

# Stresshormonen: vriend of vijand?

**Onno Meijer**

**Interne Geneeskunde/Endocrinologie**

**LUMC**



# Stress: een TOESTAND van aanpassing



- Aanpassingsvermogen (bijna) te boven
- Lichamelijk / psychisch (het lijden dat men vreest... Controle & Voorspelbaarheid)
- Prima (!), maar...

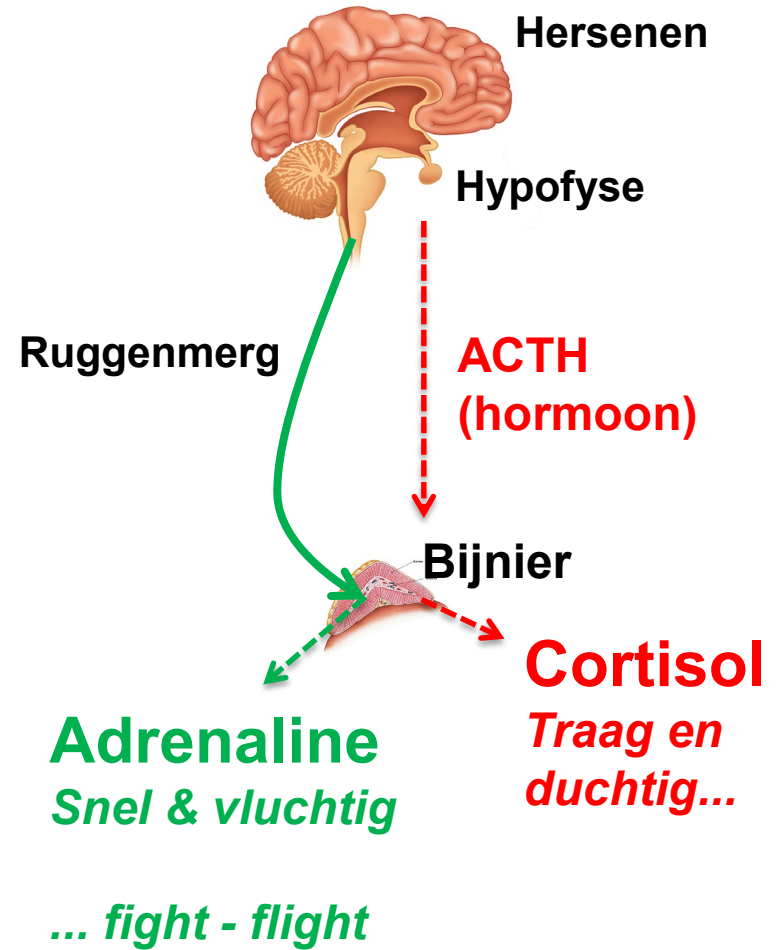
*Graag:*

- *1 stressor per keer*
- *Niet te lang*

# Toestand → Hormonen!



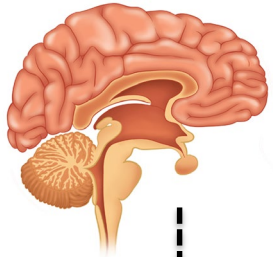
# STRESS Toestand → BIJNIER Hormonen!



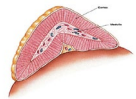
# Cortisol coördineert stress-reactie & helpt!

## Geheugen helpen

*Bereidt voor op volgende keer*



ACTH

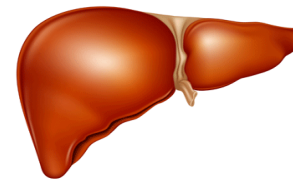


Bijnier

**Cortisol**

## Ontsteking remmen

*Dempt reacties*



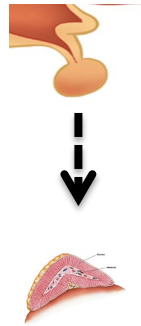
## Vet en suiker afgeven

*Ondersteunt reacties*

**En veel meer...**

# Cortisol effecten kunnen teveel zijn

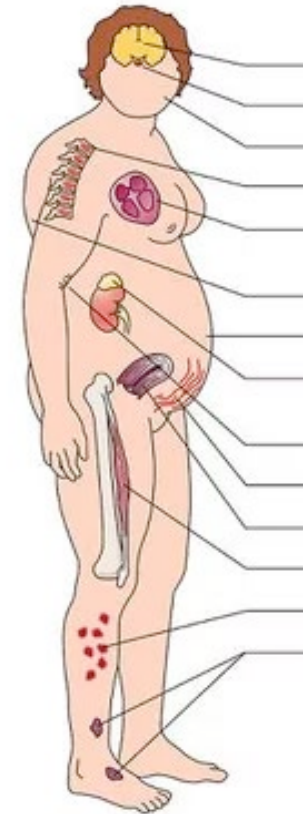
- *Ziekte van Cushing*



**ACTH**

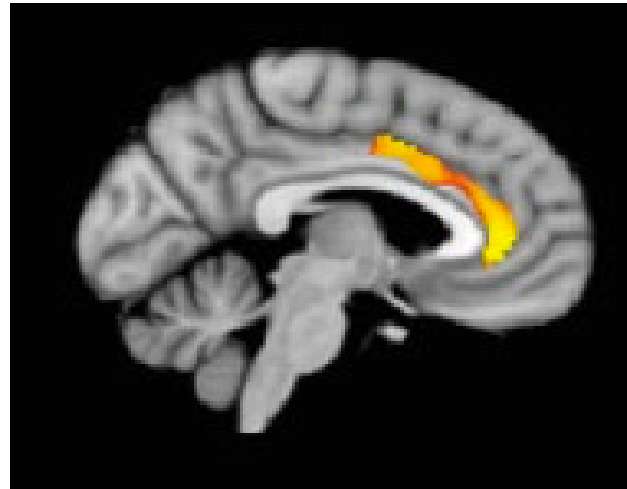
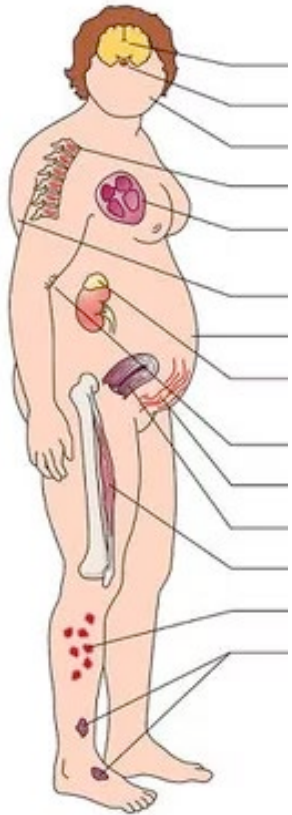
**Cortisol**

- *Bijwerkingen synthetische corticosteroiden  
(bv. prednison)*



- *Chronische stress ?!?!*

# Sommige effecten van teveel aan cortisol LANGDURIG



*10 jaar na Cushing's:  
deel hersenschors 15% kleiner (PSYCH/ENDO)*

- *Wat is er speciaal aan dat gebied?  
(Ahmed Mafhouz/Lelieveldt)*
- *Zien we dit in 'Cushing's muizen' (ja!),  
en kunnen we er iets aan doen?*
- *Wat doen stress en synthetische hormonen?*

# Wat proberen wij te doen?

1. Begrijpen hoe cortisol helpt
2. Begrijpen hoe cortisol schaadt
3. Gevolgen van overmaat tegengaan (Cushing's, Bijwerkingen)
4. Inzetten bij andere (stress-gerelateerde) ziektes

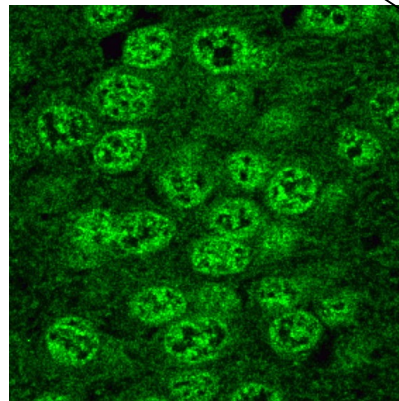
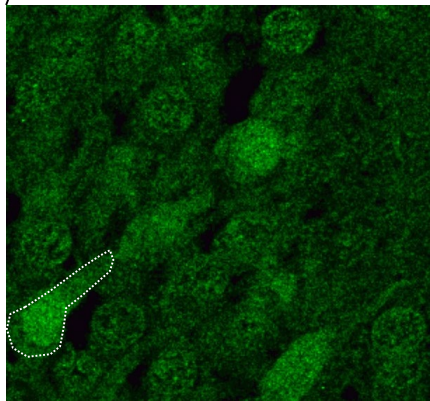
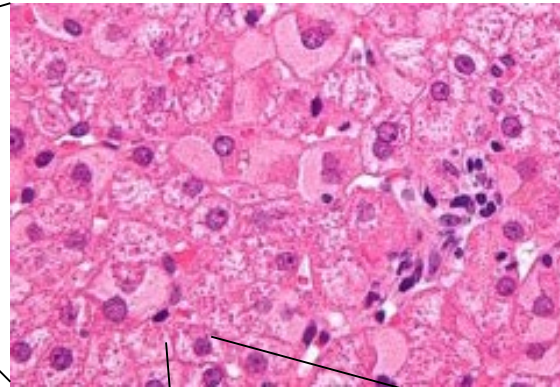
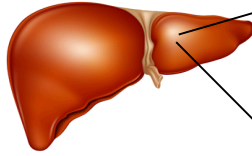
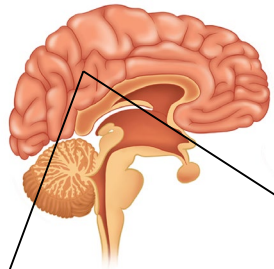




# Cortisol werkt via receptoren, van kop tot teen

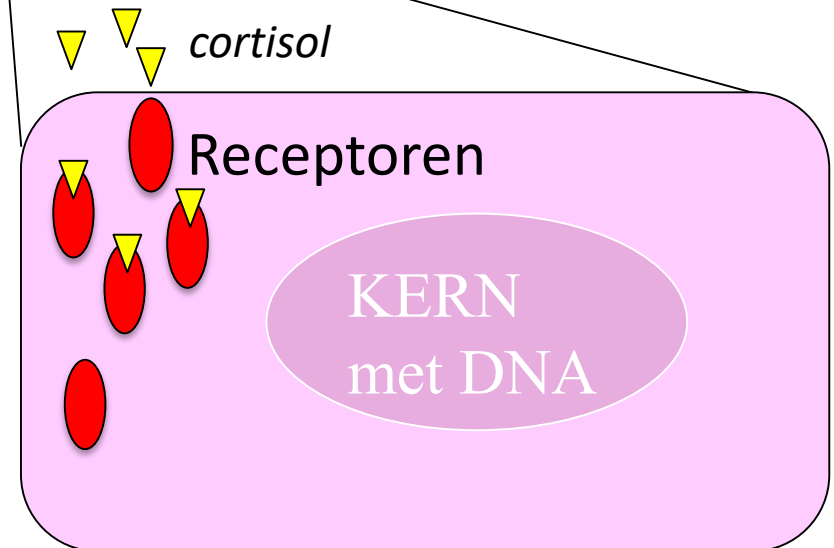
Organen

Cellen



controle

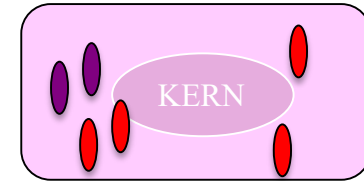
Dexamethason



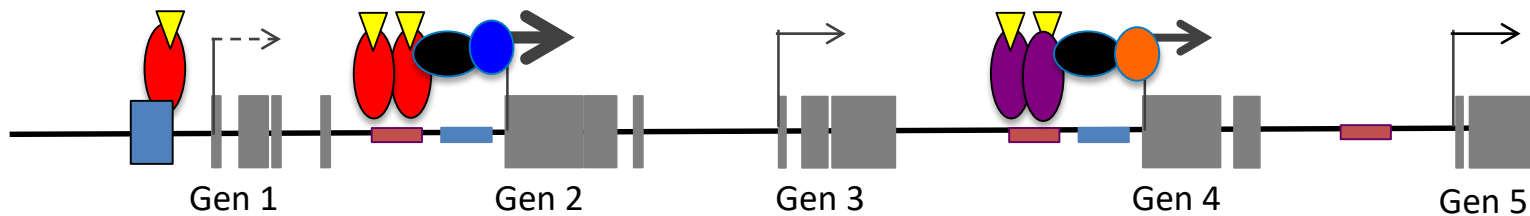
# Twee types cortisol receptoren: 'MR' en 'GR'

 MR (mineralocorticoïde receptor)

 GR (glucocorticoïde receptor) → '*bad guy*'



- 'transcriptiefactoren': beïnvloeden het afschrijven van DNA

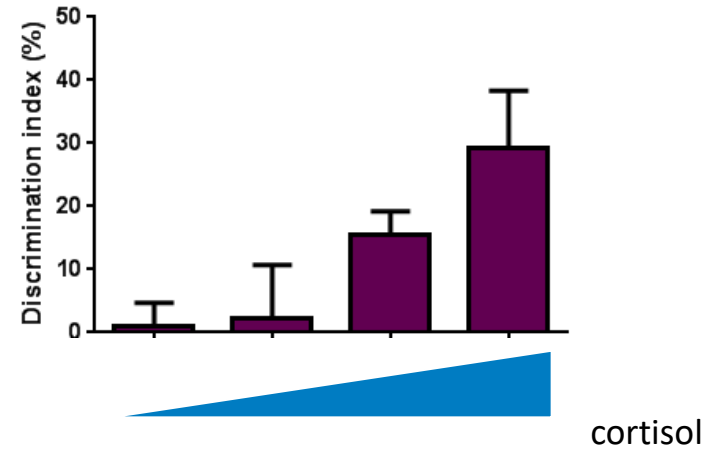


- Aangrijpingspunten voor geneesmiddelen
  - Activatie
  - Remming
  - Beetje van allebei

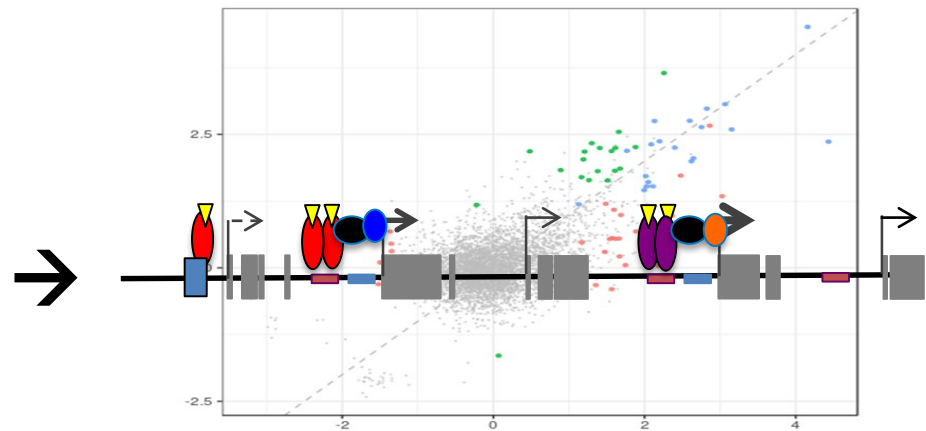
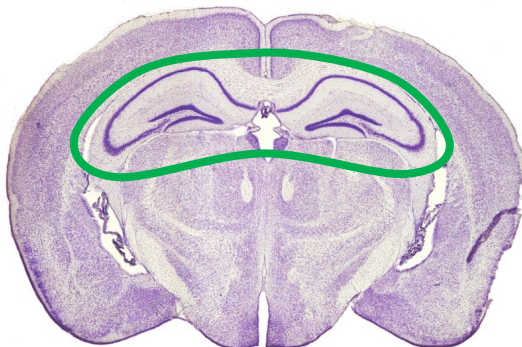
# Vb 1. Hoe helpt cortisol geheugenvorming?



## Geugensterkte

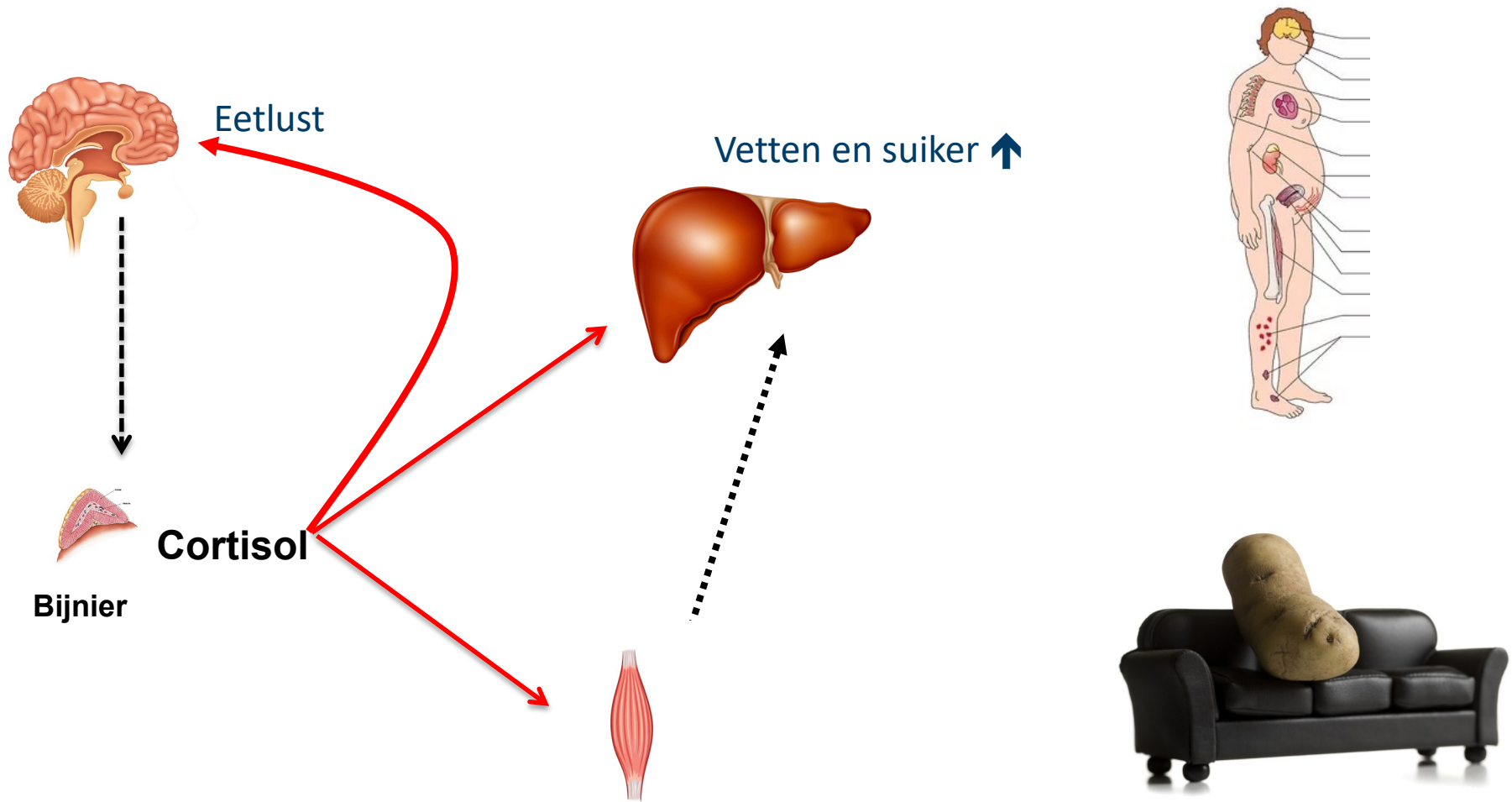


## Hippocampus

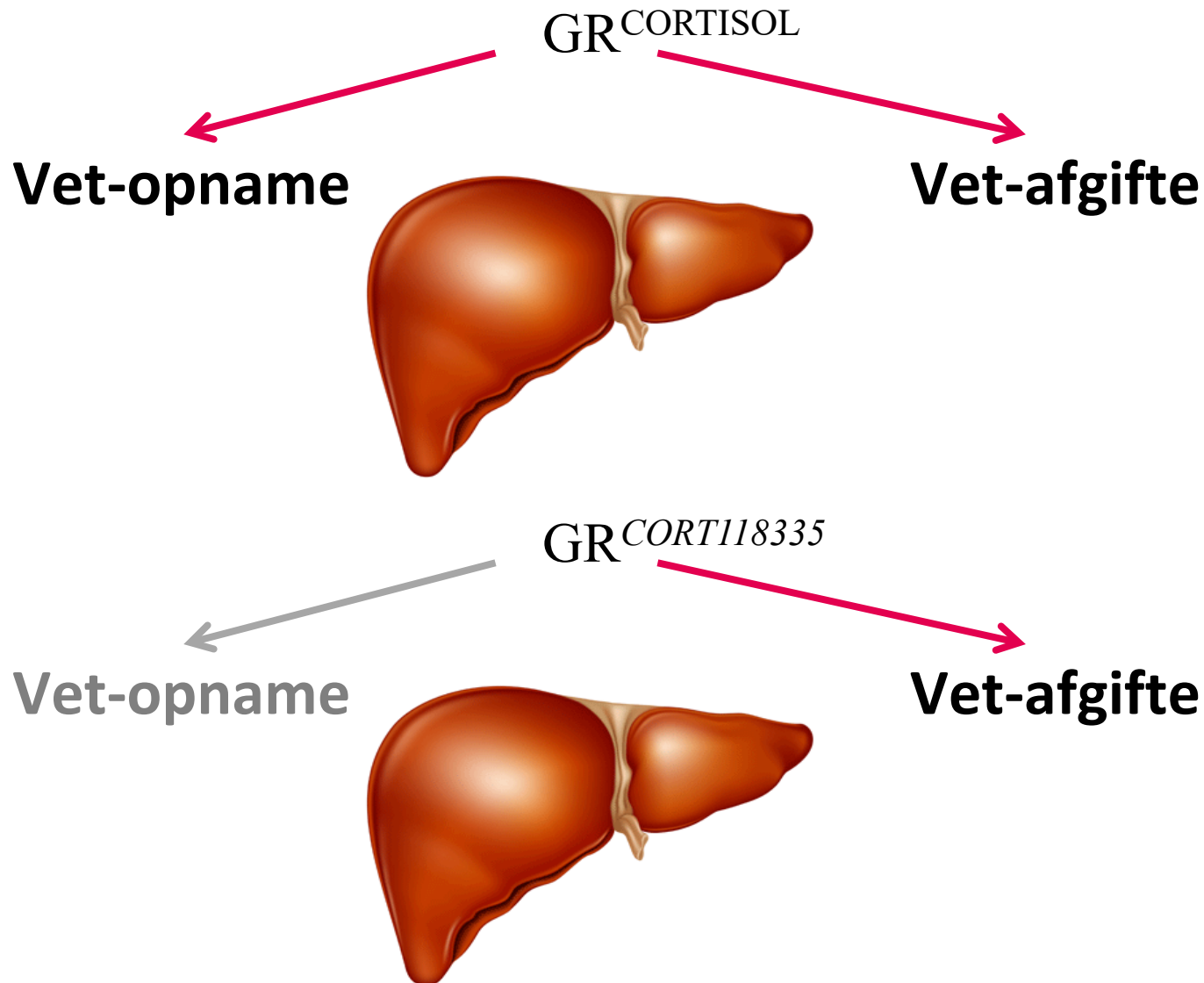


Welke genen worden anders afgeschreven?

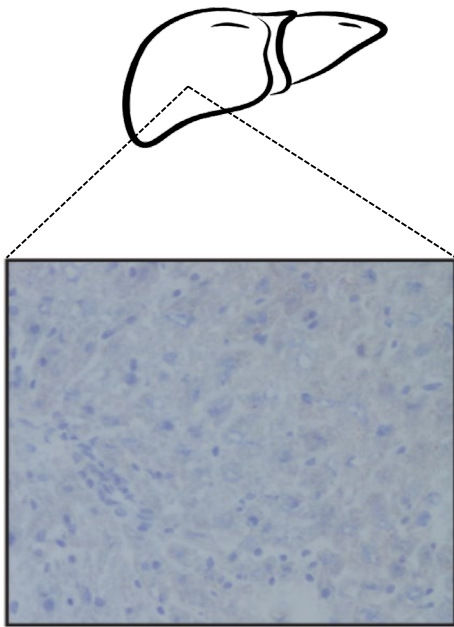
# Vb 2. Cortisol en metabool syndroom



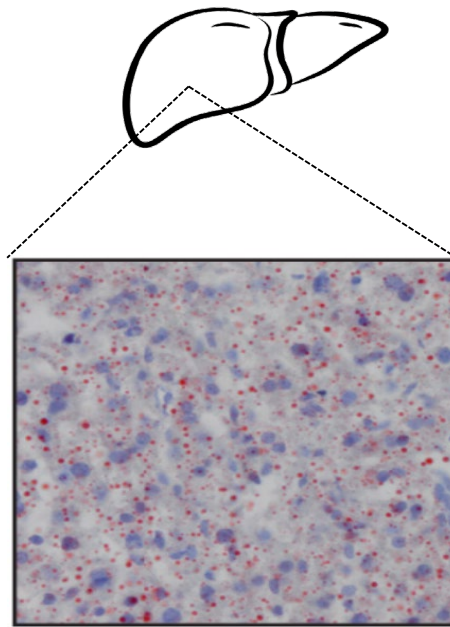
Lever: een nieuwe GR-bindende stof onderscheidt  
*gewenst van ongewenst effect*



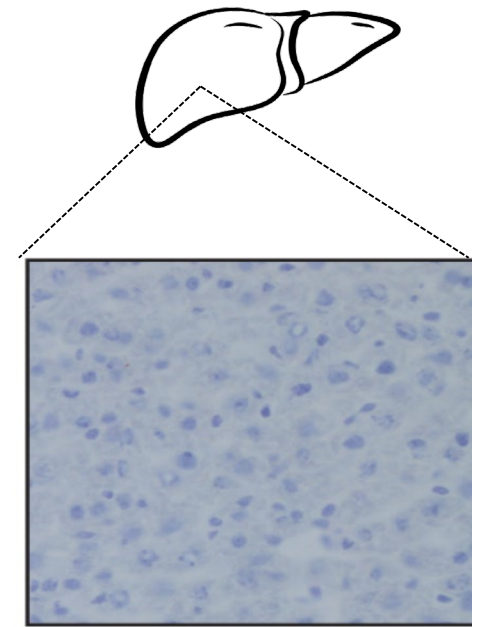
# Genezen van een vette **muizen**-lever



Gezond



Na vetrijk dieet



Vetrijk dieet +  
CORT118335

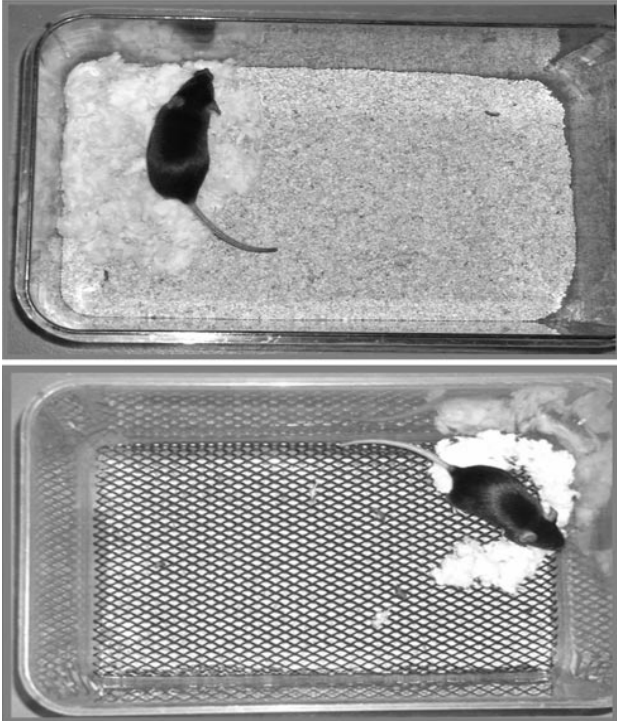
*rode kleur = vetdruppeltjes*

Koorneef et al, Endo 2018

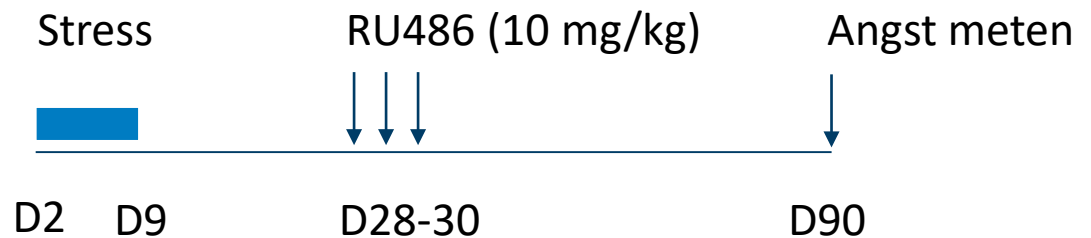
# Vb 3. Stress in het vroege leven: risicofactor voor depressie en angst

Verstoord zorggedrag in week 1

→ Meer stress en angst als  
Volwassen muis



TENZIJ:  
Een GR blokker toedienen in week 5...



# Helpt GR blokkade bij depressie met jeugdtrauma?

Weerbaarheid / ontvankelijkheid voor therapie beter door 1 week behandeling met GR blokker bij mensen?

Hersenstichting



Hersenaandoeningen

Gevolgen

Behandelingen

Dit doen wij

Help mee

Doneer

Zoek

Geplaatst op 2 december 2019

**De Hersenstichting kent 600.000 euro toe aan psychiater en onderzoeker Christiaan Vinkers van Amsterdam UMC en professor Onno Meijer van het LUMC voor onderzoek naar behandeling van depressie na jeugdtrauma. Het doel van het onderzoek is om te kijken of mifepristone, een medicijn dat al jaren buiten de psychiatrie wordt gebruikt, deze specifieke vorm van depressie kan behandelen.**

f

t

in



# Wat proberen wij te doen?

1. Begrijpen hoe cortisol helpt
2. Begrijpen hoe cortisol schaadt
3. Gevolgen van overmaat tegengaan (Cushing's, Bijwerkingen)
4. Inzetten bij andere (stress-gerelateerde) ziektes



# Met dank aan het Endocrinologie lab en vele anderen!

Jan Kroon  
Lisa Koorneef  
Eva Viho  
Rob Buurstede  
Joost Brinks  
Jorge Miguel Amaya  
Jinlan Ding  
Anne-Sophie Koning  
Philippe Habets  
Max Gentenaar

Hetty Sips, Trea Streefland,  
Amanda Pronk, Reshma Lalai  
Patrick Rensen & Group  
Eindhoven lab (Chris vd Bent)  
Alberto Pereira *et al*

Ahmed Mahfouz  
Boudewijn Lelieveldt

Radboud / UvA / UMCU / Erasmus MC / VUMC  
Buitenlandse collega's



Oogheelkunde/  
Anatomie  
Neurochirurgie  
Humane genetica



Psychiatrie/Pathologie  
Radiologie  
Proteo-Metabolomics/SASC



# PEPTALK – 20 minuten

Voor Patiënten En Personeel

## MEER INZICHT IN SPIEREN: WAAROM IS EEN KIPFILET LICHTROZE EN EEN BIEFSTUK ROOD

Ons lichaam bestaat voor het grootste deel uit skeletspieren – zo'n 40%. Hoe werken spieren? Waarom zijn er lichtrode en donkerrode spieren? Wat gebeurt er als je spieren langzaam afbreken zoals bij de ziekte van Duchenne?

**Professor Annemieke Aartsma-Rus legt het uit**

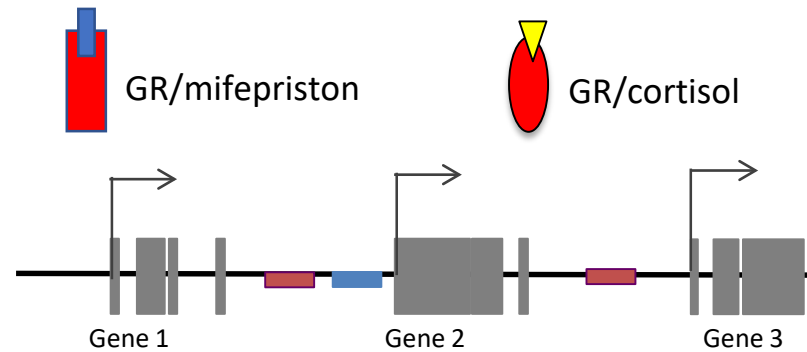
Wanneer: donderdag 20 februari 12:30 – 12:50 (neem gerust je lunch mee)



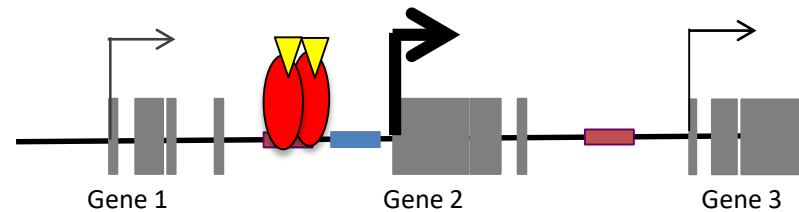


# Vroege stress → GR veranderingen?

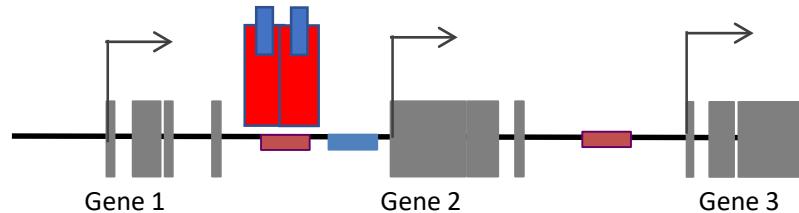
**A. Voor stress**



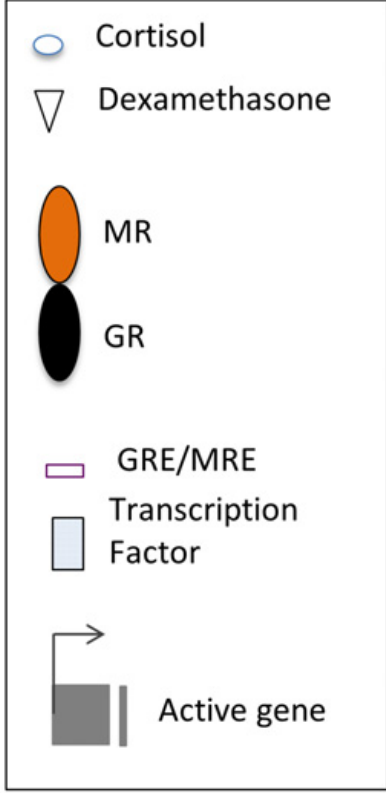
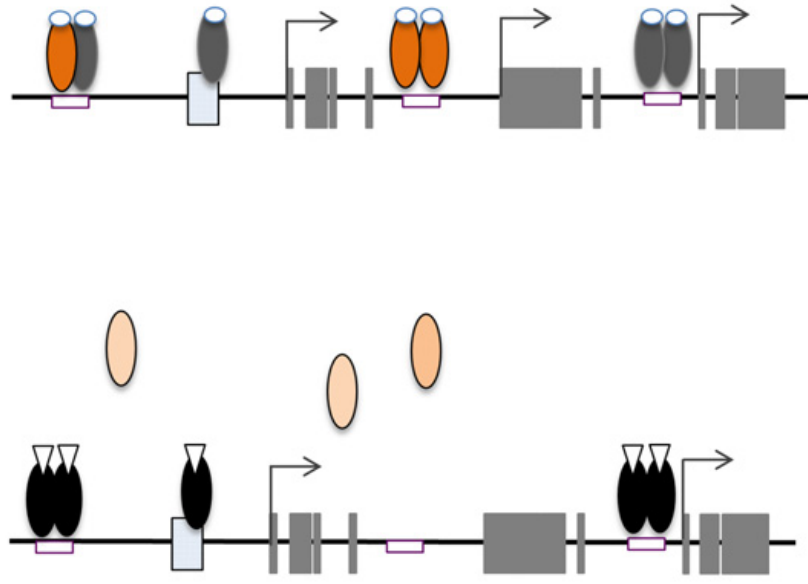
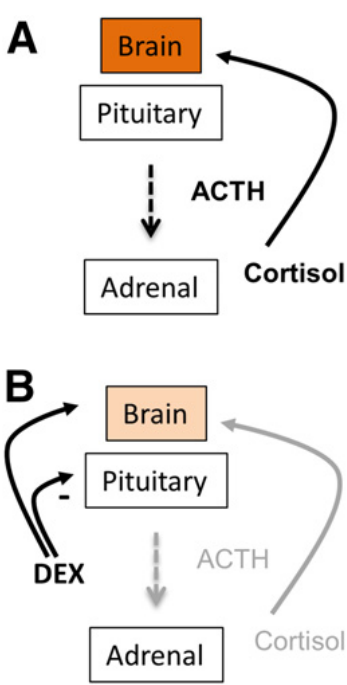
**B. Tijdens / na Stress**



**C. GR blokker 'mifepriston'**

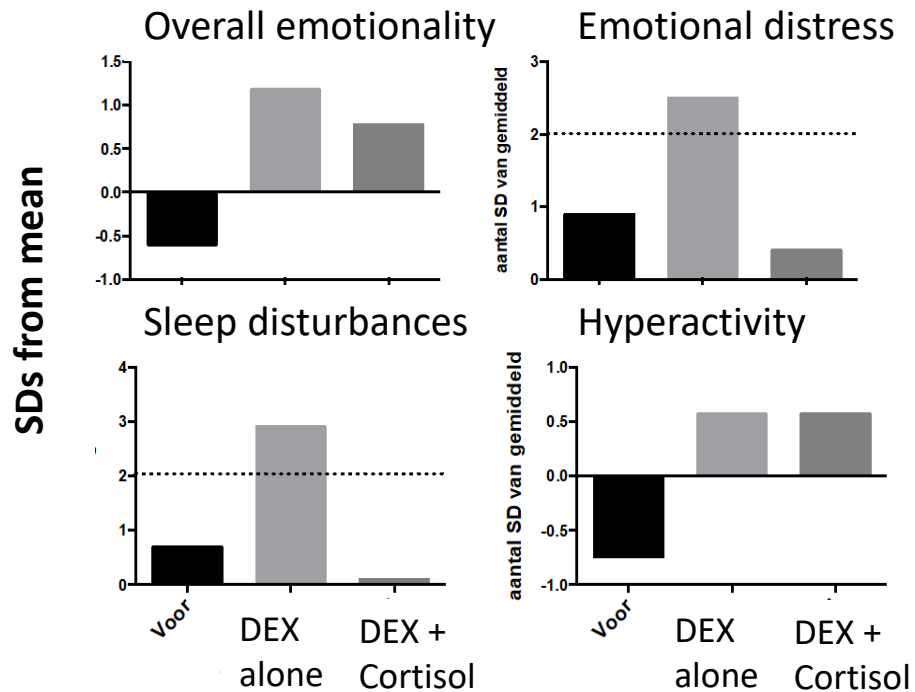


# Pure glucocorticoids deplete MR of ligand

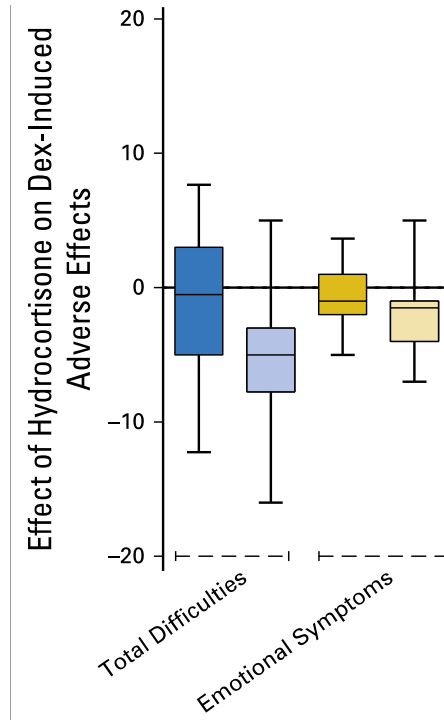


Meijer & de Kloet, Endo '17

# MR refill with cortisol can reduce DEXa-side effects in leukemia

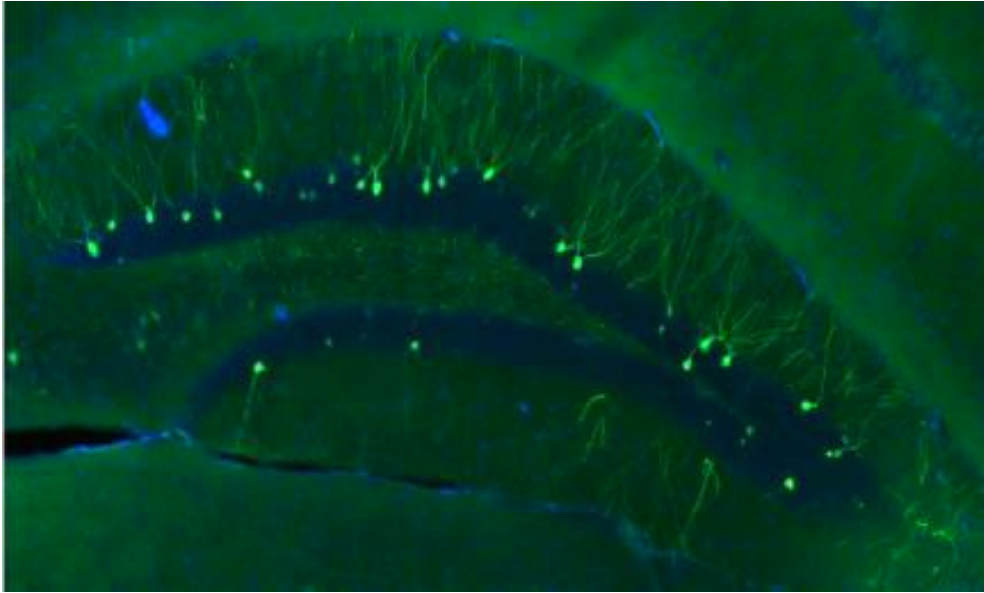


Single case (courtesy E vd Akker)



RCT:  
WARRIS et al, J Clin Oncology 2016

Arc-dVenus mice: tracing the *engram*

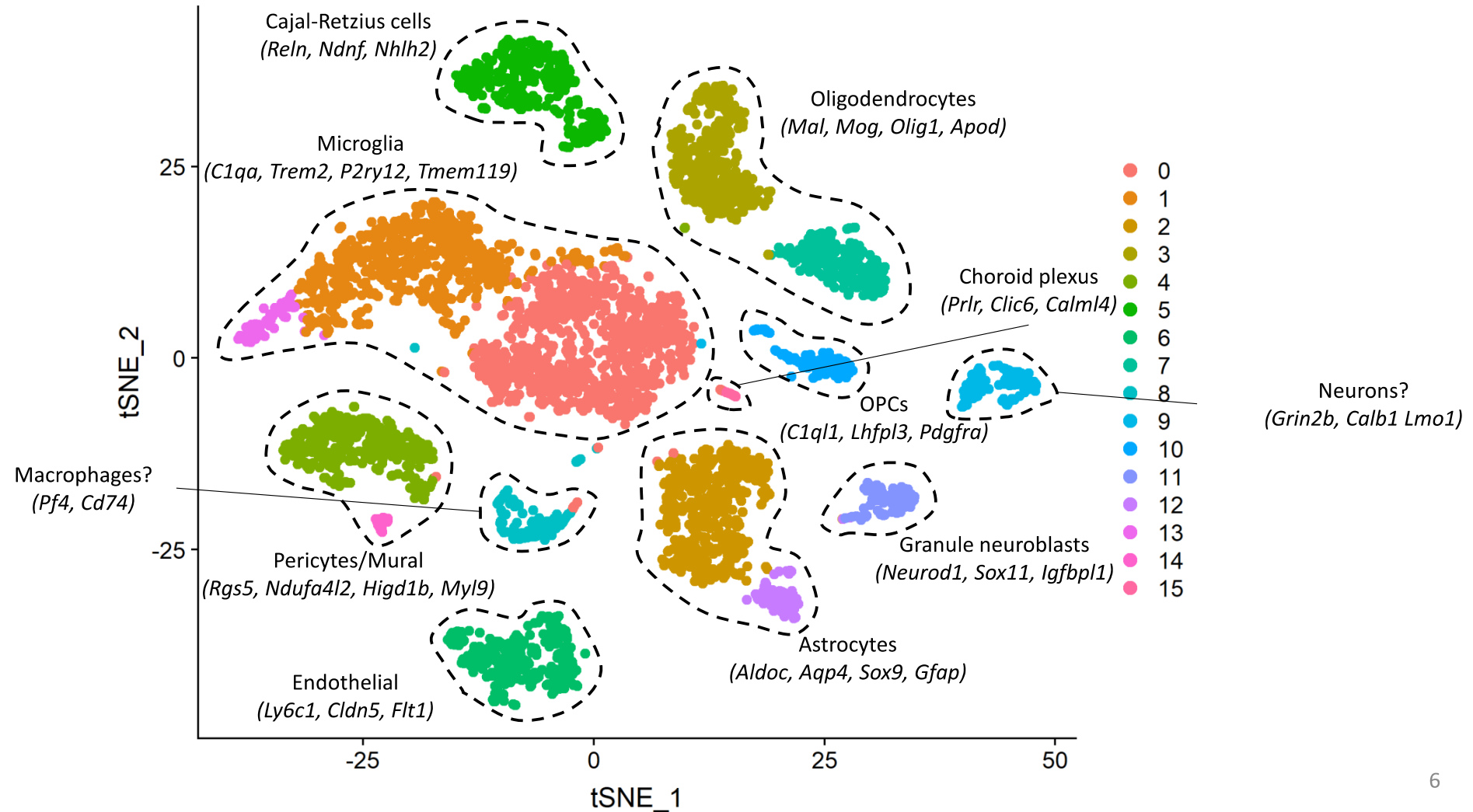


*Harm Krugers & Sylvie Lesuis*

Differential corticosterone effects after activation?



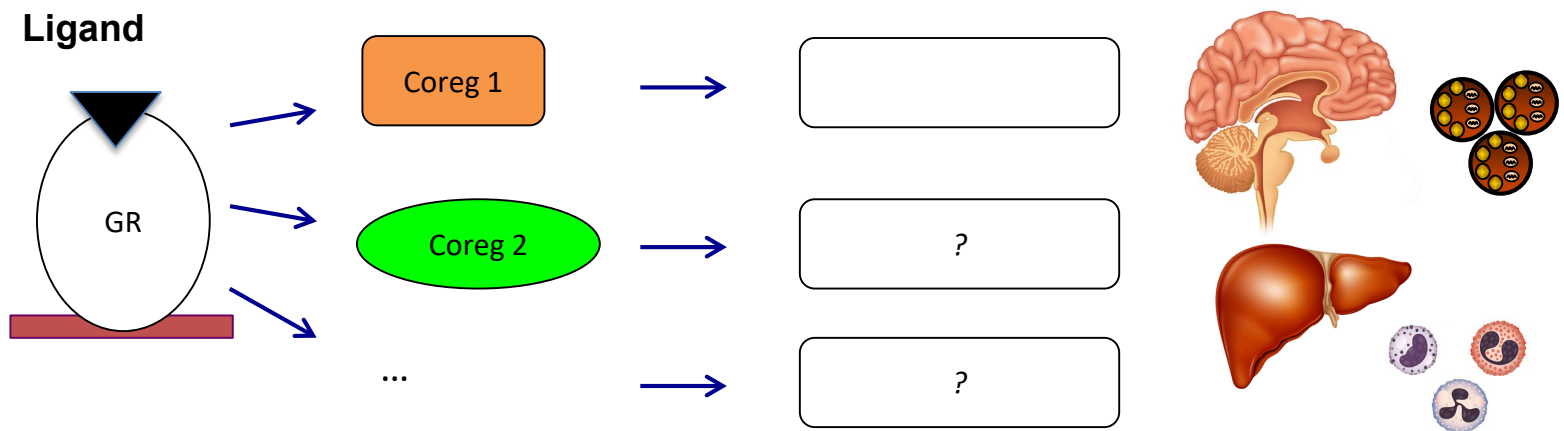
# single cell Sequencing outcome



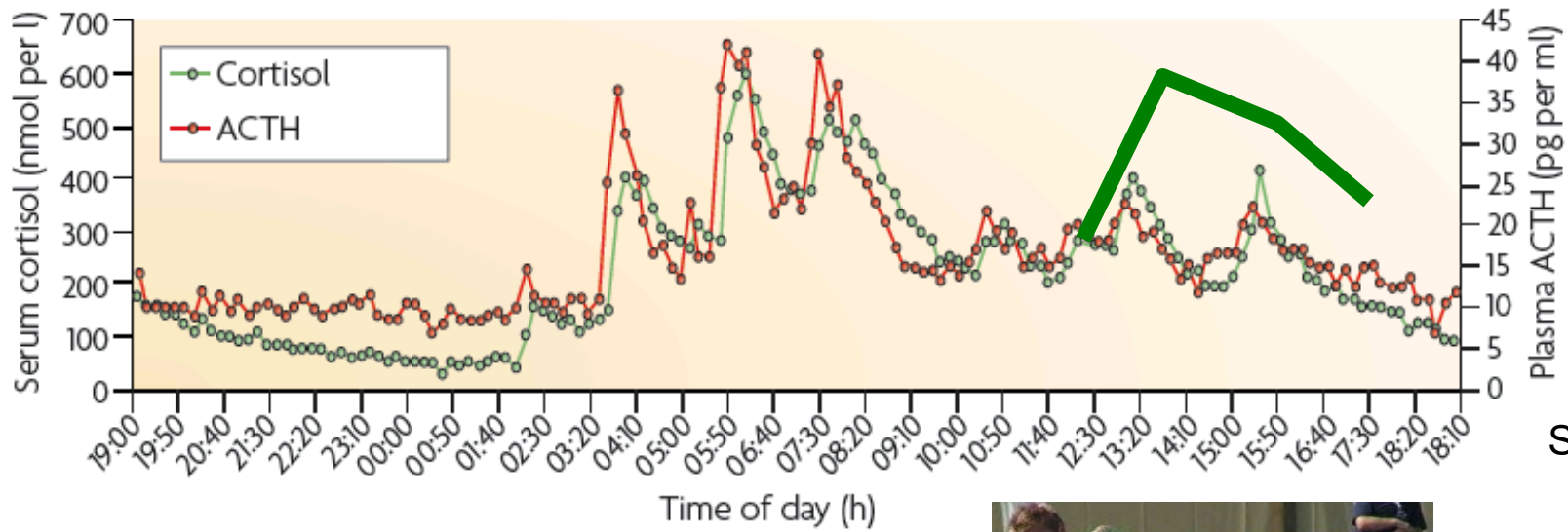
# Selective GR Modulators

May have fortuitous mix of agonism & antagonism  
(→ phase 1 trials C118335 for metabolic indications)

Potential for stress-related psychopathology



May teach us about GR function  
(link coactivators → target genes → behavior)



S Lightman

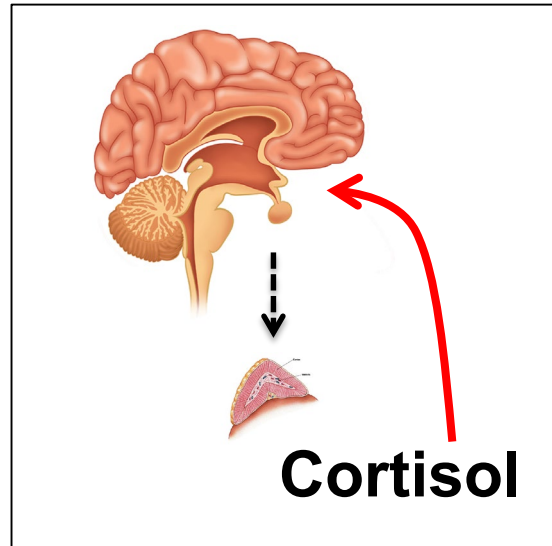


# Cortisol, aanpassing aan stress en het brein

Leren & geheugen

Angst

Agressie



Planning & Beslissingen maken

Beloning

Eetgedrag

Autonome Zenuwstelsel

→ Bloeddruk, afweer, metabolisme, ...

Endocriene regulatie