

door Liesbeth Koenen

Ralph Steinman wint Dr. A.H. Heinekenprijs voor de Geneeskunde

De zwemmende startmotor van onze afweer

Niemand had ze voor 1973 ooit gezien, maar de speciale afweercellen die medisch onderzoeker Ralph Steinman ontdekte, zouden ons binnenkort wel eens van heel wat ziekte en ellende kunnen verlossen.

Ons afweersysteem ingewikkeld? ‘Nou, dat is maar hoe je ernaar kijkt’, vindt Ralph Steinman, ‘het is ook nogal elegant.’ En in elk geval zeer veelomvattend. In de ogen van Steinman is dat wat het zo’n aantrekkelijk medisch onderzoeksgebied maakt. ‘Van je nieren weet je precies wat ze doen, net als van je ingewanden, enzovoort. Alle andere organen hebben een duidelijke, toegespitste functie’, zegt hij – bijna met een beetje dedain. ‘Maar het bereik van je immuunsysteem is enorm. De evolutie zorgt dat er zich altijd nieuwe infecties ontwikkelen, en het immuunsysteem is erop gemaakt daar gelijke tred mee te houden.’

impact

De inzichten in de werking daarvan hebben volgens hem bovendien nu het punt bereikt waarop een nieuwe generatie veel effectievere vaccins en andere medicijnen vrijwel voor het grijpen ligt. Als Steinman gelijk heeft, zal de impact van de immunologie op onze gezondheid nog heel indrukwekkend worden.

Exact veertig jaar geleden betrad hij als jonge dokter het onderzoeksterrein. Drie jaar later had hij al een heel nieuw type cellen ontdekt, die hem wereldfaam zouden bezorgen. Cellen die een sleutelrol vervullen bij alle afweerreacties. En daar bestaan er veel van. Steinman: ‘Net rond 1970 begon het duidelijk te worden dat ons afweersysteem niet alleen infecties bestrijdt, of met behulp van een vaccin antilichamen kan leren te maken, maar dat het ook op allerlei andere medische gebieden een rol zou kunnen spelen. Bij de afweer tegen kanker bijvoorbeeld. En ook bij ongewilde reacties, zoals je die hebt bij allergieën en auto-immuunziektes als multiple sclerose, of de afstotingsreacties na een transplantatie.’

Zo stond het ervoor. Maar er was een probleem: ‘We begrepen niet hoe je een immuunrespons in gang kon zetten. Hoe begon het? We kenden wel de componenten van bacteriën, of kankercellen of transplantaten die we antigenen noemen – meestal zijn dat proteïnen. Maar als we die proteïnen injecteerden in dieren of mensen riepen we daarmee niet de afweerreactie op die we wilden begrijpen.’

Maar er bestonden wel degelijk al vaccins waarbij dat wel gebeurt. Zoals de inenting tegen kinderverlamming, die voor Steinman zelfs nog een van de redenen was geweest de immunologie in te gaan: ‘Ik ben opgegroeid in het tijdperk dat er nog polio was.’ Vaccins leren het afweersysteem om specifieke antilichamen te maken, die bescherming bieden wanneer we daarna aanlopen tegen de desbetreffende indringer, zoals het poliovirus. In de manier waarop vaccins gemaakt werden, bleek het geheim

We geven aan research maar één procent uit van wat ziektes kosten

verstopt te zitten van het aanslingeren van de afweerreactie. Steinman vertelt hoe het indertijd toeging: ‘De methode was: neem de proteïnen waartegen het vaccin moet werken en voeg die toe aan cellen die de immunoreactie maken – die heten lymfocyten. En verder moest je er een mengsel van mysterieuze ‘hulpcellen’ bij doen. En dan werkte het.’

Het was in dat mengsel, waar heel veel verschillende celtypen in zaten, dat Steinman cellen ontdekte die nog nooit door iemand beschreven waren. Bijzondere cellen: ‘Hét kenmerk zijn hun uitlopers, die doen denken aan de armen en benen van een zwemmer die zich een weg baant door het water. Geen enkele andere cel beweegt



Ralph Steinman
foto Jussi Puikkonen

zich op die eigenaardige manier.' Het zijn die 'armen en benen' die ze hun naam 'dendritisch' (vertakkend) hebben bezorgd.

Steinman: 'Dendritische cellen zijn altijd bezig hun omgeving te peilen. Alsof ze uitkijken naar indringers,

'Ik ben opgegroeid in het tijdperk dat er nog polio was.'

en naar de immuuncellen die verzameld moeten worden voor het teweegbrengen van immuniteit. Uiteindelijk zijn ze de *missing link* gebleken. De dendritische cellen

initiëren de afweerreacties. Ze zijn de helpers van moeder natuur. De microben of zelfs de simpele proteïnen die zij oppikken, maken dat dieren en mensen leren om specifiek daarvoor een immuunrespons maken.'

Geloofd werd Steinman in eerste instantie niet. 'De cellen zijn lastig om mee te werken', zegt hij. Hij leerde hoe ze te zuiveren. Heel frequent zijn ze niet, hoewel ook dat relatief blijkt: 'In onze huid zitten mooie, grote dendritische cellen. Dat zijn er toch nog duizenden per vierkante millimeter. Je zit op zo'n twintig miljoen exemplaren: de bedekking van je achterwerk.'

Overigens waren de dendritische cellen in de huid nou net de enige die wel eerder waren opgemerkt. Ze heetten

al Langerhanscellen, naar de negentiende-eeuwse patholoog Paul Langerhans, wiens naam ook voortleeft in de alvleesklier, waar in de 'eilandjes van Langerhans' onder meer insuline geproduceerd wordt. Steinman: 'Maar Langerhans dacht vanwege die vertakkingen dat ze bij het zenuwstelsel hoorden.'

Hoe kan het dat ze verder over het hoofd waren gezien tot dan? Steinman lacht: 'Ik denk dat niemand erg zorgvuldig gekeken had. En de meesten hielden zich bezig

Het donororgaan zelf blijkt het sein 'indringer' te geven

met eigenschappen van het immuunsysteem die spelen nadat het al in actie is gekomen. Met andere gaten in onze kennis. Mijn nadruk op hoe het allemaal begint, was toen uniek.'

Het werd allengs makkelijker om met de cellen te werken, en nu zijn dendritische cellen allang gemeengoed. Ze worden in honderden laboratoria onderzocht. Steinman: 'We hebben een veel beter begrip gekregen van een groot aantal medische problemen. Hoe afstoting in zijn werk gaat, wat er gebeurt bij allergieën, of hoe tumorcellen herkend en dan afgestoten worden.'

raadsel

Neem de intrigerende dingen die aan het licht zijn gekomen over getransplanteerde organen. Dat zo'n orgaan afgestoten wordt, is als bekend het grote risico. Patiënten worden levenslang op medicijnen gezet die hun complete afweer onderdrukken, met alle gevaren vandien, en dan nog gaat het lang niet altijd goed. Maar opmerkelijk genoeg blijkt het donororgaan zelf het sein 'indringer' te geven. Steinman: 'Hoe is nog een raadsel, maar na een transplantatie worden de dendritische cellen in het

getransplanteerde orgaan in werking gezet. En dan verplaatsen ze zich naar het lichaam van de ontvanger. Kijk, die cellen zijn een soort schildwachten, die de generaals vertellen dat er iets fout is gegaan en dat ze het leger in moeten zetten. Maar in dit geval vertellen ze dus aan de ontvanger dat die het transplantaat moet weigeren. Waarschijnlijk worden er stukjes van het orgaan opgepikt door dendritische cellen van de ontvanger, en zet dat ook de respons in werking.'

'Als je nu dat begin kunt blokkeren, dan is het probleem opgelost. We proberen ook een immuunrespons te maken die het immuunsysteem juist uitschakelt.' Maar dan niet in zijn geheel, maar toegespitst op specifieke reacties, zoals de afstoot van transplantaten. Dat lijkt te gaan lukken: 'Toevallig zijn we net een paper aan het afronden over hoe je medicijnen kunt maken die specifiek op een transplantaat gericht zijn. Inmiddels hebben we laten zien hoe cellen die een respons stilleggen, kunnen standhouden in dieren met een getransplanteerd orgaan. Dat was een groot struikelblok. Maar nu ligt hier een heel nieuw gebied open.'

maar goed ook

Een echte doorbraak noemt Steinman de ontdekking dat dendritische cellen het afweersysteem niet alleen in gang zetten, maar juist ook stil kunnen leggen, kunnen maken dat er *niet* gereageerd wordt. 'Dat is maar goed ook', zegt hij. 'We ademen voortdurend proteïnen in, eten van

Een soort schildwachten, die de generaals vertellen dat er iets fout is gegaan

alles. Als we daar voortdurend immuunresponses op hadden, dan liepen we met chronische ontstekingen.' In dat vermogen van dendritische cellen ziet hij niet alleen mogelijkheden bij transplantaties. 'Zo'n nieuw type vaccin zou dan bijvoorbeeld ook de auto-immuunreactie af kunnen zetten die bij multiple sclerose de hersenen aantast.'

Heel recent is de eerste officiële goedkeuring van een vaccin dat gebaseerd is op dendritische cellen. Steinman: 'In dit geval gaat het om een middel waarvan vaststaat dat het een bescheiden verlenging geeft van het leven van mannen met vergevorderde prostaatcancer.' Dat klinkt nog niet meteen erg spectaculair. Is het probleem hier misschien dat medicijnen in het begin alleen getest

Ralph Steinman

1943

Immunoloog / celbioloog

Hoogleraar aan Rockefeller University, New York
directeur van het Christopher H. Browne Center for
Immunology and Immune Diseases, New York

**Ontvangt de prijs voor zijn ontdekking
van de rol van dendritische cellen
in het immuunsysteem**

mogen worden op erg zieke mensen? ‘Precies’, antwoordt Steinman, en hij zucht even. Het heeft iets van een ‘catch 22’. ‘In het algemeen staan we nu op het punt dat de opgedane kennis van dendritische cellen en het immuunsysteem de kliniek in moet. We zijn echt zo ver dat het toegepast kan gaan worden. Dus hebben we heel veel zogeheten ‘fase 3-studies’ nodig.’ Dan gaat het over het uitproberen van een medicijn op een grote groep patiënten. Lastig en tijdrovend, en bewijzen dat het echt iets doet, is moeilijk. Onder meer dus omdat het vaak om doodzieke mensen gaat, bij wie alle reguliere middelen gefaald hebben.

Maar met het prostaatkankervaccin is het nu wel gelukt. Is het de bedoeling dat straks de halve mensheid zo’n vaccin als voorzorgsmaatregel toegediend krijgt? Steinman: ‘Dat is niet reëel. Maar, zeg er wordt borstkanker

Dat klinkt nog niet meteen erg spectaculair

geconstateerd, en het lukt om die te bestrijden. Hoe dan ook, met operaties, chemo. Dan wil je daarna een vaccin kunnen geven dat voorkomt dat die kanker terugkomt.’

Intussen groeit de kennis over Steinmans ontdekking gestaag door. Halverwege de jaren negentig werd de eerste receptor ontdekt die dendritische cellen gebruiken bij het bespeuren van indringers. Nu zijn er al tientallen bekend. Onlangs bleken dendritische cellen ook een rol te spelen bij aderverkalking, en ze hebben een effect op cognitie: als ze ontbreken in de hersenen van muizen, dan worden die dommer.

dringend

Tegenover Steinmans optimisme over wat ons te wachten staat aan doorbraken en verrassingen, staan een paar dingen die zijns inziens dringend opgelost moeten worden. Ten eerste het praktische punt van de onmogelijkheid het vakgebied nog bij te houden. En dat moet toch: ‘Wie nu begint, heeft al die informatie nodig’, zegt Steinman. Met een stel collega’s werkt hij momenteel hard aan een oplossing: de immuunwereld moet online. ‘Er moet een webgemeenschap komen, die elkaar op de hoogte houdt. Dat mijn lab hier een keer per week opschrijft waar ze op dat moment enthousiast over zijn, en dat een lab in Amsterdam hetzelfde doet. Et cetera. Op die manier wordt de kennis op een goede manier gedeelt.’

Steinman is voor de financiering daarvan onder meer in gesprek met het Nederlandse bedrijf Crucell, dat vaccins en antistoffen ontwikkelt en produceert. Nederland

We zijn echt zo ver dat het toegepast kan gaan worden

is een sterk immunologieland. Steinman zegt het meer dan eens. Reden dat hij extra blij is met de uit Nederland afkomstige Heinekenprijs.

Het geld van de Heinekenprijs gaat in het fonds waar Steinman en zijn vrouw alle prijzengelden in storten. ‘Deels is dat een belastingtruc’, zegt hij. ‘Een heel bekende hier. Mijn eigen Rockefeller universiteit draait er ook op. Anders gaat de helft meteen naar de fiscus.’ Nu al kunnen ze jaarlijks tienduizenden dollars aan reisbeurzen voor jonge onderzoekers uitdelen.

angst

Dat is op zichzelf mooi, maar het lost toch niet het veel bredere probleem op van de financiering van wetenschap. En dat zit Steinman hoog: ‘Er zit een onbalans in de mate waarin we onderzoek ondersteunen. Geweldige jonge mensen met talent zijn er genoeg. Maar we geven aan research maar één procent of nog minder uit van wat ziektes kosten. Dat is een heel klein beetje tegenover al die ellende en angst. Zelfs als je het alleen economisch bekijkt, zijn de budgetten veel te laag. Als je mensen nou eens bij hun jaarlijkse belastingaangifte de gelegenheid zou geven een bedrag te doneren voor onderzoek. Ik denk dat dat heel wat zou opleveren.’ Bij dezen als idee gelanceerd.