



Hommage aan  
**prof. dr. Jon J. van Rood**

De loopbaan van Jon J. van Rood (\*Scheveningen, 1926) speelt zich vanaf het prilste begin in Leiden af.

Na zijn studie geneeskunde (1944-1952) wordt hij, nog tijdens zijn opleiding tot internist, hoofd van de bloedbank. Dat zal hij 39 jaar blijven. Hij promoveert in 1962 en wordt hoogleraar interne geneeskunde in 1969.

In 1991 gaat hij met emeritaat.

In de tussentijd heeft Jon van Rood Eurotransplant (1967), Europdonor (1970) en Bone Marrow Donors Worldwide (1988) opgericht. Hij heeft meer dan 65 promovendi begeleid, zo'n 1000 wetenschappelijke artikelen (mede) geschreven en acht eredoctoraten ontvangen. In 1977 wint hij, samen met Jean Dausset, de Robert Koch-prijs en in 1978, samen met George Snell en opnieuw Dausset, de Wolfprijs voor Geneeskunde. In 1985 krijgt hij de Gezondheidsprijs Artois-Baillet Latour en in 1990 de Heinekenprijs voor de Geneeskunde. De Nobelprijs kreeg hij net niet.

Hommage aan prof. dr. Jon J. van Rood

# Altijd alert op het ongewone



Universiteit  
Leiden

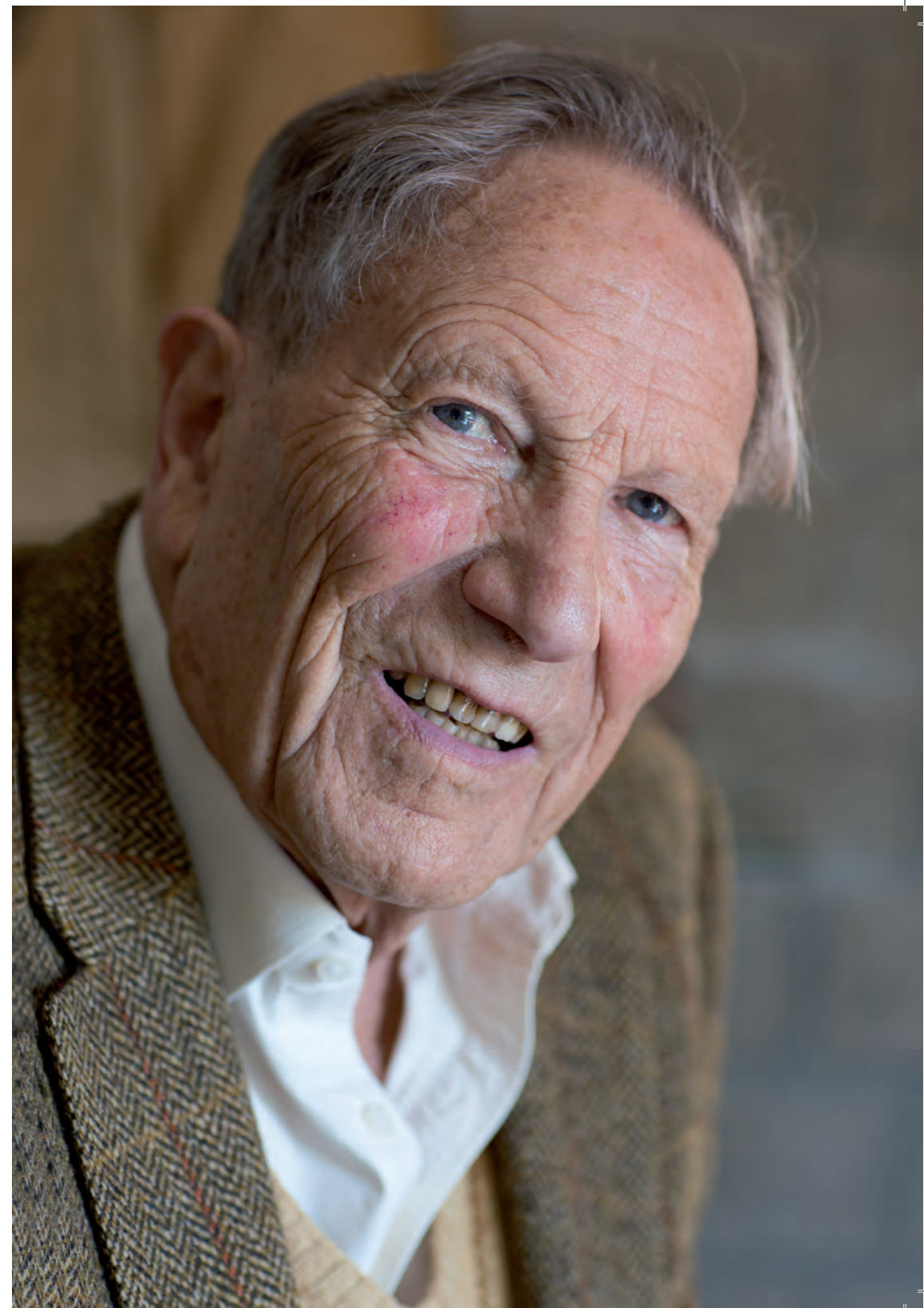
# Altijd alert op het ongewone

Hoe kan een patiënte nou allergisch reageren op haar eerste bloedtransfusie?, vroeg Jon van Rood zich in 1958 af. Het antwoord op die vraag leidde tot de herkenning van de weefselgroepen, die nu een grote rol spelen in de transplantatiegeneeskunde. Waarom stoten moeder en foetus elkaar niet af?, is de vraag die hem nu bezighoudt, en hij hoopt opnieuw op een doorbraak. Al meer dan een halve eeuw stuwt de bijna 90-jarige immunoloog de transplantatiegeneeskunde voort. “Wetenschap is een groot avontuur. Iets nieuws ontdekken geeft me een kick.”

Vergaderen, artikelen schrijven, promovendi begeleiden en meedenken over transplantatie-aanvragen: het is allemaal dagelijkse kost voor de Leidse immunoloog Jon van Rood. Hetzelfde geldt voor veel andere medische wetenschappers. Alleen zijn die doorgaans geen 89, noch bijna een kwarteeuw met pensioen.

“Zo, dat was niet zomaar een vergadering bij Eurodonor vanochtend”, zegt Van Rood, terwijl hij zijn rollatorstoel aan de tafel schuift. “Ik werd welkom gehe-

ten in een nieuwe zaal: de Jon van Rood Conference Room. Een complete verrassing. Erg leuk. Maar het is ook een zwarte dag”, vervolgt hij. Hij legt een uitdraai van een wetenschappelijke artikel op tafel. “Dit kreeg ik vanochtend: een Amerikaanse publicatie die mijn onderzoek van 2009 onderuit wil halen. Ze zeggen dat mijn resultaat een artefact was! Als ik nog jong was, had ik gelijk een grote studie opgezet om het tegendeel te bewijzen en was ik de wereld rondgegaan om lezingen te



houden. Dat kan helaas niet meer, maar ik ga het wel uitzoeken.”

Het tekent Van Rood: strijdlustig en eigenwijs. (“Kritisch”, zegt hijzelf liever. Ook daarin is hij eigenwijs.) Beide eigenschappen droegen bij aan de ontdekkingen waarmee hij de voorbije zestig jaar het inzicht in het menselijk afweersysteem heeft vergroot en de transplantatiegeneeskunde grote stappen vooruit heeft geholpen.

### De aanloop

De Tweede Wereldoorlog was nog in volle gang toen de 18-jarige Van Rood in 1944 in Leiden geneeskunde ging studeren. In het ziekenhuis voelde hij zich thuis, want hij had er als kind vele maanden doorgebracht. Een precare tijd: hij overleefde maar ternauwernood een middenoorontsteking. Hij kwam ervan af met blijvende doofheid aan zijn rechteroor.

In het eerste studiejaar ontsnapte hij opnieuw aan de dood. Hij was uitgenodigd voor een

verjaardagsfeestje, maar kon daar niet heen, omdat hij na een ontsnapping tijdens een Duitse razzia het risico liep weer opgepakt te worden. Maar op zeker moment won de zin in het feestje het van de voorzichtigheid. Hij verliet zijn kamer en bereikte, straten vermijdend, via de tuin van de burelen het huis van de jarige vriendin. Terwijl ze aan de thee zaten, klonk er een zware explosie: een V2-raket was vlakbij ingeslagen. Bij thuiskomst lag het raam van zijn kamer aan diggelen en stak een glassplinter ter grootte van een zwaard in de rug van zijn bureaustoel.

Een majeure invloed op Van Roods manier van werken had Jaap Mulder, hoogleraar interne geneeskunde en “de beste docent van de opleiding”. In zijn memoires voor vakgenoten beschrijft Van Rood hem als “een sterke, onafhankelijke man. Hij had vaak conflicten met de ziekenhuisdirectie, die hij altijd won. Hij was onze held. Hij vertelde ons hoe

een goede arts te worden: geen rompslomp, geen hightech, gebruik je verstand en je handen.”

Van Rood was dan ook waarschijnlijk gewoon arts geworden in plaats van onderzoeker, ware het niet dat zijn toenmalige vriendin een baan in New York kreeg en hem in 1950 uitnodigde om ook over te komen. Hij maakte de oversteek – per boot – en via contacten van zijn moeder kreeg hij een baan als *clinical clerk* in het Presbyterian Hospital in New York, onder Robert Loeb, hoogleraar interne geneeskunde.

“Door hem ben ik echt enthousiast geworden voor onderzoek”, zegt hij. Loeb was een begenadigd docent en gaf onderwijs over zijn ontdekkingen in de kliniek. Zo vertelde hij hoe mensen met ernstige bloedarmoede waren gered door ze een pond rauwe lever per dag te laten eten – vitamine B12 was nog niet ontdekt. “Toen realiseerde ik me wat voor avontuur de klinische wetenschap kan zijn.”

### 'Toen realiseerde ik me wat voor avontuur de klinische wetenschap kan zijn'

Na terugkomst in Nederland rondde hij snel zijn studie af en kreeg van Mulder een opleiding interne geneeskunde in Leiden aangeboden. Om bij te verdienen, viel hij in op een huisartsenpraktijk in Ter Aar, nabij Leiden. “Qua geneeskunde was dit de mooiste periode uit mijn leven”, zegt Van Rood. “Weinig werk is zo dankbaar.” Schilderachtige verhalen: over een bevalling waarbij twee oudere kinderen onder het kraambed bleken te liggen. Over een schipper die een hysterische aanval kreeg nadat hij een brug had geramd – de dokter gooide een emmer koud water over hem heen. Over een schizofrene vrouw die naakt op een balkon verkondigde dat ze Jezus was – een spuitje kalmeerde haar. Maar het was ook in Ter Aar dat Van

## 'Hij graaft dieper dan de meesten'

Prof. dr. Martine Jager

Hoogleraar oogheelkunde en hoofd van het laboratorium voor oogheelkunde (LUMC)

**Oogarts Martine Jager deed promotie-onderzoek op Van Roods afdeling en verricht onderzoek naar HLA-expressie in oogtumoren.**

"Het was indertijd ongebruikelijk dat oogheelkundigen promoveerden of naar het buitenland gingen. Jon van Rood heeft me op die sporen gezet, en me ook de weg gewezen toen ik later een laboratorium wilde opzetten. Dat heeft voor mij veel betekend. Volgens mij zijn alleen echt grote mensen zo zeer bereid om anderen te helpen en adviseren. Niet dat hij als promotor zo behulpzaam was. Promoveren was in die tijd een soort natuurlijk selectie: je mocht er langer over doen dan nu, maar kreeg weinig begeleiding.

Toch was Van Rood ook een pater familias voor zijn mensen. Hij is weleens uit het buitenland teruggekomen omdat het kind van een medewerker leukemie had. Hij wilde persoonlijk op de behandeling toezien. En als iemand onvriendelijk

naar hem keek, vroeg hij op een geschikt moment of er iets was: boos? ontvreden? Zijn sociale intelligentie is denk ik zelfs een van de geheimen van zijn succes, naast zijn hoge IQ en creativiteit. En ook dit heeft daaraan bijgedragen: als hij bij een patiënt iets onverwachts waarneemt, denkt hij niet: 'Hè, hinderlijk. Volgende patiënt', maar: 'Hé, bijzonder. Hoe zit dat?' Hij gaat nadenken, creatief, 'lateraal', zoals hij zegt. Zo heeft hij ook de HLA's ontdekt.

Ik zie hem als een wijze man. Hij graaft dieper dan de meeste anderen. Hij wil niet alleen symptomen genezen, maar vraagt zich af: waarom worden we eigenlijk ziek? Al met al koester ik mijn vriendschap met hem en met zijn al even geweldige echtgenote Sacha, zonder wie hij nooit zo veel voor elkaar had gekregen."



Rood zijn eerste ernstige fout maakte: hij was te laat met het diagnosticeren van een ernstige longontsteking. De patiënt stierf.

### Eerste ontdekking

Vervolgens, eind 1952, deed Mulder met Van Rood wat hij met iedere jongste assistent van de afdeling interne geneeskunde deed: hij stuurde hem naar de bloedbank van het Academisch Ziekenhuis. Dat gold als een rotbaantje dat een assistent naast het werk in de kliniek deed, maar Van Rood was er binnen een half jaar hoofd en bleef er de rest van zijn loopbaan. De Leidse bloedbank zou faam verwerven tot ver over de landsgrenzen.

Hier leerde hij op de eerste dag twee jonge analisten kennen, Simone Kloos en Aad van Leeuwen. Met die laatste zou hij meer dan een halve eeuw samenwerken en tal van belangrijke artikelen publiceren. "Dat ze mijn collega werd was puur toeval", zegt Van Rood. "Maar ik was helder genoeg



De Leidse vrouw die de bloedtransfusie kreeg

om te zien dat het een tof mens was. Christelijk, intelligent, iemand die je volledig kon vertrouwen. Dat heeft ze tot haar dood waargemaakt." In 1956 leerde hij nóg een vrouw kennen: Sacha van Tuyll van Serooskerken. Het jaar daarop trouwden ze.

Het eerste artikel dat Van Rood en Van Leeuwen (samen met collega George Eernisse) publiceerden, in 1958, was meteen baanbrekend. De aanleiding was de casus van een Leidse vrouw die een bloedtransfusie kreeg omdat ze bij haar bevalling veel bloed had verloren. Binnen een uur werd ze beroerd: hoge bloeddruk, koorts, koude rillingen en overgeven. Het leek op de afweerreactie die mensen kunnen verto-

nen als ze al eerder bloed hebben ontvangen. Antilichamen die bij die eerdere bloedtransfusie zijn gevormd, reageren op de witte bloedlichaampjes (leukocyten) van de nieuwe donor. De Franse immunoloog Jean Dausset had dat in 1954 al gesignaleerd en zijn Amsterdamse vakgenoot Joghem van Loghem had er in 1956 over gepubliceerd.

Inderdaad had de patiënt een hoge concentratie antilichamen tegen witte bloedcellen in haar bloed. Alleen, ze had nog nooit eerder donorbloed ontvangen. Hoe kon dit? Een mogelijke verklaring die bij Van Rood opkwam was dat het iets te maken had met haar zes eerdere zwangerschappen. Zou daarbij bloed van een kind in haar eigen bloedbaan zijn terechtgekomen? Als het donorbloed daarop leek, kon dat de antilichamen verklaren.

Het was een vermetele gedachte, want een eerdere studie wees daar juist niet op. Dausset had honderd bloedmonsters van

zwangere vrouwen laten testen op zulke antilichamen, zonder resultaat. Maar Van Rood zou Van Rood niet zijn als hij het niet zelf wilde nagaan. Zijn bloedbank had een voorraad bloedsera van zwangeren liggen. Hij testte dertig monsters en jawel, vier hadden een hoge concentratie van zulke antilichamen. De resultaten haalden nog datzelfde jaar *Nature*. De ontdekking veranderde de medische praktijk: bij bloedtransfusies hield men voortaan rekening met eventuele antilichamen tegen witte bloedcellen, veroorzaakt door eerdere zwangerschappen.

### **Doorbraak en proefschrift**

Kennelijk waren bij transfusies, naast bloedgroepen, ook de leukocytengroepen van donor en ontvanger van belang. Maar hoeveel groepen waren er eigenlijk? En hoe kon je die identificeren? Dausset had de eerste groep al herkend in het serum van een vrouw die meerdere bloedtrans-

*(Reprinted from Nature, Vol. 181, pp. 1735-1736, June 21, 1958)*

### **Leucocyte Antibodies in Sera from Pregnant Women**

ATTEMPTS to demonstrate leucocyte antibodies in sera from pregnant women, so far as we know, have been unsuccessful. However, from recent observations in our laboratory, we believe that they do occur.

A patient (H. B.)—sixth pregnancy (two abortions)—delivered of premature twins had a post-partum bleeding for which she received a blood transfusion.

J. J. VAN ROOD  
J. G. EERNISSE  
A. VAN LEEUWEN

Department of Immunohæmatology,  
University Hospital,  
Leyden.  
April 24.

fusies had ondergaan. Hij maakte zijn ontdekking bekend op een congres in Rome in 1958. “Hij kreeg een staande ovatie”, schrijft Van Rood in zijn memoires. “Dit was een doorbraak.”

Het prikkelde zijn ambitie. En hij had op de bloedbank goud in handen, besepte hij: de sera, inmiddels zestig, van zwangere vrouwen met antilichamen tegen witte bloedcellen. Als hij die nu eens testte tegen de witte bloedcellen van een grote groep

donoren, dan zou hij ontdekken hoeveel groepen er waren. Niet dat die donoren al klaarstonden, maar dat was geen probleem: vrienden, familie, collega's, iedereen werd gevraagd een buisje bloed af te geven. Zelf deed hij uiteraard ook mee. “De opbouw van een donorenpanel was toen veel makkelijker dan nu”, zegt Van Rood. “Niks geen medisch-ethische commissies.”

Maar toen de resultaten binnenkwamen, viel daar geen

duidelijk patroon in te ontdekken. Hoe verder? Hij wist het niet. Kort daarop volgde hij voor zijn opleiding een cursus medische statistiek, waar hij hoorde van de significantietoets van Fisher (*Fisher exact test*) – uiterst geschikt voor zijn data, maar gezien het aantal groepen waarop hij de test wilde loslaten wel erg bewerkelijk. “Toen was een clusteranalyse op deze schaal totaal nieuw”, zegt Van Rood. “We liepen echt voor de troepen uit.” Met behulp van een computer – een van de eerste – van de Rijkspersoneeladministratie analyseerde hij de sera.

Er kwamen twee mooie leukocyten groepen uit, en Van Rood was euforisch: hij had een methode gevonden om de leukocyten groepen systematisch te identificeren – wereldwijd zouden andere onderzoekers die later overnemen. Van Rood presenteerde zijn resultaten in 1961 op een congres in Wenen. Een spreker noemde hem in één adem met Jean Dausset, de man

## **'Ik zat naast Dausset en het was duidelijk dat hij vond dat mijn carrière wel erg snel ging'**

die de eerste leukocyten groep had getypeerd en tegen wie hij zo opkeek. “Ik zat naast Dausset en het was duidelijk dat hij vond dat mijn carrière wel erg snel ging”, schrijft Van Rood. Dat heeft hij geweten.

Op 9 juli 1962 promoveerde Van Rood cum laude op *Leukocyte grouping, a method and its application*. Kort daarop vertrok hij met vrouw, kind en lichte tegenzin – hij wilde graag verder met zijn werk aan de leukocyten groepen – naar New York voor een sabbatsverblijf bij de afdeling immunologie van het Public Health Research Institute of the City of New York. Dat bleek vruchtbaar: hij leerde gerenommeerde wetenschappers kennen met wie hij veel zou samenwerken.

Het was ook aan een van die contacten te danken dat nog datzelfde jaar een bekende Amerikaanse uitgever aanbod zijn proefschrift uit te geven. Van Rood zei nee. Lachend: “Ik was door de oorlog – mijn ouders zaten in het verzet – nogal links en voor ‘het grootkapitaal’ had ik weinig respect.”

## **Bloedplaatjes**

Terug in Leiden kon Van Rood met zijn nieuwe kennis van de leukocyten groepen meteen een leven redden. Een jonge vrouw reageerde buitengewoon heftig op een antibioticakuur die de aanmaak van bloedplaatjes platlegde. Ze verloor veel bloed. Ondanks enkele geslaagde transfusies werd haar toestand kritiek. “Toen bedacht ik: zou een transfusie met alléén bloedplaatjes haar kunnen helpen? We waren in het lab al in staat om bloedplaatjes te isoleren. Het was nog nooit gedaan, maar we hebben het erop gewaagd. Ze kwam uit



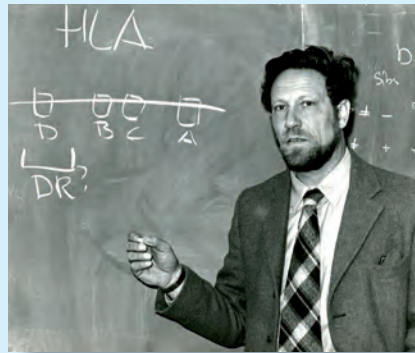
*Aad van Leeuwen neemt een buisje bloed af bij Jon van Rood.*

een Brabants gezin met veertien kinderen, van wie sommigen dezelfde leukocyten groepen hadden als zij.” De transfusies slaagden en de vrouw herstelde. Maar hij maakte wel een fout, zegt hij. “Ik vergat het goed te publiceren. Ik was met zoveel dingen tegelijk bezig. Daardoor staat de techniek nu op naam van Amerikanen.”

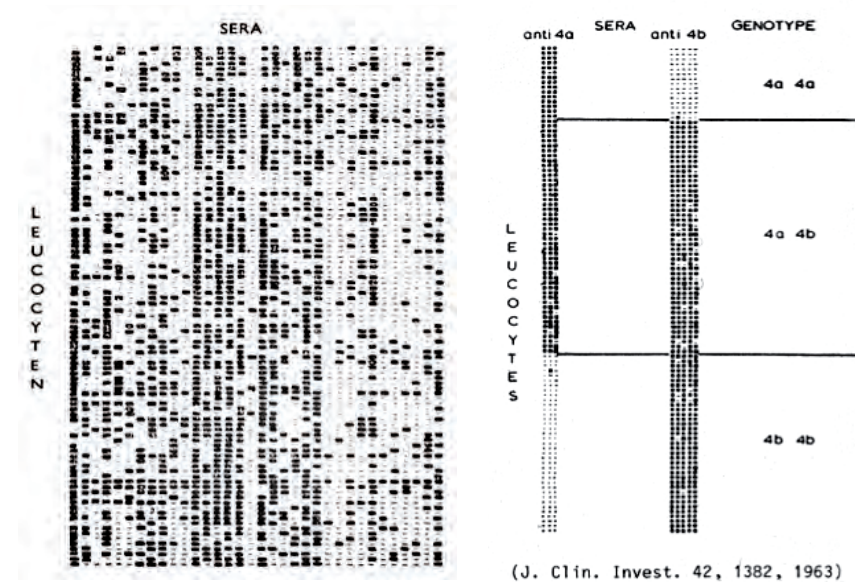
Ondertussen kreeg de Leidse bloedbank steeds meer bekendheid in de internationale wetenschappelijke arena. Een groep be-

## HLA

Humane leucocytenantigenen (HLA's) zijn eiwitten op de buitenkant van de cel die afbraakproducten van virussen en bacteriën kunnen herkennen. Daarna wordt het afweersysteem gealarmeerd, dat vervolgens de indringers vernietigt. De eiwitten herkennen ook HLA dat niet van het eigen lichaam afkomstig is. Ook dan wordt het afweersysteem gealarmeerd en zal dit het vreemde HLA proberen te vernietigen. HLA's werden als eerste gevonden op de witte bloedlichaampjes, de leucocyten – vandaar de naam. Maar ze bevinden zich op alle cellen behalve rode bloedcellen. De HLA's, ook wel weefselgroepen genoemd, zijn vergelijkbaar met bloedgroepen: er moet een goede match zijn tussen de HLA's van donor en ontvanger, wil het lichaam een orgaan niet afstoten. Wel zijn er veel meer weefselgroepen dan bloedgroepen. Ze omvatten twee klassen, elk bestaande uit drie groepen. En daarbinnen bestaat weer zo veel variatie, dat het totale aantal mogelijke HLA-combinaties groter is dan het aantal mensen op aarde. De kans



dat twee mensen met dezelfde ouders HLA-identiek zijn is 1 op 4. Buiten het gezin, laat staan buiten de familie, is de kans op overeenstemming veel kleiner. Organisaties als Eurotransplant en Europdonor (zie kaders) zoeken daarom nationaal en internationaal naar donoren wier HLA bij bepaalde patiënten past. Sinds de jaren zeventig bestaan er medicijnen die orgaanafstoting onderdrukken, en die zijn sindsdien steeds effectiever geworden. Volgens sommigen is HLA-matching alleen nog bij beenmergtransplantatie noodzakelijk. Maar de Gezondheidsraad blijft van mening dat de beste resultaten nog altijd mét matching worden verkregen. Dat beperkt het medicijngebruik, en dus de bijwerkingen.



(J. Clin. Invest. 42, 1382, 1963)

De eerste twee leukocytegroepen die Van Rood vond.

zoekende buitenlandse collega's was onder de indruk en besloot om bij het Amerikaanse National Institute of Health geld aan te vragen voor een internationale workshop over weefseltypering. Het werd de eerste in een legendarische reeks. De bijeenkomsten – waarbij de belangrijkste experts aanwezig waren en ter plekke experimenten uitvoerden – vergrootten de kennis over de

leukocytegroepen in rap tempo.

Op de eerste workshop, in de VS, presenteerde Van Rood meteen al drie nieuwe leukocytegroepen. “Het was duidelijk dat wij kilometers voor lagen op de andere laboratoria. Iedereen was onder de indruk, en terecht”, schrijft Van Rood in zijn memoires. Maar in de tweede workshop, in Leiden, stal Dausset de show. Hij had acht leukocytegroepen





**'Ik denk lateraal, associatief;  
ik leg heel snel relaties  
met andere vakgebieden of  
terreinen'**

in kaart gebracht, deels dezelfde als Van Rood had gevonden, en geconstateerd dat ze tot één genetisch systeem behoorden dat hij Hu-1 noemde, later bekend geworden als de humane leukocytenantigenen (HLA; zie kader), in alledaagsere taal ook wel 'weefselgroepen' genoemd.

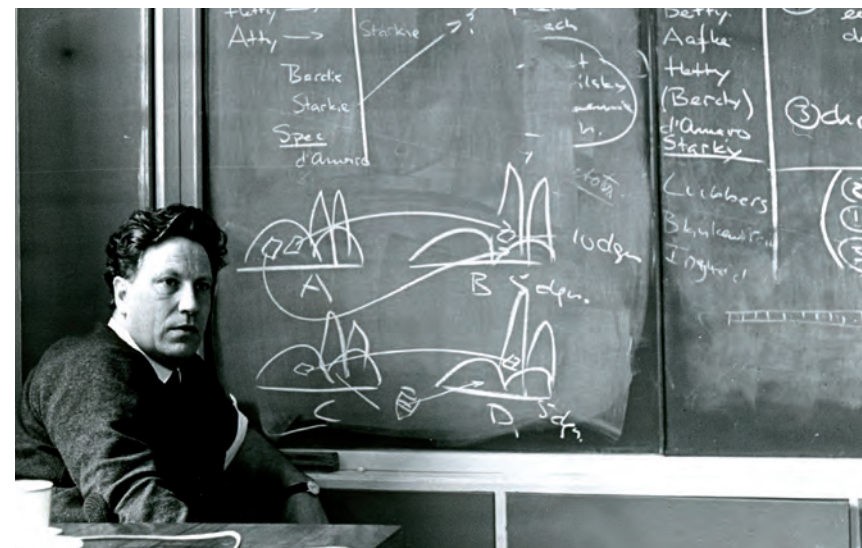
"Het was werkelijk een fantastisch stuk werk", erkent Van Rood in zijn memoires, maar er zat voor hem een zwart randje aan. Dausset had het zo snel kunnen doen dankzij de Leidse sera – die hij min of meer had opgeëist. Na enige aarzeling had Van Rood ze aan hem gegeven, "omdat het ontwikkelen van het gebied en het helpen van patiënten het belangrijkste was", en Dausset was tenslotte een gewaardeerde collega. Maar nu streek de Fransman dus in zijn eentje met de eer. "Mijn tegenspelers waren allemaal opgegroeid in een slangenkuil. Zo ging je in Parijs, Londen of New York met elkaar om. Zeker met zo'n jochie van

## 'Zo ging je in Parijs, Londen of New York met elkaar om. Zeker met zo'n jochie van tien jaar jonger'

tien jaar jonger", zegt Van Rood, nog een beetje verbitterd. Hij had zijn les geleerd.

### Transplantaties

De workshop was gedenkwaardig om nog een reden: Van Rood presenteerde hier zijn eerste onderzoek naar huidtransplantaties bij de mens. Opnieuw had hij vrienden, familie en collega's gevraagd om medewerking, en ook zelf deed hij weer mee. Zonder risico was de ingreep niet: je kon geelzucht oplopen en je afweersysteem kon op tilt slaan. Juist zijn eigen huidtransplantatie verliep bepaald niet voorbeeldig. Diegene die een biopsie zou afnemen, kwam maar niet opdagen. Ongeduldig zette Van Rood zelf de 'appelboor' in zijn arm. Een



Jon van Rood legt het protocol van de huidtransplantaties uit.

scherpe pijn was het gevolg: hij had naast huid ook zenuwweefsel weggenomen. Nog jaren erna was de prikkelgeleiding van de huid op zijn arm verminderd.

Wetenschappelijk gezien was het experiment wél een succes. Het bracht aan het licht dat niet alleen bloedtransfusies, maar ook huidtransplantaties beter verlopen als donor en ontvanger overeenkomstige weefselgroepen hebben. Het lichaam heeft dan veel minder de neiging de

indringer af te stoten. Het was de eerste stap naar transplantatiegeneeskunde.

De tweede stap was de transplantatie van organen. Er werden in een paar westerse ziekenhuizen al nieren getransplanteerd, maar afstoting was een groot probleem, en aangezien nierdialyse nog nauwelijks bestond, was de patiënt dan meteen reddeloos. Zou de selectie van donoren met overeenkomstige weefselgroepen

## Eurotransplant

In 1967 richtte Jon van Rood Eurotransplant op. Hij had toen net ontdekt dat niertransplantaties een grotere kans van slagen hebben als de weefseltypes van donor en ontvanger overeenkomen (zie ook kader HLA). Omdat het alleen in een groot netwerk mogelijk is een match tussen donor en ontvanger te realiseren, stelde hij tijdens een internationale workshop in Turijn voor transplantatiecentra in Europa te laten samenwerken. Het idee werd niet meteen door iedereen omarmd, maar wel door enkele transplantatiecentra in België. Na dat kleine begin groeide Eurotransplant snel: in 1970 participeerden al 68

transplantatiecentra in zes landen: België, West-Duitsland, Luxemburg, Oostenrijk, Zwitserland en natuurlijk Nederland. Later kwamen ook enkele Oost-Europese landen erbij. Aanvankelijk werden alleen nieren uitgewisseld, later ook levers, alveolieren, longen en harten. Tegenwoordig staan er rond de 16.000 patiënten op de wachtlijst. Bij zo'n grote groep is er voor bijna elk donororgaan wel een geschikte ontvanger te vinden. Jaarlijks verdeelt Eurotransplant zo'n 7000 donororganen tussen de centra. Sinds 1967 hebben meer dan 200.000 patiënten via Eurotransplant een orgaan ontvangen.



## 'Veel collega's verklaarden me voor gek', zegt Van Rood, maar toch: Eurotransplant was geboren

verbetering brengen? Van Rood en zijn team besloten de proef op de som te nemen. Ze bezochten negen Europese en Amerikaanse transplantatiecentra en namen bloed af van donoren en ontvangers. De HLA-typeringen die ze maakten bevestigden hun vermoeden: bij de 18 patiënten die de transplantatie hadden overleefd, stemden de HLA's veel beter overeen met die van hun donoren dan bij de 22 overleden patiënten. Van Rood presenteerde zijn bevindingen op de derde workshop, in Turijn. De Amerikaan Paul Terasaki en enkele andere collega's hadden vergelijkbare resultaten gevonden.

Aan het einde van die bijeenkomst lanceerde Van Rood een nieuw idee: de oprichting van een Europees netwerk van transplan-

tatieziekenhuizen, met als doel organen van donoren en ontvangers uit te wisselen. "Veel collega's verklaarden me voor gek", zegt Van Rood, maar toch: Eurotransplant was geboren (zie kader).

## De eerste Europese beenmergtransplantatie

De transplantatiegeneeskunde ontwikkelde zich vanaf dat moment snel. Beenmerg was het nieuwste doelwit: het Radiobiologisch Laboratorium in Rijswijk had een nieuwe methode ontwikkeld en getest bij apen. Volgens het team van Dick van Bekkum was het verantwoord een beenmergtransplantatie bij de mens aan te gaan. In 1968 kwam er een verzoek binnen. Een jongetje, Johan genaamd, leed aan het SCID-syndroom, een aangeboren afwijking van het immuunsysteem waardoor elke infectie de patiënt fataal kan worden. Alleen nieuw beenmerg kon hem redden.

Het lab van Van Rood kreeg het verzoek om binnen Johans familie

## 'Een slavendrijver die je vrijheid gaf'

Prof. dr. Els Goulmy

*Emeritus hoogleraar transplantatiebiologie LUMC*

**Els Goulmy werkte vóór haar hooglerschap op Van Roods afdeling, eerst als analiste, later als onderzoeker.**

“Jon van Rood was altijd zeer aanwezig; allesbehalve een vogeltje dat achter in de zaal zat en ‘piep’ zei. Met zijn charisma en organisatietalent bouwde hij een goede infrastructuur en een enorm stimulatorische omgeving op.

Hij was een slavendrijver én iemand die veel vrijheid aan je gaf. Werkte keihard, en verwachtte dat van jou ook. En stelde daarbij strenge, soms lachwekkende regels: je mocht bijvoorbeeld voor tien uur geen koffie drinken. Op andere punten gaf hij je juist veel ruimte. Aan mij, een analiste met een hbo-opleiding, heeft hij de kans geboden om te promoveren – in Parijs, want in Nederland kon dat toen niet. En hij stuurde me naar Amerika om namens de afdeling nieuwe technieken te leren. Hij zag in dat je verder komt als je je kennis deelt met collega's elders. Door zijn pionierswerk en zijn contacten

wordt Leiden wereldwijd nog steeds met transplantaties geassocieerd.

Hij had zeker de Nobelprijs verdiend – althans, samen met Jean Dausset en Rose Payne, vind ik, want die drie hebben de cruciale bijdragen aan het HLA-onderzoek geleverd. Gelukkig is hij op andere manieren wel uitgebreid gelauwerd.

Van Rood waardeert ieders goede werk, van mannen én vrouwen. Maar van alle professorabele mensen in zijn groep zijn juist de twee vrouwen – hematoloog Anneke Brand en ik – als laatsten hoogleraar geworden. Hij had veel invloed op wie zo'n carrièretraject in ging, en hij deed de voordrachten. Natuurlijk is dat niet uniek voor Van Rood: veel mannen denken niet aan vrouwelijke kandidaten. Jammer, want dat is verkwisting van talent.”



een geschikte donor te vinden. Die bleek er te zijn: zijn zusje had precies dezelfde HLA-groepen. Het team van kindergeneeskundige Leo Jan Dooren voerde de transplantatie uit. Die slaagde – een Europese primeur.

Vanaf dat moment was Van Rood ook betrokken bij het onderzoek naar beenmergtransplantaties. Anders dan bij andere transplantaties móéten de weefselgroepen van donor en ontvanger daarbij vrijwel perfect overeenstemmen. Johan had mazzel: nog niet één op de drie patiënten heeft zo'n donor in de familie. Daarom stelde van Rood, in 1970, tijdens een congres in Duitsland een tweede netwerk voor: Europe donor, bestaande uit vrijwilligers die bereid zijn bloed of beenmerg te doneren. Maar het idee stuitte in Leiden zelf op grote bezwaren, zo blijkt uit Van Roods memoires. “George (Eernisse), die over het algemeen weinig moeite had met mijn wilde plannen, liet een duidelijk ‘nee’ horen. ‘We hebben

al de grootste moeite om de zaak hier draaiende te houden, dit kan er echt niet bij’, had hij gezegd.” Van Rood haalde bakzeil, maar niet voorgoed (zie kader).

Ondertussen bleef hij werken aan HLA-typering. Een nieuwe techniek, de zogenoemde gemengde-lymfocytentest, bracht een nieuwe klasse HLA aan het licht, nu bekend als klasse 2 of HLA-D's. Een Amerikaans team deed ongeveer tegelijkertijd dezelfde ontdekking. Vervolgens vond Van Rood een methode om deze subklasse nog nader te typeren, met behulp van cellen van kinderen uit neef-nichthuwelijken die slechts één variant van HLA-D bezitten. Deze ‘Leidse’ typeercellen bleken een goed middel om geschikte niet-verwante beenmergdonoren te selecteren. Ze werden tot in de jaren tachtig over de hele wereld gebruikt.

Transplantatiechirurgen vermoedden dat HLA-D's ook op hun gebied van groot belang konden zijn, maar voor hen was de

## Matchis (voorheen Europdonor)

Matchis is een Nederlandse organisatie die ervoor zorgt dat patiënten met leukemie of andere bloedaandoeningen een transplantatie kunnen krijgen met stamcellen van donoren of navelstrengbloed. Anders dan bij orgaandonatie luistert de onderlinge afstemming van weefselgroepen bij stamceltransplantatie zeer nauw. Een geschikte donor is daardoor vaak lastig te vinden. Binnen de familie is de kans ongeveer 30 procent; de overige 70 procent van de patiënten is aangewezen op een onverwante donor.

Jon van Rood is de geestelijke vader van Matchis. Al in 1970 opperde hij het idee om een donorbestand te maken van bloedplaatjes en stamcellen voor

transplantaties. Met lokale fondsen wist hij dat binnen het LUMC ook voor elkaar te krijgen. In 1988 gaf de regering een startsubsidie en werd de organisatie een stichting. Toen had Leiden al voor 400 patiënten naar een donor gezocht, vaak met succes.

Matchis werkt nauw samen met het in 1988 opgerichte Bone Marrow Donors Worldwide (BMDW), ook een geesteskind van Van Rood. Dit is een digitaal bestand met de weefselgroepen van meer dan 25 miljoen stamceldonors. Navelstrengbloedbanken zijn hier ook bij aangesloten. Inmiddels wordt de BMDW honderden keren per dag geraadpleegd vanuit in totaal 425 aangesloten transplantatiecentra.



Ochtendvergadering Europdonor mei 2015

Leidse typeringsmethode te tijd- rovend. Was er niet iets snellers te bedenken? Zouden de HLA-D's misschien ook te detecteren zijn aan de hand van antilichamen in het bloedserum? Ja, ontdekten Van Rood en zijn rechterhand Aad van Leeuwen: dat lukte met behulp van een nieuwe fluorescentiemethode. Sindsdien wordt HLA-D-selectie, inmiddels met nóg betere technieken, ook gebruikt bij orgaantransplantaties. Bij niertransplantatie is het zelfs de belangrijkste variabele voor de overlevingskansen van het getransplanteerde orgaan.

De HLA-subklasse bleek relevant op nóg een terrein: dat van de auto-immuunziektes. Talloze promovendi van Van Rood en collega-hoogleraar René de Vries hebben zich daarop gestort, en inmiddels is duidelijk dat HLA-D verband houdt met reumatoïde artritis, lepra, diabetes 1 en glutenallergie – zo'n tien auto-immuunziektes in totaal.

Dankzij de gemengde-lymfo-

cytentest werd in Van Roods lab duidelijk dat er nog een klasse antigenen van belang was: de zogenoemde *minor* antigenen. Als die genegeerd worden, kan een beenmergtransplantatie zelfs nog mislukken als de HLA-groepen perfect overeenstemmen, zo toonde Els Goulmy aan (zie kader). Dat inzicht is nu niet meer weg te denken uit beenmergtransplantaties en leukemiebehandelingen.

## De sleutel tot ontdekkingen

Kortom, Van Rood heeft de wereld van de HLA niet alleen mede ontdekt, maar hem ook in kaart gebracht. Hoe is hem dat gelukt? “Door toeval”, zegt hij onmiddellijk. “Toeval heeft de loop van mijn leven bepaald. Als ik tegen het einde van de oorlog niet naar dat feestje was gegaan, had ik hier waarschijnlijk niet gezeten. Op die vrouw die ziek werd van haar eerste bloedtransfusie stuitte ik bij toeval. Zij bleek de sleutel tot de wereld van de HLA. Dus niet ik

heb het gedaan, de omstandigheden hebben het gedaan.”

Maar niet elke arts zou die sleutel tot de HLA's ook gezien hebben, en opgepakt en omgedraaid. “Dat is waar. *I had a prepared mind*. Ik ben altijd alert op ongewone gebeurtenissen.” Dat komt door het zeilen, meent hij, iets wat hij van kinds af aan heeft gedaan. “Als je op een boot zit, moet je continu opletten en gebruik maken van de mogelijkheden die zich voordoen.” En er is nog iets dat de serendipiteit, het ontdekken-bij-toeval, ten goede komt: “Ik denk lateraal, associatief; ik leg heel snel relaties met andere vakgebieden of terreinen. Voor mij is wetenschap een groot avontuur. Als ik iets nieuws vind, krijg ik echt een kick. Maar ik ben ook een doordrammer. Als het moet, zorg ik dat we met het hele team het hele weekend dag en nacht doorgaan met een experiment. Dat doet niet iedereen.”

Ook het continue heen-en-weer tussen lab en kliniek, tussen

## 'Praktijkwaarnemingen kunnen je nieuwe inzichten en ideeën geven'

onderzoek en patiënten, heeft meegespeeld. “Praktijkwaarnemingen kunnen je nieuwe inzichten en ideeën geven. Ik kan het iedere jonge onderzoeker of specialist aanraden.” En al het werk heeft hij niet alleen gedaan. Van Rood werkte intensief samen met anderen, in totaal wel zo'n tweehonderd onderzoekers en artsen. “Ik ben hun nog steeds zeer dankbaar.”

### Geen Nobelprijs

Gelauwerd is Van Rood van alle kanten. Voor zijn wetenschappelijke verdiensten, voor de bloei van de bloedbank, voor het opzetten van Eurotransplant en Europdonor. Hij ontving acht eredoctoraten en vele nationale en internationale prijzen. Daaronder, in 1978, de prestigieuze Israëli-

sche Wolff-prijs, samen met Jean Dausset en de Amerikaan George Snell, voor de ontdekking van het HLA-systeem. Maar toen dat werk in 1980 ook met de Nobelprijs werd beloond, werden Dausset, Snell en de Venezolaanse Amerikaan Baruj Benacerraf gebeld. Op het moment suprême stond Van Rood met lege handen. “Ik was genomineerd, dat was bekend. Maar op het laatste moment ben ik verruild met Benacerraf, die de functie van weefselgroepen ontdekt had.”

Waar het misging, is gissen. “Kijk, Dausset zag mij als concurrent. Hij had als eerste een HLA-groep ontdekt en meende dat hij de Nobelprijs al binnen had, maar toen ik mijn proefschrift had geschreven, was hij bang dat ik ermee vandoor zou gaan. Daar heeft hij op allerlei manieren een stokje voor gestoken. Onder andere door mijn sera van zwangere vrouwen op te eisen en mijn hele proefschrift nog eens dunnetjes over te doen, zonder naar

### Privaat geld

Veel van zijn onderzoek heeft Van Rood kunnen doen dankzij private financiering. Die kwam deels uit eigen zak: geld dat hij kreeg voor de behandeling van patiënten, stortte hij in een aparte pot, het zogenoemde privé wetenschappelijk krediet. Tussen 1957 en 1970 was dat in totaal zo'n 4 miljoen gulden. Ook het toenmalig J.A. Cohen Instituut voor Radiopathologie en Stralenbescherming in Leiden financierde voor meerdere miljoenen aan onderzoeksprojecten in van Rood's lab. Daarnaast investeerde Bert de Visser, een importeur van medische apparatuur, tussen 1985 en 2001 jaarlijks tweehonderdvijftigduizend gulden om vernieuwend biomedisch onderzoek te stimuleren. Na het overlijden van De Visser richtte Van Rood met hulp van zo'n honderd donateurs de Macropafoundation op om dit initiatief te continueren.

## ‘Hij werkt aan een doorbraak’

**Prof. dr. Frans Claas** *Hoogleraar immunogenetica van transplantatie en hoofd van het referentielaboratorium van Eurotransplant (LUMC)*

### Frans Claas werkt ruim veertig jaar samen met Jon van Rood.

“Mijn keuze voor transplantatie-geneeskunde is rechtstreeks door hem geïnspireerd. In 1973 liep ik als biologiëstudent stage op zijn afdeling – mijn eerste kennismaking met een praktische, medische toepassing van de biologie. Hij liet me vrij om zelfstandig onderzoek te doen. Aan het eind zei hij: ‘Als je afgestudeerd bent, heb ik wel een baan voor je.’ Dat kon nog in de jaren zeventig.

Hij was in alle opzichten de baas van het lab. Wat hij wilde, gebeurde – ook dat hoorde bij die tijd. Het kwam voor dat hij analisten die zich niet aan de regels hielden, in de hoek zette. Nee, letterlijk! Ook de middelen beheren deed hij op een eigenzinnige, creatieve manier. Destijds kon je nog geldpotje A gebruiken voor project B. Tegen de tijd dat ik de leiding overnam, moest je veel meer verantwoor-

ding afleggen. Terecht natuurlijk. Al beperkt dat wel de mogelijkheden. Bij zijn emeritaat meldde Van Rood in een interview dat hij zou blijven werken, met mij als zijn leidinggevende. Dat is soepel verlopen, ondanks zijn dominante aard. Hij wilde zich niet meer met beleid bemoeien en heeft zich alleen nog maar met wetenschap beziggehouden.

Hij is sindsdien belangrijk onderzoek blijven doen, gepubliceerd in de vooraanstaande vakbladen. Met zijn huidige onderzoek is hij in zekere zin terug bij de vraag uit zijn begindagen: wat doet zwangerschap met het immuunsysteem van moeder en kind? Hij heeft zich daar echt in vastgebeten, gebrand op een doorbraak die de transplantatiepraktijk én de kankerpreventie vooruit kan helpen.”



MARC DE HAAN

*Jon van Rood in 1991.*

mij te verwijzen. Dat hij dat zo gedaan heeft, is een van de grote teleurstellingen in mijn leven.”

### Pensionering: nieuwe onderzoekswegen

In 1991 ging Van Rood met emeritaat. Een goed moment om gewoon door te gaan, vond hij: voortaan als onbezoldigd onderzoeker bij de LUMC-afdeling Immunohematologie. “Onderzoeken zit in mijn bloed”, licht hij toe. “Een kunstschilder stopt toch

ook niet als hij 65 wordt?” Hij richt zich sindsdien op een vraag waarmee hij al eerder een begin had gemaakt: hoe kan het dat de lichamen van moeder en kind elkaar tijdens de zwangerschap tolereren, hoewel de helft van hun cellen ‘vreemd’ is voor elkaar en afstoting dus op de loer ligt?

Een derde van de moeders maakt weliswaar aan het begin van de zwangerschap meteen antilichamen tegen het ‘vreemde’, vaderlijke deel van het kind aan,

maar ze zorgen er met zogenaamde regulatorcellen voor dat die geen kwaad kunnen doen.

De foetus doet vanaf de vierde maand hetzelfde, bleek in 2008 uit onderzoek van de Amerikaan Jeff Mold: hij activeert immuuncellen tegen het vreemde, niet-geërfde deel van de moeder, maar houdt die vervolgens met regulatorcellen in toom.

Dat verklaart iets wat Van Rood al in 1988 ontdekte, samen met de groep van collega Frans Claas (zie kader): de helft van de nierpatiënten die ‘hoog geïmmuniseerd zijn’ – ze maken antilichamen tegen bijna alle HLA’s – is desalniettemin tolerant voor het niet van hun moeder geërfde, en dus vreemde, HLA waardoor er vaak toch een match met een donornier voor hen mogelijk is..

Dat opent ook nieuwe perspectieven voor beenmergtransplantaties, want het betekent, zo ontdekte Van Rood in 2009, dat donor en ontvanger toch niet precies dezelfde weefselgroepen

## 'Het werk is nog niet af'

hoeven te hebben. Eén HLA-groep van de donor mag identiek zijn aan het vreemde moeder-HLA, want daarvoor is de ontvanger tolerant. Dat vergroot het aantal bruikbare donoren bij niet-familiale beenmergtransplantaties. Die kennis wordt nu wereldwijd klinisch toegepast.

Ook kunnen de afweercellen die de moeder maakt tegen het vaderlijke, dus vreemde, deel van het kind een rol spelen bij kankerpreventie. “We lopen allemaal nog rond met de afweercellen van onze moeder, want die zijn via de navelstreng bij ons binnengekomen”, aldus van Rood. “We denken dat ze tumorcellen kunnen onderdrukken.” De eerste aanwijzingen daarvoor heeft hij in 2012 gepubliceerd na een onderzoek onder leukemiepatiënten.

En dan is er nog de hypothese dat de antilichamen en regulatorcellen die de foetus maakt,



*Jon van Rood: 'Als ik naar Europdonor ga, neem ik mijn rollatorstoel mee in de bakfiets.'*

iets kunnen doen voor auto-immuunpatiënten. Het is al langer bekend dat sommige reumapatiënten tijdens hun zwangerschap veel minder klachten hebben. “We denken dat dat komt door de regulatorcellen van de foetus. Die onderdrukken de activiteit van het moederlijk immuunsysteem, waardoor het minder het eigen weefsel aanvalt.”

Het zijn onderwerpen die Van Rood mateloos fascineren en waarmee hij wil doorgaan: “Het werk is nog niet af.” Zijn er dan geen jonge onderzoekers die het stokje kunnen overnemen? “Tot op zekere hoogte gebeurt dat al”, beaamt hij. “Maar iedereen is druk en heeft zijn eigen hobby. En dit is toch min of meer mijn kindje.”



## Colofon

Dit portret is geschreven door freelance wetenschapsjournalisten

**Astrid Smit** ([astridsmit.nl](http://astridsmit.nl)) en **Gaston Dorren** ([taaljournalist.nl](http://taaljournalist.nl)).

Vormgeving en fotografie: **Patricia Nauta** ([patricianaauta.nl](http://patricianaauta.nl)).