

VIS OF VLEES IN DE IMMUNOLOGIE

Rede

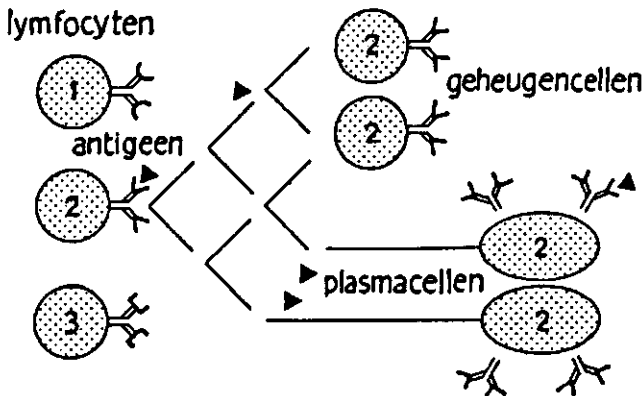
**op 13 november 1986
in de aula van de Landbouwniversiteit**

**uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van
gewoon hoogleraar in de zoölogische celbiologie
aan de Landbouwniversiteit te Wageningen
door dr. W.B. van Muiswinkel**

Mijnheer de Rector magnificus, dames en heren.

Binnen het dierenrijk zijn er door de verschillende organismen strategieën ontwikkeld om vreemde en vaak levensbedreigende cellen of stoffen buiten het lichaam te houden (1,2). Bepaalde mechanische of chemische barrières zijn zonder twijfel van het grootste belang bij het tegenhouden van binnendringende virussen, bacteriën, schimmels of parasieten. Een gave huid is natuurlijk prettig om te zien, maar eigenlijk bedoeld om de voortdurend aanstormende ziekteverwekkers tegen te houden. Mocht zo'n eerste verdedigingslinie toch gepasseerd worden dan beschikken wij gelukkig nog eens over een aantal andere afweermechanismen. Allereerst is er sprake van het zogenaamde niet-specifieke verweer, waarbij een tweetal groepen witte bloedcellen betrokken zijn, namelijk de granulocyten en de monocyten (macrofagen). Deze cellen hebben als eigenschap, dat ze verschillende typen micro-organismen kunnen opeten (fagocyteren) en verteren. Ze vormen een belangrijk onderdeel in onze verdediging, omdat ze zowel in de bloedbaan als daarbuiten in de rest van het lichaam voorkomen. Als ook deze vorm van verweer zou falen dan zijn we nog niet meteen verloren. Bij de gewervelde dieren en de mens is er namelijk nog een specifiek afweersysteem of immuunsysteem. Kenmerkend voor dit immuunsysteem is, dat het heel precies één bepaalde stof of onderdeel daarvan (determinant) kan herkennen. Zo'n lichaamsvreemde verbinding wordt vaak aangeduid als *antigeen*. De eigenlijke herkenning vindt plaats aan het celoppervlak van een derde type witte bloedcel, de lymfocyt (figuur 1). Iedere lymfocyt bezit slechts één type herkenningsmoleculen (receptoren), waarmee ze een antigeen als het ware kunnen aftasten om te voelen of het vreemd (= niet eigen) is. Als reactie op deze ont-

dekking gaan lymfocyten in de regel delen. Een aantal van hen zal bovendien veranderen (differentiëren) tot plasmacel, een cel die zeer grote hoeveelheden herkenningmoleculen in zijn omgeving afgeeft. Deze losse eiwitmoleculen worden ook wel *antilichamen* of *immunoglobulines* genoemd, omdat ze het betreffende antigeen kunnen binden en uitschakelen. Het eindresultaat van dit proces is een toename van het aantal langlevende lymfocyten (geheugencellen) en een enorme hoeveelheid circulerende antistoffen, die echter na verloop van tijd weer verdwijnen. Bij een tweede contact met hetzelfde antigeen nemen we een snellere en heviger reactie waar, omdat er veel specifieke lymfocyten klaar liggen, die meteen tot actie kunnen overgaan. Dit is eigenlijk ook de verklaring voor het feit, dat wij na het doormaken van een kinderziekte meestal niet nog eens met dezelfde narigheid worden geconfronteerd. Ook het succes van vaccinatieprogramma's bij mens (o.a. DKTP) en dier is hiermee te verklaren.



Figuur 1. Een schematische voorstelling van de immunologische reactie tegen lichaamsvreemd materiaal.

Toepassingen van antisera, monoklonale antilichamen.

Reeds lang geleden wist men, dat het mogelijk was antisera te bereiden uit het bloed van dieren (o.a. konijnen, schapen, paarden), die tevoren met bepaalde antigenen waren ingespoten. Deze antisera konden gebruikt worden voor de behandeling van patiënten, die om de een of andere reden zelf niet voldoende antilichamen produceerden. Daarnaast werden met behulp van deze antisera allerlei interessante immunologische bepalingsmethoden ontwikkeld (o.a. voor het aantonen van ziekteverwekkers en schadelijke stoffen).

Een regelmatig terugkerend probleem bij de normale of conventionele antisera is het feit, dat het proefdier vaak geïmmuniseerd moet worden met onzuiver materiaal, dat verschillende antigene determinanten bevat. Daardoor ontstaan er aparte groepen plasmacellen, die per groep telkens weer een ander type antilichamen produceren. Een dergelijk mengsel kan problemen geven in de betreffende test, omdat deze combinatie niet meer in staat is tot herkenning van slechts één antigene determinant. Aanvankelijk heeft men geprobeerd dit probleem op te lossen door individuele plasmacellen uit het lichaam te halen met de bedoeling deze in een celkweekstelsel te laten uitgroeien tot een groep identieke cellen, die allemaal afstamden van die ene oudercel. Men spreekt in zo'n geval van een kloon. Jammer genoeg lukte dit niet, omdat plasmacellen zich onder die omstandigheden nauwelijks meer delen. In 1975 kwamen echter Köhler en Milstein (3) met een fantastische oplossing. Zij vonden namelijk, dat een tumorcel en een plasmacel van muizen met elkaar versmolten konden worden. Zo'n hybride cel vertoonde nog steeds de eigenschappen van beide oudercellen: een onbeperkt delingsvermogen en de synthese

van slechts één type monoklonaal antilichaam. Een extra voordeel van dit nieuwe biotechnologische produkt is het feit, dat de betreffende cellen diepgevroren bewaard kunnen worden tot het moment, waarop ze weer voor produktie nodig zijn. Uiteraard moeten ze wel even ontdooid worden voor gebruik (celkweek). Het is duidelijk, dat deze mogelijkheden de reproduceerbaarheid en specificiteit van welke immunologische bepaling dan ook ten goede zal komen. Binnen Wageningen werden de eerste monoklonale antilichamen geproduceerd door de celbioloog, Dr. E. Egberts. Deze monoklonalen werden een succes bij het ontrefelen van lymfocytenpopulaties van de karper (4,5). Enige tijd later leidde samenwerking met de sectie Ontwikkelingsbiologie van Prof. dr. L.P.M. Timmermans tot nieuwe inzichten in de differentiatie van geslachtscellen bij vissen (6). De meest recente resultaten liggen weer op een heel ander vlak, namelijk de planteziektenkunde. Onder leiding van Dr. ir. F.J. Gommers (vakgroep Nematologie) en Egberts slaagde ir. A. Schots erin monoklonalen te ontwikkelen, die 2 soorten aardappelcystenaaltjes van elkaar kunnen onderscheiden. Deze planteparasieten zijn de veroorzakers van de bekende aardappelmoeheid, die van tijd tot tijd problemen geeft bij de teelt van o.a. fabrieksaardappelen. Met de nieuwe methodiek kan nu veel sneller en precieser vastgesteld worden met welke "aal" men te doen heeft. Daardoor kan er ook een veel beter teeltadvies gegeven worden met betrekking tot het gebruik van bepaalde aardappelrassen, die juist resistent zijn tegen de waargenomen aaltjessoort. Het is te verwachten, dat er nog vele toepassingen voor monoklonalen in de landbouw gevonden zullen worden. Een aantal daarvan worden weergegeven in tabel 1. Het is ook geen wonder, dat de produktie van belangrijke monoklonalen nu op (semi-)industriële schaal wordt aange-

pakt o.a. in het pas opgerichte servicelaboratorium voor monoklonale antilichamen, dat ontstaan is uit een samenwerkingsverband tussen onze universiteit en de landbouwkundige instituten te Wageningen.

**TABEL I. MOGELIJKE TOEPASSINGEN VAN MONOKLO-
NALE ANTILICHAMEN IN DE LANDBOUW**

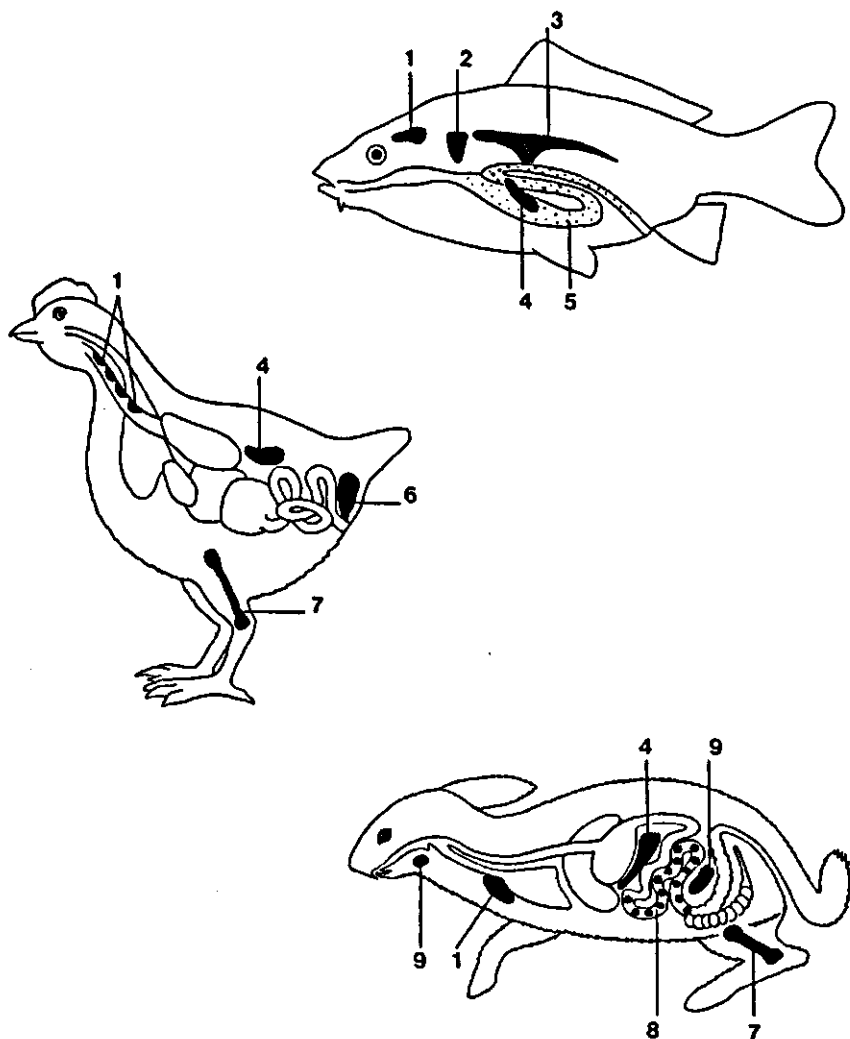
- | | |
|--------------------------------------|---|
| a. Fundamenteel onderzoek | - Opsporen van biologisch belangrijke structuren of moleculen (celdifferentiatie, celsamenwerking) |
| b. Kwalitatieve bepalingen | - Ziekteverwekkers of schadelijke stoffen in plant, dier of voedsel
- Weefseltypering (populatiegenetica, ziekteresistentie) |
| c. Kwantitatieve bepalingen | - Ziektestadium
- Voortplantingscyclus (hormoonspiegel)
- Antibiotica, pesticiden of hun derivaten
- Rijping van de oogst (o.a. hooi; alfalfa) |
| d. Zuivering van moleculen of cellen | - Interferon
- Vaccins
- Geslachtsbepaling bij spermatozoa of embryo's |
| e. Behandeling (?) | - Virusziekten
- Parasitaire ziekten
- Tumoren |

Celsamenwerking, weefselantigenen en ziekteresistentie

In de inleiding van dit verhaal heb ik gesuggereerd, dat er binnen het specifieke afweersysteem slechts één celype, de lymfocyt, figureerde. Jammer genoeg is dit een te eenvoudige voorstelling van zaken. Ongeveer 30 jaar geleden werd door Glick (7) aangetoond, dat het immuunsysteem van de kip eigenlijk uit 2 gedeelten bestond:

a) een lymfocytenpopulatie afkomstig uit de bursa van Fabricius was essentieel voor de antilichaamvorming; b) een groep lymfocyten, die ontstonden in de thymus was verantwoordelijk voor transplantaatafstoting (zie ook figuur 2). Deze 2 soorten lymfocyten, die ook bij zoogdieren aanwezig zijn, noemde men B lymfocyten (of B cellen naar de bursa of beenmerg) en T lymfocyten (of T cellen naar de thymus). Zo'n 10 à 15 jaar later werd ontdekt, dat de T lymfocyten in feite weer uit een aantal subpopulaties bestonden: a) cytotoxische T cellen (Tc), die betrokken waren bij de afstoting van vreemde weefsels (transplantaten); b) helper T cellen (Th), die in staat waren de antilichaamvorming te stimuleren; c) suppressor T cellen (Ts), die een remmende werking konden hebben op de activiteit van Tc of B cellen. Tévens bleek, dat het antigeen in bijna alle gevallen via macrofagen aangeboden werd aan de verschillende lymfocyten.

De laatste jaren is het duidelijk geworden, dat het allemaal nog wat ingewikkelder is. De meeste T cellen herkennen een vreemd antigeen alleen maar, wanneer dit aangeboden wordt in combinatie met eigen weefselantigenen. Met andere woorden er is sprake van een dubbele herkenning: eigen en vreemd tegelijk. Een dergelijk mechanisme verzekert een hecht contact tussen de samenwer-



Figuur 2. De belangrijkste lymfoïde organen bij vissen, vogels en zoogdieren: 1. thymus, 2. kopnier (pronephros). 3. middennier (mesonephros), 4. milt, 5. darm, 6. bursa van Fabricius, 7. beenmerg, 8. platen van Peyer, 9. lymfklieren

kende T-, B-cellen en macrofagen. Bij zoogdieren (inclusief de mens) en vogels blijken de genen, die coderen voor deze weefselantigenen (membraaneiwwitten), als groep bij elkaar te liggen op één chromosoom. Deze genen staan in de vakwereld bekend als het "major histocompatibility complex" of simpelweg afgekort tot MHC. Deze naam is ontstaan in de tijd, dat ontdekt werd dat orgaantransplantaties een grotere kans van slagen hadden, wanneer de weefsels van donor en ontvanger compatibel (gelijk) waren. Nader onderzoek o.a. door de groep van Van Rood in Leiden toonde aan, dat er in feite 2 groepen MHC produkten waren: a) klasse I eiwitten, die voorkomen op vrijwel alle kernhoudende cellen in het lichaam. Met name Tc cellen blijken deze klasse I moleculen nodig te hebben bij het vernietigen van door virus geïnfecteerde cellen; b) klasse II eiwitten komen vrijwel uitsluitend voor op cellen, die een rol spelen in het immuunsysteem (B-, T-cellen en macrofagen). Het is met name de Th cel, die een vreemd antigeen herkent in associatie met eigen klasse II moleculen.

Eén van de opvallende eigenschappen van de klasse I en II eiwitten is het feit, dat ze per persoon nèt iets kunnen verschillen. Men spreekt in zo'n geval van veelvormigheid of met een moeilijk woord polymorfisme. Kennelijk zijn er in de loop van de tijd een groot aantal mutaties in de MHC-genen geweest, die voor het voortbestaan van de soort zo belangrijk waren, dat ze tot op heden gehandhaafd bleven. Bij de mens zijn er nu tenminste 6 genen bekend, die coderen voor meer dan 100 verschillende produkten (determinanten). Hierdoor zijn er in de menselijke populatie meer dan 50 miljoen combinaties mogelijk. Iets dergelijks is nu ook gevonden bij muizen, runderen, varkens, kippen en zelfs kikkers (8, 9). De vraag dringt zich natuurlijk op, waarom dit alles binnen de schepping is ontstaan. Polymorfisme is zeker niet

ontstaan om het de transplantatiechirurgen van vandaag moeilijk te maken. Veel belangrijker is de rol van deze moleculen bij de regulatie van de immuunrespons, ziektegevoeligheid of ziekteresistentie. Een duidelijke aanwijzing voor een relatie met ziektegevoeligheid komt uit het klassiek te noemen onderzoek van De Vries (10). In zijn proefschrift worden de resultaten beschreven van studie naar de genetische eigenschappen bij de afstammelingen van emigranten, die zich in de vorige eeuw in Suriname vestigden. Vergeleken met de huidige Nederlandse bevolking bleek o.a. het B7 allel van het MHC veel minder voor te komen. De Vries verklaart dit uit het feit, dat deze groep mensen in de eerste jaren na aankomst te kampen hebben gehad met epidemieën van tyfus en gele koorts, waaraan de meerderheid is gestorven. De B7 determinant was waarschijnlijk een ongunstige eigenschap onder die omstandigheden.

Uit de kippewereld komt een voorbeeld van de relatie MHC-ziekteresistentie. Vooral in de zestiger jaren heeft men in de pluimveehouderij problemen gekregen met de ziekte van Marek, die veroorzaakt wordt door een herpesvirus. Dit probleem kon in eerste instantie verholpen worden door een goed vaccinatieprogramma. Het werk van Dr. G.F. de Boer (CDI, Lelystad) is in dit verband internationaal bekend (11). Daarnaast is echter ook een genetische benadering mogelijk. Bij de typering van het MHC van de kip bleek, dat juist het B21 allel samenging met weerstand tegen de gevreesde ziekte (12). Het is duidelijk, dat juist deze eigenschap belangrijk is voor fokprogramma's in de pluimveehouderij.

Immunologie van vissen, nu en in de toekomst

Er zijn ten minste 2 redenen, waarom juist het immuunsysteem van vissen zo interessant is. In de eerste plaats vormen de vissen - evolutionair gezien - de oudste groep dieren met een immuunsysteem zoals U en ik dat bezitten. Bestudering van zo'n "prototype" kan ons inzicht verschaffen in de oorspronkelijke bouw en functie van ons eigen systeem. In de tweede plaats leveren de vissen (de aquacultuur) een steeds grotere bijdrage bij de produktie van dierlijk eiwit in de wereld. In een land als Noorwegen is nu reeds de zalmteelt belangrijker dan de varkensteelt. Vooral bij jonge vissen zijn de verliezen door infectieziekten bijzonder hoog. Een uitval van 80% in het eerste levensjaar is geen uitzondering. Het is duidelijk, dat in een dergelijke situatie ziektepreventie door middel van vaccinatie een goede zaak is. Een uitgebreid vaccinatieprogramma zal echter alleen dan een succes zijn als het gebaseerd is op de uitkomsten van basaal onderzoek. Hoe anders kunnen we vragen beantwoorden over de juiste samenstelling van het vaccin, het moment van toediening (leeftijd), de route van toediening, de tijdsduur van de bescherming enz., enz.... . Dank zij dit soort onderzoek (13) weten we nu, dat er verschillende manieren van toediening mogelijk zijn: a) inspuiten; b) baden; c) voeren. Net als bij de mens is inspuiten zeer effectief (tabel II), maar voor de visteelt is dit nogal een arbeidsintensieve benadering. Een goed alternatief blijkt het baden in een verdunde vaccinoplossing, waarbij de dieren het antigeen vooral via de kieuwen en de huid opnemen. Toediening als toevoeging aan het voedsel is in de regel minder effectief. Uit onderzoek van Dr. H.W.J. Stroband (14) en Dr. J.H.W.M. Rombout (15) is gebleken, dat zo'n vaccin waarschijnlijk in het eerste

TABEL II. VERGELIJKING VAN DE VERSCHILLENDE VACCINATIEMETHODES TEGEN VIBRIOSE BIJ DE REGENBOOGFOREL

Relatief percentage overleving

Inspuiten	Baden	Voeren
100	71	-
96	94	6
93	47	6

deel van de darm wordt afgebroken. Voor toekomstig onderzoek is het vooral van belang technieken te ontwikkelen, waardoor de antigeenmoleculen ongeschonden aankomen in het 2e gedeelte van de darm, waar ze wèl opgenomen kunnen worden.

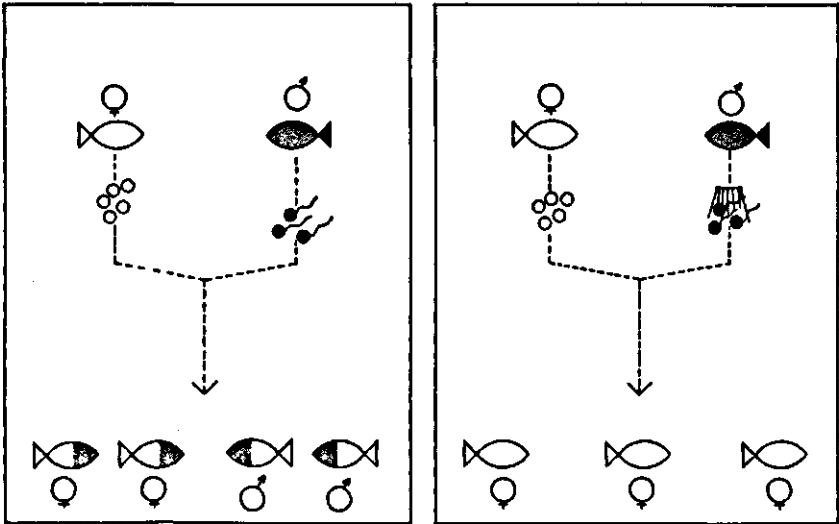
Eén van de beperkingen van vaccineren vergeleken met een antibioticumkuur ligt hierin, dat slechts een paar soorten visvaccins in de handel verkrijgbaar zijn (namelijk tegen *Vibrio anguillarum*, *Yersinia ruckeri*, *Aeromonas salmonicida* en "spring viraemia of carp virus"). Deze vaccins geven in de regel goede resultaten, hetgeen te merken is aan een betere overleving van de dieren en de sterk gedaalde kosten voor medicijnen. Bij *A. salmonicida* zijn er echter nog wel serieuze problemen. Deze bacterie heeft een speciale techniek, die erop gericht is het immuunsysteem van de "patiënt" te verlammen. Er worden namelijk niet alleen eiwitsplittende enzymen geproduceerd, maar ook stoffen die speciaal witte bloedcellen uitschakelen (16, 17). Wat dit betreft lijkt *A. salmonicida* op het virus, dat bij de mens AIDS ("Acquired Immune Deficiency Syndrome" = verworven afweerstoornis) veroorzaakt. Binnen onze groep werkt thans C.N. Pourreau, M.Sc. aan een af-

doende vaccin tegen de uiterst agressieve *A. salmonicida*.

Net als in de humane geneeskunde zal het gebruik van antibiotica of chemotherapeutica altijd van groot belang blijven, al was het maar omdat men eenvoudig niet tegen alle denkbare ziekten kan vaccineren. Uit het onderzoek van Drs. J.L. Grondel is echter gebleken, dat men met sommige antibiotica (o.a. tetracyclines) voorzichtig moet zijn, omdat deze een nadelig effect op het afweersysteem kunnen hebben (18).

Bij de verbetering van de ziekeresistentie kan men bij vissen ook denken aan een genetische benadering. Net als bij kippen kan men zich richten op het MHC. Dit is voor vissen een volkomen nieuwe benadering. Zoiets heeft aan de ene kant het voordeel, dat men in een vrijwel onontgonnen gebied aan het werk kan. Aan de andere kant duiken er - als in een oerwoud - allerlei onverwachte obstakels op. Een goede typering van het MHC van een karper of forel is nog niet mogelijk. We zullen allereerst de aanwezigheid van MHC-produkten op de celmembraan moeten aantonen. Ook hun rol bij de regulatie van de immuunrespons zal op dit niveau van de evolutie bewezen moeten worden. Kortom, er is nog wel voor een paar jaar werk aan de winkel. Dat ik hier optimistisch tegenaan kijk komt niet alleen doordat ik het volste vertrouwen in de huidige celbiologie-staf en studenten heb, maar ook omdat we sinds kort de mogelijkheid hebben genetisch homogene inteeltkarpers te kweken.

Via manipulatie van de voortplanting kunnen we nu jonge dieren produceren, die uitsluitend erfelijk materiaal van de moeder bezitten. Een dergelijke wijze van voortplanting, die *gynogenese* heet, is alleen mogelijk bij koudbloedige gewervelden zoals vissen en amfibieën. Bij deze methode wordt het sperma van het mannetje zó bestraald, dat de spermatozoën nog wèl naar de eicel



Figuur 3. Normale voortplanting (links) en gynogenese (rechts). Door bestraling van de spermatozoën (rechts) speelt het DNA van de vader geen rol meer in het nageslacht en ontstaan vrijwel identieke vrouwelijke visjes.

kunnen zwemmen en die binnendringen (figuur 3).

Na een temperatuurschok, die een verdubbeling van het moederlijke erfelijk materiaal (DNA) teweeg brengt, kan zo'n embryo zich prima ontwikkelen. Het DNA van de vader speelt echter geen rol, omdat het door de straling te veel beschadigd is. Zo ontstaan er zusjes zonder vader. Men kan vervolgens gaan kijken hoe sterk deze zusjes qua MHC of andere genetische eigenschappen op elkaar lijken. Eventuele resterende verschillen in erfelijke aan-

leg kunnen weggewerkt worden door nog eens 2 of 3 gynogenetische generaties verder te kweken. De zo verkregen identieke klonen zijn niet alleen goud waard in verband met standarisatie van het onderzoek, maar misschien ook voor de visteeltpraktijk. Sommige van die lijnen kunnen namelijk een verhoogde ziekteresistentie of andere gunstige produktie-eigenschappen bezitten.

Ik ben er van overtuigd, dat het lopende onderzoek aan de cellen van het immuunsysteem, zoals dat nu in het Zodiac-gebouw plaats vindt, niet meteen het wereldvoedselvraagstuk zal oplossen, maar wèl inzicht zal verschaffen in verschijnselen als gezondheid en ziekte bij mens en dier. Als dat lukt, zijn we zeker een stap in de goede richting.

Aan het einde van deze rede gekomen wil ik Hare Majesteit de Koningin danken voor mijn benoeming tot hoogleraar in de zoölogische celbiologie.

Dames en heren, leden van bestuursorganen, structuur- en benoemingsadviescommissies,

U allen ben ik erkentelijk voor het in mij gestelde vertrouwen. Het feit, dat U na vele jaren van overleg tot de conclusie gekomen bent, dat de zoölogische celbiologie gesteund moest worden met de benoeming van een kroondocent, zie ik vooral als een erkenning voor al het werk, dat de leden van de sectie Celbiologie hebben verzet. Als zij er niet waren geweest, was er nu ook geen celbiologie geweest.

Zeer gewaardeerde leermeesters,

Mijn periode als student aan de Vrije Universiteit te Amsterdam ben ik niet vergeten. Door de biologen en biochemici werd een solide basis gelegd voor het latere werk. Eventuele problemen werden in die tijd vaak opgelost met een enorme dosis humor. Nu nog spelen de liederen van het biologencabaret door mijn hoofd. In de periode daarna (Rijswijk en Rotterdam) kwam ik voor het eerst in contact met afweersystemen.

Hooggeleerde Vos, Zeergeleerde Brocades Zaalberg, Beste Otto's, ik beschouw jullie nog steeds als mijn 2 immunologische "vaders". Zonder jullie en je staf was ik nooit zo enthousiast geworden voor dit vakgebied. Ook nu nog zijn de goede contacten met het Medisch Biologisch Laboratorium - TNO en de vakgroep Celbiologie en Genetica van de Erasmus Universiteit van het grootste belang.

Hooggeleerde Osse, beste Jan, Hooggeleerde Timmermans, beste Lucy, dames en heren, leden van de vakgroep Experimentele Diermorfologie en Celbiologie,

Door de inspanning van jullie allemaal is de vakgroep "met de moeilijke naam" nu wat hij is. Ondanks de beperkte personele mogelijkheden is er toch een gigantische hoeveelheid onderwijs gegeven. En wonder boven wonder, uit de recente berekeningen van de Vaste Commissie voor de Wetenschapsbeoefening blijkt, dat wij ook bij de top tien van Wageningen behoren als het gaat om de wetenschappelijke "output". Dit geeft vertrouwen bij het zicht op de komende bezuinigingsrondes. Hooggeleerde Jongkind, beste Hans. Jij hebt in de moeilijke beginjaren bij de wieg van de

celbiologie gestaan. Het zal je genoeg doen te zien, dat het kind nu aardig uit de kluiten is gewassen.

Dames en heren, leden van de Zoötechnische vakgroepen en Algemene Dienst Zodiac,

De huisvesting van onze vakgroep in het Zodiaccomplex heeft zonder twijfel stimulerend gewerkt op onze contacten met de Zoötechniek. Met name de samenwerking met de vakgroep Veehouderij, sectie Gezondheidsleer onder leiding van collega Hoogerbrugge heeft geleid tot verdieping van het onderzoek aan pluimvee. Vooral door de inspanning van Dr. ir. A.J. van der Zijpp is er nu een belangrijk samenwerkingsproject over het MHC van de kip, waaraan de industrie aanzienlijke steun verleent. Zonder die steun zou het niet mogelijk geweest zijn de nieuwe recombinant-DNA technieken in het onderzoek te betrekken. Landelijk zijn de verbindinglijnen naar het Centraal Diergeneeskundig Instituut (Lelystad) en de Faculteit Diergeneeskunde (Utrecht) duidelijk komen te liggen, nadat er in NRLO-verband een zogenaamd "Masterplan voor Immunologisch Onderzoek" is opgesteld. De initiatieven van collega Oosterlee zijn hiervoor zeer belangrijk geweest. Kortom de veterinaire en landbouwkundige immunologie ontwikkelt zich goed, ook al hebben we ten opzichte van de medische faculteiten en instituten nog wel wat achterstand in te halen. Binnen Wageningen mag nog veel verwacht worden van de op te richten WUB-se werkgroep "MHC", waaraan ook de vakgroepen Veefokkerij en Erfelijkheidsleer deelnemen. Voor het werk aan vissen zijn onze contacten met de vakgroep Visteelt en Visserij van collega Huisman van groot belang. Met name het onderzoek aan de gynogenese (Dr. C.J.J. Richter) en de visgezondheid

(Dr. J.H. Boon) biedt allerlei nieuwe en onverwachte mogelijkheden. Dat er nu sprake is van een Zodiac-effect is zeker niet in de laatste plaats te danken aan de voortreffelijk werkende Algemene Dienst in dit gebouw.

Dames en heren, leden van de overige vakgroepen van de Landbouwwuniversiteit,

De kansen voor een verdere intensivering van onze samenwerking met de vakgroepen Nematologie en Toxicologie zijn zeker goed te noemen. Verder verwacht ik een steeds grotere belangstelling voor de moleculaire benadering van immunologisch belangrijke celprodukten. Voor dit type werk zullen wij graag profiteren van alle ervaring, die er is bij de vakgroepen Biochemie, Erfelijkheidsleer en Moleculaire Biologie.

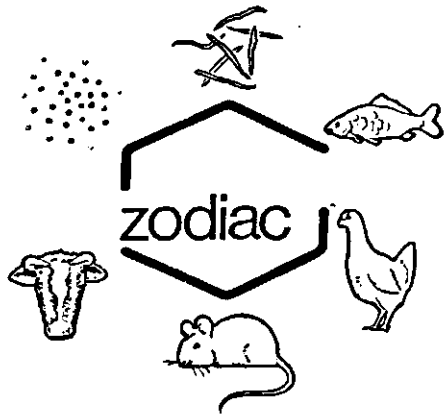
Dames en heren studenten,

De studenten hebben altijd een belangrijke rol gespeeld bij de celbiologie, zowel in het onderwijs als bij het onderzoek. Ik hoop, dat de stimulerende wisselwerking tussen de staf en jullie nog lang mag blijven bestaan. We zullen ons inspannen om van jullie celbiologen te maken, die goede kansen hebben in het medisch-biologische onderzoek of de dierlijke biotechnologie.

Familie en vrienden,

Ik wil u allen bedanken voor Uw blijk van belangstelling op deze middag. In deze dank betrek ik gaarne mijn vrouw Cisca, mijn schoonouders en mijn moeder. De laatstgenoemde verschaft mij niet alleen de essentiële immunoglobulines vlak voor en vlak na mijn geboorte, maar zorgde nog voor geweldig veel meer.

Ik dank U voor Uw aandacht.



LITERATUUR

- 1) M.J. Manning and R.J. Turner, *Comparative Immunobiology*, Blackie, Glasgow, 1976.
- 2) G.T. Rijkers, *The immune system of cyprinid fish*, Proefschrift Wageningen, 1980.
- 3) G. Köhler and C. Milstein, Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity, *Nature*, 256, 495, 1975.
- 4) C.J. Secombes, J.J.M. van Groningen and E. Egberts, Separation of lymphocyte subpopulations in carp *Cyprinus carpio* L. bij monoclonal antibodies: immunohistochemical studies, *Immunology*, 48, 165, 1983.
- 5) C.J. Secombes, J.J.M. van Groningen, W.B. van Muiswinkel and E. Egberts, Ontogeny of the immune system in carp (*Cyprinus carpio* L.). The appearance of antigenic determinants on lymphoid cells detected by mouse anti-carp thymocyte monoclonal antibodies, *Dev. Comp. Immunol.*, 7, 455, 1983.
- 6) H.K. Parmentier, L.P.M. Timmermans and E. Egberts, Monoclonal antibodies against spermatozoa of the common carp (*Cyprinus carpio* L.) I. A study of germ cell antigens in adult males and females. *Cell Tissue Res.*, 236, 99, 1984.
- 7) B. Glick, T.S. Chang and R.G. Jaap, The bursa of Fabricius and antibody production, *Poultry Sci.*, 35, 224, 1956.
- 8) D. Götze (Ed.), *The major histocompatibility system in man and animals*, Springer Verlag, Berlin, 1977.
- 9) M.F. Flajnik, J.F. Kaufman and L. du Pasquier, Studies on the *Xenopus* major histocompatibility complex, *Dev. Comp. Immunol.*, 9, 777, 1985.

- 10) R.R.P. de Vries, The HLA-system and infectious diseases, Proefschrift Leiden, 1979.
- 11) G.F. de Boer, J.E. Groenendal, H.M. Boerrigter, G.L. Kok and J.M.A. Pol, Protective efficacy of Marek's disease virus (MDV) CVI-988 CEF 65 Clone C against challenge infection with three very virulent MDV strains, *Avian Diseases*, 30, 276.
- 12) W.E. Briles, H.A. Stone and L.K. Cole, Marek's disease: effects of histocompatibility alloalleles in resistant and susceptible chicken lines, *Science*, 195, 193, 1977.
- 13) C.H.J. Lamers, The reaction of the immune system of fish to vaccination, Proefschrift Wageningen, 1985.
- 14) H.W.J. Stroband, J.H.W.M. Rombout en J.H.M. Davina, Maagloze vissen, bouw en functie van het darmkanaal, *Natuur en Techniek*, 48, 38, 1980.
- 15) J.H.W.M. Rombout, C.H.J. Lamers, M.H. Helfrich, A. Dekker and J.J. Taverne-Thiele, Uptake and transport of intact macromolecules in the intestinal epithelium of carp (*Cyprinus carpio* L.) and the possible immunological implications, *Cell Tissue Res.*, 239, 519, 1985.
- 16) J.M.A. Pol, R. Bootsma and J. M. v.d. Berg-Bloemmaert, Pathogenesis of carp erythrodermatitis (CE): role of bacterial endo- and exotoxin, p. 120 in *Fish Diseases* (W. Ahne, Ed.), Springer Verlag, Berlin, 1980.
- 17) D. Evenberg, P. de Graaff, W. Fleuren and W.B. van Muiswinkel, Blood changes in carp (*Cyprinus carpio*) induced by ulcerative *Aeromonas salmonicida* infections, *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 12, 321, 1986.
- 18) J.L. Grondel, Immunological defence mechanisms as a target for antibiotics. A review in *Comparative Vet. Pharmacology, Toxicology and Therapy* (A.S.J.P.A.M. van Miert, Ed.), MPT Press Ltd., Lancaster (in press).