UvA-DARE (Digital Academic Repository)

Pathologie is een veeleisende dame van grote schoonheid

Florquin, S.

Publication date
2008

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):

Florquin, S. (2008). *Pathologie is een veeleisende dame van grote schoonheid*. (Oratiereeks). Vossiuspers.

General rights

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Disclaimer/Complaints regulations

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <https://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, Singel 425, 1012 WP Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

Pathologie is een veeleisende dame van grote
schoonheid

Vossiuspers UvA is een imprint van Amsterdam University Press.
Deze uitgave is totstandgekomen onder auspiciën van de Universiteit van Amsterdam.

Omslag: Nauta & Haagen, Oss
Opmaak: JAPES, Amsterdam
Foto omslag: Carmen Freudenthal, Amsterdam

ISBN 978 90 5629 519 6
© Vossiuspers UvA, Amsterdam, 2008

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.

Voorzover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van artikel 16B Auteurswet 1912 j° het Besluit van 20 juni 1974, St.b. 351, zoals gewijzigd bij het Besluit van 23 augustus 1985, St.b. 471 en artikel 17 Auteurswet 1912, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoedingen te voldoen aan de Stichting Reprorecht (Postbus 882, 1180 AW Amstelveen). Voor het overnemen van gedeelte(n) uit deze uitgave in bloemlezingen, readers en andere compilatiewerken (artikel 16 Auteurswet 1912) dient men zich tot de uitgever te wenden.

Pathologie is een veeleisende dame van grote schoonheid

Rede

uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van
hoogleraar in de Experimentele Pathologie
aan de Universiteit van Amsterdam
op donderdag 7 februari 2008

door

Sandrine Florquin

VOSSIUSPERS UVA

*Mevrouw de Rector Magnificus,
Mevrouw de Decaan en Leden van de Raad van Bestuur van het AMC
Hoogleraren van de Universiteit van Amsterdam en van de zusteruniversiteiten
Geachte aanwezigen,*

Ik heet u van harte welkom bij deze ‘voorlichtingsbijeenkomst’ over de pathologie, een veeleisende dame van grote schoonheid (Eulderink). Ik wil dan ook van de gelegenheid gebruikmaken om u meer informatie over het vak pathologie te geven.

In het dagelijks leven wordt mij soms gevraagd wat mijn beroep is. Ik antwoord dan ‘Ik ben patholoog’. Vervolgens wordt de tweede vraag op een ietwat verlegen toon gesteld: ‘Wat doet een patholoog precies?’ Een dergelijke vraag zal niemand echter aan een chirurg stellen, nietwaar? Deze onbekendheid beperkt zich helaas niet alleen tot leken, zo mag duidelijk worden uit het volgende voorbeeld. Geneeskundestudenten krijgen in het kader van de zogenoemde ‘Junior-coschappen’ een rondleiding over de afdeling Pathologie. Na afloop krijg ik dan dikwijls enthousiaste opmerkingen over het vak pathologie, maar één keer kreeg ik ook de wel zeer bijzonder vraag: ‘Wat heeft u gestudeerd, mevrouw?’ Deze geneeskundestudenten waren erg verbaasd te horen dat een patholoog een arts is. Achteraf gezien had ik dat natuurlijk als eerste moeten vertellen.

Door onwetendheid of miskenning ontstaan clichés als ‘De patholoog weet alles, maar altijd 24 uur te laat’, ‘Een patholoog is een arts zonder patiënt’, ‘De pathologie is de postklinische afdeling’ en misschien nog erger: ‘Er wordt geen klinisch onderzoek verricht op de pathologie’. Ik ben daarom blij dat u vandaag gekomen bent en wil u dan ook graag iets vertellen over dit veeleisende maar mooie vak. Mijn rondleiding heb ik als volgt opgebouwd. Allereerst neem ik u mee door de gangen van de afdeling Pathologie om u ervan te overtuigen dat het vak pathologie een centrale rol speelt bij de behandeling van de patiënt. Ik zal u laten zien dat het onderzoek begint te leven met de pathologie en wil mijn harts-tocht voor het onderzoek naar nierziekten met u delen.

De pathologie: een veeleisend klinisch vak van grote schoonheid

Pathologie is een synoniem voor ‘ziekteleer’, en in feite behelst deze een zeer breed terrein waarbij alle kennis aan bod komt die bijdraagt aan het begrip van ziekten. Volgens Dumesil is de vader van de pathologie Francois-Xavier Bichat (1771-1802) die in de achttiende eeuw de eerste was die de structuur van ieder afzonderlijk orgaan bestudeerde (Dumesil 1935). Hij beschreef ook als eerste de correlatie tussen een orgaan en zijn functie. Daarna heeft Rudolf Virchow (1821-1902) zijn naam verbonden aan de cellulaire pathologie met zijn publicatie *Die Cellularpathologie*, die in 1858 verscheen. Daarin beschreef Virchow dat afwijkingen plaatsvinden op celniveau en dat die afwijkingen de oorzaak van ziekten zijn. Sindsdien kijkt de patholoog naar cellen en probeert daarbij patronen te herkennen die bij een bepaald ziektebeeld passen.

Velen van u zullen de patholoog associëren met het verrichten van secties waarbij afwijkingen bij overleden patiënten worden onderzocht, de zogenoemde ‘obductiepathologie’. Ik wil echter afstand nemen van dit ‘sectie-imago’, dat de laatste tijd maar al te veel in de belangstelling is geweest.

Desalniettemin is de obductiepathologie een ultiem middel voor de kwaliteitsbewaking van de gezondheidszorg. Het is namelijk beslist niet waar dat dankzij de huidige diagnostische technieken het percentage onjuiste of gemiste diagnoses is afgenomen, want dit percentage bedraagt nog altijd rondom de 40% (Burton, Troxclair et al. 1998)! Het kan voor sommige mensen wel cru lijken, maar een obductie is de laatste kans om de patiënt in zijn geheel te bestuderen en niet als afzonderlijke organen. Het onderzoeken van het verband tussen de ziektegeschiedenis en obductiebevindingen is de basis van het denkschema van de geneeskunde. Om in dit verband professor Eulderink te citeren: ‘Iedere overledene heeft recht op obductie.’

Indien u wat beter geïnformeerd bent, associeert u de patholoog mogelijk met de microscoop. De patholoog speelt een cruciale rol in de diagnostiek van ziekten bij levende patiënten. Vrijwel elke bobbeltje dat wordt verwijderd, zal door de patholoog beoordeeld worden. Bovendien kan van vrijwel alle organen, bijvoorbeeld van de nieren, een stukje worden afgenomen. Dit zogenoemde ‘biopt’ wordt vervolgens door de patholoog beoordeeld. De patholoog kan aan de hand hiervan niet alleen de aard van de afwijking vaststellen, maar ook hoe ernstig deze is en –

PATHOLOGIE IS EEN VEELEISENDE DAME

wanneer de afwijking is verwijderd door de chirurg – zien of dit radicaal is gebeurd.

Het bekijken van een preparaat onder de microscoop is vergelijkbaar met het bewonderen van het heelal, met de ontdekking van een andere wereld die ook onmiskenbaar esthetisch en van grote schoonheid is. De bewerking van de preparaten en de esthetische kant van de pathologie zijn sinds Bichat en Virchow niet fundamenteel veranderd. Het vak pathologie is desalniettemin levend en heeft de laatste decennia veel ontwikkelingen doorgemaakt, waardoor het veeleisend is geworden.

Tegenwoordig kan de patholoog met een panel specifieke antistoffen met grote zekerheid de origine van bijvoorbeeld tumorcellen vaststellen of het type ontstekingscellen karakteriseren. Met de opkomst van de moleculaire biologie en het ontrafelen van het complete menselijke genoom heeft het diagnostische arsenaal van de patholoog zich vele malen uitgebreid. Het is ook niet voor niets dat ruim twee jaar geleden collega Van Noesel benoemd werd tot hoogleraar Moleculaire Pathologie (Van Noesel 2007). Ik wil daarom niet te lang over de moleculaire diagnostiek en toepassingen praten, maar slechts een aantal aspecten daarvan belichten. Met behulp van deze technieken kan niet alleen het celtype worden vastgesteld, maar ook de prognose van een ziekte en de kans op succes van bepaalde therapieën. Het onderzoek naar dergelijke prognostische factoren is zonder meer van groot belang voor de behandeling van patiënten.

Een echte hype in dit veld is de ontwikkeling van het DNA-*micro-array*-onderzoek, ook wel 'DNA-chiponderzoek' genoemd. Hiermee kijkt men naar de expressie van 30.000 tot 70.000 genen in een tumor. Sommige moleculair-biologen menen zelfs dat deze zogenoemde 'tumorprofilering' de patholoog en zijn microscoop geheel overbodig zullen maken. Hierover wil ik een genuanceerde maar kritische opmerking maken.

In toonaangevende tijdschriften zijn talrijke publicaties verschenen die gebaseerd zijn op *micro-array*-onderzoek, waarin een belangrijke prognostische factor wordt geclaimd die achteraf niet bevestigd kon worden. U moet zich dus goed realiseren, dames en heren, dat een tumor een zeer heterogene structuur heeft waarin niet alleen verschillende typen tumorcellen aanwezig zijn, maar ook ontstekingscellen en pre-existent weefsel. Voor het verrichten van de *micro-array*-techniek moet eerst RNA uit de tumor worden geïsoleerd. Het risico is dan groot dat de resultaten van de tumorprofilering slechts de weerspiegeling zijn van een celpo-

SANDRINE FLORQUIN

pulatie die net zo goed met een HE-kleuring had kunnen worden bepaald, zoals Virchow dat al tweehonderd jaren geleden deed. Het is dus cruciaal om de celpopulatie van interesse, in dit geval de tumorcellen, zo goed mogelijk te isoleren. Gelukkig heeft de patholoog tegenwoordig de mogelijkheid om voor chirurg te spelen, want dankzij de ontwikkeling van nieuwe microdissectieapparaten is het mogelijk om losse cellen, die bijvoorbeeld van tevoren zijn gemarkeerd met een specifieke immunokleuring, te isoleren. Persoonlijk verwacht ik veel van de toepassing van de *micro-array*-technologie in combinatie met microdissectie.

Al deze technieken worden niet alleen toegepast voor het diagnosticeren van kanker, maar worden ook voor de nierpathologie gebruikt. De nierpathologie is mijn specialiteit en behelst niet alleen de pathologie van de nieren maar ook de transplantatiepathologie. Ongeveer een kwart van het menselijke bloed gaat rechtstreeks naar de nieren die daarvan 180 liter per dag filtreren, waarvan ruim 99% vervolgens wordt gereabsorbeerd tijdens de passage door de nierbuisjes, de *tubuli*. Bij dit proces verbruiken de nieren veel energie en zuurstof. Door deze strategische functie zijn de nieren bij uitstek kwetsbaar in het geval van hypertensie, diabetes, auto-immuunziekten, stollingsproblemen, infecties, geneesmiddelenvergiftiging en shock.

Door de toenemende incidentie van ziekten, zoals diabetes, komen nierziekten tegenwoordig meer voor. In 2006 werden in Nederland circa drieduizend nierbipten voor niet-oncologische vraagstellingen verricht. Dit aantal is inclusief de circa duizend niertransplantatiebipten die bijna uitsluitend in academische centra worden afgenomen. Het aantal nierbipten lijkt misschien veel, maar met drieduizend pathologen in Nederland betekent dit dat in principe elke patholoog niet meer dan zeven nierbipten per jaar ziet. Dat is natuurlijk een erg klein aantal om ervaring mee te kunnen opbouwen. De *good-practice*-richtlijnen betreffende de nierpathologie zijn recentelijk gepubliceerd door de Renal Pathology Society (Walker, Cavallo et al. 2004). Dit rapport onderstreept niet alleen het belang van goede klinische informatie en interacties met de nefrologen, maar ook de noodzaak dat pathologen een goede klinische kennis bezitten.

Het nierbiopt moet macroscopisch worden beoordeeld op aanwezigheid van glomeruli om het biopt adequaat te kunnen verdelen voor immunofluorescentie, licht- en elektronenmicroscopie. Naast optimale coupes en specifieke kleuringen voor lichtmicroscopisch onderzoek moet ook immunofluorescentie-onderzoek plaatsvinden. Deze techniek is de gouden standaard voor het aantonen en lokalise-

PATHOLOGIE IS EEN VEELEISENDE DAME

ren van immuuncomplexen en complementproducten. Daarnaast is elektronenmicroscopie een must.

Elektronenmicroscopie is een bewerkelijke techniek die veel deskundigheid vereist. Met deze techniek kan het weefsel met een vergroting tot 100.000 worden bekeken. Met conventionele microscopie hebben wij het over vergrotingen tot 1000x. Zonder elektronenmicroscopie worden diagnoses van bepaalde ziektes gemist, zoals fibrillaire en immunotactoidie glomerulonefritis, nail-patella syndrome, stapelingsziekten, lipoproteïne glomerulopathie, dense deposit disease, Alport's syndrome, dunnebasalmembraansyndroom en collageenfibrotische glomerulopathie. Studies hebben aangetoond dat elektronenmicroscopie in circa 25% van de gevallen leidt tot een verandering of belangrijke verfijning van de diagnose (Walker, Cavallo et al. 2004).

Hierbij wil ik graag de volgende opmerking maken. Het blijkt dat, door het ontwikkelen en toepassen van onder andere de moleculaire diagnostiek, de elektronenmicroscopie minder in de belangstelling is komen te staan. Ondanks het feit dat voor de tumorpathologie de toegevoegde waarde van deze techniek beperkt is, blijft de elektronenmicroscopie onmisbaar voor de diagnostiek van onder andere neurodegeneratieve aandoeningen, stapelingsziekten, spierziekten en natuurlijk de nierpathologie. Het is de plicht van academische centra om daarin als referentiecentrum te fungeren.

Ook voor de nierpathologie zal de toenemende kennis over de genetische code bijdragen aan het verfijnen van de diagnostiek. In de toekomst zal de genetische code van individuele patiënten zodanig in kaart zijn gebracht, dat we dan kunnen aangeven welke patiënten een groter risico hebben voor het ontwikkelen van nierziekten. Met deze kennis kunnen patiënten worden onderscheiden die in aanmerking dienen te komen voor specifieke preventie en eventuele behandeling. Ik wil daarvan met u een voorbeeld bespreken: de IgA-nefropathie.

IgA-nefropathie is een primaire nieraandoening, die gekarakteriseerd wordt door neerslag van immunoglobulinen A in de glomeruli. IgA-nefropathie is de meest voorkomende nierziekte met een incidentie van 10% in de Verenigde Staten en 30% in Azië. In Japan is IgA-nefropathie de oorzaak van 40% van alle gevallen van terminaal nierfalen. Het klinische beloop ervan is zeer wisselend. In het algemeen is het beloop relatief benigne, maar 30% van de patiënten met een IgA-nefropathie zal toch binnen tien jaar terminale nierinsufficiëntie ontwikkelen. Het is dus uitermate belangrijk om prognostische factoren te vinden die kunnen voor-

SANDRINE FLORQUIN

spellen wie wel of geen progressieve nierinsufficiëntie zal ontwikkelen, wie wel of niet moet worden behandeld en hoe. Sommige prognostische factoren zijn al bekend. Het is bijvoorbeeld aangetoond dat patiënten met een IgA-nefropathie die ook een dunnebasaalmembraanziekte hebben een relatief betere prognose hebben. Ik wil u er hierbij op wijzen dat de dikte van de basaalmembraan bepaald wordt met elektronenmicroscopie. In een internationale setting proberen wij de klinische gegevens en pathologische bevindingen te correleren aan het beloop van deze nierziekte. Daarnaast wordt er hard gewerkt om bepaalde genprofielen te ontdekken die de handtekening zouden kunnen zijn voor de prognose van deze nierpatiënten.

Naar aanleiding van al deze argumenten concludeer ik dan ook dat de nierpathologie uitgeoefend dient te worden in referentiecentra waarin wetenschappelijke mogelijkheden, een goed afgestemde multidisciplinaire aanpak en de specifieke technische mogelijkheden aanwezig zijn. Ik beseef terdege dat dit een zeer gevoelig onderwerp is: de Nederlandse Vereniging voor Pathologie heeft nog geen regels opgesteld over het minimale aantal verrichtingen per deelgebied dat een patholoog zou moeten uitvoeren. Maar ik ben van mening dat kwaliteitseisen zullen leiden tot een taakverdeling in de zorg.

Uit het voorafgaande heeft u waarschijnlijk al begrepen dat de pathologie een belangrijke brugfunctie heeft tussen fundamenteel onderzoek en patiëntenzorg. Vanuit mijn tweedelige positie als arts en onderzoekster is het mijn taak om deze brugfunctie te vervullen alsook het onderzoek van derden te faciliteren.

Onderzoek

Ondanks dat wij beschikken over hypermoderne intensievecare-units met prachtige apparaten die voorzien zijn van vele toeters en bellen, is het ons de laatste 20 à 30 jaar niet gelukt de mortaliteit van shockgerelateerd acuut nierfalen substantieel te veranderen. De mortaliteit is erg hoog: bij patiënten die in een shock verkeren, gaat het ontwikkelen van acute nierinsufficiëntie gepaard met een mortaliteit van 50%. Onafhankelijk van de onderliggende primaire aandoening leidt de cascade van initiatie, ontsteking, celschade en fibrose veelal tot progressieve nierinsufficiëntie. Jaarlijks worden in Europa ongeveer 20.000 en in Nederland meer dan 1200 patiënten afhankelijk van een nierfunctievervangende behandeling.

PATHOLOGIE IS EEN VEELEISENDE DAME

Door de vergrijzing van de bevolking en de wereldwijde epidemie van diabetes type II en arteriosclerose stijgt bovendien het aantal mensen met nierproblemen snel. Voorspeld wordt dat het aantal patiënten met terminale nierinsufficiëntie zich in de komende vijf jaar zal verdubbelen en dat de jaarlijkse kosten voor dialyse en transplantatie in de Verenigde Staten zullen toenemen tot circa 30 biljoen Amerikaanse dollars per jaar – een aanzienlijk percentage van het gezondheidsbudget (Bello, Nwankwo et al. 2005; Dirks, de Zeeuw et al. 2005). Er is dus dringend behoefte aan preventie en aan verder onderzoek om de ontwikkeling van nier-schade te kunnen vermijden, dan wel te kunnen remmen. De belangrijkste oorzaak van nierfunctieverlies is schade aan de *tubuli* en hun omgeving. Dat is de reden waarom mijn onderzoekslijn zich richt op de pathogenese van de beschadiging aan de *tubuli* en hun herstel, en in het bijzonder aan de rol die het immuunsysteem daarbij speelt.

Het immuunsysteem heeft zeer belangrijke en gecompliceerde functies en bestaat uit twee onderdelen: het zogenoemde ‘adaptive’ en ‘innate’ immuunsysteem. Uit recent onderzoek is gebleken dat deze onderverdeling vrij kunstmatig is. Het *innate* immuunsysteem staat voor de aspecifieke afweer die zeer snel op gang komt zodra micro-organismen het lichaam binnendringen.

CD44

Mijn eerste onafhankelijke onderzoeksproject kreeg ik van ZonMW: een klinisch *fellowship* waarmee ik de rol van CD44 bij nierschade ging bestuderen. CD44 was geen toeval. De CD44-familie was al jarenlang het stokpaardje van professor Steven Pals binnen de afdeling Pathologie van het AMC. Door de zogenoemde ‘alternatieve mRNA-splicing’ worden verschillende vormen van CD44 gegenereerd. Deze CD44-isovormen zijn onder andere betrokken bij het binden van groeifactoren, de migratie van cellen, bij apoptose en proliferatie van cellen, alsmede bij verlittekening. Kasper Rouschop heeft aangetoond dat CD44 een belangrijke rol speelt bij de gecompliceerde cellulaire interacties, die in de nier plaatsvinden bij acute en chronische nierschade.

Wij hebben de bijzondere ontdekking gedaan dat het blokkeren van CD44 de nierfunctie beschermt in een muizen- en rattenmodel van acute nierinsufficiëntie (Rouschop, Roelofs et al. 2005). Deze bevinding resulteerde in een patent. De weg zal nog lang zijn, maar ik blijf hopen dat er ooit een toepassing van deze

SANDRINE FLORQUIN

bevinding zal zijn bij het voorkomen van acute nierinsufficiëntie bij patiënten. Bovendien werd het duidelijk dat, afhankelijk van de vormen van CD44 die tot expressie komen, CD44 een beschermende dan wel schadelijke functie kan uitoefenen gedurende chronische nierschade. Om deze gecompliceerde processen in kaart te brengen, heeft Inge Hoedemaeker met een subsidie van de Nierstichting Nederland muizen gegenereerd die specifiek bepaalde CD44-typen op hun niercellen tot expressie brengen. Door het bestuderen van deze unieke muizen hoop ik in de (nabije) toekomst de intrigerende functies van de verschillende vormen van CD44 bij nierschade te ontrafelen. Tegelijkertijd werd door Jaklien Leemans, destijds aio op de afdeling van professor Tom van der Poll, ontdekt dat hetzelfde eiwit, CD44, ook een zeer belangrijke rol speelt bij de afweer tegen tuberculosis (Leemans, Florquin et al. 2003).

U zult merken dat deze *cross talk* tussen mijn onderzoek naar de mechanismen van nierschade en het onderzoek van Tom van der Poll naar de afweer tegen micro-organismen zal terugkomen als een leidmotief van mijn rede. En dat is geen toeval. Zoals hiervoor al is vermeld, blijkt het dat het *innate* immuunsysteem, deze aspecifieke afweer die razendsnel op gang komt zodra micro-organismen het lichaam binnendringen, een centrale rol speelt bij nierschade. Bovendien blijkt het dat niercellen veel eigenschappen gemeen hebben met de cellen van dit immuunsysteem.

Het fibrinolytische systeem

Dankzij een beurs van NWO die bedoeld is om vrouwen in de wetenschap te stimuleren, heb ik de kans gekregen om mijn onderzoekslijn te verrijken met het bestuderen van de rol van het fibrinolytische systeem bij nierschade. Dit systeem wordt sinds kort beschouwd als een onderdeel van het *innate* immuunsysteem. De klassieke rol van het fibrinolytische systeem is het oplossen van bloedstolsels. In een groeiend aantal publicaties is echter uiteengezet dat de verschillende componenten van het fibrinolytische systeem een regulerende rol spelen in het samenspel tussen fibrinolyse, ontsteking, afweer, maar ook celmigratie en fibrose.

Tot voor kort was er nauwelijks iets bekend over de rol van het fibrinolytische systeem bij nierziekten. Joris Roelofs heeft de caleidoscopische effecten van de verschillende elementen van het fibrinolytische systeem onderzocht in muismodellen voor acute nierschade en infectie, maar ook bij patiënten gedurende niertrans-

PATHOLOGIE IS EEN VEELEISENDE DAME

plantaatafstoting (Roelofs 2007). Het ontrafelen van de intrigerende functies van het fibrinolytische systeem bij nierschade heeft ertoe geleid dat hij deze onderzoekslijn verder wilde uitbreiden en zijn carrière als nierpatholoog wilde voortzetten in het AMC. Ik ben dan ook zeer tevreden dat zijn beslissing werd gesteund door de afdeling Pathologie en het divisiebestuur.

Toll like-receptoren

TLR is de afkorting van een ander eiwit, dat zowel betrokken lijkt te zijn bij het ontstaan van nierschade als bij de afweer tegen infecties. ‘Das ist Toll’: met die uitroep gaf een Duitse onderzoekster jaren geleden de naam aan een eiwit dat betrokken is bij de embryogenese van de fruitvlieg (Anderson, Bokla et al. 1985). Sindsdien zijn er ruim zesduizend publicaties verschenen over deze eiwitfamilie: de ‘Toll-like-receptors’ ofwel TLR. Wederom dankzij de fijne samenwerking met Tom van der Poll, die de rol van dit eiwit bij de afweer tegen micro-organismen bestudeert, raakte Jaklien Leemans geïntrigeerd door de potentiële rol van TLR gedurende nierschade.

Immiddels was aangetoond dat deze receptoren ook lichaamseigen stressmoleculen herkennen, stoffen die vrijkomen bij weefselschade, de zogenoemde ‘danger signals’. Jaklien Leemans heeft aangetoond dat TLR2-expressie bij acute nierinsufficiëntie, een van deze TLR’s, een overdreven en nadelige ontstekingsreactie op het nierepithel in gang zet. Over eventuele therapeutische toepassingen kunnen wij alleen nog maar speculeren. Jaklien Leemans heeft echter in een muismodel voor acute nierinsufficiëntie al kunnen aantonen dat de nier beter functioneert als TLR2 geremd wordt door antisensenucleotiden. Dit zijn stukjes DNA die binden aan het DNA van het TLR2-gen en zo voorkomen dat dit eiwit wordt gevormd (Leemans, Stokman et al. 2005).

Dankzij een VENI-beurs van NWO en een *fellowship* van de Nierstichting kan zij zich de komende jaren, samen met Wilco Pulskens en Mark Dessing, verder buigen over de rol van de andere leden van de TLR-familie tijdens nierschade en herstel, maar ook bij niertransplantatiepatiënten, en dat allemaal dankzij de ontdekking van Toll in een fruitvliegembryo. Zonder het onderzoek naar fruitvliegembryo’s zouden deze uitermate belangrijke mechanismen waarschijnlijk nog niet bekend zijn geweest. Hiermee wil ik het belang van fundamenteel onderzoek voor de geneeskunde en onze patiënten onderstrepen.

SANDRINE FLORQUIN

Nicotine en de nier

Een paar jaar geleden werd een nieuw concept in *Nature* gepubliceerd waarbij een directe link werd beschreven tussen het autonome zenuwstelsel, de *nervus vagus*, en het *innate* immuunsysteem (Wang, Yu et al. 2003). Samen met Alain Lemoine en Michel Goldman van de Université Libre de Bruxelles zijn wij op de kar gesprongen om de potentiële rol van de *nervus vagus* bij nierschade te bestuderen. Dankzij een beurs van 'la Fondation Erasme' heeft de anesthesist Claude Sadis vanuit dezelfde universiteit op onze afdeling onderzoek verricht naar de potentiële effecten van nicotine bij nierschade. Nicotine is een agonist van de receptor voor de neurotransmitter acetylcholine. Claude Sadis heeft kunnen aantonen dat nicotine in staat is de nierfunctie te beschermen gedurende acute nierinsufficiëntie (Sadis, Teske et al. 2007). Helaas is de therapeutische breedte van nicotine zeer smal, wat de potentiële toepassing bij patiënten met acute nierinsufficiëntie belemmert. Dankzij de ontwikkeling van specifieke agonisten is er hoop op toepasbaarheid bij nierpatiënten.

Het ontrafelen van immunologische mechanismen die betrokken zijn bij het optreden van nierschade kan leiden tot preventie of behandeling van acuut nierfalen. Desondanks wordt wereldwijd voorspeld dat het aantal patiënten met chronische nierinsufficiëntie en nierschade zal toenemen. Voor deze patiënten zou regeneratieve geneeskunde in de toekomst een optie kunnen zijn.

Stamcellen

Het zal u niet ontgaan zijn dat het gebruik van stamcellen veel therapeutische mogelijkheden biedt voor ongeneeslijke ziekten. Deze stamcellen zijn alleskunnere. Zij zijn in staat zich nog in alle richtingen te ontwikkelen, bijvoorbeeld tot een zenuwcel, maar ook tot een niercel. Stamcellen zijn er in soorten en maten. Het bekendst zijn de embryonale stamcellen die afkomstig zijn van nog vrijwel ongedifferentieerde embryo's die inderdaad nog van alles kunnen. Daarnaast zijn er de zogenoemde 'weefsel specifieke stamcellen' die nog heel veel kunnen, maar erg schaars en moeilijker te identificeren zijn. Een derde soort stamcellen zijn de hematopoietische stamcellen die, zoals hun naam al zegt, afkomstig zijn van het beenmerg. Deze hematopoietische stamcellen zijn niet alleen in staat om zich te differentiëren naar bloedcellen maar ook bijvoorbeeld naar spiercellen.

PATHOLOGIE IS EEN VEELEISENDE DAME

Dankzij een VIDI-subsidie van NWO zijn wij ook op zoek gegaan naar de therapeutische mogelijkheden van deze hematopoietische stamcellen bij nierziekten. Uit onze eigen, maar ook uit veel andere onderzoeken was het overduidelijk dat de verzamelbuisjes van de nieren van nature onvoorstelbare capaciteit hebben om zichzelf te repareren. De rol die stamcellen in dit proces speelden, was onduidelijk. Een aantal jaren geleden werden veelbelovende artikelen gepubliceerd in toonaangevende tijdschriften waarin werd aangetoond dat hematopoietische stamcellen in staat waren zich te differentiëren naar niercellen en dat deze stamcellen ook een grote bijdrage leveren aan het herstel van de beschadigde nieren (Kale, Karihaloo et al. 2003). Uit onze eigen onderzoeken, die hoofdzakelijk door Geurt Stokman en Ingrid Stroo zijn verricht, werd echter snel duidelijk dat de bijdrage van deze stamcellen minimaal is. Zelfs met behulp van stoffen om de hematopoietische stamcellen extra te mobiliseren vanuit het beenmerg, bleef de bijdrage van deze stamcellen aan het herstel van nierschade marginaal (Stokman, Leemans et al. 2005). Dit onderzoek illustreert bij uitstek dat een te groot enthousiasme, dan wel druk op onderzoekers, kan leiden tot ernstige fouten die uiteindelijk leiden tot grote vertraging voor de gehele wetenschap, en daarbij tot grote geldverspilling.

Inmiddels proberen wij de fundamentele mechanismen van de migratie van stamcellen naar de beschadigde nieren in kaart te brengen om de natuurlijke maar marginale contributie van deze stamcellen te stimuleren. Hierbij wil ik ook benadrukken dat het een misvatting is dat belangrijke toepassingen vooral door toegepast onderzoek worden gegenereerd. Vaak is het tegendeel waar. Als voorbeeld wil ik noemen: stamcellen zijn te snel toegepast, met onvoldoende voorafgaand fundamenteel onderzoek om de mechanismen te begrijpen en tot succes te leiden. Pas na tragische en dure tegenvallers is duidelijk geworden dat het stadium van fundamenteel onderzoek niet straffeloos kan worden overgeslagen. Desondanks – en al is de weg nog erg lang – ben ik nog steeds optimistisch over de therapeutische toepassing van stamcellen. In afwachting daarvan blijft niertransplantatie de gouden standaardtherapie voor patiënten met terminale nierinsufficiëntie.

Transplantatie en tolerantie

In Nederland staan bijna 1200 patiënten op de wachtlijst voor een nieuwe nier en is de wachttijd voor een donornier gemiddeld ruim vier jaar. Per jaar overlijdt gemiddeld 6% van de gedialyseerde patiënten. Bovendien geldt: hoe langer de pa-

SANDRINE FLORQUIN

tiënt dialyseert hoe slechter de prognose van de niertransplantatie. Tezamen met het al eerder vermelde stijgende aantal patiënten met nierinsufficiëntie wordt het probleem elk jaar groter. Het tekort aan donornieren heeft wereldwijd geresulteerd in de ontwikkeling van maffiakartels die zich hebben gespecialiseerd in de handel in nieren. Het is nu mogelijk als welvarende nierpatiënt naar Zuid-Afrika te reizen en daar in een top transplantatiecentrum getransplanteerd te worden met een nier van een levende donor uit India die zijn nier voor hoegenaamd niets heeft afgestaan, en daarna terug te keren naar zijn vaderland voor de nazorg. Dit niertransplantatietoerisme is onacceptabel. Daarom is er dringend behoefte om de *pool* van levende donoren te vergroten en de wetgeving aan te passen.

Naar mijn mening dient er ook snel een debat gevoerd te worden over de vraag of het ethisch is om levende donoren te belonen. Ik ben erover verheugd dat de Raad voor de Volksgezondheid en Zorg al een advies heeft uitgebracht met betrekking tot financiële stimulering van orgaandonaties. Het advies betreft een ethische verkenning en geeft antwoord op de vraag of het ethisch gezien geoorloofd is financiële prikkels te geven ter stimulering van levende donatie. De conclusie van het RVZ is onder andere dat er geen ethische bezwaren kleven aan het geven van levenslange vrijstelling op de ziektekostenpremie als mensen bij leven een nier willen afstaan. Dit betekent concreet dat de RVZ concludeert dat beloning van orgaandonatie ethisch aanvaardbaar is. Beroemde transplantateurs in de Verenigde Staten zijn zelfs een stap verdergegaan en hebben berekend wat de waarde van een nier is. Ze kwamen op een schatting van ten minste 100.000 Amerikaanse dollars, waarbij rekening is gehouden met onder andere de kosten van de dialyse. Een jaar dialyse kost circa 50.000 dollar. Het bedrag van 100.000 dollar voor een nier zou dus volgens hen kostendekkend zijn voor de verzekeringsmaatschappij (Matas 2004).

In 2006 vonden er 654 niertransplantaties plaats in Nederland waarvan 60% tot stand kwam dankzij een nier van een overleden donor en 40% door donatie bij leven. Dankzij een zeer intensieve samenwerking tussen de chirurgie- en nefrologieafdelingen hebben ruim honderd niertransplantaties in 2007 in het AMC plaatsgevonden. Wij mogen daar erg trots op zijn. Wij moeten er echter alles aan doen om de functie van deze schaarse nieren te beschermen. Dankzij de introductie van steeds efficiëntere cocktails van immunosuppressieve medicijnen is het percentage van acute afstoting van niertransplantaten drastisch verminderd en is de éénjaars-overleving van de getransplanteerde nieren tegelijkertijd aanzienlijk verbeterd.

PATHOLOGIE IS EEN VEELEISENDE DAME

Desalniettemin is de langetermijnoverleving van getransplanteerde nieren nauwelijks verbeterd. Bij circa 15% van de niertransplantatiepatiënten treedt een episode van acute afstoting op die een belangrijke risicofactor is voor de langetermijnfunctie van het niertransplantaat.

De centrale rol van het zogenoemde ‘adaptive immuunsysteem’, onder andere de T-cellen, is allang bekend bij het optreden van afstoting. Door het gebruik van efficiëntere medicijnen die de functies van deze T-cellen onderdrukken, blijkt dat het *innate* immuunsysteem een steeds belangrijker rol speelt bij afstoting. Vermoedelijk als gevolg daarvan reageren sommige patiënten met een acute afstoting niet goed op de conventionele therapieën die voornamelijk de T-cellen onderdrukken.

In nauwe samenwerking met de groep van Ineke ten Berge binnen het AMC zijn wij op zoek naar immunologische en histologische markers die kunnen voorspellen welke patiënten wel of niet zullen reageren op conventionele anti-afstotingstherapie. Een paar jaar geleden werd in een toonaangevend tijdschrift gepubliceerd dat bepaalde B-celmarkers verantwoordelijk zouden zijn voor een slechte reactie op de conventionele anti-afstotingsbehandeling. Dit onderzoek was grotendeels gebaseerd op *micro-array*-analyse. Er werd toen geconcludeerd dat deze groep patiënten baat zou hebben bij anti-CD20-antilichamen – een zeer prijzige behandeling (Sarwal, Chua et al. 2003). Door uitgebreide kwantitatieve analyse van B-celinfiltraten in nierbiopten hebben Cornelis Scheepstra en Frederike Bemelman echter laten zien dat dit niet het geval was (Alegre, Florquin et al. 2007). Onze bevinding is inmiddels door anderen bevestigd. Samen met een EU-consortium dat wordt geleid door Michel Goldman van de Université Libre de Bruxelles streven wij ernaar om, aan de hand van cellulaire maar ook van moleculaire markers in het nierbiopt, een betere voorspelling te doen omtrent de respons van de patiënt op therapie en het verdere klinische beloop. Het wordt steeds duidelijker dat sommige variaties in het DNA van de ontvanger dan wel van de donor, het transplantaat *ad risk* voor afstoting kunnen maken.

In de toekomst zal de genetische code van individuele patiënten zodanig in kaart zijn gebracht, dat we kunnen zeggen welke mensen vatbaarder zijn voor afstoting. Met deze kennis kunnen wij dan groepen mensen onderscheiden, waarbij extra inspanningen dienen te worden verricht om afstoting te voorkomen. Het zal uiteindelijk leiden tot het adequaat instellen van de voor de individuele patiënt beste behandeling. Hiermee wordt bedoeld dat we in de toekomst op grond van onder andere de genetische vingerafdruk van de patiënt kunnen voorspellen op welke

therapie hij het beste zal reageren en met welke behandeling hij een groot risico loopt op toxiciteit van de medicijnen. U zult het goed begrijpen: de grens tussen pure patiëntenzorg en onderzoek op dit gebied vervaagt steeds verder, waarbij de pathologie een brugfunctie vervult.

Dierproeven: een noodzakelijk kwaad

Meerdere malen heeft u woorden als ‘muismodel’ gehoord. Dierproeven zijn nu eenmaal een noodzakelijk kwaad en een onmisbare methode. Experimenteren met dieren mag, aldus Kant, maar met de kanttekening ‘Fiat experimentum in corpore vili’, met ander woorden: vervang hogere door lagere dieren als dat mogelijk is. Dit is later een belangrijk beginsel van de proefdierethiek geworden, een van de zogeheten ‘drie V’s’ die staan voor vervanging, verfijning en vermindering.

De geschiedenis van het proefdieronderzoek is in feite de geschiedenis van toenemende verfijning van de onderzoekstechniek. De in-vitromethodes, het kweken van cellen in een geïsoleerde omgeving, is een alternatief dat wij wetenschappers voor zover mogelijk gebruiken. Maar uiteindelijk zullen wij ons altijd moeten blijven beroepen op dierproeven om de relevantie van de in-vitrogegevens *in vivo* te kunnen controleren. In tegenstelling tot de onderzoekers voeren de dierbelangenorganisaties een uitermate sterke lobby. Dit resulteert in nog meer bureaucratie die niet alleen veel geld kost maar ook de ontwikkeling belemmert. Als gevolg daarvan is er sprake van een verschuiving van het onderzoek met proefdieren naar gebieden buiten de grenzen van de Europese Unie, bijvoorbeeld naar Azië. Mijn vrees is nu dat de onderzoekers de proefdieren zullen volgen. Een ander gevolg van de mediatisatie van onjuiste gegevens door de dierbelangenorganisaties is dat collectebusfondsen steeds huiveriger worden om onderzoek met proefdieren te financieren. Deze ontwikkeling vind ik uitermate zorgelijk.

Onderwijs

Naast klinische taken en onderzoek vervult de patholoog ook essentiële taken in het onderwijs. Geneeskundestudenten moeten niet alleen leren wat de verschijnselen van ziekten zijn en hoe je die moet behandelen. Ze moeten voornamelijk

PATHOLOGIE IS EEN VEELEISENDE DAME

weten hoe een bepaalde ziekte ontstaat. Pathologie speelt daarbij een centrale rol want de pathologie leert ontstaanswijze en oorzaken van ziekten te doorgronden. Het wakkert de nieuwsgierigheid van studenten aan om de mechanismen van ziekten te ontdekken, waarbij de pathologie een centrale rol speelt in de academische vorming van studenten. Het ultieme doel van onderwijs is een levenslange passie te laten ontstaan voor wetenschappelijke methoden en objectieve feiten. Dit geldt zeker niet alleen voor studenten, maar ook voor de arts en onderzoeker in opleiding.

Als nierpathologe en onderzoekster beschouw ik het als mijn plicht om niet alleen mijn kennis en mijn passie voor onderzoek over te dragen op de jongere generatie, maar ook de methoden waarmee de jonge talenten mij zo snel mogelijk kunnen inhalen. Het is ook mijn plicht om deze kennis te verspreiden buiten de Universiteit van Amsterdam. Jan Weening is daarin altijd extreem actief geweest door de nierpathologie te verrichten voor onder anderen Aruba en Curaçao, door de deuren van de afdeling Pathologie open te zetten voor buitenlandse gasten, door cursussen in ontwikkelingslanden te geven, en door een Europese cursus nierpathologie te organiseren. Deze functie als ambassadeur neem ik graag over van Jan Weening.

Vrouwen in wetenschap

Nu ik aan het einde ben gekomen van mijn rede wil ik nog een paar woorden zeggen over vrouwen in de wetenschap.

Louis Aragon (1897-1982) schreef in zijn *Commentaire au Fou d'Elsa* uit 1963: 'L'avenir de l'homme, c'est la femme.' Hieraan zou ik graag het volgende willen toevoegen: ook de toekomst van de geneeskunde ligt bij de vrouw, met ruim 60% vrouwelijke geneeskundestudenten! Op een krappe arbeidsmarkt hebben de universiteiten het reservoir aan vrouwelijk talent hard nodig. In 2006 was 13% van de hoogleraren bij de Universiteit van Amsterdam vrouw, als goede derde in de rangschikking van de Nederlandse Universiteiten; helaas is dat toch nog erg laag in vergelijking met de rest van Europa. Volgens mij is deze ondervetegenwoordiging geen kwestie van geringere motivatie bij vrouwen en nog minder van discriminatie. De oorzaak van de lekkende pijplijn, zoals deskundigen het weglopen van vrouwelijk talent noemen, is het krijgen en opvoeden van kinderen waarvoor in

SANDRINE FLORQUIN

Nederland veel te weinig voorzieningen bestaan. Maar volgens mij ook nog steeds de onbewuste sociale en culturele druk, die beweert dat moederschap en carrière niet te combineren zijn. Als vreemdeling heb ik er gelukkig nooit last van gehad. Bovendien zijn er in deze zaal fraaie voorbeelden aanwezig die bewijzen dat het wel kan. Het zijn vaak veeleisende dames, maar van grote schoonheid.

Ik sta hier nu alleen voor u, maar u heeft het al begrepen, dit vak heb ik niet alleen geleerd en dit onderzoek is het werk van velen. Kortom, deze leerstoel heb ik te danken aan vele mensen die ik nu graag wil betrekken bij de eer.

Dankwoord

Allereerst wil ik het College van Bestuur van de Universiteit van Amsterdam, de leden van de Raad van Bestuur van het AMC en in het bijzonder de voorzitter en decaan professor Gunning dankzeggen voor het vertrouwen dat zij in mijn benoeming hebben uitgesproken.

ZonMW en de Nierstichting Nederland wil ik danken voor hun financiële ondersteuning. Onderzoek kost immers veel geld.

Geachte medewerkers van de afdeling Pathologie van het LUMC en in het bijzonder mijn hooggewaardeerde opleider Gert-Jan Fleuren: ik ben jullie zeer erkentelijk voor de bijdrage aan mijn opleiding tot patholoog. Vijf jaar voordat ik aan mijn opleiding begon, had ik al als Erasmusstudent op dezelfde afdeling gewerkt. Dat jaar is in vele opzichten zwaar voor mij geweest: ik was 24 jaar oud, ik was alleen, ik kon geen woord Nederlands en mijn muizen gingen allemaal dood. Ik moest nog veel leren, maar dat jaar heeft mij zelfvertrouwen gegeven. Ik heb Nederlands geleerd en mijn eerste artikel geschreven. De leden van de nierenclub anno 1989-90 wil ik in het bijzonder in het zonnetje zetten. Marie-Louise en Pancras Hogendoorn, Eline Bergijk, Annemiek van der Wal en Enno Dreef, Jan van der Ploeg en Frans Prins: jullie hebben mij leren pipetteren, muizen te behandelen, proeven te plannen..., maar lieve mensen, gedurende al die jaren heb ik ook met jullie lief en leed kunnen delen. Ik noem jullie dan ook graag mijn Leidse familie.

Beste collega pathologen van de afdeling Pathologie van het AMC: de afdeling Pathologie heeft de laatste tijd grote verandering van de wacht meegemaakt. Bijna

PATHOLOGIE IS EEN VEELEISENDE DAME

tien jaar heb ik met bijzonder veel plezier samengewerkt met de oude garde in een zeer collegiale en harmonieuze sfeer, dit onder leiding van professor Weening.

Beste Jan, je hebt ervoor gezorgd dat ik je niergroep in het AMC kwam versterken na mijn opleiding in Leiden, bijna tien jaar geleden. Je hebt mij alle ruimte en faciliteiten gegeven om mijn onderzoekslijn te kunnen starten en verder uit te breiden. Je tomeloze energie en enthousiasme hebben mij steeds gestimuleerd. Je bent de initiator en motor geweest achter deze benoeming. Hartelijk dank Jan voor je vertrouwen en al deze jaren van fijne samenwerking.

Ik wil de nieuwe garde onder leiding van Marc van de Vijver van harte welkom heten: nieuwe mensen nieuwe kansen voor de afdeling. Ik hoop dat wij vele jaren met plezier zullen samenwerken aan het verder opbouwen van onze afdeling.

Ik wil daarbij ook alle analisten, secretaresses, fotografen en medewerkers van de afdeling Pathologie danken voor hun dagelijkse bijdrage aan de kwaliteit van onze patiëntenzorg. Zonder jullie coupes, immunokleuringen, cytologische preparaten, verslagen, foto's, electron-microscopie kan ik niets. Ik heb heel veel respect voor het werk dat jullie doen.

Onderzoek is teamwerk en kan niet zonder een hechte en vitale onderzoeksgroep. Nike, Gwen en Loes: jullie zijn de pilaren van de groep, jullie zorgen voor de continuïteit binnen de groep, het overdragen van kennis en technieken van de ene generatie aio's naar de volgende. Jaklien Leemans: jou ken ik ook al bijna tien jaar, eerst als onervaren en verlegen aio in de groep van Tom van der Poll, daarna als jonge en getalenteerde postdoc in mijn groep en nu als stafid van de afdeling Pathologie met op je palmares al ruim een miljoen euro's aan persoonlijke *grants* en twee prachtige kinderen. Je hebt een flitsende carrière gemaakt. Je bent mijn onmisbare maatje. Ik hoop en verwacht dat dit nog lang zo zal blijven.

Ideeën hebben, hypothesen formuleren, wetenschappelijke projecten schrijven en financiering binnenhalen is één, maar daarmee is er nog niets bereikt. Gelukkig dankzij Kasper Rouschop, Inge Hoedemaeker, Jose van den Berg, Joris Roelofs, Geurt Stokman, Ingrid Stroo, Claude Sadis, Jesper Kers, Cornelis Scheepstra, Wilco Pulskens, Jan Aten en Mark Dessing worden ideeën en hypothesen vertaald in projecten met tastbare resultaten en concrete toepassingen voor patiënten met nierziekten. Zonder jullie allemaal waren de hypothesen hypothesen gebleken. De optimale inbedding van mijn onderzoeksgroep binnen de niercardiovasculaire groep alsmede de immuno-hematopathologie researchgroep heeft ook aanzienlijk aan deze resultaten bijgedragen.

SANDRINE FLORQUIN

Zoals ik in mijn rede heb betoogd, is wetenschap teamwerk. Dit wordt onderstreept door het grote aantal onderzoekers met wie ik in de afgelopen jaren heb samengewerkt en gepubliceerd. Aan hen allen ben ik dank verschuldigd.

Wat zou een nierpatholoog doen zonder samenwerkingsverband met de nefrologen? Deze nauwe samenwerking is niet alleen essentieel voor het onderzoek maar ook voor de patiëntenzorg. Ik verheug mij daarom op een langdurige en plezierige relatie met de nefrologen van het AMC maar ook die uit de regio. In het bijzonder is het team van Ineke ten Berge van groot belang geweest voor het opzetten van verscheidene studies. Dat het nog vele jaren mag duren.

99: dat is het aantal publicaties waarvan Tom van der Poll en ikzelf coauteur zijn. Dit cijfer zegt meer dan genoeg. Maar beste Tom, je bent niet alleen een zeer inspirerende wetenschapper, een fijne collega, een trouwe chauffeur, maar bovenal – samen met Monique – een goede vriend op wie ik altijd kan rekenen.

En dan mijn twee mentoren:

Allereerst Professor Michel Goldman van de ‘Université Libre de Bruxelles’. Cher Michel, c’est un immense bonheur pour moi de te compter parmi nous en ce jour très spécial. Nous nous connaissons depuis plus de vingt ans. C’est toi qui m’as stimulée, disons plus précisément expédiée, à Leiden et ensuite à Harvard. C’est grâce à toi que je me suis dépassée au cours de toutes ces années. Je te remercie vivement pour ton soutien, tout ce que tu m’as appris et la confiance que tu m’as accordée. Cette chaire est aussi un peu ton œuvre. Malgré la distance et les années, je me réjouis de constater que notre collaboration et surtout notre amitié n’ont pas pris une ride.

Professor Hoedemaeker, beste Flip. Negentien jaar geleden is het Erasmusprogramma van start gegaan en ben ik met de eerste lichting van de Erasmusstudenten op je afdeling terechtgekomen. Dat ik patholoog wilde worden, wist ik allang, maar jij hebt mij aangestoken met je besmettelijke passie voor de nierpathologie en het onderzoek ernaar. Dat ik hier vandaag sta, heb ik dan ook aan jou te danken. Je bent er niet meer, maar uit mijn gedachten ben je zeker niet. Ik draag deze rede aan je op.

Ten slotte mijn familie. Mes parents ainsi que mes deux frères Hugues et Renaud et leur famille: nous avons toujours formé une famille très soudée dans laquelle les études et le goût du travail ont toujours joué un rôle capital. Papa, maman, vous avez fait beaucoup de sacrifices non seulement pour nous assurer

PATHOLOGIE IS EEN VEELEISENDE DAME

financièrement les études mais surtout pour nous soutenir tout au long de ces bien longues et parfois difficiles années. Je pense que vous pouvez être fiers du résultat non seulement en ce qui me concerne mais également pour Hugues et Renaud. Un tout grand merci pour tout ce que vous avez fait et faites encore.

Je voudrais également remercier Arille Chevalier, le père de ma fille, pour la bonne entente concernant Marie.

Marie: tu es ma joie de vivre et ma complice de tous les jours. Merci pour tous ces merveilleux moments passés avec toi qui, je l'espère, dureront encore de très nombreuses années.

Ik heb gezegd!

Literatuur

- Alegre, M.L., S. Florquin, et al. (2007), 'Cellular mechanisms underlying acute graft rejection: time for reassessment.' *Curr Opin Immunol* 19(5): 563-568
- Anderson, K.V., L. Bokla, et al. (1985), 'Establishment of dorsal-ventral polarity in the *Drosophila* embryo: the induction of polarity by the Toll gene product.' *Cell* 42(3): 791-798
- Bello, A.K., E. Nwankwo, et al. (2005), 'Prevention of chronic kidney disease: a global challenge.' *Kidney Int Suppl* (98): S11-7
- Burton, E.C., D.A. Troxclair, et al. (1998), 'Autopsy diagnoses of malignant neoplasms: how often are clinical diagnoses incorrect?' *Jama* 280(14): 1245-1248
- Dirks, J.H., D. de Zeeuw, et al. (2005), 'Prevention of chronic kidney and vascular disease: toward global health equity – the Bellagio 2004 Declaration.' *Kidney Int Suppl* (98): S1-6
- Dumesil (1935), *Histoire illustree de la Medecine*. Parijs, Librairie Plon
- Eulderink, P., Citation
- Kale, S., A. Karihaloo, et al. (2003), 'Bone marrow stem cells contribute to repair of the ischemically injured renal tubule.' *J Clin Invest* 112(1): 42-49
- Leemans, J.C., S. Florquin, et al. (2003), 'CD44 is a macrophage binding site for *Mycobacterium tuberculosis* that mediates macrophage recruitment and protective immunity against tuberculosis.' *J Clin Invest* 111(5): 681-689
- Leemans, J.C., G. Stokman, et al. (2005), 'Renal-associated TLR2 mediates ischemia/reperfusion injury in the kidney.' *J Clin Invest* 115(10): 2894-2903
- Matas, A.J. (2004), 'The case for living kidney sales: rationale, objections and concerns.' *Am J Transplant* 4(12): 2007-2017
- Noesel, C. van. (2007), *It's the molecule, stupid*, Amsterdam, Vossiuspers UvA
- Roelofs, J.J. (2007), *The fibrinolytic system in renal disease*. PhD thesis, Amsterdam
- Rouschop, K.M., J.J. Roelofs, et al. (2005), 'Protection against renal ischemia reperfusion injury by CD44 disruption.' *J Am Soc Nephrol* 16(7): 2034-2043
- Sadis, C., G. Teske, et al. (2007), 'Nicotine Protects Kidney from Renal Ischemia/Reperfusion Injury through the Cholinergic Anti-Inflammatory Pathway.' *PLoS ONE* 2: e469
- Sarwal, M., M.S. Chua, et al. (2003), 'Molecular heterogeneity in acute renal allograft rejection identified by DNA microarray profiling.' *N Engl J Med* 349(2): 125-138
- Stokman, G., J.C. Leemans, et al. (2005), 'Hematopoietic stem cell mobilization therapy accelerates recovery of renal function independent of stem cell contribution.' *J Am Soc Nephrol* 16(6): 1684-1692
- Walker, P.D., T. Cavallo, et al. (2004), 'Practice guidelines for the renal biopsy.' *Mod Pathol* 17(12): 1555-1563
- Wang, H., M. Yu, et al. (2003), 'Nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit is an essential regulator of inflammation.' *Nature* 421(6921): 384-388