

Winnaar Heinekenprijs gelooft in vaccins tegen kanker en aids

‘Immunologie is de toekomst’

Sophie Broersen

Ralph Steinman ontving dit jaar de Dr. A.H. Heinekenprijs voor zijn ontdekking van de dendritische cellen. Tegenwoordig werkt hij aan vaccins tegen hiv en kanker, waar al heel lang op wordt gewacht. ‘Vergis je niet, we maken vorderingen.’

Een gesprek over het afweersysteem klinkt niet voor iedereen even aantrekkelijk. Ergens snapt immunoloog Ralph Steinman dat wel. ‘Het is de nomenclatuur. Soms kan ik er ook niet tegen hoe immunologen praten, ze hebben zoveel woorden nodig zonder echt duidelijk te zijn.’ Toch zou elke dokter geïnteresseerd moeten zijn in het onderwerp, vindt Steinman. ‘Het afweersysteem speelt op zoveel meer gebieden dan alleen bij infecties een belangrijke rol. Denk aan aids, auto-immuunziekten, kanker, allergieën, mogelijk zelfs atherosclerose; immunologie wordt steeds belangrijker.’ Sterker nog, het vak is volgens Steinman de toekomst van de geneeskunde. ‘Het is de voornaamste bron van nieuwe behandelingen. Neem antilichamen, dat zijn de belangrijkste nieuwe medicijnen waar we over beschikken. Zoals Herceptin, dat tegen borstkanker wordt gebruikt. Mensen vergeten bijna dat het een immunologisch product is. Maar als we Herceptin willen verbeteren, hebben we de immunologie wel nodig.’

‘Blijkbaar had niemand eerder zo goed gekeken’

Ontdekken

De zachtjes sprekende Steinman zit er ontspannen bij in de lounge van het Amstelhotel, de dag nadat hij de Dr. A.H. Heinekenprijs voor Geneeskunde 2010 ontving. Hij vertelt hoe hij ooit zijn grote ontdekking deed: het bestaan van dendritische cellen (dc's) en hun rol in

het afweersysteem. ‘Ontdekken betekent het onbekende vinden. Dat kan je niet plannen. Je kunt wel een probleem proberen op te lossen. Voor mij en mijn collega's was dat: hoe begint de afweerreactie. Het kostte mij jaren om als geneeskundestudent te bedenken dat ik dat wilde doen. Maar toen ik dat wist, kon ik mij daarop richten.’

Waarom was dat begin van die afweerreactie zo belangrijk voor u?

‘Bedenk je dat we tot dan toe alleen maar afwisten van B-cellen en antilichamen. Pas in 1961 werd een andere vorm van afweer herkend: T-cellen. Ik begon te studeren in 1963. Opeens nam de kennis enorm toe, het bleek dat T-cellen betrokken waren bij transplantatie, auto-immuunziekten, kanker en infecties zoals tuberculose. Maar nog steeds wisten we niet wat lymfocyten aanzet tot groei, de *sine qua non* van de immuunrespons. Als we dat in een reageerbuis probeerden na te bootsen, lukte het niet. Er miste iets, en dat bleken de dendritische cellen te zijn. Zij moeten de allergenen of de stimulus oppikken en de lymfocyten vertellen hoe ze moeten reageren.’

Maar hoe vind je zo'n missing link?

‘Er was een manier om in de reageerbuis een afweerreactie op te roepen. Een mengsel van cellen werd toegevoegd, waarvan we niet wisten wat ze deden, maar wel dat ze nodig waren. Ze werden de *accessory cells* genoemd. Die waren uit de milt van een muis gehaald, gezuiverd en toegevoegd. Wij hebben dat mengsel goed



Ralph Steinman, winnaar van de Dr. A.H. Heineken-prijs, ontdekte de dendritische cellen, die essentieel zijn bij het op gang brengen van een afweerreactie.

beeld: KNAW

bestudeerd en ontdekten zo de dendritische cellen. Blijkbaar had niemand eerder zo goed gekeken.'

Langerhans

Steinman deed zijn ontdekking in 1973. Het nieuwe onderzoeksveld sloeg in Nederland meteen aan, zegt Steinman: 'Er waren veel mensen die niet geloofden in dendritische cellen, maar Nederlandse immunologen waren van het begin af aan betrokken bij het onderzoek. Ze waren mijn *soulmates*, en zijn tot op de dag van vandaag grote spelers op dit gebied.' De dendritische cellen waar Steinman zo beroemd mee is geworden, zijn essentieel bij het op gang brengen en het dirigeren van de afweerreactie. Ze presenteren een antigeen aan de lymfocyten en spelen vervolgens een rol bij wat voor reactie er op gang komt. Een deel van de dendritische cellen was eigenlijk al eerder ontdekt, door Paul Langerhans, de man die later beroemd werd met zijn pancreaseilandjes. Maar hij zag iets heel anders in de grote cellen met uitlopers. Steinman: 'Hij dacht dat ze deel uitmaakten van het zenuwstelsel, op basis van hun uiterlijk.' De Langerhanscellen zijn trouwens nog steeds een bijzondere tak van de familie van dendritische cellen, vertelt Steinman. 'Ze ontwikkelen zich heel anders dan andere dc's, ze bevinden zich op andere plekken. En ze hebben andere eigenschappen. Zo zijn ze bijvoorbeeld ongevoelig voor straling, terwijl andere witte bloedcellen daar juist erg gevoelig voor zijn. Wat die verschillen betekenen, weten we niet. Maar ze zijn er wel.'

Jong en energiek

Steinman was 30 toen hij zijn ontdekking deed, en ook Langerhans was jong toen hij zijn 'zenuwcellen' beschreef. Geen toeval, volgens Steinman: 'Veel wetenschappers beginnen op zeer jonge leeftijd met hun werk. Maar ik – en anderen met mij – maken ons zorgen over de jonge onderzoekers van tegenwoordig. Het kost hen te veel tijd voordat ze aan de slag kunnen. Het systeem zou anders moeten zijn. Als jonge mensen op het spoor zitten van een

Ralph Steinman

Ralph Steinman (Montreal, 1943), studeerde in 1968 af in de geneeskunde aan Harvard Medical School. In 1970 startte hij met zijn onderzoek aan de Rockefeller University in New York. Dat onderzoek leidde in 1973 tot de ontdekking van dendritische cellen. Sinds 1998 is hij de leider van het Christopher H. Browne Center for Immunology and Immune Diseases. Momenteel werkt hij aan de ontwikkeling van vaccins tegen hiv en kanker.



probleem dat ze willen oplossen, moeten we dat snel mogelijk maken, op het moment dat ze de energie nog hebben. Daar hebben ze een goede mentor voor nodig, en langdurige ondersteuning.'

Zelf was Steinman ook lang bezig met dendritische cellen. 'Zeker vijf, zes jaar zeer hard werken voordat we konden bewijzen wat we hadden ontdekt. Maar in de VS zijn onderzoekers gemiddeld 42 jaar voordat ze hun eerste federale subsidie krijgen! Dan hebben mensen al zoveel andere verantwoordelijkheden. Dat beperkt hen in hun mogelijkheden. Je moet juist investeren in de jonge talenten.'

Wellicht niet jong meer, maar toch nog energiek is

Steinman, die nog altijd in zijn lab aan het werk is. 'A lot', bekent hij grinnikend. De kennis van het afweersysteem, die zo ontzettend gegroeid is de laatste decennia, probeert hij om te zetten in behandelingen. Net als andere groepen houdt hij zich bezig met de ontwikkeling van vaccins tegen hiv, en in mindere mate ook tegen kanker. Een gebied waarop regelmatig met veel bombarie grote doorbraken worden gemeld. En vervolgens... 'gebeurt er niets', geeft Steinman toe. 'Als ik zo'n nieuwsbericht hoor – 'een stap dichterbij een vaccin tegen aids' – ben ik ook sceptisch. Maar ik begrijp de hypes wel. In het geval van hiv zijn we er al zo lang mee bezig, en er is zo'n grote behoefte aan een vaccin, dat elk stapje wordt bejubeld. Maar vergis je niet, we maken vorderingen, wij zijn zelf al vrijwilligers aan het includeren voor veiligheidstesten van vaccins. En de principes die we voor die vaccins gebruiken, bijvoorbeeld het gebruik van *viral mimics*, chemische be-

standdelen die dendritische cellen tot reageren aanzetten, zijn voor andere aandoeningen ook toepasbaar.'

Bescheiden

De mogelijkheden zijn talrijk. 'Bijvoorbeeld kankervaccins. Er is een vaccin tegen prostaatkanker dat nog niet *fabulously effective* is, maar we weten in ieder geval dat we het leven kunnen verlengen bij gevorderde kanker. Of voor de andere kant van het verhaal: vaccins waarmee we een afweerreactie kunnen afzetten, om bijvoorbeeld allergie of afstoting van transplantaten te behandelen.'

Steinman gelooft heilig in de mogelijkheden van de immunologie. Maar hij is ook bescheiden over wat hij en zijn vakgenoten tot nu toe hebben bereikt. 'We kunnen het afweersysteem ontleden en benoemen. Maar nog nooit heeft een immunoloog een vaccin ontwikkeld.'


Dat klinkt ongeloofwaardig.

'Dat is het ook.'

Hoe komt dat dan?

'Zelfs van de oude vaccins weten we niet precies hoe ze werken. Terwijl die een vrij eenvoudig principe hebben: aanzetten tot de productie van antilichamen tegen een allergeen. Een T-cel-respons uitlokken, wat nodig is voor een hiv-vaccin, is een heel ander verhaal. Vaccinbedrijven hebben nog niet geleerd om immunologie te gebruiken bij de ontwikkeling van nieuwe middelen. Immunologen beschikken wel over kennis, maar moeten het in de juiste context gaan gebruiken, en niet alleen in te gesimplificeerde modellen. Die modellen zijn geweldig, je kunt er snel resultaten mee boeken, maar ze zijn vaak niet representatief voor het echte probleem dat je probeert op te lossen. Ik noem het ook geen modellen, maar werktuigen.'

De waarheid is dat veel grote ontdekkingen in de geneeskunde voortkomen uit onderzoek op mensen. Neem bijvoorbeeld TNF-alfaremmers. Die moleculen zijn ontdekt bij muizen, en werden ontwikkeld om sepsis te behandelen. Maar dat werkte helemaal niet. Andere onderzoekers pikten het op en gingen het testen bij andere ziekten, en nu wordt het gebruikt bij reuma, bij psoriasis en noem maar op. Daar was het menselijke experiment voor nodig.

Soms vind je iets door toeval, maar meestal vind je in de wetenschap iets uit door de zaken direct te bestuderen. Als je de mens zelf niet bestudeert, zul je het nooit uitvinden. De mens is het relevante model.' 

'Nog nooit heeft een immunoloog een vaccin ontwikkeld'



Meer informatie over de Heinekenprijzen van de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen is te vinden bij dit artikel op www.medischcontact.nl.