlevering deze twijfel in het geheel niet. Immers, het bestaan van dit monster joeg de bewoners van Lycië zoveel vrees aan, dat hun koning Iobates meende zich gemakkelijk van de jonge Bellerophon te kunnen ontdoen door hem op te dragen, de chimere onschadelijk te maken.

Anders dan de heldhaftige beschermeling van Athene zijn wij er niet op uit om het ondier te verdelgen; ons onderzoek is er juist op gericht om het te creëren en het daarna zolang mogelijk in leven te houden.

De creatie van het monster met drie koppen — volgens anderen met de romp van een geit, de kop van een leeuw en de staart van een draak — was het bizarre produkt van een kortstondig samenzijn van Typhon en Echidna. In de geneeskunde is ons streven echter doelbewust. Het is er op gericht om beschadigde of verloren gegane lichaamsdelen en organen door middel van transplantatie te vervangen en daarmee de oorspronke-

lijke toestand zo goed mogelijk te herstellen. De vervanging van vitale organen zal zeker de ideale behandelingsmethode zijn voor vele tot dusverre ongeneeslijke aandoeningen.

Alleen wanneer een transplantaat geruime tijd een redelijke functie behoudt kan van een geslaagde transplantatie worden gesproken. De problemen die dienen te worden opgelost om dit doel te bereiken zijn van tweërlei aard: operatieve en biologische. Ik kan mij veroorloven over de eerste kort te zijn want zij behoren tot het gebied van de chirurgie, in het bijzonder de vaatchirurgie. Hoewel de techniek van de orgaantransplantatie moeilijk is en een grondige oefening vereist, zijn de vorderingen die daarbij in de laatste decennia zijn gemaakt zodanig dat de operatieve problemen voor een aantal belangrijke organen in feite zijn opgelost. Hetzelfde kan men ten aanzien van de biologische problemen bij het transplanteren nog geenszins zeggen en ik heb mij hedenmiddag tot doel gesteld, U in deze biologische problemen in te leiden.

Zoals U bekend is hebben alle individuën behorende tot dezelfde diersoort een verschillende genetische samenstelling, ze zijn in meerdere of mindere mate ongelijk. Elk organisme is in staat deze ongelijkheid te herkennen: weefsels van een ander individu, de zogenaamde homologe of allogene transplantaten, worden altijd afgestoten in tegenstelling tot organen of weefsels van het eigen organisme, de autotransplantaten, die zonder moeite aanslaan. Binnen de soort komen bij uitzondering individuën voor die volledig aan elkaar gelijk zijn: de identieke tweelingen en de dieren die behoren tot een zeer sterk ingeteelde, zogenaamd genetisch homogene proefdierstam. De uitwisseling van weefsels tussen zulke gelijk samengestelde individuen noemt men isologe of isogene transplantaties. Deze isologe transplantaten slaan eveneens in alle gevallen aan, behoudens mislukkingen tengevolge van de operatietechniek. Een grote mate van ongelijkheid bestaat uiteraard tussen dieren van verschillende soorten; de uitwisseling van soort-ongelijke weefsels, de heterologe of heterospecifieke transplantatie was tot voor kort dan ook even onbereikbaar als de homologe transplantatie. De hoge graad van onverenigbaarheid of incompatibiliteit tussen de individuën van één soort en tussen soorten van gewervelde dieren is al duidelijk onderkend vanaf de begintijd van de transplantatiebiologie, dus vanaf de tweede helft van de vorige eeuw. Weefseltransplantatie werd toen vooral door embryologen gebruikt om cellulaire specificiteit, orgaanontwikkeling en onderlinge beïnvloeding van organen te bestuderen. Zij ontdekten dat

de bovenbeschreven incompatibiliteit binnen een diersoort niet voorkomt bij ongewervelde dieren en niet, of veel minder uitgesproken, in de vroege ontwikkelingsstadia van gewervelde dieren zoals larve, embryo en pasgeborene. Over de mechanismen die aan de homotransplantatie-immuniteit ten grondslag liggen werd echter weinig of geen experimenteel werk verricht. Pas tussen 1940 en 1950 werden, voornamelijk door de groepen van Burnet en van Medawar, onderzoeken verricht die tot het inzicht hebben geleid dat de herkenning van de ongelijkheid van een transplantaat en de daarop volgende afstotingsreactie in wezen dezelfde processen zijn als degene die de vorming van antistoffen beheersen bij infecties met micro-organismen, reacties die men immunologisch noemt omdat ze leiden tot immuniteit of verhoogde weerstand.

Hoe belangrijk deze nieuwe inzichten ook waren, zij maakten de vooruitzichten op een kunstmatige slechting van de histo-incompatibiliteitsbarrière op het eerste gezicht niet beter. Integendeel, het buitengewoon grote onderscheidingsvermogen en de grote gevoeligheid van het immunologische afweersysteem waren maar al te bekend, zodat de mogelijkheden voor een voldoende sterke onderdrukking van deze vermogens bij het volwassen individu gering leken. De meest rationele benadering leek te bestaan uit een verdere exploratie van de vroege ontwikkelingsstadia, waarin het vermogen tot reageren nog slechts zwak aanwezig is. Dit was dan ook de weg die Medawar en zijn medewerkers kozen en die hen na een lange reeks van schitterende biologische experimenten tot de formulering van het begrip 'verworven immunologische tolerantie' bracht.

Alvorens daarop nader in te gaan, schets ik U de ontwikkeling die zich gelijktijdig op een ander gebied, namelijk de radiobiologie, heeft voltrokken en die via een geheel andere benadering tot een effectieve onderdrukking van de transplantatie-immuniteit heeft geleid.

Onder de indruk van de gevolgen van de atoomwapens en onder sterke druk van de dreiging van een nieuwe en heviger wereldoorlog zochten vele radiobiologen omstreeks 1950 naar middelen om de zogenaamde stralingsziekte te voorkomen of te genezen. Deze stralingsziekte ontstaat na een totale lichaamsbestraling en is, bij doses tot ongeveer 1200 R, het gevolg van een destructie van het bloedvormende weefsel. Het symptomencomplex pancytopenie, bloedingen en infecties staat bekend als het beenmergsyndroom en verloopt in essentie als andere vormen van beenmergaplasië. In 1949 ontdekten Jacobson en zijn medewerkers dat afscherming van de milt tijdens bestraling van muizen een hoge graad

van bescherming verleent en dat dit effect specifiek is voor de milt. Nu is de milt bij de muis een orgaan dat bij de hemopoïese is betrokken en het is derhalve niet verwonderlijk dat later bleek dat ook afscherming van het beenmerg het ontstaan van de stralingsziekte kan voorkomen. Jacobson vond bovendien dat implantatie van onbestraalde stukjes milt en intraveneuze of intraperitoneale inspuiting van miltcellensuspensies na de bestraling, een even grote vermindering van de mortaliteit tot stand kon brengen. Kort daarop constateerden Lorenz, Congdon en Uphoff dat injectie van beenmergcellensuspensies eenzelfde gunstige werking had. Volgens deze onderzoekers was het onverschillig of deze cellensuspensies afkomstig waren van dezelfde dan wel van een andere knaagdiersoort. Beide groepen van onderzoekers waren geneigd om de therapeutische werking van milt- en beenmergpreparaten toe te schrijven aan een humorale factor die de regeneratie van het door de straling beschadigde bloedvormende weefsel bevordert.

Deze waarnemingen vormden het startsein voor een felle wedloop tussen een aantal radiobiologische groepen om het werkzame bestanddeel van milt en beenmerg te identificeren. Geen wonder, want een humorale factor zou men kunnen isoleren, analyseren en wellicht synthetiseren wanneer voldoende mankracht en geld beschikbaar zouden worden gesteld.

De mogelijkheid dat de werkzaamheid van beenmerg van geheel andere aard was en zou berusten op een transplantatie van levende cellen die zich in de ontvanger tot een nieuwe populatie van bloedvormende cellen zouden ontwikkelen, was eveneens overwogen maar in eerste instantie verworpen. De voornaamste reden hiervoor was dat ook heteroloog beenmerg actief was gebleken hetgeen sterk zou pleiten tegen een transplantatiemechanisme. Nog nimmer was het immers bij zoogdieren gelukt om cellen gedurende langere tijd in een heterologe gastheer in leven te houden, laat staan zich te laten vermenigvuldigen, behoudens natuurlijk de cellen van bepaalde tumoren die wel van de ene diersoort naar een andere konden worden overgeënt.

Men had zich bij de ontwikkeling van deze argumentatie echter onvoldoende gerealiseerd hoe bijzonder sterk de immunologische afweer door een totale lichaamsbestraling wordt onderdrukt. Nader onderzoek van beenmergextracten en andere preparaten waarin intacte cellen niet meer aanwezig waren leverde uitsluitend negatieve resultaten op en geleidelijk gingen de meningen overhellen naar een cellulair mechanisme. In 1956

verschenen tegelijkertijd publikaties uit laboratoria te Harwell, San Fransisco en Rijswijk waarin op overtuigende wijze werd aangetoond dat de therapie van de stralingsziekte met beenmerg berust op een transplantatie van hemopoietische stamcellen die in de bestraalde gastheer prolifereren en in korte tijd de door bestraling vernietigde weefsels volledig repopuleren. In het herstelde dier bleken niet alleen de erythrocyten, de granulocyten en de bloedplaatjes van donor-oorsprong te zijn, maar ook de lymfocyten, de lymfatische cellen van de thymus en zelfs de zogenaamde vrije macrofagen die onder andere in de buikholte worden aangetroffen. Deze dieren waren dus duidelijk van gemengde samenstelling geworden en werden al spoedig met de term 'stralingschimeren' aangeduid. In later jaren is gebleken dat beenmergtransplantaten ook aanslaan na voorbehandeling van de gastheer met bepaalde alkylerende stoffen, zij het veel minder gemakkelijk dan na bestraling.

De opzienbarende ontdekking van stralingschimeren leidde onmiddellijk tot een groot aantal gevolgtrekkingen en speculaties waarvan de meeste inmiddels op hun juistheid zijn getoetst. Vele daarvan schenen fascinerende perspectieven te bieden voor klinische toepassing, andere waren belangwekkend voor de oplossing van fundamentele vraagstukken op het gebied van de hematologie en de immunologie. Slechts twee van de meest opwindende richtingen van onderzoek zal ik hier noemen.

De eerste heeft betrekking op de immunologische eigenschappen van stralingschimeren. Aangezien het immunologische systeem volledig is herbevolkt met cellen van donor-oorsprong zal de chimere ook het immunologische reactiepatroon van de donor moeten hebben verkregen en zal derhalve organen afkomstig van de donor van het beenmerg *niet* afstoten. Deze conclusie bleek juist te zijn. Bij muizen die na bestraling met rattebeenmerg waren behandeld, bleek een transplantaat van ratte huid inderdaad aan te slaan en daarmee was in het laboratorium een chimere gecreëerd die ook uiterlijk uit twee verschillende diersoorten was opgebouwd. Daarmee leek de transplantatie van gepaarde organen, met name de nier, in principe ook bij de mens mogelijk en wel door voorbereiding van de patient met totale bestraling en transplantatie van beenmerg van de toekomstige nierdonor, na enkele weken gevolgd door de transplantatie van een nier.

Ook voor de behandeling van leukemie leek de beenmergtransplantatie veel te beloven. Bij leukemie is het bloedvormende weefsel maligne ontaard en het lag voor de hand, te trachten dit weefsel door bestraling

te vernietigen en vervolgens door getransplanteerd, gezond beenmerg te vervangen. Ook deze behandeling had bij muizen succes, zij het alleen wanneer niet-identiek beenmerg werd gebruikt. De bij deze behandeling toegepaste stralingsdosis is namelijk niet voldoende om alle maligne cellen te doden, maar de overlevende cellen kunnen door het homologe beenmergtransplantaat onschadelijk worden gemaakt door middel van een immunologische reactie waarop ik later uitvoeriger zal ingaan.

De eerste beenmergtransplantaties bij de mens lieten vanzelfsprekend niet lang op zich wachten en werden in de Verenigde Staten verricht. Helaas waren zij onvoldoende voorbereid en werden de mislukkingen onvoldoende geanalyseerd. Achteraf kunnen zij worden toegeschreven aan te lage stralingsdoses en te kleine aantallen cellen; de transplantaten sloegen eenvoudig niet aan, een enkele uitzondering daargelaten.

Mathé en medewerkers te Parijs konden echter, dank zij hun ervaring op experimenteel gebied de beenmergtransplantaties bij patienten aanzienlijk beter uitvoeren. Zij transplanteerden homolog menselijk beenmerg, eerst ter behandeling van de stralingsziekte bij de slachtoffers van het reactorongeval te Vinça in 1958 en nadien bij patienten met leukemie. Bij deze laatste groep werd in bijna alle gevallen een aanslaan van de transplantaten verkregen hetgeen het primaire doel van de behandeling was. Tot grote teleurstelling van alle betrokkenen ontwikkelde zich bij deze patienten echter een geheel nieuw ziektebeeld dat bijna altijd dodelijk verliep en dat na verder speurwerk werd geïdentificeerd als een hyperacute vorm van de zogenaamde secundaire ziekte die reeds eerder bij knaagdieren na transplantatie van homolog en heteroloog beenmerg was beschreven en die na transplantatie van compatibel beenmerg niet voorkomt. De term secundaire ziekte werd ingevoerd ter onderscheiding van het primaire ziektebeeld, te weten de stralingsziekte. In de jaren 1956—1959 was deze secundaire ziekte het onderwerp van een felle wetenschappelijke controverse tussen de werkgroep te Oak Ridge enerzijds, die van mening was dat de ziekte werd veroorzaakt door een immunologische reactie van de gastheer tegen het transplantaat, en de groepen te Harwell en Rijswijk anderzijds, die juist de omgekeerde reactie verdedigden. De juistheid van de laatstgenoemde visie, waarbij dus een reactie van het transplantaat tegen de gastheer werd verondersteld, kon tenslotte worden bewezen. Zoals U zich zult herinneren vindt bij de getransplanteerde dieren ook een repopulatie van het gehele immunologische systeem plaats met cellen van het donortype die af-

komstig zijn uit het getransplanteerde beenmerg. Deze immuun-reactieve, of zoals men tegenwoordig zegt, antigeen-responsieve cellen, ontmoeten in alle weefsels waarin ze zich ontwikkelen de voor hen vreemde antigenen van die gastheer, waartegen ze een immunologische afweerreactie kunnen inzetten. Deze cellen gedragen zich als het koekoeksjong: zodra ze voldoende gerijpt zijn keren ze zich tegen hun nestgenoten. Dikwijls zijn zij echter minder fortuinlijk dan de jonge koekoek want hun agressiviteit kan ook hun eigen vernietiging ten gevolge hebben. De secundaire ziekte is dus het gevolg van een immunologisch gebeuren dat wordt aangeduid met de term 'graft versus host reaction'. Deze reactie is gericht tegen alle cellen van de gastheer, vandaar de eerder vermelde gunstige werking van een niet-identiek beenmergtransplantaat bij leukemie. De buitengewone heftigheid van de 'graft versus host' reactie bij de mens moet worden toegeschreven aan een groter gehalte aan oudere gevechtssklare 'koekoeksjongen' in het beenmergtransplantaat en de samenstelling van menselijk beenmerg is dus kennelijk anders dan die van muizen en ratten. Gegevens over knaagdieren konden in het geval van de homologe beenmergtransplantatie dus niet zo maar op de mens worden betrokken en voor een verdere analyse van de secundaire ziekte en het uitwerken van methoden om deze complicatie te vermijden of te genezen was een proefdier nodig dat meer overeenkomstig de mens op beenmergtransplantatie reageert. Hoewel we in Nederland over minstens evenveel fundamentele gegevens beschikten als de Franse groep van Mathé, werd het bij ons raadzaam geoordeeld met klinische transplantatie te wachten, totdat nagegaan was of deze therapie bij apen veilig kon worden toegepast. Die beslissing was niet gemakkelijk. Ten eerste hadden wij geen garantie dat apen inderdaad in hun reacties op beenmergtherapie meer op de mens zouden lijken dan bijvoorbeeld knaagdieren of de hond, en ten tweede is experimenteren met apen niet alleen uiterst kostbaar en tijdrovend maar vergt tevens stringente maatregelen ter bescherming van het personeel. Wij vonden dat zich ook bij de aap na transplantatie van homoloog beenmerg een hyperacute vorm van 'graft versus host' reactie ontwikkelt en door onderzoek bij rhesusapen hebben wij in de afgelopen jaren een duidelijk inzicht verkregen in het verloop en de pathogenese van deze complicatie. Hiermee was aangetoond dat de aap, door zijn gelijkenis met de mens, onmisbaar is voor preklinisch onderzoek op ons gebied. Om praktische en financiële redenen kan men echter met apen niet meer dan het hoogst noodzakelijke onderzoek uitvoeren.

Dank zij de toegenomen kennis van dit ziektebeeld bij primaten, konden modelsystemen bij muizen worden uitgedacht waarmee wèl op grote schaal gewerkt kan worden en waarmee bv. agentia kunnen worden 'gescreend' waarvan gehoopt of verwacht wordt dat ze een gunstige werking op de secundaire ziekte uitoefenen. Zulke middelen zijn inderdaad gevonden. Door toepassing van immunosuppressieve stoffen zoals cyclophosphamide en methotrexate of van anti-lymfocyten serum gelukt het de ziekte in belangrijke mate te onderdrukken, maar volledige beheersing van de 'graft versus host' reactie is daarmee nog niet mogelijk.

Daarnaast zijn bij apen belangrijke vorderingen gemaakt met de identificatie van de zogenaamde leukocyten-antigenengroepen zodat ook de selectie van histocompatibele donors kan worden beproefd om het tot stand komen van stabiel chimerisme te bevorderen. Door vergelijkende studies van de immunologische reacties tegen transplantaten van verschillende weefsels en die van beenmerg tegen de gastheer, alsmede door een nauwkeurige analyse van de werking van verschillende immunosuppressiva op die reacties wordt momenteel getracht een rationele basis te verkrijgen voor de klinische toepassing van immunosuppressieve agentia.

Het onderzoek van de afweerreactie van getransplanteerde lymfoïde cellen tegen de gastheer heeft een belangrijke invloed gehad op de analyse van verschillende andere ziektebeelden, die niets met transplantatie van doen hebben. De grote overeenkomst tussen de lesies die bij acute secundaire ziekte en bij thymusloze dieren en patienten voorkomen, heeft geleid tot het postuleren van een anti-zelf reactie of auto-immuunmechanisme als gevolg van uitval of vermindering van de functie van de thymus. Dit betekende een belangrijke steun voor de hypothese van Burnet dat de thymus verantwoordelijk is voor het normale onvermogen van lymfatische cellen om tegen de 'eigen' weefsels te reageren. Deze eigenschap van spontane 'self tolerance' is specifiek. Dezelfde cellen zijn in staat om krachtig te reageren tegen een onnoemelijk groot aantal 'vreemde' antigenen. Deze *specifieke* tolerantie voor de eigen weefsels is fundamenteel anders van aard dan de tolerantie die kan worden verkregen met immunosuppressiva. De laatstgenoemde middelen zijn namelijk niet selectief, zodat de mogelijkheden van de behandeling met deze verbindingen steeds worden beperkt door een afname van de algemene weerstand tegen infecties.

Verdieping van het inzicht in de specifieke tolerantie ziet men dan

ook terecht als de sleutel tot een definitieve oplossing van het transplantatieprobleem. Aldus zijn we van onze excursie in de radiobiologie teruggekeerd op ons punt van uitgang: de verworven specifieke tolerantie, die door Medawar en zijn medewerkers is ontdekt. Door inspuiting van lymfatische cellen van een homologe donor konden zij pasgeboren muizen tolerant maken voor weefsels van dezelfde donor. Deze tolerantie is *specifiek* en blijft tot op latere leeftijd bestaan. Specifieke tolerantie kan het best worden verkregen door toediening van levende cellen en uit later onderzoek van Trentin en van Medawar's medewerkers is gebleken dat deze behandeling leidt tot het ontstaan van een chimere. De ingespoten cellen prolifereren in de ontvanger en er vestigt zich naast en tussen de eigen cellen een populatie van cellen van het donortype. De toestand van de pasgeboren ontvanger is analoog aan die van de bestraalde ontvanger: in het eerste geval is hij te weinig ontwikkeld, in het andere geval teveel beschadigd om het cellentransplantaat af te kunnen stoten. In beide gevallen dreigt in eerste instantie de 'graft versus host' ziekte te ontstaan maar kan na verloop van tijd een evenwichtstoestand intreden, als de cellen afkomstig van het transplantaat specifiek tolerant worden voor de weefsels van de gastheer. In het geval van de onbestraalde gastheer met een gemengde populatie van eigen- en donorcellen is er bovendien een specifieke tolerantie van de eigen cellen ten opzichte van die van het donortype.

Laat ik hier onmiddellijk aan toevoegen dat een toestand van verworven specifieke immunologische tolerantie niet altijd kan worden verklaard door chimerisme. Medawar heeft kunnen aantonen dat een dergelijke tolerantie voor vreemde weefsels ook kan worden opgewekt door voorbehandeling met celvrije antigeenpreparaten, — dus extracten van deze weefsels — al was dit veel moeilijker dan met intacte cellen. Voor de immuniteitsreacties tegen oplosbare antigenen was een dergelijk verschijnsel al langer bekend. Reeds in 1949 was uit het onderzoek van Felton gebleken dat een specifieke *paralyse* van het immuunsysteem ten opzichte van een oplosbaar antigeen kon worden verkregen door toediening van grote hoeveelheden van dat antigeen. Volwassen muizen kon hij tegen een pneumokokken-infectie beschermen door inspuiting van $\frac{1}{2}$ microgram pneumokokken-polysaccharide. Inspuiting met een miljoen maal grotere hoeveelheid polysaccharide ($\frac{1}{2}$ g) gaf echter géén bescherming en de daarmee ingespoten muizen konden ook later niet immuun worden gemaakt door toediening van de kleine dosis polysac-

charide. Een langdurige specifieke verlamming van de antilichaamvorming tegen allerlei lichaamsvreemde eiwitten werd vervolgens door andere onderzoekers verkregen door behandeling van pasgeboren knaagdieren met deze eiwitten. Voor een handhaving van deze non-reactiviteit is vrijwel steeds een hoge antigeenspiegel noodzakelijk. Zonder regelmatig herhaalde toediening van het antigeen op latere leeftijd komt het reactievermogen terug en verandert de paralyse geleidelijk in een normale toestand van immuniteit.

Het is zeer waarschijnlijk dat de immunologische paralyse en de tolerantie ten aanzien van transplantatieantigenen terug te voeren zijn tot eenzelfde mechanisme. Even waarschijnlijk is het dat dit mechanisme niet kan worden ontrafeld voordat bekend is hoe de selectieve reactiviteit, dat is de vorming van specifieke antilichamen door de cellen van het immuunsysteem tot stand komt. Met de snelle ontwikkeling van de immunologie in de laatste decennia zijn ook ten aanzien van dit kernprobleem grote vorderingen gemaakt en bijna wekelijks verschijnen er nieuwe hypothesen of variaties op oude postulaten ter verklaring van de specifieke antilichaamproductie. Geen van die theorieën is echter tot dusverre op bevredigende wijze in overeenstemming te brengen met de bevindingen op het gebied van de immunologische tolerantie.

Vanzelfsprekend hebben wij ons ook op de studie van dit fascinerende probleem geworpen. Bij de bestudering van de reactiviteit of non-reactiviteit en van de biochemische processen die daaraan ten grondslag liggen stuit men echter steeds op de moeilijkheid dat het immunologische systeem niet statisch is maar bestaat uit een cellenpopulatie van steeds wisselende samenstelling tengevolge van aanmaak van nieuwe en verloren gaan van oude cellen. De activiteiten van de nieuwe cellen zijn niet steeds gelijk aan die van hun voorgangers, zeker niet wanneer de activiteit van het immunologische systeem wordt gewijzigd door toediening van antigenen bij het experiment. Alle biochemische veranderingen die men registreert kunnen dus zowel het gevolg zijn van een verandering in de stofwisseling van individuele cellen als van een verandering in de cellenpopulatie. Het lag daarom voor de hand om op zoek te gaan naar een andere cellenpopulatie die minder veranderlijk is en die eveneens op prikkels uit de buitenwereld kan reageren met de vorming van specifieke eiwitten.

De hierbij te volgen richting was reeds in 1949 door Felton en Burnet aangeduid, toen zij met veel nadruk wezen op de analogie tussen de zg.

adaptieve eiwitsynthese en de produktie van antilichamen. Adaptieve of induceerbare eiwitsynthese is het vermogen van cellen om na contact met een bepaald substraat een daarbij passend enzym te gaan synthetiseren of in sterk vermeerderde mate te gaan produceren. Dit verschijnsel werd reeds meer dan 60 jaar geleden bij micro-organismen ontdekt en is vooral de laatste jaren een belangrijk onderwerp van de studie van regulatiemechanismen geweest. Bij hogere diersoorten wordt het vermogen tot adaptieve enzymsynthese vooral aangetroffen in de cellen van de spijsverteringsorganen, hetgeen wellicht geen toeval is, gezien de fylogenetische ontwikkeling van het reactievermogen op milieu-prikkels. Bij eencelligen en de lagere meercellige organismen bestaat de afweer tegen binnengedrongen stoffen uit fagocytose en digestie, functies die bij de hogere organismen zijn blijven voortbestaan, doch in aparte, gespecialiseerde cellen; de fagocyten die betrokken zijn bij de afweer tegen micro-organismen, en de cellen die de spijsvertering als hoofdfunctie hebben. Pas bij de gewervelde dieren zijn gespecialiseerde immunologische functies zoals antilichaamsynthese en transplantatie-immuniteit tot ontwikkeling gekomen. Het is opvallend dat een groot deel van het lymfatische weefsel van de gewervelde dieren direct uit of in nauwe samenhang met de primitieve darm en de kiewbogen wordt gevormd.

De bovengeschetste samenhang was voldoende suggestief om na te gaan of de analogie tussen adaptieve enzymsynthese en immunologische reacties kon worden doorgetrokken tot de immunologische tolerantie. Voor dit onderzoek werd een van de bekendste induceerbare enzymsystemen in de lever uitgekozen. Inderdaad bleek de inductie van het enzym tryptofaanpyrrolase in de lever van jonge ratten te kunnen worden verhinderd door de dieren vlak na de geboorte, wanneer de induceerbaarheid van dit enzym nog zeer gering is, met een grote hoeveelheid van het substraat tryptofaan te behandelen. Aangezien de levercellenpopulatie veel constanter van samenstelling is dan die van het immunologische systeem, lijkt de bestudering van het leveranalogon veelbelovend voor de verdere opheldering van de moleculaire mechanismen die aan de immunologische tolerantie ten grondslag liggen ².

Zo voerden de avonturen met de chimere ons van wat Lederberg eens 'de geneeskunde van de reserveonderdelen' noemde via 'graft versus host' reacties, auto-immuniteit en de raadselachtige functies van de thymus naar de regulatiemechanismen van de eiwitsynthese, het gebied waar de moderne goden van de moleculaire biologie heersen.

Zullen zij ons binnen afzienbare tijd de sleutel schenken die de mens van vandaag deelgenoot kan maken van hùn status van onsterfelijkheid? Dat lijkt niet waarschijnlijk.

Wel kan worden verwacht dat de vorderingen in de moleculaire biologie binnen niet al te lange tijd tot de opheldering van processen als selectieve immuniteit en tolerantie zullen leiden en dat daarna een gerichte inductie van specifieke tolerantie als voorbereiding voor de orgaan-transplantatie mogelijk zal worden.

Maar ook datgene wat thans op het gebied van de experimentele weefseltransplantatie is gerealiseerd, is zo veelomvattend dat een volledige uitbuiting van de klinische toepassingen niet meer onmiddellijk mogelijk is. Opleiding van klinische specialisten, organisatie van selectiesystemen, de aanvoer van voldoende gezonde organen, een wettelijke regeling voor het tot stand brengen van menselijke chimeren en tenslotte de aanpassing van onze medische ethiek aan de huidige mogelijkheden hebben (natuurlijk) geen gelijke tred kunnen houden met de ontwikkelingen in het laboratorium.

Wie in 1958 in het artikel van Martinovitch³ las over de ontwikkeling van een gedeelte van een eendekop op een kippe-embryo na transplantatie in de zeer vroege ontwikkelingsperiode kon dit resultaat onder de categorie biologische curiosa plaatsen en het vervolgens vergeten. Wie in 1963 de beschrijvingen en afbeeldingen van transplantaties van hondekoppen door de Rus Demichow⁴ onder ogen kreeg, werd al getroffen door opmerkingen als 'Zuerst fiel auf, dasz alle Lebensfunktionen des Kopfes vöellig erhalten waren. Der transplantierte Kopf reagierte lebhaft auf die Umgebung, hatte einen vernünftigen Ausdruck, schaute den Menschen, die an ihm herantraten, in die Augen, beleckte sich beim Anblick einer Untertasse mit Milch . . .', etc. De getransplanteerde hondekop reageerde vriendelijk als men hem vriendelijk benaderde, maar beet in de hand die hem ergerde of gevaarlijk voorkwam, at wat hem smaakte, sliep, hijgde, kortom gedroeg zich bijna net zoals de kop van een intacte hond zich pleegt te gedragen. Natuurlijk werden deze transplantaten na korte tijd afgestoten, hoewel dit bij één kop pas na 29 dagen het geval was. Men kon toen nog de onwillekeurig opkomende speculaties over een mogelijke klinische toepassing onderdrukken in de geruststellende wetenschap dat de homotransplantatie-barrière nog niet geslecht was en er zich verder geen zorgen over maken. Wie echter reeds 3 jaar later heeft kunnen waarnemen hoe door voortgezette

behandeling met anti-lymfocyten serum homotransplantaten van de huid bij apen voor onbepaalde tijd worden geaccepteerd, kan zich niet langer van de proeven van Demichow, noch van de onlangs door anderen ondernomen pogingen tot hersentransplantatie ⁵, distantiëren.

Zeer gewaardeerde toehoorders,

Er bestaat geen twijfel aan dat medici en biologen reeds thans in dezelfde situatie verkeren als de kernfysici in 1943, toen velen van hen, door hun deelname aan het uitwerken van de fascinerende problemen op het gebied van de kernenergie de basis legden voor een toekomstig vreselijk gewetensconflict.

De tijd is aangebroken dat medici niet meer de enigen zijn die te beslissen hebben of onze resultaten al of niet zullen worden toegepast; indien deze voldoende attractief zijn zullen ze worden toegepast tot heil of tot onheil van de mensheid ⁶.

Evenmin als destijds bij de ontwikkeling van de atoombom heeft het *nu* enige zin om het onderzoek stil te leggen ten einde een ontoelaatbaar gebruik van onze resultaten te verhinderen. Anderen zullen het overnemen en voortzetten. Wel lijkt het zinvol om te streven naar een vroegtijdige integratie van onze vorderingen op researchgebied met het denken en doen in de klinische geneeskunde en met zoveel mogelijk andere facetten van de menselijke samenleving ⁷.

Wij dienen ervoor te waken dat niets ons kan beletten de resultaten van ons werk openbaar te maken, juist wanneer ze voor de toekomst schokkende implicaties kunnen hebben. Hoe eerder nieuwe ontwikkelingen in de biologie en de geneeskunde in de openbare discussie worden betrokken en hoe meer de verantwoordelijke onderzoekers geconfronteerd worden met de mening van een — bij voorkeur geschoold — publiek, des te beter zal de gemeenschap voorbereid zijn op de beslissingen die deze gemeenschap ten slotte zelf behoort te nemen. De enigszins terughoudende instelling van Europese medici en wetenschapsbeoefenaars t.a.v. presentatie van hun resultaten aan het publiek via de moderne communicatiemedia acht ik dan ook niet gerechtvaardigd en zelfs ongewenst. Gelukkig is deze instelling snel aan het veranderen, mede dank zij de grote toename van het aantal wetenschappelijke onderzoekers, waardoor het isolement in ivoren torens plaats maakt voor overbevolking in wolkenkrabbers van beton en glas.

De mogelijkheid om aan de integratie van de transplantatiebiologie in de geneeskunde mijn bijdrage te leveren lijkt mij een van de belangrijkste voordelen van mijn benoeming aan de Leidse Universiteit.

Aan het einde van het wetenschappelijke deel van mijn rede gekomen moge ik mijn dank betuigen aan Hare Majesteit de Koningin voor het bevoegd verklaren van het Leidsch Universiteits-Fonds om deze leerstoel te vestigen.

Mijne Heren Curatoren van deze Universiteit,

Voor Uw gunstig advies aan de Kroon inzake het toelaten van deze leerstoel en Uw instemming met mijn benoeming ben ik U zeer erkentelijk.

Mijne Dames en Heren Leden van de Universiteitsraad van het Leidsch Universiteits-Fonds,

Dat U op voorstel van het College van Gecommitteerden en de Commissie van Uitvoering van het Leidsch Universiteits-Fonds deze leerstoel hebt gevestigd en mij de bezetting daarvan hebt willen opdragen stemt mij tot grote dankbaarheid. De transplantatiebiologie is bepaald geen nieuwe tak van wetenschap maar een leerstoel in dit vak is met recht een bijzonderheid. Ik ben mij dan ook ten volle bewust van de bijzondere verplichtingen die ik op mij heb genomen.

Mevrouw en Mijne Heren Curatoren van deze bijzondere leerstoel,

Uw bereidheid om het curatorschap te aanvaarden heb ik zeer gewaardeerd.

Met name dat Gij, waarde Gaillard, op deze wijze Uw daadwerkelijke medewerking hebt willen verlenen beschouw ik als een eer en een persoonlijk voorrecht. Uw pionierswerk op het gebied van de transplantatie van voorgekweekte weefsels verlenen aan onze nieuwe relatie een wel heel bijzondere betekenis, evenals de omstandigheid dat mijn eerste kennismaking met het wetenschappelijke onderzoek onder Uw leiding plaatsvond. Hoewel die periode al weer ver achter ons ligt, blijft ze voor mij onvergetelijk niet in het minst door de onbeperkte gastvrijheid die U mij en vele anderen in die tijd van grote onvrijheid in Uw laboratorium hebt geboden.

Mijnheer de Rector Magnificus, Mevrouw en Mijne Heren Leden van de Academische Senaat,

In Uw groep te worden opgenomen beschouw ik als een eer en een voorrecht. Ik hoop velen van U nader te leren kennen en de gelegenheid te krijgen met sommigen van U samen te werken.

Dames en Heren Professoren, Lectoren, Docenten en Stafleden van de Medische Faculteit,

Vanaf het ogenblik van mijn aankomst als student heb ik gedurende een reeks van jaren geprofiteerd van de gelegenheid tot experimenteren die overal aanwezig was. De oude gebouwen van het Academisch Ziekenhuis boden destijds nog talloze zolders, kelders, badkamers en portalen, die een uitermate geschikt speelterrein vormden voor aankomende onderzoekers. Velen van de ouderen onder U ben ik dank verschuldigd voor hun gastvrijheid en adviezen.

In een latere periode heb ik op indirecte wijze het contact met Uw faculteit mogen vernieuwen en mocht ik door mijn onderwijstaak bij het Instituut voor Radiopathologie en Stralenbescherming met velen van U een vruchtbare en leerzame samenwerking hebben.

In het bijzonder U, waarde Sobels en U, waarde Mellink, moge ik hier dankzeggen voor de vriendschappelijke contacten die ik met U in en buiten het onderwijs mocht onderhouden.

Van niet minder belang was voor mij de stimulerende samenwerking met vele klinici onder U, met name met de leden van de Werkgroep Orgaantransplantatie TNO en de Stafleden van het Isolatie-Paviljoen van het Instituut voor Radiopathologie en Stralenbescherming en die van de Afdeling Immunohaematologie.

Het samenspel tussen de researchgroep in Rijswijk en Uw experimentele en klinische groepen alhier mag uitzonderlijk worden genoemd en heeft reeds belangrijke vruchten afgeworpen. Ik hoop ook in de toekomst mijn bijdrage hiertoe te kunnen leveren.

Waarde Querido,

Temidden van zoveel Uwer leerlingen eis ik met enige schroom het recht op Uw eerste researchassistent te zijn geweest. Ik zou niet durven stellen dat ik daarmee ook het meest van U geleerd heb omdat zulks

in dit geval voornamelijk door het opnamevermogen van de leerling bepaald wordt. Uw invloed op mijn vorming tot wetenschappelijk onderzoeker is groter geweest dan van enige van mijn andere leermeesters en wat alleen de ware leermeester vermag, ook buiten het terrein van het wetenschappelijke onderzoek hebben Uw opvattingen en denkmethoden mij dikwijls tot voorbeeld gediend. In de loop der jaren hebt U in onze relatie velerlei rollen gespeeld, die van opleider, chef, promotor, adviseur, vaderlijke vriend, regent en tenslotte die van decaan en collega. Ik verheug mij over het contact met de speler, ongeacht zijn rollen.

Sir Rudolph Peters,

The training in biochemistry I received in your laboratory has been of great value. But you taught me one more important lesson namely that a few minutes of informal discussion each day can be more stimulating than hours of formal lectures and staff meetings.

Waarde J. A. Cohen,

Gedurende acht jaren heb ik het voorrecht gehad onder Uw stimulerende leiding research te bedrijven. Al die tijd is onze samenwerking zo intensief geweest dat ik ten volle heb kunnen profiteren van Uw vele uitzonderlijke capaciteiten. De technische mogelijkheden die U mij wist te verschaffen en de kansen die U mij hebt geboden, waren vrijwel onbegrensd, zodanig zelfs dat ze tenslotte de grenzen van Uw eigen Instituut overschreden. Gelukkig zijn onze contacten daardoor niet geheel verbroken en ik hoop ook binnen deze faculteit nog dikwijls een beroep te mogen doen op Uw kennis en ervaring. Dat de drenkeling thans ook op deze hoge wal is aangeland zal U ongetwijfeld veel voldoening geven.

Waarde Kassenaar,

Met totaal verschillende kennis gewapend voerden wij samen onze eerste verkenningen uit op het terrein van de biochemie. Hoe sterk onze paden naderhand ook uiteenliepen, bij iedere ontmoeting bleken nieuwe verbindingswegen tot onze gemeenschappelijke interesse aanwezig te zijn. Dat mijn kronkelig spoor mij tenslotte tot dezelfde faculteit voert als Uw rechte baan beschouw ik als méér dan een gelukkig toeval.

Mijnheer de Voorzitter en Mijne Heren Leden van het bestuur van de Gezondheidsorganisatie TNO,

Voor Uw toestemming deze benoeming te mogen aanvaarden ben ik U zeer erkentelijk, vooral omdat U hiermee het belang, dat ook U hecht aan de banden tussen de Leidse Universiteit en het Radiobiologisch Instituut tot uitdrukking hebt gebracht.

Dames en Heren, medewerkers van het Radiobiologisch Instituut TNO,

Uw grote enthousiasme en teamgeest vormen nog steeds de belangrijkste bijdrage tot al onze resultaten. In het besef dat voor ieder van U de doelstellingen van het medisch-wetenschappelijke onderzoek een voortdurende stimulans zijn, heb ik gemeend deze benoeming te mogen aanvaarden. Sommigen van U hebben de vrees uitgesproken dat mijn deelneming aan het onderzoek daaronder zal lijden. Volgens de wet van Parkinson — waarin ik onvoorwaardelijk geloof — is de kans groot dat ik als administrateur zal eindigen. Bedenk echter dat directeuren in ieder geval als administrateur eindigen, ook indien ze nooit aan het wetenschappelijk onderzoek hebben deelgenomen.

Waarde van Putten, de Vries en Barendsen, ruim tien jaar geleden begonnen wij aan de opbouw van het Radiobiologisch Instituut. Op velerlei gebied erken ik in ieder van U nog steeds de meerdere en Uw kritisch oordeel acht ik een voorwaarde voor mijn werk. Uw voortdurende bereidheid mij dit oordeel zonder enig voorbehoud te geven beschouw ik als het grootste voorrecht.

Dames en Heren Studenten,

Met een kleine variant op Young en Crowell uit 'De toepassing van de spelkunst in de wetenschap' kan ik zeggen: 'Aan sommige Universiteiten is de verderfelijke opvatting gaan overheersen dat een hoogleraar ook college moet geven'. Stelt U gerust, aan deze Universiteit heersen ruimere opvattingen, U zult Uw curriculum slechts bij hoge uitzondering met mijn didactische bijdragen belast zien. Meent echter niet dat ik voor U geen belangstelling of tijd zou hebben. Integendeel, bij mijn overwegingen die tot de aanvaarding van deze leerstoel hebben bijgedragen vormde het toekomstige contact met U een feit van betekenis. Ik meen dat het voorlopig nog nuttig en nodig is dat ook medici deelnemen aan

medische basisresearch en ik hoop de gelegenheid te zullen hebben Uw belangstelling voor de transplantatiebiologie te wekken in een zo vroeg mogelijk stadium van Uw studie.

Diegenen onder U bij wie deze belangstelling reeds zodanig aanwezig is dat nader contact op prijs gesteld wordt, wil ik er op wijzen dat de leerstoel in de experimentele transplantatiebiologie slechts in figuurlijke zin in Leiden staat, zodat U mij het beste kunt benaderen op mijn privé adres hier ter plaatse. Tel. 23248.

Ik heb gezegd.

NOTEN

1. De avonturen met de chimere werden beleefd in het gezelschap van H. Balner, O. Brocades Zaalberg, J. C. Collenteur, B. G. Crouch, J. A. G. Davids, E. Magliulo, C. N. Muller-Bérat, H. T. M. Nieuwerkerk, L. M. van Putten, O. Vos, M. J. de Vries, D. van der Waay, W. Welling en W. W. H. Weyzen.

Gedetailleerde beschrijvingen van onze belevissen zijn ondermeer verschenen in: *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1962, 99; 1964, 114; 1966, 129. *Int. J. Rad. Biol.* 1959, 1; 1961, 2, 3. *J. Cell. Comp. Physiol.* 1957, 50 suppl. 1. *J. Natl. Cancer Inst.* 1958, 21; 1959, 23; 1961, 27; 1964, 32; 1967, 38. *Nature* 1957, 180; 1958, 182; 1964, 202, 204. *Ned. Tijdschr. v. Geneesk.* 1958, 102; 1963, 107. *Pathol. Biol.* 1958, 13. *Rev. Hématol.* 1956, 11. *Science* 1965, 149. *Transplantation* 1963, 1; 1964, 2; 1965, 3. *Mechanisms of Radiobiology*. Vol. II, Academic Press, 1960. *Bone marrow therapy and protection in irradiated primates*, Radiobiologisch Instituut, 1962.

2. Het is bemoedigend te weten dat Metschnikoff 80 jaar geleden deze aanpak ook al veelbelovend vond: '... so ist vielleicht Aussicht vorhanden, auch die so dunklen Erscheinungen der Immunität und der präventiven Impfungen durch Analogieschlüsse mit anderen Erscheinungen der Nahrungsaufnahme und Verdauung etwas begreiflicher zu machen'. Elias Metschnikoff: Ueber eine Sprosspilzkrankheit der Daphnien. Beitrag zur Lehre über den Kampf der Phagocyten gegen Krankheitserreger. *Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medicin*. Bd. XCVI, Hft. 2, p. 177—195, 1884.

3. P. N. Martinovitch en M. R. Pavlovič. Transplantation of the forebrain region in bird embryos before the establishment of a circulation. *Nature* 182, 571—572, 1958.

4. W. P. Demichow. *Die experimentelle Transplantation lebenswichtiger Organe*. VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin, 1963, p. 133—142. Overigens zijn dergelijke transplantaties reeds in 1908 door A. J. Carrel beschreven (J.A.M.A., 51, 1662, 1908).

5. R. J. White, M. S. Albin and G. E. Locke. Experimental transplantation of the brain. Voordracht tijdens de *1st Intern. Congress of the Transplant. Soc.*, Parijs, 27—30 juni 1967.

6. Lederberg schreef in 1963: 'We must try to anticipate the worst anomalies of biological powers. To anticipate them in good time is the first element of hope in developing institutional and technological antidotes'. J. Lederberg. Biological future of man. In: *Man and his future*. Ed. G. Wolstenholme. Churchill Ltd., Londen, 1963, p. 263—273.

In dit artikel deed Lederberg verder een aantal interessante aanbevelingen om de kloof tussen wat theoretisch mogelijk en praktisch uitvoerbaar is te overbruggen.

7. In een analyse van de gevaren die het voortbestaan van de mensheid bedreigen als gevolg van de toenemende kernbewapening schrijft Gemma Corradi: 'We go toward the mystery of the future with the only escort of a set of experiences

which are no longer illuminating. The subtleness and mobility of imagination can be exceptionally important in this situation of most rapid development, because only imagination, which is not anchored to anything in particular, is still able to go along with contemporary occurrences, and because the heavy existing practices have already lost control of the situation'. Gemma Corradi. *Philosophy and coexistence*. A. W. Sijthoff, Leiden, 1966.

Deze woorden zouden evengoed betrekking kunnen hebben op sommige van de recente vorderingen in de biologie, waarvan de toepassing zich reeds thans aan iedere rationele vorm van controle onttrekt. Hun komst was wel te voorzien maar is onvoldoende voorbereid. Dit kan zeker niet worden geweten aan gebrek aan visie van de betrokken onderzoekers. Van hen kan in het algemeen niet worden verwacht dat ze in het openbaar te sterk vooruitlopen op de resultaten van het ogenblik.