

De licht- en schaduwzijde van huidpigment

De licht- en schaduwzijde van huidpigment

Rede

uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van
hoogleraar Experimentele Dermatologie,
in het bijzonder pigmentcelstoornissen van de huid,
aan de Faculteit der Geneeskunde
van de Universiteit van Amsterdam
op 27 november 2015

door

Rosalie M. Luiten

Dit is oratie 557, verschenen in de oratiereeks van de Universiteit van Amsterdam.

Opmaak: JAPES, Amsterdam
Foto auteur: Dirk Gillissen

© Universiteit van Amsterdam, 2016

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.

Voor zover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van artikel 16B Auteurswet 1912 j° het Besluit van 20 juni 1974, Stb. 351, zoals gewijzigd bij het Besluit van 23 augustus 1985, Stb. 471 en artikel 17 Auteurswet 1912, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoedingen te voldoen aan de Stichting Reprorecht (Postbus 3051, 2130 KB Hoofddorp). 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.

*Mevrouw de Rector Magnificus,
Mijnheer de Decaan van de Faculteit der Geneeskunde ,
Leden van de Raad van Bestuur van het AMC,
Collega's, vrienden en familie,*

De huid is niet alleen het grootste maar ook het meest zichtbare orgaan van ons lichaam. Het is dan ook niet zo vreemd dat afwijkingen aan de huid een grote invloed hebben op het leven. Het vakgebied Dermatologie richt zich op het herkennen en behandelen van een grote diversiteit aan huidafwijkingen, om de kwaliteit van leven van patiënten te verbeteren.

Ook gezonde huid heeft een invloed op het dagelijks leven, en in het bijzonder de kleur van de huid. De wereldbevolking kent vele tinten huidskleur in een mooi doorlopend spectrum. Aan het type huidskleur wordt soms veel waarde gehecht, zoals maatschappelijke status in bepaalde culturen. Huidskleur kan zelfs een bron zijn van discriminatie. Sommige donkere mensen gaan hun huid bleken om een lichtere tint te krijgen. Producten met de aantrekkelijke namen als 'Fair and Lovely', zijn nog steeds te koop in sommige landen. Gebruik van deze producten heeft als risico dat de huid witte vlekken krijgt of onregelmatig van kleur wordt. Op deze risico's kom ik later nog terug in deze lezing.

In het verleden had ook de huidverkleuring of bruining door de zon een invloed op de westerse samenleving. Een eeuw geleden was het niet gebruikelijk in de zon te zitten. Een bruinverbrande huid wees op het uitoefenen van een beroep als arbeider in de buitenlucht. Een witte huid werd gezien als een teken van welstand, men hoefde niet te werken. Een gebruinde huid werd dus liever vermeden. Koninklijk bloed werd aangeduid als blauw bloed, aangezien in een witte huid het bloed in de aders zichtbaar is als een blauwe kleur. De gewoonten in die tijd, steken schril af bij onze huidige opvattingen en voorkeuren. Waar mijn Oma, geboren in 1912, nog het advies kreeg om katoenen handschoentjes te dragen om haar handen niet laten verwerken door de zon, is aan het eind van de 20^{ste} eeuw het zonnebaden ongekend populair geworden. Vanaf de jaren 60 nam met de toenemende welvaart ook het aantal zonzakanties toe. De gebruinde huid werd een teken van welvaart en stond voor vakantieplezier en sportiviteit. In die tijd was er onvoldoende aandacht voor de

risico's van zonlicht, of kennis van de kankerverwekkende eigenschappen van ultraviolet (UV) straling in zonlicht.

De licht- en schaduwzijde van zonlicht

Zonlicht heeft goede eigenschappen, maar teveel blootstelling aan zonlicht is schadelijk. Deze effecten zijn grotendeels het gevolg van UV straling in zonlicht. Een van de goede eigenschappen van zonlicht is de aanmaak van vitamine D. Vitamine D is onder meer belangrijk voor de opname van calcium en fosfaat in de darmen en het in stand houden van de botten. De schadelijke invloeden van zonlicht worden veroorzaakt door zowel UVA als UVB straling. UVA dringt diep door in de huid en breekt stoffen zoals elastine in de huid af. Daarmee wordt de huid minder elastisch en versnelt de huidveroudering¹. UVB dringt weliswaar minder diep door in de huid, maar beschadigt het DNA in de huidcellen, en dat verhoogt het risico op huidkanker.

De verschillen in huidskleur tussen oorspronkelijke bevolkingsgroepen in verschillende werelddelen, is eigenlijk een aanpassing van de huid aan de hoeveelheid zonlicht. Naarmate we dichterbij de evenaar komen, is er meer zonstraling en heeft een donkere huid het voordeel van betere zonbescherming dan een lichte huid. De lichte huid heeft daar een verhoogd risico op huidkanker. In noordelijke landen daarentegen kan een lichte huid bij geringe tot matige zonstraling meer vitamine D aanmaken dan een donkere huid. De donkere huid heeft hier een verhoogd risico op vitamine D gebrek. **Een licht- en schaduwzijde van huidpigment.**

Elk jaar neemt het aantal gevallen van huidkanker weer toe. Dermatologen spreken van een huidkankerepidemie. Volgens de kankerregistratie krijgt een op de zes mensen een vorm van huidkanker². Aangezien kinderen met veel zonverbrandingen op jonge leeftijd, meer risico hebben op huidkanker in hun latere leven, lijkt het erop dat we nu de gevolgen zien van de toegenomen zonzonabidding van de afgelopen decennia.

Melanocyten maken het huidpigment

Onze huidskleur wordt door twee factoren bepaald; de pigmentatie en de doorbloeding. Doorbloeding varieert sterk in korte tijd, bv als we het warm krijgen wordt de huid meer doorbloed. Pigmentatie van de huid wordt bepaald door de hoeveelheid pigment in de huid. In de huid bevinden zich pigmentcellen ofwel melanocyten die pigment aanmaken. Deze cellen geven het

pigment vervolgens door aan de naburige cellen in de huid, waardoor de huid zijn kleur krijgt. Er zijn ook melanocyten in de haarwortels, die kleur geven aan de haren op het lichaam en hoofd.

Pigmentatie van de huid wordt sterk beïnvloed door zonlicht. UV straling in zonlicht activeert een pigment-stimulerend hormoon in de huid, dat de melanocyten aanzet om pigment aan te maken. Bruin worden van de huid is een beschermingsreactie van de huid tegen zonschade. Het is dus een natuurlijke zonnefilter.

Pigmentcelstoornissen

Bij pigmentcelstoornissen is de aanwezigheid van pigment in de huid verstoord³. Dit kan in principe twee kanten op: teveel aanmaak van pigment waardoor de huid op bepaalde plaatsen donkerder kleurt, hyperpigmentatie genaamd, of te weinig aanmaak van pigment waardoor de huid lichter wordt, hypopigmentatie genaamd. Bij afwezigheid van pigment spreekt men van depigmentatie.

De pigmentcelstoornissen vormen dus een brede groep van allerlei soorten afwijkingen in de huidskleur in aangedane huid. Een bekende vorm van hyperpigmentatie is melasma, ook wel zwangerschapsmasker genoemd, waarbij bruine vlekken kunnen ontstaan bijvoorbeeld onder invloed van hormonale veranderingen in het lichaam. Een bekende vorm van depigmentatie is vitiligo, waarbij witte vlekken op het lichaam ontstaan, die zich met de tijd kunnen uitbreiden.

Vitiligo

Stel je eens voor: je hebt nog nooit van vitiligo gehoord als je ineens witte vlekjes krijgt: eerst op je handen en daarna ook in je gezicht. Die vlekken breiden zich ongelooflijk snel uit. Binnen een maand is de onderste helft van je gezicht helemaal wit. Dat valt enorm op omdat je verder een donkere huidskleur hebt. Dat is wat een vitiligopatiënt meemaakt. In een interview voor het boek “Leven met vitiligo” van dr. Wietze van der Veen en Lucy Becker⁴, verwoordt een vitiligo-patiënt het als volgt:

Ik zag er ineens heel raar uit en dat is moeilijk te accepteren. Als ik in de spiegel keek, herkende ik mijzelf niet meer. Ook mijn armen en benen zitten inmiddels vol witte vlekken, maar mijn gezicht is nu weer redelijk

gepigmenteerd. Niet egaal, maar het is zeker niet meer zo erg als in het begin. Ik was tot 2009 altijd gezond geweest. Nog nooit medicijnen geslikt en met roken en alcohol was ik jaren eerder al gestopt, toen ik ook stopte met mijn werk als beroepsmuzikant. Ik werd buschauffeur. Maar toen werd mijn gezicht ineens half wit. Al die vreemde mensen die elke dag de bus instappen zie ik schrikken als ze naar me kijken. Gelukkig zeggen ze er niet vaak iets over. Ik heb nog geen dag verzuimd maar ik ging wel opzien tegen een wandeling met de hond of boodschappen doen in de supermarkt. Dat komt doordat ik op straat tienermeisjes tegenkom die beginnen te giechelen of zelfs te gillen als ze mij zien. Mensen staren mij aan alsof ze een spook zien. Ik kijk terug, maar ze blijven staren. Dat is moeilijk. Ik werd er depressief van...

Dit verhaal geeft aan hoeveel impact een huidafwijking op het dagelijks leven kan hebben. Huidaandoeningen komen veel voor. Volgens het Centraal Bureau voor de Statistiek hebben ruim 1,2 miljoen Nederlanders een huidaandoening⁵. Vitiligo komt bij ongeveer 1 procent van de bevolking voor, en dat zijn al meer dan 160.000 patiënten in Nederland. Vitiligo kan worden behandeld onder andere met zalven of UVB lichttherapie, maar dat werkt helaas niet bij iedere patiënt. Het onderzoek naar vitiligo heeft als doel meer inzicht te krijgen in de werking en effectiviteit van nieuwe en bestaande therapieën voor vitiligo. Daarbij is meer kennis nodig over het ontstaan van vitiligo en de processen die de depigmentatie veroorzaken. Het Nederlands Instituut voor Pigmentstoornissen bij het AMC is gespecialiseerd in pigmentziekten en verricht al meer dan 20 jaar onderzoek naar deze aandoeningen.

Met het instellen van de leerstoel Experimentele Dermatologie, in het bijzonder pigmentcelstoornissen van de huid, door de Universiteit van Amsterdam heeft het vakgebied een belangrijke erkenning gekregen van het wetenschappelijk belang van pigmentcel-onderzoek. Het is de eerste pigmentcel-leerstoel in Nederland.

Ik ben vereerd dat ik deze leerstoel mag invullen met mijn onderzoeks- en onderwijsactiviteiten, om meer kennis te vergaren over de pigmentproblematiek bij patiënten. Ik ben de Universiteit van Amsterdam en de Raad van Bestuur van het AMC dan ook zeer dankbaar voor deze erkenning en het in mij gestelde vertrouwen.

Dieren in pigmentcelonderzoek

Pigment van de huid is een kleurrijk onderwerp, dat zelfs een instituut als het Sinterklaasjournaal niet onberoerd laat⁶. Naast de verschillende kleuren van huid en haar in de bevolking, zijn er in het dierenrijk nog veel meer kleurshakeringen van huid, vacht of veren. Het is wel intrigerend dat de kleurvlakken van deze dieren vaak scherp begrenst zijn. Veel onderzoek wordt dan ook in dieren gedaan om te achterhalen hoe deze patronen ontstaan. Van zebra's, muizen, kippen, minizwijntjes, honden, katten tot paarden, ze leveren allemaal een bijdrage aan het pigmentcel onderzoek. Ik kan mij nog goed herinneren dat ik in 2005 mijn eerste internationale pigmentcelcongres bijwoonde. Ik was verbaasd over de diversiteit aan diermodellen in het pigment-onderzoeksveld. De grote dieren zijn overigens geen proefdieren in dit onderzoek maar worden onderzocht door een dierenarts, als patiënten die aan een observationeel onderzoek deelnemen zonder nadelige gevolgen. Dit levert nuttige kennis op, die vertaald kan worden naar pigmentafwijkingen bij de mens en biedt aangrijpingspunten voor therapie.

Van oudsher is het pigmentcel onderzoek multidisciplinair. Pigmentonderzoek brengt de vakgebieden dermatologie, celbiologie, biochemie, immunologie, epidemiologie, genetica en oncologie bij elkaar. Daarmee past het vakgebied zeer goed in de tegenwoordige aanbeveling van beleidmakers om meerdere disciplines te betrekken in het onderzoek. Deze breedte in zowel klinische als fundamentele aspecten trekt mij zeer aan in dit onderzoek en is voor mij een grote stimulans om hierin verder te gaan. Zo'n interdisciplinaire samenwerking is mede noodzakelijk, omdat er sterke aanwijzingen zijn dat er een relatie is tussen vitiligo en melanoom. Mijn onderzoeksgroep heeft de afgelopen jaren onderzoek naar verricht naar de relatie tussen vitiligo en melanoom, en hoe we met deze kennis betere behandeling van melanoom kunnen ontwikkelen.

Vitiligo onder de microscoop

Vitiligo is te herkennen aan scherp begrensde witte vlekken in de huid. Op deze plaatsen zijn de pigmentcellen ofwel melanocyten uit bepaalde stukken huid verdwenen. De oorzaak van dit verdwijnen van melanocyten in de huid is al lang onderwerp van wetenschappelijk onderzoek⁷.

Als je onder de microscoop in de huid aan de rand van de vitiligo vlek kijkt, dan zie je dat daar veel speciale witte bloedcellen, T-lymfocyten, aanwezig zijn. Maar het was nog niet duidelijk in hoeverre deze T-lymfocyten daadwer-

kelijk de melanocyten in de huid konden doden, of dat zij toevallige voorbijgangers waren in dit proces. Bij het Instituut voor Pigmentstoornissen van het AMC, hebben we dit in de afgelopen jaren onderzocht bij een groep vitiligo-patiënten. We hebben aangetoond dat de T-lymfocyten in de vitiligo-huid melanocyten kunnen vernietigen⁸. Vitiligo is dus een auto-immuunziekte gericht tegen de melanocyten.

Maar er zijn nog meer aanwijzingen dat het immuunsysteem bij vitiligo-patiënten actief is. Vitiligo-patiënten hebben vaker andere auto-immuunziekten, bijvoorbeeld schildklier-aandoeningen^{9, 10}. Daarnaast spelen ook erfelijke factoren een rol bij vitiligo, zoals genen voor de activatie van het immuunsysteem¹¹. Dit bevestigt nog eens dat auto-immuniteit een rol speelt bij vitiligo.

Huidbleekcremes

Maar daarmee is nog niet alles verklaard. Want hoe krijg je nou een auto-immuunziekte zoals vitiligo? Bij de meeste patiënten is geen oorzaak van vitiligo bekend. Het begon min of meer spontaan. Sommige vitiligo-patiënten zijn blootgesteld aan chemische stoffen die mogelijk vitiligo hebben veroorzaakt¹². Dit waren bijvoorbeeld bepaalde insecticiden, lijm of weekmakers in kunststoffen. Dit contact met chemische stoffen kan optreden tijdens het werk. Dit noemen we arbeidsvitiligo. Daarnaast geeft het gebruik van bepaalde huidbleekcrèmes een groot risico op vitiligo. Monobenzon is een chemische stof in huidbleekcrème. Monobenzon geeft niet alleen lokale bleking van de huid daar waar de crème is aangebracht, maar kan ook bleking op andere plaatsen op het lichaam veroorzaken.

Wij hebben uitgezocht hoe monobenzon de huidbleking op afstand kan veroorzaken^{13, 14}. Monobenzon kan auto-immuunreacties tegen melanocyten opwekken. Deze reacties verspreiden zich door het lichaam en kunnen huidbleking veroorzaken op andere plaatsen, dan waar de crème is aangebracht. Monobenzon is niet de enige stof die dit effect heeft. Ook andere fenolverbindingen kunnen auto-immuunreacties tegen pigmentcellen opwekken, zoals de stoffen bekend uit de arbeidsvitiligo. Ons onderzoek naar het werkingsmechanisme van deze stoffen draagt bij aan een inschatting van de risico's op vitiligo bij contact met deze chemische stoffen¹².

De relatie tussen vitiligo en melanoom

Melanoom is de agressiefste vorm van huidkanker. Het ontstaat uit de melanocyten in de huid. Melanoom is vaak moeilijk te behandelen zodra het is uitgezaaid in andere organen. Op het moment is immunotherapie een veelbelovende behandeling voor patiënten met gevorderde stadia van melanoom.

Tijdens immunotherapie krijgen melanoompatiënten soms ook witte vlekken in de huid die sterk lijken op vitiligo. Deze patiënten blijken een twee tot vier grotere kans op overleving te hebben dan andere melanoompatiënten zonder vitiligo¹⁵. Vitiligo is dus een gunstig teken voor melanoompatiënten. Ons onderzoek richt zich op deze relatie tussen vitiligo en melanoom. Immunologisch gezien zijn ze eigenlijk elkaars tegenpolen: vitiligo is een auto-immuniteit tegen de melanocyten, en melanoom is een kanker van de melanocyten. **Een licht- en schaduwzijde van huidpigment.**

Waar bij vitiligo melanocyten worden opgeruimd door het immuunsysteem, zijn bij melanoom de melanocyten ontspoord tot kankercellen die zich ongeremd vermenigvuldigen en kunnen uitzaaien door het lichaam. In het onderzoek naar de relatie tussen vitiligo en melanoom staan melanocyten in de huid centraal: afwezig bij vitiligo of ontspoord bij melanoom. Het lijkt erop dat deze aandoeningen elkaar kunnen uitsluiten^{15, 16}. Zoals de witte en zwarte vogels van Escher met elkaar verweven zijn, en toch in een tegengestelde richting vliegen.

Hoe kan vitiligo gunstig zijn voor het tegengaan van melanoom? Melanocyten en melanoomcellen lijken op elkaar, omdat de melanoomcel uit de melanocyt is ontstaan. Immunoreacties die gericht zijn tegen melanocyten kunnen daarom ook melanoomcellen herkennen en vernietigen. Het optreden van vitiligo bij melanoompatiënten wijst op een dergelijke immunoreactie. Deze vorm van immuniteit is gunstig voor melanoompatiënten om de uitbreiding of terugkeer van het melanoom te verminderen^{15, 17}.

Deze observatie biedt ook een interessant aangrijpingspunt voor de behandeling van melanoom. Kunnen we melanoom bestrijden door vitiligo uit te lokken? Ofwel, kunnen we de schaduwzijde van huidpigment verminderen door de lichtzijde te versterken?

Immunotherapie van melanoom

Immunotherapie is erop gericht om de eigen afweer aan te zetten om het melanoom te bestrijden. Immunotherapie van kanker is niet eenvoudig, omdat de tumor meestal niet als lichaamsvreemd wordt gezien door het

immuunsysteem. Kankercellen ontstaan uit lichaamseigen cellen, en geven meestal geen alarmsignaal aan het immuunsysteem. Bovendien wordt immuuntherapie van kanker niet van tevoren dus preventief gegeven, maar pas op het moment dat de kankercellen al zijn uitgegroeid tot een gezwel. Dit kan een oneerlijke strijd opleveren tussen de activatie van het immuunsysteem enerzijds, en de groei van het kankergezweel anderzijds. Het is dan ook zaak om immuuntherapie in een zo vroeg mogelijk stadium te geven.

Bij diagnose van een melanoom wordt het melanoom meteen weggehaald door operatie. De verdere behandeling is afhankelijk van het risico op terugkeer of uitbreiding van de ziekte. Vaak krijgt de patiënt alleen regelmatige controles zonder aanvullende behandeling. Bij patiënten met een zogenaamd dik primair melanoom (stadium 2) is dit risico behoorlijk hoog en kan oplopen tot 60% voor bepaalde patiënten. Toch is er voor deze patiënten geen immuuntherapie beschikbaar, omdat deze behandelingen te ernstige bijwerkingen geven om deze risicogroep aan bloot te stellen. Daarnaast vallen de huidige vormen van immuuntherapie onder de dure geneesmiddelen en is de vergoeding beperkt. Dit geeft u meteen een inzicht in de **licht- en schaduwzijde van onze gezondheidszorg**.

Wij zijn een nieuwe immuuntherapie aan het ontwikkelen die mogelijk een oplossing zou kunnen bieden voor deze groep patiënten¹⁸. Immuuntherapie van melanoom levert de laatste jaren veelbelovende resultaten in klinische studies. Het wetenschappelijk tijdschrift Science heeft immuuntherapie van kanker in 2013 dan ook uitgeroepen tot 'breakthrough of the year'¹⁹. Het zijn dus boeiende tijden om als onderzoeker op het gebied van immuuntherapie van kanker aan het werk te zijn. Er is echter nog wel behoefte aan verbetering. De huidige veelbelovende geneesmiddelen, zoals ipilimumab, nemen de rem op het immuunsysteem weg en daardoor werken de immuunreacties krachtiger. Maar de middelen geven geen richting aan waar het immuunsysteem tegen moet optreden. Naast gunstige effecten tegen kankercellen, worden ook normale, onschadelijke cellen aangevallen, bijvoorbeeld in de darm. Dat kan bijwerkingen geven zoals ernstige darmontsteking. Ook reageert maar 10 tot 20% van de patiënten op ipilimumab. Deze patiënten hebben dan wel een zeer lange overleving van meerdere jaren waarbij ze zo goed als genezen zijn verklaard. Nieuwere varianten van deze middelen werken bij ongeveer 40 tot 60% van de patiënten²⁰. Toch blijft er altijd een aanzienlijke groep patiënten over die niet reageert op deze veelbelovende therapieën.

Idealiter is immuuntherapie dus in staat om het immuunsysteem in alle patiënten te activeren. Ons onderzoek naar de relatie tussen vitiligo en melanoom biedt een nieuw uitgangspunt voor het ontwikkelen van immuuntherapie voor melanoom. Daarbij kom ik terug op mijn eerdere vraag: Als vitiligo

bij melanoompatiënten samenhangt met een grotere kans op overleving, kunnen we dan vitiligo uitlokken als immuuntherapie voor melanoom?

MIC therapie

Monobenzone kan vitiligo uitlokken en is daarmee een goede kandidaat om in zetten als middel tegen melanoom. Wij hebben uitgevonden dat er een synergie is tussen monobenzone en de stoffen imiquimod en CpG, om het immuunsysteem te activeren tegen melanoom¹⁸. We hebben deze therapie MIC therapie genoemd, dat staat voor monobenzone, imiquimod en CpG.

MIC therapie wekt een immuunrespons op tegen het melanoom en remt de groei van melanomen in preklinische studies. De immuunrespons blijft ook langere tijd aanwezig in het lichaam. Deze respons heeft een beschermende werking tegen de terugkeer van het melanoom¹⁸. MIC therapie zou daarom ook geschikt kunnen zijn om te geven in een vroeg stadium van melanoom, zoals de stadium 2 patiënten met een hoog risico op uitbreiding of terugkeer van het melanoom. Hiervoor zijn klinische studies nodig om dit effect aan te tonen bij patiënten.

Wij hebben intussen de eerste stap gezet in de ontwikkeling van MIC therapie voor melanoompatiënten. In de eerste klinische studie is de effectiviteit van monobenzone en imiquimod, ofwel MI therapie onderzocht. Uit deze studie blijkt dat MI therapie een immuunrespons opwekt tegen de melanoomcellen en bij een deel van de patiënten verdwenen de behandelde uitzaaiingen in de huid. De behandeling gaf ook weinig bijwerkingen. We weten uit preklinische studies dat de toevoeging van CpG dit effect versterkt, zodat de therapie dan ook uitzaaiingen in andere organen kan bestrijden¹⁸.

De volgende stap is dus te onderzoeken of MIC therapie in patiënten effectief is op afstand van de behandelingsplek. Dit zogenaamde systemische effect kan melanoomcellen in het hele lichaam bestrijden en zo uitzaaiingen in diverse organen tegengaan. We zullen dit eerst onderzoeken in patiënten met gevorderd melanoom. In deze patiënten kunnen we in relatief korte tijd vaststellen wat het systemische effect is van MIC therapie. Op basis van deze resultaten kunnen we vervolgens MIC therapie onderzoeken bij een vroeger stadium van melanoom, zoals stadium 2 melanoom. In deze studie moeten de patiënten wel minstens 5 jaar worden gevolgd om te kunnen te meten hoeveel patiënten er uitbreiding of terugkeer van melanoom hadden. Binnen het pigmentcelonderzoek van onze afdeling zal ik mij de komende tijd ook hiermee bezig houden. Daarmee wil ik de vertaalslag maken van lab naar kliniek, om resultaten uit onderzoek ten goede te laten komen aan de patiënt.

Faciliteiten voor onderzoek

Binnen het experimenteel medisch onderzoek wordt steeds meer gebruik gemaakt van diverse soorten complexe technologie. Goede onderzoeksfaciliteiten waarin moderne apparatuur en expertise bijeen zijn gebracht zijn zeer belangrijk voor de kwaliteit van dit onderzoek. Het AMC huisvest een aantal goede faciliteiten zoals de Core Facility Cellular Imaging met een uitstekende faciliteit voor microscopie en flow cytometrie. Het oprichten en openstellen van een faciliteit voor meerdere gebruikers brengt ook kosten met zich mee, die voor rekening zijn van het instituut of kunnen worden doorberekend aan de gebruikers. Dit kan een belemmering vormen voor onderzoekers om hiervan gebruik te maken, gezien het beperkte onderzoeksbudget. Op deze manier wordt een faciliteit niet optimaal benut en schiet het zijn doel voorbij. Goede en toegankelijke faciliteiten trekken ook talentvolle onderzoekers aan en kunnen daarmee de kwaliteit van het onderzoek ook in de toekomst waarborgen. Dit is aantrekkelijker voor jonge onderzoekers dan tijdelijk een extra promovendus. Het is daarom belangrijk dat de faciliteiten zonder gebruikerskosten toegankelijk blijven voor onderzoekers van een instelling.

Onderzoek genereert steeds meer grote hoeveelheden data, die speciale expertise vereisen voor de analyse en interpretatie. Het belang van statistiek, methodologie en bio-informatica wordt daardoor steeds groter. Ook hiervoor zijn faciliteiten binnen een Universitair Medisch Centrum essentieel. De Clinical Research Unit van het AMC biedt via een helpdesk consulten aan voor advies over statistiek of methodologie. Dit is nuttig voor de methodologie bij projecten in de beginfase of voor projecten met een beperkte hoeveelheid statistiek. Maar grote projecten met complexe statistiek of methodologie vereisen de betrokkenheid van een statisticus of methodoloog als volwaardig lid van het onderzoeksteam. De Clinical Research Unit heeft daar momenteel helaas niet genoeg medewerkers voor. Onderzoekers zijn dan soms genoodzaakt dit via samenwerking met experts in andere centra te organiseren, terwijl de expertise ook in huis aanwezig is. Als deze expertise binnen het AMC meer beschikbaar zou zijn, versterkt dit het onderzoek van het AMC en maakt het de praktische uitvoering een stuk makkelijker. Gezien het toenemende belang van geavanceerde methodologie en statistiek, is uitbreiding van Clinical Research Unit van het AMC hard nodig. Dit is van groot belang voor de kwaliteit van zowel preklinisch als klinisch onderzoek in het AMC.

Loopbaanbeleid in de wetenschap

Een belangrijk onderdeel van het werk van een hoogleraar is het begeleiden van promovendi. Een promotie is een opleiding tot wetenschapper. Maar het overgrote deel van de gepromoveerden komt niet aanmerking voor een wetenschappelijke staffunctie. Ze werken als postdoc op meerdere opeenvolgende projecten met een tijdelijke aanstelling. Subsidiegevers en ook NWO houden echter normbedragen voor pas gepromoveerden aan, voor het salaris van postdocs. Dit heeft als gevolg dat meer ervaren postdocs al snel te duur zijn voor een aanstelling vanuit projectsubsidies en niet meer worden aangenomen. Een langdurige loopbaan als postdoc biedt dan geen voordeel voor een wetenschappelijke carrière. Ik vind het daarom belangrijk dat groepsleiders promovendi in een vroeg stadium duidelijkheid geven over hun kansen op een succesvolle loopbaan in de wetenschap. Dan kunnen promovendi een duidelijke keuze maken voor het vervolg.

Gepromoveerden die niet verder gaan in de wetenschap zullen zich op banen buiten de wetenschap gaan oriënteren. Dat betekent veel gepromoveerden op de arbeidsmarkt. Maar zit de samenleving wel te wachten op al die gepromoveerden? Een promotie is sterk gericht op onderzoek. Toch leer je juist als promovendus ook hele relevante vaardigheden voor ander soort functies, zoals het managen van projecten, het overwinnen van technische problemen, het schrijven van rapportages, begeleiden van studenten en het samenwerken in een team. De promotie en deze vaardigheden worden buiten de wetenschap echter maar matig gewaardeerd. De samenleving lijkt dus prioriteit te geven aan andere kwaliteiten en vaardigheden.

Daarom is het belangrijk dat promovendi wat breder worden opgeleid om aanvullende vaardigheden te leren, die hun inzetbaarheid op de arbeidsmarkt vergroten. De Graduate School van het AMC biedt onder andere cursussen onderwijsvaardigheden, clinical data management, entrepreneurship en loopbaanplanning aan. Het is dan ook aan de begeleiders van promovendi hen daarop te attenderen en deelname mogelijk te maken. Maar ook de promovendi zelf moeten zich al tijdens hun promotietraject bewust worden over wat zij erna willen gaan doen en zich hierop voorbereiden. Op deze manier kunnen we doorgaan met promovendi op te leiden zowel voor de wetenschap als voor de samenleving.

Financiering van onderzoek

Een groot deel van het onderzoek in Nederland wordt gefinancierd door fondsen en de Nederlandse organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek, NWO. Dit vormt een zeer belangrijke aanvulling op het sterk gedaalde onderzoeksbudget van universiteiten. In de jaren negentig waren vooral de ambitieuze projectleiders bezig met subsidieaanvragen. Hun inspanning werd met een redelijk kans beloond met een subsidie. Tegenwoordig is subsidies binnenhalen een vereiste om een onderzoeksgroep in stand te kunnen houden en is elke projectleider of groepsleider genoodzaakt om financiering van buiten de universiteit te werven. De aanvraagdruk van de subsidieprogramma's is daarmee exorbitant gestegen en de kansen op honorering navenant afgenomen. Als vice-voorzitter van de Vereniging van Vernieuwingsimpuls Onderzoekers (VVViO²¹) van NWO, heb ik de afgelopen jaren deze ontwikkeling in onderzoeksfinanciering van nabij gevolgd. We hebben als bestuur van de VVVIO deze ongunstige ontwikkeling meermaals besproken met NWO beleidsmakers en politici.

Het aantal aanvragen dat per subsidieronde bij NWO of de Europese Unie wordt ingestuurd, overschrijdt vele malen het beschikbare budget. Om talent effectief te stimuleren, zou je eigenlijk de top 15 tot 20% van de aanvragers een kans moeten geven om zich te bewijzen in het onderzoek. Door beperkt budget en de hoge aanvraagdruk wordt vaak maar 10% of minder van de aanvragen gehonoreerd. De rest krijgt geen subsidie. Een aanvraag moet dus niet alleen kwalitatief goed zijn, maar ook bovenaan een lijstje van prioriteiten terecht komen om kans te maken. Het is echter erg moeilijk om aanvragen die tot de top behoren te vergelijken en het verschil in kwaliteit objectief uit te drukken in een cijfer. Ik wil dit illustreren met een voorbeeld uit de sport.

De schaatser Koen Verwey won vorig jaar net geen goud op de Olympische Spelen in Sochi, omdat hij volgens de tijdsmeting een paar duizendste van een seconde later eindigde. Statisticus Wim Kalmijn betoogde in het dagblad Trouw, dat 'het aflezen van duizendste seconden technisch wel mogelijk is, maar volstrekt onzinnig, omdat het ons niet de waarheid vertelt over wie er het snelst gereden heeft. Ze hadden gelijk moet eindigen..., want verschillen die je niet goed kunt meten moet je ook niet willen honoreren'²². In de wetenschap is geen ruimte voor gelijkspel bij de verdeling van subsidies die op de grens van wel of niet honoreren vallen. Met andere woorden, om een subsidie te krijgen moet je niet alleen goed zijn, maar ook een beetje geluk hebben.

Dat wordt heel mooi verwoord door de Leidse statisticus Aad van der Vaart. Hij ontving dit jaar een Spinoza premie van NWO van 2,5 miljoen euro. In een interview met het universiteitsblad Leidraad²³, zegt hij, 'Het is

natuurlijk vooral toeval dat ik dat geld heb gekregen. Ik heb waarschijnlijk het geluk gehad dat buitenlandse collega's toevallig iets vriendelijks over me hebben gezegd. Bovendien telt mee dat 3 van 4 winnaars eerder een grote Europese ERC Grant hebben gehad. Dan denken ze: die zal wel goed zijn. We zullen heus wel iets goed doen, maar het niet zo dat nummer 5, 6 en 7 op het lijstje slechtere kandidaten waren'. Dit antwoord op zijn prijs siert zijn bescheidenheid, maar onderstreept ook de grote waarde die wij hechten aan beoordelingen van onderzoekers.

In het onderzoek houden we rekening met het toeval in de interpretatie van onze bevindingen. Dat vormt de basis van het vak statistiek. Bij subsidieaanvragen worden kleine verschillen linea recta vertaald in beslissingen over het toekennen van subsidies. Als wij net zo zouden omgaan met onderzoeksresultaten en alle kleine verschillen zouden beschouwen als waarheid, dan dachten we al vele effectieve behandelingen voor kanker en andere ziekten te hebben gevonden. De interpretatie van beoordelingen van subsidieaanvragen staat hiermee dus lijnrecht tegenover de methoden die bewezen zijn in de wetenschap zelf. We hechten dus veel meer waarde aan deze uitkomsten bij subsidiebeoordelingen en verbinden er grotere consequenties aan, in de vorm van geld, dan wanneer deze uit het onderzoek naar voren zouden zijn gekomen. Het binnenhalen van een subsidie kan echter cruciaal zijn voor de rest van het carrièrepad van onderzoekers. Ik weet dat uit ervaring. Mijn NWO Vidi subsidie is een grote stimulans geweest voor mijn wetenschappelijke carrière en heeft het mede mogelijk gemaakt dat ik hier nu sta.

Het Rathenau instituut pleit dan ook om de toekenning van subsidies in de topgroep van aanvragers te bepalen door loting²⁴. Daarmee is het duidelijk dat we geen weloverwogen keuze kunnen maken binnen deze groep aanvragers. Maar eigenlijk is er gewoon meer geld nodig om talent in het onderzoek een kans te geven. Ik ben niet voor een loting. Maar ik wil wel pleiten voor een bredere beoordeling van talentvolle onderzoekers in het loopbaanbeleid. Ik denk hierbij aan de inzet van de onderzoeker in de initiatie en continuïteit van een eigen onderzoekslijn of de mate waarin resultaten worden ontwikkeld voor patiënten of de samenleving, de zogenaamde valorisatie. Op deze manier kan het talentbeleid binnen universiteiten meer maatwerk bieden in de loopbaanbegeleiding van onderzoekers.

Dankwoord

En dan nu een woord van dank aan allen die het mede mogelijk hebben gemaakt dat ik hier nu sta. Allereerst wil ik de Raad van de Bestuur van het

AMC danken, en in het bijzonder decaan en voorzitter professor Marcel Levi, en ook het College van Bestuur van de Universiteit van Amsterdam voor deze benoeming en daarmee het in mij gestelde vertrouwen.

Ook mijn grote dank aan professor Menno de Rie en professor Rick Hoekzema, jullie hebben als hoofd van de afdeling Dermatologie bij AMC en VUMC, mijn voordracht in gang gezet voor deze leerstoel. Ook dank ik alle collega's van de afdeling Dermatologie voor hun waardering voor mijn inzet en activiteiten binnen het onderzoek en onderwijs.

Ook mijn opleiders en collega's tijdens mijn wetenschappelijke loopbaan wil ik hierin betrekken. Professor Gertjan Fleuren, professor Sven Warnaar, dr. Sergey Litvinov en dr. Markwin Velders, Dank voor de goede begeleiding bij mijn start in de wetenschap, die begon met mijn afstudeerstage voor biomedische wetenschappen en vervolgens mijn promotie bij de afdeling Pathologie van het Leids Universitair Medisch Centrum. Professor Thierry Boon en dr. Pierre van der Bruggen van het Ludwig Institute for Cancer Research in Brussel. Dank voor het aanbod van een postdoc project in uw instituut. Dat heeft mij meer nuttige buitenland ervaring opgeleverd dan men verwacht van een stad zo dichtbij Nederland. Ik denk er met genoegen aan terug.

Professor Hergen Spits, veel dank voor de postdoc tijd bij het Antoni van Leeuwenhoek Nederlands Kanker Instituut in Amsterdam. Ik heb veel waardering voor je ideeën over onderzoek en je gave om in te schatten wat zin heeft om te onderzoeken. In het bijzonder wil ik ook professor Bert de Gast en professor John Haanen noemen voor de goede samenwerking tijdens mijn aanstelling bij het NKI-AVL.

Dr. Wiete Westerhof, als oprichter van de Stichting Nederlands Instituut voor Pigmentstoornissen (de SNIP) bij het AMC heb je de expertise van dermatologen op dat gebied bijeen gebracht en het onderzoek in de pigmentstoornissen een grote stimulans gegeven. Veel dank voor de mogelijkheid om met financiering van de SNIP mijn eigen onderzoekslijn op het gebied van vitiligo en melanoom te kunnen opzetten. Dr. Wietze van der Veen, als directeur van de SNIP vanaf 2005, heb je het pigmentonderzoek omarmd. Door jouw klinische blik op pigmentonderzoek zijn we naast lab-onderzoek zelfs ook vragenlijst-onderzoek gaan doen, met mooie resultaten. Veel dank voor je input en samenwerking.

Professor Kees Melief, onze samenwerking dateert uit 2003 toen je het mogelijk maakte dat ik mijn onderzoekslijn bij de afdeling Immunohematologie van het Leids Universitair Medisch Centrum kon beginnen. Veel dank voor alle leuke en leerzame discussies over het onderzoek en over tumor-immunologie in het bijzonder. Onze samenwerking loopt nog steeds door, aangezien

zoals je zei, 'het nu de beste tijd is om als immuuntherapie onderzoeker aan het werk te zijn'.

Professor Jan D. Bos, je had bij onze ontmoeting meteen het grootste vertrouwen dat ik de NWO Vidi beurs wel zou krijgen. Ik ben je zeer erkentelijk dat je me de gelegenheid hebt geboden naar het AMC te komen om mijn onderzoek daar in samenwerking met de SNIP verder uit te bouwen. Je kijk op onderzoek is heel verfrissend en nuchter: je motto 'onderzoek maakt niet gelukkig' contrasteert met de waarde die je aan onderzoek hecht binnen een academisch centrum en je doelgerichte sturing van onderzoekers vanuit het bredere perspectief.

Dr. Jasper van den Boorn, mijn eerste promovendus. Veel dank voor je inzet voor onze onderzoekslijn tijdens je promotie. Het is goed te zien dat je na je start in mijn groep, nu met succes zelf een eigen onderzoeksgroep hebt opgezet. Dr. Marije Kroon, dr. Charlotte Vrijman, en dr. Hansje Eva Teulings, mijn drie volgende promovendi. Jullie hebben het voor elkaar gekregen dat ik dit jaar al drie keer heb opgetreden als promotor, voordat ik mijn oratie heb uitgesproken! Het was een mooi jaar en dank voor jullie inzet voor het pigmentcel onderzoek. Krisztina Szegedi en Annelies Lommerts, jullie promotie onderzoek is nog in volle gang, en dat belooft weer mooie proefschriften in de komende jaren.

Ook wil ik mijn grote dank uitspreken aan mijn huidige onderzoeksgroep en de collega's van de SNIP. Dr. Esther Tjin, Karina Willemsen, dr. Arthur Kammeyer, Gabriëlle Krebbers, Saskia Chielie, dr. Albert Wolkerstorfer en dr. Marcel Bekkenk, Jullie inzet en expertise zijn cruciaal voor het pigmentcel onderzoek. Veel dank voor de fijne samenwerking! Ook de collega's van het NKI-AVL wil ik danken voor de goede samenwerking bij de MI trial.

Lieve vrienden en familie, veel dank voor jullie komst. Ik hoop dat ik jullie nu wat inzicht heb kunnen geven in het onderzoek waarin ik werkzaam ben, en in mijn fascinatie voor onderzoek.

Lieve papa en mama, ik wil jullie danken voor alle mogelijkheden die jullie mij geboden hebben tijdens mijn jeugd en studie. Papa, dat jij in 1987 de, toen nog nieuwe, studierichting biomedische wetenschappen aan mij voorstelde, is het beste advies dat je me hebt kunnen geven. Voor iemand zoals ik, die bijna alles leuk vond qua studies, is kiezen vrij moeilijk. Je brede interesse als natuurkundige voor medisch onderzoek, en je gave met begrijpelijke uitleg in voordrachten bruggen te slaan tussen deze vakgebieden in de ontwikkeling van de MRI, heeft mij zeker geïnspireerd. Mama, het is heel verdrietig dat je er niet meer bij kunt zijn. We denken veel aan je en hoe trots je zou zijn geweest. Je hebt gelukkig wel veel meegekregen van mijn weg hier naartoe, en je volgde mijn stappen in de wetenschap met grote belangstelling. Vroeger zei

je wel eens: ‘met een gezin van twee zonen en twee dochters kan ik mooi zien of onze opvoeding gelijke kansen biedt voor mannen en vrouwen’, dat stond centraal in jouw studie en politieke loopbaan. Dit vraagstuk is nog steeds actueel. Zo blijkt uit de Monitor Vrouwelijke Hoogleraren²⁵ die vorige week gepresenteerd is, dat er nog steeds ongelijkheid is tussen mannen en vrouwen in de wetenschap. Ik voel mij dan ook vereerd dat ik met deze mijlpaal een duidelijke invulling kan geven aan jouw doelstelling.

Lieve broers en zus, Ernest, Maarten-Jan en Dorine. Maarten-Jan, jij bent al ruim 15 jaar niet meer bij ons en we missen je nog steeds met je creatieve geest en passie voor architectuur. Je voorliefde voor het buitenland trok mij over de streep om ook naar het buitenland te gaan voor studie en werk en daar heb ik altijd veel aan gehad. Ernest en Dorine, we vullen elkaar goed aan met onze met onze beroepen in de medische hoek en ander bezigheden. Laten we dat blijven doen in de komende jaren, samen met jullie partners Joy en Leon en de kinderen.

Lieve Nico en lieve Floris, veel dank voor jullie interesse in wat mij dagelijks bezig houdt. Het is fantastisch dat samen te kunnen delen. Lieve Floris, jij kan hele rake vragen stellen. Dat is misschien ook niet zo verwonderlijk als zoon van een journalist en een wetenschapper. Blijf dat doen en wie weet vinden we samen nog meer antwoorden. Lieve Nico, jij bent een grote steun in alles wat ik doe. Ik kan altijd mijn verhaal bij je kwijt en door je brede belangstelling kun je het altijd volgen. Ik houd van jullie!

Ik heb gezegd.

Literatuur

1. Kammeyer A, Luiten RM. Oxidation events and skin aging. *Ageing research reviews* 2015, **21**: 16-29.
2. Incidentie huidkanker. http://www.cijfersoverkanker.nl/selecties/Incidentie_huidkanker/img52dbca9b32e91: Integraal Kankercentrum Nederland; 2015.
3. Pigmentaandoeningen. [pigmentfonds.nl](http://www.pigmentfonds.nl): Pigmentfonds Nederland; 2015.
4. van der Veen JPW, Beker L. *Leven met vitiligo. De oorzaken, de gevolgen en wat eraan te doen is*. Poiesz Uitgevers: Koog aan de Zaan, 2014.
5. Ruim 1,2 miljoen Nederlanders hebben eczeem of psoriasis. <http://www.cbs.nl/nl-NL/menu/themas/gezondheid-welzijn/publicaties/artikelen/archief/2015/ruim-1-2-miljoen-nederlanders-hebben-eczeem-of-psoriasis-2014.htm>: Centraal Bureau voor de Statistiek; 2015.
6. van der Veen C. Tot nu toe alleen zwarte Pieten in Sinterklaasjournaal. *NRC*. 2015.
7. Schallreuter KU, Bahadoran P, Picardo M, Slominski A, Ellassiuty YE, Kemp EH, Giachino C, Liu JB, Luiten RM, Lambe T, Le Poole IC, Dammak I, Onay H, Zmijewski MA, Dell'Anna ML, Zeegers MP, Cornall RJ, Paus R, Ortonne JP, Westerhof W. Vitiligo pathogenesis: autoimmune disease, genetic defect, excessive reactive oxygen species, calcium imbalance, or what else? *Exp Dermatol* 2008, **17**(2): 139-140.
8. van den Boorn JG, Konijnenberg D, Dellelijn TA, van der Veen JP, Bos JD, Melief CJ, Vyth-Dreese FA, Luiten RM. Autoimmune destruction of skin melanocytes by perilesional T cells from vitiligo patients. *J Invest Dermatol* 2009, **129**(9): 2220-2232.
9. Kroon MW, Vrijman C, Chandek C, Wind BS, Wolkerstorfer A, Luiten RM, Bos JD, Geskus RB, van TP, van der Veen JP. High prevalence of autoimmune thyroiditis in children and adolescents with vitiligo. *Horm Res Paediatr* 2013, **79**: 137-144.
10. Vrijman C, Kroon MW, Limpens J, Leeftang MM, Luiten RM, van der Veen JP, Wolkerstorfer A, Spuls PI. The prevalence of thyroid disease in patients with vitiligo: a systematic review. *Br J Dermatol* 2012, **167**(6): 1224-1235.
11. Spritz RA. Modern vitiligo genetics sheds new light on an ancient disease. *J Dermatol* 2013, **40**(5): 310-318.
12. Vrijman C, Hosseinpour D, Bakker JG, Wolkerstorfer A, Bos JD, van der Veen JP, Luiten RM. Provoking factors, including chemicals, in Dutch patients with vitiligo. *Br J Dermatol* 2013, **168**(5): 1003-1011.
13. van den Boorn JG, Melief CJ, Luiten RM. Monobenzene-induced depigmentation: from enzymatic blockade to autoimmunity. *Pigment Cell Melanoma Res* 2011, **24**(4): 673-679.
14. van den Boorn JG, Picavet DI, Van Swieten PF, van Veen HA, Konijnenberg D, van Veelen PA, van CT, Jong EC, Reits EA, Drijfhout JW, Bos JD, Melief CJ, Luiten RM. Skin-Depigmenting Agent Monobenzene Induces Potent T-Cell Au-

- toimmunity toward Pigmented Cells by Tyrosinase Haptenation and Melanosome Autophagy. *J Invest Dermatol* 2011, **131**(6): 1240-1251.
15. Teulings HE, Limpens J, Jansen SN, Zwinderman AH, Reitsma JB, Spuls PI, Luiten RM. Vitiligo-like depigmentation in patients with stage III-IV melanoma receiving immunotherapy and its association with survival: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2015, **33**(7): 773-781.
 16. Teulings HE, Overkamp M, Ceylan E, Nieuweboer-Krobotova L, Bos JD, Nijsten T, Wolkerstorfer AW, Luiten RM, van der Veen JP. Decreased risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer in patients with vitiligo: a survey among 1307 patients and their partners. *Br J Dermatol* 2013, **168**(1): 162-171.
 17. Teulings HE, Tjin EP, Willemsen KJ, Krebbers G, van Noesel CJ, Kemp EH, Nieuweboer-Krobotova L, van der Veen JP, Luiten RM. Radiation-induced melanoma-associated leucoderma, systemic antimelanoma immunity and disease-free survival in a patient with advanced-stage melanoma: a case report and immunological analysis. *Br J Dermatol* 2013, **168**(4): 733-738.
 18. van den Boorn JG, Konijnenberg D, Tjin EP, Picavet DI, Meeuwenoord NJ, Filipov DV, van der Veen JP, Bos JD, Melief CJ, Luiten RM. Effective melanoma immunotherapy in mice by the skin-depigmenting agent monobenzene and the adjuvants imiquimod and CpG. *PLoS One* 2010, **5**(5): e10626.
 19. Couzin-Frankel J. Breakthrough of the year: Cancer Immunotherapy. *Science* 2013, **342**(6165): 2.
 20. Marquez-Rodas I, Cerezuela P, Soria A, Berrocal A, Riso A, Gonzalez-Cao M, Martin-Algarra S. Immune checkpoint inhibitors: therapeutic advances in melanoma. *Annals of translational medicine* 2015, **3**(18): 267.
 21. Website van de Vereniging voor Vernieuwingsimpuls Onderzoekers (VVViO). 2015 [cited] Available from: vvio.nl
 22. Kalmijn W. Het goud moet ook naar Koen Verweij. *Trouw*. 2014 20 feb 2014.
 23. Nederland is geen land van statistiek. *Leidraad, Alumnimagazine van de Universiteit Leiden*, najaar 2015.
 24. van Arensbergen P, Hessels I, van der Meulen B. Talent Centraal. Ontwikkeling en selectie van wetenschappers in Nederland. Den Haag: Rathenau Instituut, *SciSa* 1330; 2013.
 25. Born M, Ghorashi H, Maas F, Poorthuis L, Verdonk T. *Monitor Vrouwelijke Hoogleraren* 2015. Utrecht: LNVH; 2015.