

De moleculen van

Bijnierschorshormonen zoals cortisol spelen een belangrijke rol bij het reguleren van de stressreactie. Zij doen dit door te binden aan een receptor, in samenspel met zogeheten coregulatoren. Dr. Onno Meijer van de Leidse afdeling Medische Farmacologie nam met een fellowship en een Vidi-beurs van ZonMw één van deze coregulatoren onder de loep en ontdekte een aanknopingspunt voor nieuwe geneesmiddelen tegen angst en depressie. Een veelbelovende benadering van een hormoon met uiteenlopende werkingen.

Door Chrétienne Vuijst

Bij het woord 'stress' denken we al gauw aan conflicten op het werk, oplopende spanning in het gezinsleven of financiële zorgen door de huidige kredietcrisis. Biologisch gezien is stress echter veel primitiever dan de perikelen van de hedendaagse maatschappij. Stress is elke situatie die bedreigend is of die we als bedreigend ervaren', legt neuroendocrinoloog dr. Onno Meijer uit. 'Dat is bijvoorbeeld het geval wanneer een agressieve soortgenoot op ons af komt. In de moderne praktijk kan dat een ontevreden baas op het werk zijn die onverwacht je kamer binnenloopt.'

De stressreactie stelt ons in staat om het hoofd te bieden aan een (dreigende) verstoring van het evenwicht in ons lichaam, bijvoorbeeld door te vechten of te vluchten. De stressreactie zelf moet echter ook in de hand gehouden worden. Bij langer durende stress produceren onze bijnieren daarom het hormoon cortisol, onder invloed van de hersenen. Dit 'stresshormoon' heeft een groot aantal werkingen, met name gericht op het beperken van de schade door stress. Maar als het te lang in het bloed blijft, is dit nadelig voor ons brein en dat kan kwalijke gevolgen hebben, zoals een depressie of een angststoornis. Meijer: 'Ik onderzoek wat de mate bepaalt waarin het stress-systeem nog gevoelig is voor stresssignalen en adequaat reageert. Met andere woorden wanneer werkt dit systeem nog op een gezonde manier en wanneer niet meer?'

Coregulatoren

Meijer verdiept zich al bijna twee decennia in de biologie van stress en de hersenen. Aanvankelijk richtte hij zich vooral op de signaalstof serotonine, maar in de loop van de jaren negentig kwam hij tijdens onderzoek in de VS op het idee om zich te richten op zogeheten coregulatoren van de bijnierschorshormonen. 'Enkele coregulatoren waren toen net bekend uit het kankeronderzoek. Tegenwoordig zijn we op de hoogte van ongeveer honderd coregulatoren. Het zijn eiwitten die


van invloed zijn op de effecten van cortisol en andere hormonen in de cellen. Een hormoon werkt doordat het bindt aan een receptor. Deze zet vervolgens allerlei effecten in gang - en daarbij zijn die coregulatoren nauw betrokken.'

Zo kwam Meijer tot zijn huidige onderzoeklijn: hoe zijn deze coregulatoren van invloed op de werking van corticosteroiden en stressregulatie? Aanvankelijk koos Meijer de coregulator SRC-1 (steroid receptor coactivator). Dit eiwit is onder meer aanwezig in de amygdala, een amandelvormig hersengebied dat een grote rol speelt bij angst en mogelijk ook bij depressie. Meijer onderzocht de relatie tussen dit SRC-1 eiwit en de genexpressie van het hormoon CRH (corticotropin releasing hormone), dat centraal in de hersenen wordt aangemaakt. Dit centrale stresshormoon is de eerste stap op weg naar de productie van cortisol in de bijnierschors. Meijer: 'We kozen voor CRH omdat dit hormoon de aanmaak van cortisol aanjaagt en bovendien belangrijk is voor angstregulatie. Wanneer je dieren dit centrale stresshormoon direct toedient in hun brein, worden ze meteen angstig.' Middelen die de werking van CRH tegengaan, worden momenteel onderzocht als mogelijk geneesmiddel tegen angststoornissen.

Gerichter behandelen

Meijers onderzoeksteam ontdekte dat bij genetisch gemodificeerde muizen ('knockout muizen') die het SRC-1 coregulatoreiwit missen, de lokale productie van CRH in de amygdala veel minder goed gereguleerd is. Waar de plaatselijke CRH-productie normaal sterk reageert op de aanwezigheid van bijnierschorshormonen, was dit effect zonder SRC-1 vrijwel verdwenen. Meijer: 'Dat betekent dat we met SRC-1 een eiwit hebben gevonden dat essentieel blijkt voor de regulatie van het centrale stresshormoon. Deze ontdekking onthult voor het eerst één van de 'effect-paden' die het stress-systeem reguleert.'

de stress ontrafeld



Stress leidt tot een complex samenspel tussen hersenen en hormoonklieren, met name hypofyse en bijnieren. Foto: Istockphoto

Maar wat betekent deze ontdekking voor de praktijk? Kan deze ontdekking leiden tot geneesmiddelen ter behandeling van angst en depressie? Meijer legt uit: 'Het probleem van corticosteroiden is dat ze veel verschillende effecten hebben op meerdere organen. Wanneer patiënten corticosteroiden als medicijnen krijgen, hebben ze daarom last van veel bijwerkingen (zoals osteoporose, maagzweren en psychoses, red.). Nu is met onze SRC-1 ontdekking voor het eerst een 'los' effect van corticosteroiden gevonden. Dit schept mogelijkheden voor de ontwikkeling van betere medicijnen. Als je de verschillende effecten van corticosteroiden tussen weefsels kunt scheiden, bijvoorbeeld de werking op de hersenen isoleren, dan kun je veel gericht behandelen.'

Veel op de plank

Inmiddels lijkt ander onderzoek erop te wijzen dat patiënten met angststoornissen een bepaalde genetische variant hebben van het SRC-1 gen. Dit eiwit is dus de moeite waard om verder te bestuderen. Meijer gaat in samenwerking met zijn collega farmacoloog dr. Roel de Rijk onderzoek doen bij groepen patiënten die aan angst en depressie lijden. Ze onderzoeken de genex-

pressie van SRC-1 en CRH in deze patiënten, maar kijken ook naar andere componenten van het stress-mechanisme. Meijer: 'We kunnen zo een directe link leggen met de pathopsychologie: het vóórkomen van ziektes als angst en depressie. Ook onderzoek ik of er naast het lichaamseigen cortisol andere stoffen zijn die via dezelfde receptor werken (de glucocorticoïd receptor), maar die op een selectievere manier het SRC-1 aanzwengelen.'

Meijer's 'SRC-1 ontdekking' levert ook een interessant voordeel op bij de behandeling van andere ziektes dan hersenaandoeningen. Het ontleden van het 'losse' breineffect van corticosteroiden is een eerste stap om medicijnen te ontwikkelen die geen bijwerking meer op de hersenen hebben. Dit kan bijvoorbeeld de behandeling van leukemie bij kinderen draaglijker maken. Als zij corticosteroiden krijgen toegediend, treden soms psychoses als bijwerking op. Meijer werkt verder aan de ontwikkeling van een nieuwe generatie antidepressiva, die gebaseerd zijn op het werkingsmechanisme van stress. 'Hoe lang dat gaat duren, weet ik niet. Nu ligt er in ieder geval veel op de plank voor farmaceutische toepassingen in de nabije toekomst.' ■