

Inaugurele rede
prof. dr.

Marcel Schaaf

GRote verhalen

Over stress, steroïden
en zebravis



GRote verhalen is een toegankelijke en verhalende oratie waarin Marcel Schaaf de wereld van het onderzoek naar corticosteroïden tot leven brengt. Hij beschrijft zowel het onderzoek naar de gezondheidseffecten van het stresshormoon cortisol als de werking van geneesmiddelen die hiervan zijn afgeleid, zoals prednison. Omdat de oratie op 5 december werd uitgesproken, speelt het

Sinterklaasthema hierin een opvallende en verbindende rol.

De lezing verweeft persoonlijke onderzoeksverhalen met fundamentele inzichten in de werking van corticosteroïden en hun receptoren. Schaaf laat zien hoe geavanceerde microscopie en de zebravis als diermodel hebben bijgedragen aan nieuwe kennis over de werking van deze stoffen, en hoe deze kennis kan bijdragen aan de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen.

GRote verhalen is een inspirerende combinatie van wetenschap, storytelling en reflectie op de rol van onderzoek en onderwijs, bedoeld voor zowel vakgenoten als een breed geïnteresseerd publiek.

Marcel Schaaf is hoogleraar Moleculaire Endocrinologie aan de Radboud Universiteit. Hij studeerde Medische Biologie in Utrecht en promoveerde aan de Universiteit Leiden op onderzoek naar stress en corticosteroïden in de hersenen. Na onderzoeksp periodes in de Verenigde Staten en het Verenigd Koninkrijk bouwde hij in Leiden een internationaal erkende onderzoekslijn op naar de werking van de glucocorticoïd receptor. Zijn onderzoek combineert geavanceerde microscopie met de zebravis als diermodel en richt zich op stress, ontsteking en de ontwikkeling van corticosteroïden met minder bijwerkingen. Naast onderzoek zet hij zich actief in voor het universitaire onderwijs.

GROTE VERHALEN OVER STRESS, STEROÏDEN EN ZEBRAVIS

GRote verhalen

Over stress, steroïden en zebravis

*Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar Moleculaire
Endocrinologie aan de Faculteit der Natuurwetenschappen, Wiskunde en Informatica van de
Radboud Universiteit op vrijdag 5 december 2025*

door prof. dr. Marcel Schaaf

GRote verhalen: Over stress, steroïden en zebravis

Uitgegeven door RADBOUD UNIVERSITY PRESS
 Postbus 9100, 6500 HA Nijmegen
www.radbouduniversitypress.nl | radbouduniversitypress@ru.nl

Deze publicatie maakt deel uit van de series Redes en Oraties.

Omslag: naar ontwerp van Textcetera

Fotograaf: Dick van Aalst

Print en distributie: Pumbo.nl

ISBN: 9789465152370

Gratis te downloaden op: www.radbouduniversitypress.nl

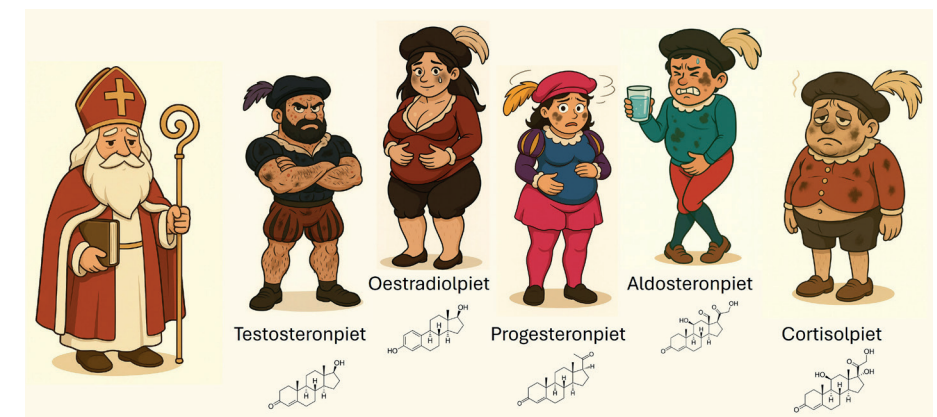
© 2026 Marcel Schaaf

**RADBOUD
UNIVERSITY
PRESS**

Dit is een Open Access boek gepubliceerd onder de termen van de Naamsvermelding-NietCommercieel-GeenAfgeleideWerken 4.0 Internationaal (CC BY-NC-ND 4.0). De gebruiker dient de maker van het werk te vermelden, een link naar de licentie te plaatsen en aan te geven of het werk veranderd is. De gebruiker mag dat op redelijke wijze doen, maar niet zodanig dat de indruk gewekt wordt dat de licentiegever instemt met het werk of het gebruik van het werk. Gebruik voor commerciële doeleinden is onder deze licentie niet toegestaan. De gebruiker mag geen juridische voorwaarden of technologische voorzieningen toepassen die anderen er juridisch in beperken om iets te doen wat de licentie toestaat. Men mag het veranderde materiaal niet verspreiden als men het werk heeft geremixt, veranderd, of op het werk heeft voortgebouwd.

Dank u wel, mijnheer de rector, geachte toehoorders,

Dit is een bijzondere dag. Het is namelijk 5 december, het is Sinterklaas. En zoals elk jaar, is Sinterklaas ook dit jaar met de stoomboot naar Nederland gekomen, maar dit jaar heeft hij 5 hele bijzondere Pieten meegenomen. Hier zie je ze. Sinterklaas noemt ze de Steroïdpieten. Elk van deze Pieten heeft heel veel van één van onze 5 steroïdhormonen in zijn of haar lichaam, en die hormonen zijn testosteron, oestradiol, progesteron, aldosteron en cortisol.



Sinterklaas en de Steroïdpieten

De meest linker is Testosteronpiet. Hij spuit elke dag grote hoeveelheden testosteron in zijn lichaam, omdat dat zorgt voor een enorme spiergroei. Maar het veroorzaakt ook veel lichaamsbeharing en jeugdpuistjes, en hij wordt er agressief van.

Daarnaast staat Oestradiolpiet, die heeft heel veel van het vrouwelijke geslachtshormoon oestradiol in haar lichaam, omdat ze zwanger is. Oestradiol zorgt voor groei van de borsten en voor vetopslag rond de heupen, en dat zien we dan ook bij Oestradiolpiet.

De derde Steroïdpiet is Progesteronpiet, die het vrouwelijke geslachtshormoon progesteron in te grote hoeveelheden aanmaakt, omdat ook zij zwanger is. Progesteron heeft vooral veel effecten in de baarmoeder en het verlaagt de bloeddruk waardoor Progesteronpiet behoorlijk last heeft van duizeligheid.

Dan komt Aldosteronpiet, die te veel maakt van het hormoon aldosteron, dat belangrijk is voor onze water- en zouthuishouding. Aldosteronpiet heeft daarom last van een hoge bloeddruk, heeft continu dorst, en moet heel vaak plassen.

Tenslotte Cortisolpiet, die ziet er wel heel slecht uit. Hij heeft te veel van het hormoon cortisol in zijn lichaam, en dat is een hormoon dat vooral wordt gemaakt als we gestrest zijn. En Cortisolpiet ervaart veel stress. Hij maakt zich in januari al druk over het Sinterklaasfeest in december, is in maart al de eerste gedichten aan het schrijven en is in september al bang dat alle cadeautjes niet ingepakt raken. Hij wordt dan ook wel de Stresspiet genoemd. Cortisolpiet is flink zwaarder geworden de laatste tijd, hij heeft vooral een dikke buik, hij heeft een hoge bloeddruk, is altijd moe en hij slaapt slecht.

Sinterklaas keek bezorgd naar zijn Pieten. Moest hij het hier dit jaar mee doen? Op dat moment was Progesteronpiet net flauwgevallen. Testosteronpiet was boos op Aldosteronpiet en gaf hem een klap in zijn gezicht, waarop deze spontaan in zijn broek plaste. Oestradiolpiet barstte uit in een huilbui, en in een hoekje van de kamer lag Cortisolpiet, die was in slaap gevallen. Dat gaat niet meevallen dit jaar, dacht Sinterklaas.

Cortisol en stress

Maar het meest maakte hij zich toch zorgen om Cortisolpiet. Hoe kwam het toch dat het zo slecht ging met deze Piet? Sinterklaas klapte zijn laptop open en begon te googelen. En hij vond dat cortisol wordt gemaakt in de bijnieren, kleine orgaantjes die boven op de nieren liggen. Maar cortisol wordt dus vooral gemaakt door de bijnieren als we stress ervaren. En dan heeft het een belangrijke functie. Het hormoon is vooral bedoeld om energie vrij te maken om de stress het hoofd te bieden. Daardoor hebben we in een stressvolle periode bijvoorbeeld een verhoogde hartslag en bloeddruk, en hoge bloedsuikerspiegels. Dat zijn in principe heel nuttige effecten, en dankzij dit systeem komen wij goed door stressvolle periodes heen, zoals de verbouwing van een huis of een examenperiode. We hebben in dat soort periodes extra energie, zijn alerter en krijgen enorm veel voor elkaar.

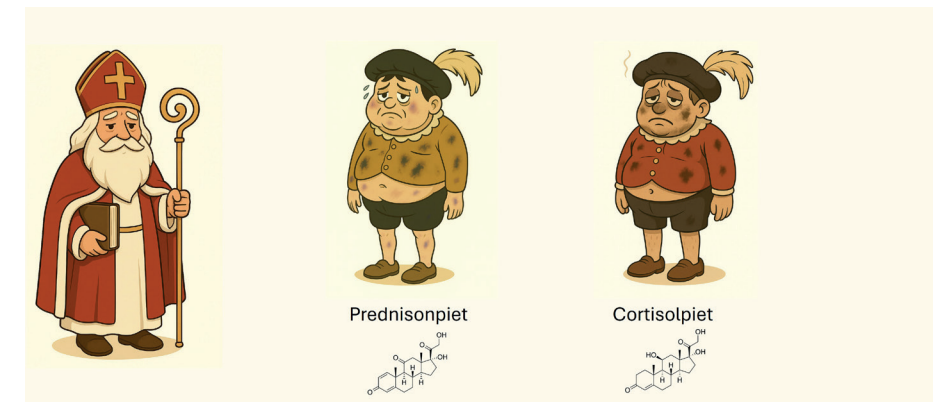
Als we stress ervaren, wordt er trouwens ook nog een ander bekend hormoon aangemaakt, en dat is adrenaline, dat zorgt voor de eerste, snelle, reactie van ons lichaam in een stressvolle situatie, wat ook wel de vecht- of vluchtreactie wordt genoemd. Het lichaam wordt klaargemaakt voor actie: het hart gaat sneller kloppen, de bloeddruk stijgt, en onze ademhaling versnelt. Dit gaat heel snel, we voelen het al na een paar seconden, en is ook snel weer weg. Maar cortisol zorgt juist voor de langzamere reactie op stress. Cortisol begint pas minuten tot uren nadat we stress hebben ervaren te werken, en de werking van cortisol houdt redelijk lang aan.

Maar het systeem is er niet op ingericht om heel lang deze werking aan te houden, en wanneer de stress te lang duurt of te hevig is, dan kunnen de effecten van cortisol, de hoge bloeddruk, hartslag en suikerspiegels tot problemen leiden, en wordt de kans op bijvoorbeeld hartziekte en diabetes erg groot. Daarnaast is de extra energie die we gebruiken tijdens stressvolle periodes weggehaald bij allerlei systemen die niet direct nodig

zijn op dat moment. Ons immuunsysteem, groei en vruchtbaarheid worden bijvoorbeeld tijdelijk op een laag pitje gezet tijdens stressvolle periodes. Wanneer dit te lang duurt, krijgen we daarom te maken met verminderde groei, problemen met de vruchtbaarheid, bacteriële infecties (die bijvoorbeeld een maagzweer veroorzaken) en virale infecties (die bijvoorbeeld een koortslip veroorzaken).

Prednison en andere corticosteroiden

Sinterklaas plukte aan zijn baard. "Hmmm," dacht hij, "een dikke buik, hoge bloeddruk, altijd moe, slecht slapen, infecties, slechte groei en verminderde vruchtbaarheid... maar wie heeft dat nog meer?" Opeens bedacht Sinterklaas dat er nog een Piet is die hier allemaal last van heeft, en dat is Prednisonpiet, die dagelijks een hoge dosis van het geneesmiddel prednison moet slikken. Prednisonpiet is er eigenlijk nog veel slechter aan toe dan Cortisolpiet. Hij heeft een rond opgeblazen gezicht, vetophoping in de nek, dunne armen en benen, striemen en blauwe plekken op de huid, hele broze botten door osteoporose, en hij heeft last van depressieve gevoelens.



Cortisolpiet en Prednisonpiet

Prednison is namelijk een geneesmiddel dat heel erg lijkt op cortisol. Het is een soort super-cortisol. Zoals ik al zei, cortisol onderdrukt het immuunsysteem, en prednison, het super-cortisol, doet dat nog veel beter. Het wordt daarom gegeven aan mensen die lijden aan ziektes waarbij het immuunsysteem overactief is. Dat kunnen auto-immuunziekten zijn zoals reuma, psoriasis, en de ziekte van Crohn, maar ook allergische aandoeningen zoals astma, eczeem en hooikoorts, en infectieziekten zoals COVID, waarop ons immuunsysteem soms te heftig reageert. Dat werkt op zich heel goed, en er zijn in de loop der tijd heel veel varianten van prednison ontwikkeld, zoals dexamethason, beclomethason en fluticason, en deze klasse geneesmiddelen noemen we corticosteroiden. En deze corticosteroiden

zijn heel goed in het onderdrukken van het immuunsysteem, en behoren tot de meest voorgeschreven geneesmiddelen ter wereld. Die corticosteroïden zijn dus hele effectieve geneesmiddelen, maar er is een probleem, en dat betreft de bijwerkingen. De bijwerkingen van prednison zijn berucht, met name de hart- en vaatziekten, de verhoogde bloedsuikerspiegels, infecties, osteoporose en de huid- en mentale problemen. En daarom is Prednisonpiet er zo slecht aan toe.

“Dus Cortisolpiet en Prednisonpiet hebben eigenlijk hetzelfde probleem”, dacht Sinterklaas. “Cortisolpiet ondervindt de schadelijke effecten van het hormoon cortisol omdat hij altijd last heeft van stress, en Prednisonpiet heeft last van de bijwerkingen van het geneesmiddel prednison, wat een soort super-cortisol is. Zouden ze daar op de universiteit nu niet eens onderzoek naar moeten doen?”, mijmerde Sinterklaas. En hij googelde verder en hij zag op de website van de Radboud Universiteit dat daar net een hoogleraar Moleculaire Endocrinologie was aangesteld. Hij klikte verder en hij las: ‘Marcel Schaaf richt zich in zijn onderzoek op de werking van corticosteroïden, die zowel hormonen zijn (zoals cortisol) als geneesmiddelen (zoals prednisolon en dexamethason).’ Sinterklaas stapte op zijn paard, reed naar Nijmegen, stalde zijn paard in de fietsenstalling van het Huygensgebouw, liep twee trappen op, en opeens stond ik oog in oog met Sinterklaas in mijn kamer. Hij vroeg me om hem alles te vertellen over het onderzoek naar stress en corticosteroïden. En hier is wat ik daarop antwoordde:

De historie

We kunnen zeggen dat het onderzoek naar stress en corticosteroïden begon bij deze man, Hans Selye. Hij was een Hongaarse onderzoeker, die vanaf de jaren '30 van de vorige eeuw werkte in Canada. Hij injecteerde extracten van eierstokken in ratten en zag dat deze injecties allerlei effecten hadden. De ratten kregen onder andere last van maagzweren. Maar als Selye extracten van andere organen injecteerde, zag hij deze effecten ook. Selye bedacht dat het de stress van de behandeling moest zijn geweest die deze effecten veroorzaakte, en niet de stoffen die hij injecteerde. Volgens de overlevering was Selye een onhandige onderzoeker en de manier waarop hij zijn dieren behandelde zou inderdaad voor veel stress hebben gezorgd. Hij zou niet erg goed hebben kunnen injecteren, liet zijn ratten op de grond vallen en zat ze vervolgens met een bezem achterna door het lab. Selye is ook degene geweest die de term stress heeft geïntroduceerd zoals we die nu gebruiken. Sinds Selye definiëren we stress als de reactie van lichaam en geest op druk of uitdagingen.

Tijdens de Tweede Wereldoorlog vonden de Amerikanen de alertheid en het uithoudingsvermogen van Duitse soldaten zo opvallend dat ze dachten dat de Duitsers met een soort doping experimenteerden, en ze vermoedden dat hierbij hormonen uit de bijnier werden gebruikt. Deze verdenking bleek achteraf helemaal niet waar, maar het leidde wel tot veel aandacht voor onderzoek naar hormonen uit de bijnier. In 1950 ontvingen Kendall, Reichstein en Hench de Nobelprijs voor de geneeskunde voor de ontdekking van hormonen

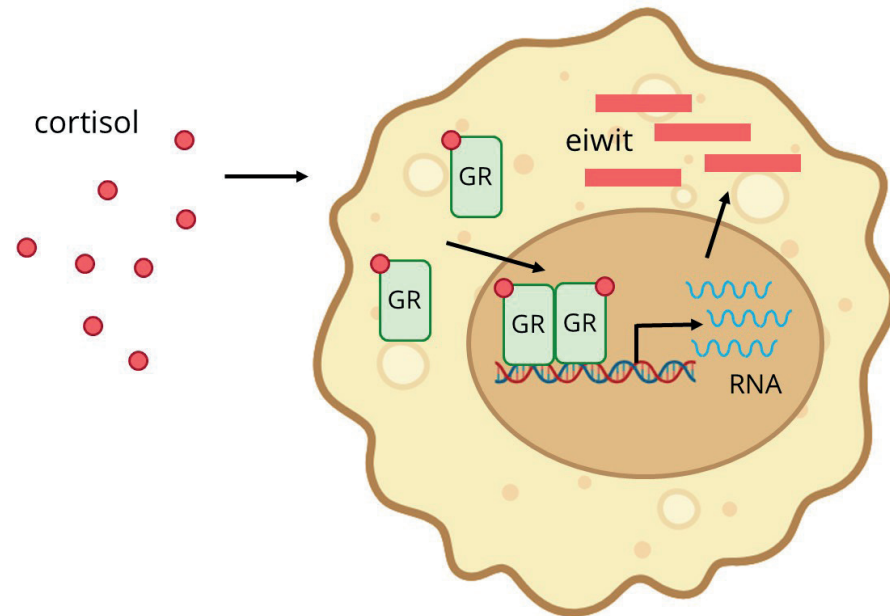
uit de bijnier, waaronder cortisol. Ze kregen de Nobelprijs vooral voor de ontdekking van cortison, dat een inactieve vorm is van cortisol, die in de lever omgezet kan worden tot cortisol. Ze hadden cortison geïsoleerd uit runderbijniëren, en dat was niet makkelijk. Voor een paar milligram hadden ze duizenden bijniëren nodig en het isoleren duurde maanden. Ze gebruikten dit zelf-geïsoleerde cortison vervolgens om in te spuiten bij reumapatiënten en de resultaten waren spectaculair. Ernstig invalide reumapatiënten konden opeens weer lopen.

Vervolgens sprong de farmaceutische industrie op dit wondermiddel, en werden er in de daaropvolgende decennia heel veel verbeterde en meer effectieve varianten van cortison gemaakt, zoals prednison, dexamethason, beclomethason, fluticason en een stuk of wat andere stoffen. En die middelen, die zitten in pillen, spuiten, zalfjes, neussprays en inhalers, en die worden dus op grote schaal door artsen voorgeschreven tegen auto-immuunziekten, allergieën en andere overmatige immuunreacties. Momenteel krijgt ongeveer 10-20% van de bevolking in westerse landen minimaal eens per jaar een corticosteroïd voorgeschreven, en een paar procent van de bevolking gebruikt deze middelen chronisch. Maar zoals gezegd, corticosteroïden blijken niet alleen wondermiddelen, maar ook paardenmiddelen, en ze hebben dus ernstige bijwerkingen. En hoewel er de afgelopen 70 jaar verwoede pogingen zijn gedaan om nieuwe corticosteroïden te ontwikkelen met minder bijwerkingen, is het succes hiervan minimaal geweest. Dit kwam vooral omdat we lange tijd niet wisten hoe ze werkten en nog steeds is daar veel onduidelijk over.

Eén van de meest interessante eiwitten die er bestaat

En zo komen we bij de vraag hoe corticosteroïden werken. Net als alle andere hormonen circuleert cortisol via het bloed door ons hele lichaam, en zo kan het vrijwel al onze organen en weefsels bereiken. Die weefsels bestaan uit cellen, en cortisol kan al die cellen makkelijk binnendringen. Eénmaal binnen in een cel, herkent cortisol een bepaald receptoreiwit en bindt daaraan. Deze receptor voor cortisol wordt de glucocorticoïd receptor, of GR, genoemd, en deze GR en zijn werkingsmechanisme werd ergens midden jaren '80 voor het eerst in detail beschreven.

Na binding van cortisol wordt de GR actief, en verhuist naar de kern van de cel. In de kern van elke cel ligt ons DNA en de GR herkent bepaalde kleine specifieke stukjes DNA en gaat vervolgens op die stukjes DNA zitten. Het herkent duizenden van deze DNA-stukjes. Dat heeft vervolgens invloed op een gen dat daar in de buurt ligt: het wordt actief of juist inactief. Zo kunnen er wel honderden genen door de GR's worden aangezet of uitgezet. Een gen is een stuk DNA dat de code voor een bepaald eiwit bevat, en wanneer een gen actief wordt, zoals in dit plaatje, leidt dit tot de productie van een RNA-kopie van dat gen. Daarmee wordt vervolgens een eiwit gemaakt. De geactiveerde GR zorgt dus dat er een verandering plaatsvindt in de verzameling eiwitten die zich in de cel bevindt, en al die eiwitten samen zorgen uiteindelijk voor de effecten van het hormoon.



Het werkingsmechanisme van cortisol.

Dit is een ingewikkeld proces, en het is ook een vrij langzaam proces, het kan wel meer dan een uur duren, en daarom duurt het dan ook relatief lang voordat we de effecten van een hormoon als cortisol merken. Maar doordat de nieuwe eiwitten in een cel lange tijd hun werk blijven doen, houden de effecten ook lang aan, zeker wel een paar uur. Dit in tegenstelling tot de effecten van dat andere stresshormoon adrenaline, dat via een ander soort receptor werkt, dat heel snel actief wordt. Daarom voelen we de effecten van adrenaline al binnen enkele seconden als we stress ervaren, en de effecten van cortisol pas later.

Maar centraal in de werking van cortisol en andere corticosteroïden staat dus de GR, de Glucocorticoïd Receptor. Dit is dus zonder twijfel één van de meest interessante eiwitten die er bestaat. Het speelt een rol in onze reactie op stress en het zorgt dat geneesmiddelen als prednison hun werk doen, en dat doet het dus via een uitgekiend werkingsmechanisme dat bestaat uit binding aan DNA waarmee het de activiteit van genen regelt en dus de productie van RNA.

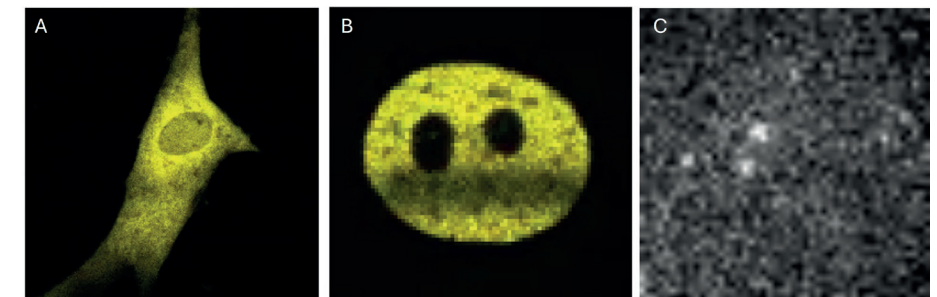
Maar we snappen nog niet helemaal hoe de GR werkt. Bijvoorbeeld, hoe komt die GR bij de juiste stukjes DNA terecht, waarom bindt de GR in een levercel aan andere stukjes DNA dan in een hersencel, en waarom leidt binding van GR soms tot activatie van een gen en soms tot inactivatie? En aan het beter begrijpen van de werking van dit receptoreiwit heb ik de afgelopen

30 jaar besteed, en ik ben van plan dit nog zeker 10 jaar te gaan doen. Een beter begrip van GR's werkingsmechanisme moet ons uiteindelijk helpen om de negatieve gezondheidseffecten van stress tegen te gaan, en om corticosteroïden te maken zonder bijwerkingen.

Microscopie: cellen en fluorescerende eiwitten

In mijn onderzoek naar de werking van GR, moest ik dus naar cellen kijken en omdat cellen klein zijn, heb ik veel van de microscoop gebruik gemaakt. Met ons blote oog zien we dingen die ongeveer een tiende millimeter groot zijn, ongeveer de dikte van een haar. Voor alles wat kleiner is hebben we een microscoop nodig. De meeste cellen in ons lichaam zijn een honderdste millimeter groot, dus 10 keer kleiner dan de dikte van een haar. In 1 haar passen dus naast elkaar ongeveer 10 cellen. Die cellen kunnen we goed bekijken met een gewone lichtmicroscoop en in die cellen kunnen we dingen zien die ongeveer honderd keer kleiner dan de cel zelf. Dingen van een paar honderd nanometer groot. Voor alles wat nog kleiner is, zoals virussen, moleculen en atomen, die je aan de rechterkant van dit kaartje ziet, hebben we een elektronenmicroscoop nodig.

Nu voltrok zich dertig jaar geleden een kleine revolutie in het gebruik van de microscopie in het biologisch onderzoek. Dat kwam doordat onderzoekers er toen in waren geslaagd om een fluorescent eiwit te isoleren uit de kristalkwal, *Aequoria victoria*, die langs de westkust van Noord-Amerika voorkomt. Deze kwal maakt een groen fluorescerend eiwit, dat we green fluorescent protein of GFP noemen, en daarmee kan het groene lichtflitsen geven als het zich bedreigd voelt. Nu lukte het onderzoekers eind jaren '90 om dit GFP-eiwit te koppelen aan andere eiwitten in een cel. Zo zet je een soort van lamp op een eiwit zodat je het met een speciale fluorescentiemicroscoop kunt zien. Zo kun je dan zien waar een eiwit zich bevindt in een cel, bijvoorbeeld of het in de kern zit, of in een van de andere onderdelen van de cel. Maar nog mooier: je kunt eiwitten ook zien bewegen in een cel.



Studies met YFP-GR. Microscopische opnames gemaakt tijdens experimenten waarin de beweging naar de kern wordt bestudeerd (A), en waarin de beweging in de kern wordt bestudeerd, met FRAP (B) en single-molecule microscopie (C).

Tijdens mijn periode als postdoctoral fellow in het lab van John Cidlowski in North Carolina, rond de eeuwwisseling, ben ik deze methode gaan gebruiken, en we hadden daar een variant van GFP, yellow fluorescent protein (YFP), aan de GR gekoppeld. Vervolgens brachten we dit combinatie-eiwit, YFP-GR, in in cellen die we in het lab hadden gekweekt. En we bekeken die cellen met een fluorescentiemicroscop. Zo ziet zo'n cel er dan uit. Als er geen hormoon is, dan zijn de GR's niet geactiveerd, en dan liggen dus bijna alle YFP-GR's nog buiten de kern van de cel. Maar voegen we een corticosteroid toe, dexamethason in dit geval, dan zien we dat binnen een minuut of 10 alle GR's actief worden en naar de kern gaan.

En hoe de receptor zich in de kern van de cel beweegt, daarmee heb ik me in de jaren erna intensief beziggehouden. Eerst tijdens eerdergenoemde periode in de Verenigde Staten, daarna toen ik in Engeland werkte bij het farmaceutische bedrijf GlaxoSmithKline, en vervolgens nadat ik terug was gekomen naar Nederland, vanaf 2004 in Leiden op het Instituut voor Biologie. We gebruikten hiervoor twee technieken. Eerst gebruikten we een techniek waarbij we met een krachtige laser op een bepaald gebied van de kern schijnen en daarbij alle fluorescente eiwitten kapot maken. Hierdoor wordt dit gebied zwart, en kunnen we de beweging bestuderen van de fluorescente eiwitten uit de rest van de kern die het zwarte gebied in komen bewegen. Deze fluorescence recovery after photobleaching (of FRAP) techniek hebben we veel gebruikt in samenwerking met Martin van Royen en Adriaan Houtsmuller uit Rotterdam. Een tweede techniek die ik veel heb gebruikt is single-molecule microscopy, en dit deed ik in samenwerking met Thomas Schmidt en John van Noort van het Leidse natuurkunde-instituut. Bij single-molecule microscopy kun je met een heel gevoelige camera afzonderlijke fluorescente eiwitten zien en je kunt korte tijd hun beweging volgen. Microscopie kan volgens mij nauwelijks mooier worden dan dit. We zien in dit filmpje individuele GR eiwitten door de kern bewegen, en ik vind dit nog steeds een van de meest fascinerende filmpjes die ik ooit heb gemaakt.



Wat hebben we ontdekt over de beweging van de GR in de kern?

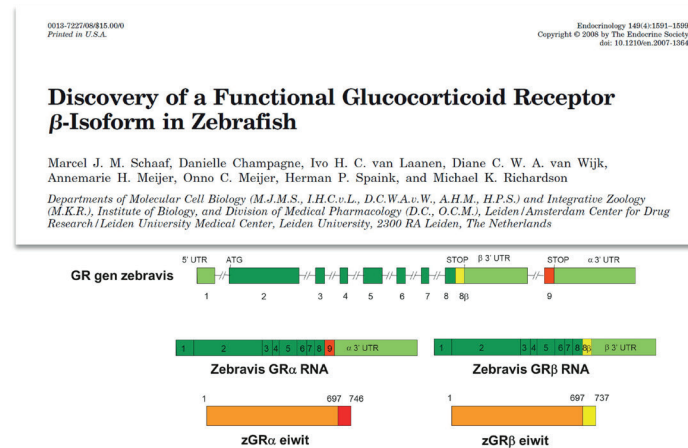
Twee promovendi, Femke Groeneweg en Veer Keizer, vonden dit ook, en zij hebben veel aan dit onderzoek bijgedragen. Mede door hun inspanningen hebben we nu een goed inzicht in hoe de GR zich gedraagt in de kern van een cel. De GR bleek, net als de meeste andere eiwitten in de kern, heel erg beweeglijk. Hij gaat met hoge snelheid door de kern heen, en af en toe bindt hij aan DNA, maar niet langer dan een paar seconden. Dat betekent dat het proces dat ik eerder liet zien, waarbij een GR aan DNA bindt, veel dynamischer is dan zo'n plaatje doet vermoeden. Een GR zit dus maar heel even op een stukje DNA, en wordt daarna snel vervangen door een andere GR, die vervolgens dit DNA-stukje weer even bezet houdt. Er vindt zo continu een soort wisseling van de wacht plaats. Maar we zagen ook dat de GR in sommige periodes heel langzaam voortbeweegt. We denken dat de GR tijdens die langzame beweging aan het proberen is om aan DNA te binden, maar de juiste stukjes DNA nog niet herkent. We noemen dit het 'scannen' van het DNA. Na een korte tijd scannen vindt de GR dan een juist stukje DNA en daar kan hij dan aan binden.

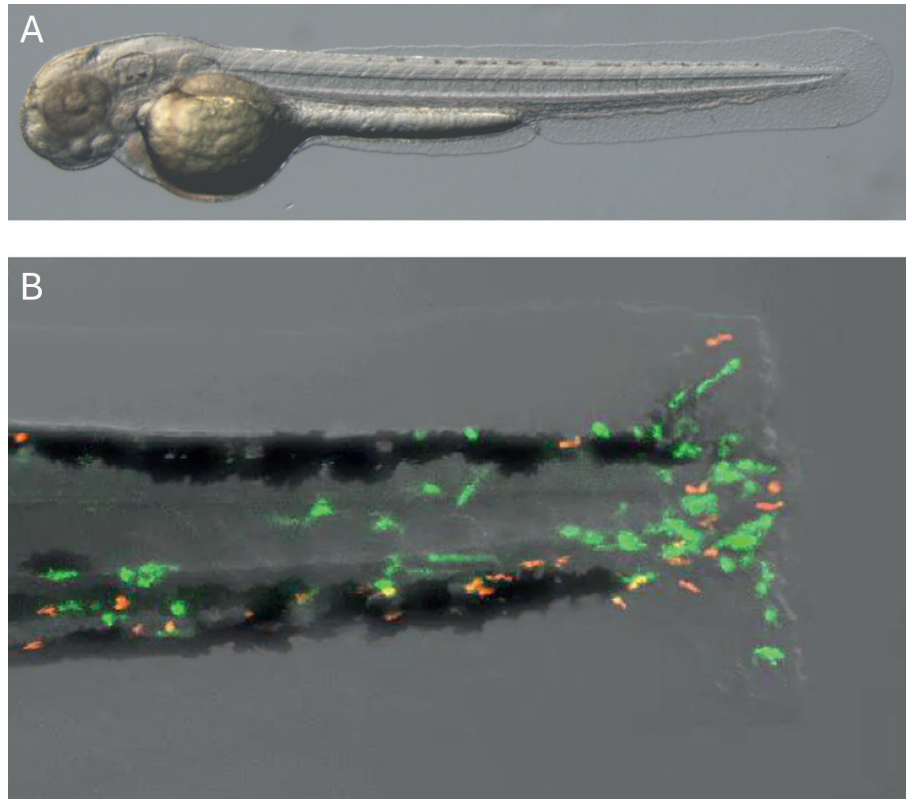
De zebravis heeft ook een GR

Het werk in Leiden gaf twintig jaar geleden nog een andere wending aan mijn onderzoek, want ik kwam in aanraking met de zebravis als diervorm, dat veel werd gebruikt in het Instituut voor Biologie, en dankzij het pionierswerk van Herman Spaijk, Annemarie Meijer en Ewa Snaar-Jagalska kon ik gebruik maken van dit relatief nieuwe diervorm. De zebravis is een klein tropisch visje, 3 tot 4 cm, dat in rivieren in India leeft. Het is een veel gebruikt aquariumvisje, omdat het goed te onderhouden is in een betrekkelijk simpel aquariumsysteem. Als we in het onderzoek de zebravis als proefdier gebruiken, dan gebruiken we de vissen over het algemeen niet wanneer ze volwassen zijn, maar meestal alleen tijdens de eerste vijf dagen van hun leven. En dit soort kleine visjes kunnen we in grote aantallen verkrijgen. Een vrouwtjes-zebravis kan honderden eitjes op een dag leggen. En de embryo's in die eitjes ontwikkelen razendsnel, zoals je hier in dit filmpje kunt zien, dat de eerste 24 uur van het leven van een zebravisembryo toont. Het begint met een enkele cel die op de dooierzak ligt. Die gaat vervolgens delen en na een uur of zes ligt er een grote klomp cellen boven op de dooierzak. Dan gaan die cellen in allerlei richtingen bewegen en gaan ze zich specialiseren, en zo wordt een embryo gevormd met een kop en een staart, dat na een paar dagen uit het eitje komt, als zebravislarve. Door die snelle vroege ontwikkeling hebben we binnen een paar dagen dus een primitief gewerveld diertje van een paar millimeter waarbij de meeste orgaansystemen al intact zijn.

En zo'n perfect proefdier, waarom zou dat geen mooi model zijn om de GR in te bestuderen? Deze logische stap zette ik ongeveer twintig jaar geleden samen met Danielle Champagne en Michael Richardson. We vonden en beschreven het zebravis GR gen, dat qua structuur heel erg lijkt op ons menselijke GR gen. Je ziet eigenlijk bijna geen verschil. Ook het zebravis GR eiwit lijkt heel veel op de menselijke GR. In sommige delen van het eiwit is de gelijkenis zelfs bijna 100%. Nu is dat niet zo verwonderlijk, want de hormoonstelsels van vissen en

mensen verschillen niet zo veel van elkaar. Sterker nog, we kunnen zeggen dat vissen hormonen als cortisol en hun receptor vroeg in de evolutie hebben uitgevonden, en omdat het zo goed werkt, gebruiken wij ze nog steeds.





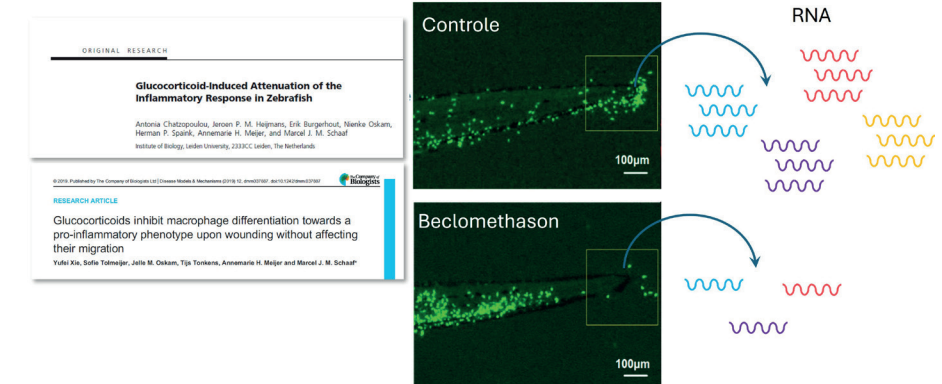
De staartvinamputatieproef. Van een drie dagen oude zebrafislarve (A) wordt een stukje van de staart afgesneden, waarna immuuncellen naar de wond toe bewegen (B).

Deze staartvinamputatieproef hebben we vervolgens voor twee doelen gebruikt: ten eerste om in detail te bestuderen hoe corticosteroiden een ontstekingsreactie onderdrukken, en ten tweede om nieuwe ontstekingsremmende corticosteroiden te testen. Ik heb in dit deel van het onderzoek veel hulp gekregen van mijn collega Annemarie Meijer, en vooral de promovendi Yufei Xie en Hildert Bronkhorst hebben hier veel werk aan gedaan.

Hoe onderdrukken corticosteroiden het immuunsysteem?

Voor het eerste doel, dus om te bestuderen hoe corticosteroiden werken, voegden we een corticosteroid toe aan het water, beclomethason bijvoorbeeld, en dan zagen we dat de ontstekingsreactie in de staart werd onderdrukt, want we zien dat er dan minder immuuncellen naar de wond toe bewegen. Vervolgens hebben we vooral technieken

gebruikt waarbij we alle RNA-moleculen uit de cellen van de zebrafissen halen, en door die RNA-moleculen te analyseren konden we zien welke genen actief zijn en welke niet.



Corticosteroiden onderdrukken de productie van RNA in ontstoken weefsel.

En als we staartvinamputatie doen, dan zien we dat er honderden genen opeens actief worden en dat er van al die genen dus meer RNA wordt gemaakt. Maar wanneer we een corticosteroid toevoegen, en dus de GR's in alle cellen actief maken, dan zien we dat die GR's met een botte bijl te werk lijken te gaan: ongeveer alle genen die zo actief waren geworden na de staartvinamputatie, zijn dit na een behandeling met beclomethason opeens niet meer of veel minder. Er wordt na corticosteroidbehandeling dus opeens veel minder RNA geproduceerd van die genen.

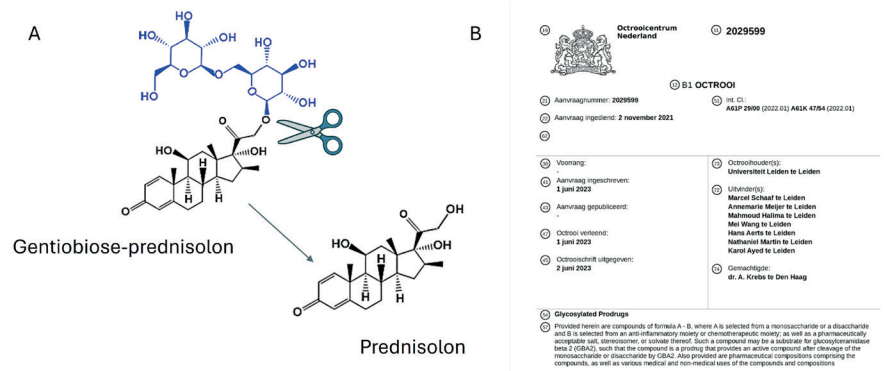
Interessant is dat niet alle genen even gevoelig zijn voor de onderdrukking door de corticosteroiden. Een handvol genen is zo gevoelig dat ze al bij heel lage corticosteroid-concentraties worden geïnactiveerd, en de onderdrukking van die supergevoelige genen lijkt heel belangrijk om de ontstekingsreactie te onderdrukken. In de komende periode willen we erachter komen waarom deze genen zo gevoelig voor corticosteroiden zijn, en of we met bepaalde nieuwe corticosteroiden specifiek deze groep genen kunnen onderdrukken.

Op zoek naar nieuwe en betere corticosteroiden

Toen we de staartvinamputatieproef gingen gebruiken voor het tweede doel, dus om nieuwe corticosteroiden te testen, begonnen we met een groep stoffen die verkregen wordt uit het Chinese medicinale kruid ginseng, een extract van de wortel van de *Panax ginseng* plant. Hoewel veel claims rond de gezondheidseffecten van ginseng afgedaan kunnen worden als kwakzalverij, bevat ginseng wel een groep interessante stoffen die we ginsenosiden noemen. En die ginsenosiden hebben een structuur die erg lijkt op die van corticosteroiden. Maar aan deze steroid-structuur hangen bij ginsenosiden op verschillende plekken suikermoleculen. We hebben veel van deze stoffen getest in de

staartvinamputatieproef en een aantal van deze ginsenosiden leken inderdaad te werken als een corticosteroïd. Ze remden de ontstekingsreactie en daar was de GR bij betrokken, maar tot onze verbazing hadden ze bijna geen andere effecten in de zebravis. Hadden we hier een ontstekingsremmend corticosteroïd zonder bijwerkingen te pakken?

Die ginsenosiden moeten in heel hoge doses worden gebruikt om een effect te zien en dus zijn ze niet geschikt als geneesmiddel. Om te kijken of we een ginsenoside-achtig geneesmiddel zouden kunnen maken, hebben we, samen met chemici in de groep van Nathaniel Martin, suikermoleculen aan het corticosteroïd prednisolon gehangen. En we testten deze nieuwe stof, die we gentiobiase-prednisolon noemden, in de staartvinamputatieproef. Gentiobiase-prednisolon remde de beweging van de immuuncellen naar de wond, en was dus ontstekingsremmend, maar het deed, net als de ginsenosiden, verder bijna niets. Terwijl prednisolon het herstel van het staartweefsel remde, de groei van de larven vertraagde of de cortisolproductie verstoorde, had gentiobiase-prednisolon hier nauwelijks effect op. We hebben vervolgens in samenwerking met de afdeling Reumatologie van het Leids Universitair Medisch Centrum gentiobiase-prednisolon ook getest in een muismodel voor reuma. Gentiobiase-prednisolon onderdrukte alle reumatische symptomen, en het had duidelijk minder bijwerkingen dan prednisolon. Het werkt dus niet alleen bij vissen, ook bij zoogdieren.



Gentiobiase-prednisolon. Deze 'pro-drug' moet eerst worden omgezet in prednisolon voordat deze werkzaam is (A). Op deze stof is patent aangevraagd (B).

Inmiddels weten we ook meer over hoe gentiobiase-prednisolon werkt. Het blijkt een inactief molecuul, dat pas actief wordt nadat de suikermoleculen ervan afgehaald zijn, en de stof is omgezet tot prednisolon. Hierdoor blijft de concentratie van prednisolon in het lichaam laag, en dit is genoeg om de ontsteking te remmen. De lage concentraties zijn echter niet genoeg om andere effecten te bewerkstelligen, en daarom zien we nauwelijks bijwerkingen. We hebben patent aangevraagd op dit nieuwe corticosteroïd en momenteel zijn we aan het kijken of we een passende toepassing voor gentiobiase-prednisolon kunnen vinden, bijvoorbeeld als corticosteroïd in een pil die geen maagproblemen geeft.

Twee receptoren: GR en MR

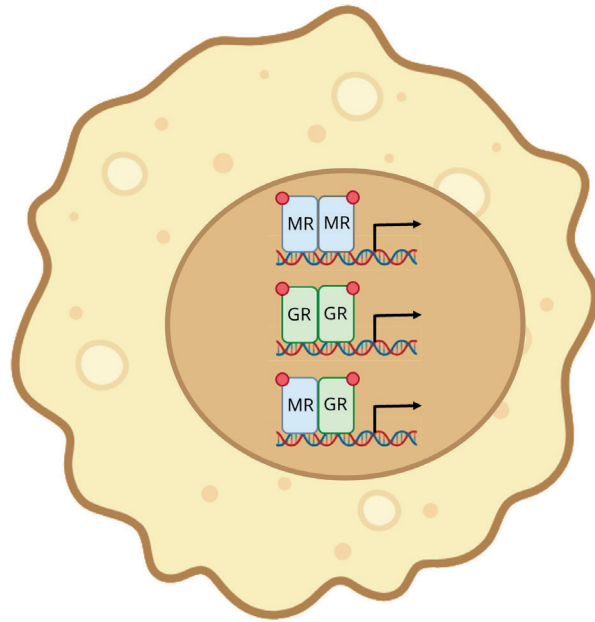
Nu begon mijn wetenschappelijke carrière in 1994 in Leiden, toen ik na mijn studie medische biologie in Utrecht, als promovendus in de groep van Erno Vreugdenhil en Ron de Kloet aan de slag ging, waar ik onderzoek heb gedaan naar de effecten van stress en corticosteroïden op de hersenen. En waarschijnlijk heb ik mij tot nu toe in deze rede de toorn van mijn promotor, Ron de Kloet, op de hals gehaald, door volledig voorbij te gaan aan het feit dat cortisol niet alleen de GR activeert, maar ook een tweede receptor, de mineralocorticoid receptor, of MR. Dat heeft hij namelijk midden jaren '80 al in detail beschreven. Eigenlijk bindt cortisol zelfs veel beter aan de MR dan aan de GR. En doordat cortisol zo goed aan de MR bindt, worden de MR's al geactiveerd als de concentraties van cortisol in ons lichaam laag zijn, dus wanneer we rustig en niet gestrest zijn. Bij hoge concentraties cortisol, die we zien tijdens stress, worden vervolgens ook de GR's actief.

Ik heb jarenlang die MR zo veel mogelijk genegeerd, totdat ik op een conferentie in Canada Erin Faught tegenkwam, op dat moment een promovendus aan de Universiteit van Calgary. Zij had een zebravis genetisch zo veranderd dat de MR inactief was, en ze bestudeerde het gedrag van deze MR'loze vis. Zij liet de zebravislarven zwemmen in kleine schaaltes, en plaatste een camera boven die schaaltes, zodat ze precies kon onderzoeken hoe en waar deze dieren zwommen. Als ze het licht uitdeed, dan reageerden de vissen daar sterk op en gingen ze heel snel zwemmen, zoals je in het bovenste filmpje kunt zien. En als ze het licht weer aan deed, dan gaan de visjes heel stil liggen, en dat zien we in het onderste filmpje.

Vervolgens voegde ze cortisol toe aan het water en zag ze dat visjes in het licht meer gingen bewegen. Echter, de MR'loze visjes lieten dit effect van cortisol niet zien, en ook in GR'loze visjes zag Erin dit effect niet. Blijkbaar zijn MR en GR dus allebei nodig voor dit effect van cortisol en werken ze op een of andere manier samen om het gedrag van de zebravisjes te veranderen. En die samenwerking tussen MR en GR heeft Erin verder bestudeerd toen ze bij ons in Leiden kwam werken als postdoc. Mijn collega Christian Tudorache had veel werk gedaan om het gedragsonderzoek in zebravis op te zetten in Leiden, en hier kon Erin gebruik van maken.

In de plaatjes die ik tot nu toe heb laten zien, heeft u kunnen zien dat de MR en GR altijd als koppeltje aan DNA binden. Die MR-MR en GR-GR koppeltjes noemen we homodimeren. Maar MR en GR lijken zo erg op elkaar dat ze ook makkelijk MR-GR koppeltjes kunnen vormen, zogenaamde heterodimeren. Nu kunnen we, heel ingenieus, de zebravisjes zodanig genetisch veranderen, dat ze of alleen MR-GR koppeltjes vormen, dus heterodimeren, of juist alleen homodimeren, dus MR-MR en GR-GR koppeltjes. Alleen in de visjes die heterodimeren, dus MR-GR koppeltjes, konden vormen was cortisol in staat het gedrag te veranderen. In de visjes die alleen MR en GR homodimeren konden vormen deed cortisol niets. Blijkbaar zijn de MR-GR heterodimeren dus heel belangrijk voor de werking van

cortisol op de hersenen, en spelen ze een grote rol in hoe stress veranderingen in gedrag veroorzaakt. We hebben ook al eerste aanwijzingen over hoe de MR-GR heterodimeer werkt in de hersenen, en de komende tijd willen we dit graag verder onderzoeken.



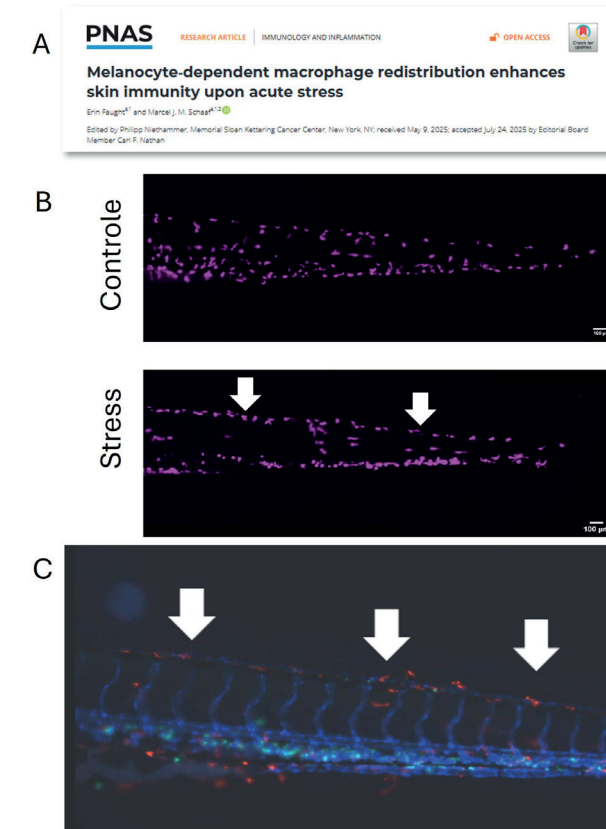
Twee receptoren voor cortisol: MR en GR. Deze receptoren kunnen als homodimeren (MR-MR en GR-GR) en als heterodimeren (MR-GR) werken.

Daarnaast zijn we momenteel aan het proberen om een corticosteroïd te maken dat aan GR bindt en ervoor zorgt dat GR heterodimeriseert met MR. Het lijkt er namelijk op dat ook een groot deel van de ontstekingsremmende werking van corticosteroïden via MR-GR heterodimeren tot stand komt, terwijl veel bijwerkingen waarschijnlijk een gevolg zijn van de werking van GR-GR homodimeren. Dit zou dus een interessante nieuwe manier kunnen zijn om een corticosteroïd te maken met minder bijwerkingen.

Een positief effect van stress

Nu zag Erin nog iets anders wanneer ze de zebravislarven blootstelde aan stress. Als ze visjes gebruikte met fluorescent gekleurde immuuncellen, dan zag ze binnen een paar uur na de stress dat de macrofagen zich anders over het lichaam gingen verdelen, en naar de huid gingen (zoals hier aangegeven met de witte pijlen). Hiermee verhoogt zo'n visje de waakzaamheid van het immuunsysteem tegen mogelijke indringers, want vervolgens

zagen we ook dat deze macrofagen in de huid patrouilleren, zoals dit filmpje laat zien, ook weer aangegeven met de witte pijlen. Deze rode macrofagen surveilleren hier langs dit bloedvat, om te zien of er mogelijke ziekteverwekkers aanwezig zijn.



Een positief effect van stress. Zoals beschreven in een artikel in PNAS (A), gaan macrofagen na een korte periode van stress naar de huid (B), om daar te patrouilleren en daarmee de waakzaamheid van het immuunsysteem te verhogen.

Blijkbaar kan stress dus ook positieve effecten hebben op het immuunsysteem. Belangrijk hierbij is dat we dit positieve effect van stress alleen zien na korte periodes van stress, want na langdurige stress zien we vooral de negatieve effecten van stress op het immuunsysteem, waar we het tot nu steeds over hebben gehad. We weten zelfs vrij precies waar die grens tussen korte en lange stress ligt, want toen we het effect van cortisol op de aanwezigheid van de immuuncellen in de huid bestudeerden, zagen we dat het positieve effect na twee uur plotseling verdween. Ons advies is dan ook aan iedereen: als je gestrest

bent, hou het kort en laat het niet langer duren dan twee uur. We willen de komende jaren gaan uitzoeken wat er precies gebeurt na die twee uur, want als we dat weten dan zullen we misschien ooit in staat zijn om de positieve effecten van stress langer vast te houden of om de negatieve effecten tegen te gaan.

Grote verhalen

Kortom, de komende tien jaar zou ik, hier aan de Radboud Universiteit, met het zebravismodel als uitgangspunt, fundamenteel onderzoek willen doen naar stress en corticosteroiden, en die kennis vervolgens toepassen in onderzoek naar nieuwe geneesmiddelen, enerzijds corticosteroiden die ontstekingsremmend werken maar minder bijwerkingen hebben, en anderzijds middelen die de positieve gezondheidseffecten van cortisol tijdens stress kunnen nabootsen.

“Nou nou, grote verhalen”, zei Sinterklaas toen ik klaar was met mijn antwoord. Hij vertelde me dat hij blij was dat ik zowel Predisonpiet als Cortisolpiet wilde helpen met mijn onderzoek, en dat hij vond dat we in de afgelopen jaren belangrijke stappen hadden gezet om dit te gaan bewerkstelligen. Daarna moest hij snel weg. Hij wenste me succes met mijn oratie, stapte op zijn paard, en verdween in de donkere avond.

Onderwijs

Tenslotte zijn er nog twee dingen die ik wil zeggen. Ten eerste wil ik nog iets over onderwijs zeggen. Hoewel het doen van onderzoek mijn voornaamste taak zal zijn de komende jaren, draait het op de universiteit niet alleen om onderzoek, maar is onderwijs ook een prominent onderdeel van het werk. Deze taak van de universiteit is minstens zo belangrijk en geeft ook veel voldoening. Weinig dingen zijn leuker dan kennis en ervaring, maar ook liefde voor het vak, door te geven aan jonge mensen en zo een nieuwe generatie biologen op te leiden, niet alleen als onderzoeker, maar ook bijvoorbeeld als docent, journalist, adviseur of beleidsmedewerker. En biologen zijn belangrijk, want veel grote actuele maatschappelijke vraagstukken omtrent onze gezondheid, het milieu en de voedselvoorziening hebben een biologische grondslag en dus gaan we goed opgeleide biologen de komende decennia hard nodig hebben om deze problemen aan te pakken. Ik heb me in mijn periode in Leiden dan ook altijd actief bemoeid met het biologie-onderwijs, als begeleider van onderzoeksstages, docent tijdens colleges en practica, coördinator van een aantal cursussen en een masterspecialisatie, en de laatste tweeënhalve jaar als directeur van de bacheloropleiding biologie.

Maar wat ik in al deze activiteiten wel tegenkwam is dat onderwijs op de universiteit nog altijd ondergewaardeerd wordt ten opzichte van het onderzoek, en dat er weinig prikkels

of drijfveren zijn om excellent onderwijs te geven. Waar het binnenhalen van een grote onderzoeksbeurs of het publiceren van een mooi artikel groot geadverteerd wordt op de website en vaak tot promotie en salarisverhoging leidt, is dit bij het geven van heel goed onderwijs veel minder het geval. Zo drijft het universitaire onderzoek op beloning en ijdelheid, terwijl het onderwijs aan de universiteit het moet hebben van goodwill en idealisme. Er wordt wel een en ander gedaan binnen de universiteiten om dit te veranderen, in het kader van ‘Erkennen en waarderen’, maar een gewenste cultuuromslag heeft dit vooralsnog niet opgeleverd.

Dankwoord

En tot slot wil ik graag een woord van dank uitspreken. Allereerst wil ik het College van Bestuur, het faculteitsbestuur en allen die hebben bijgedragen aan mijn benoeming tot hoogleraar aan de Radboud Universiteit bedanken voor hun inspanningen en het vertrouwen dat zij in mij hebben gesteld. In het bijzonder Marnix Gorissen, Juriaan Metz, Peter Klaren, Mark Huijbregts en Ivo Rieu, die zich sterk hebben gemaakt voor mijn komst naar Nijmegen, en mij de afgelopen maanden een warm welkom en daarmee een aangename start hebben bezorgd in de nieuwe omgeving.

Ik ben bijzonder vereerd dat ik deze leerstoel mag bekleden op een plek met zo’n rijke traditie in endocrinologisch onderzoek van het stresssysteem. Mijn voorgangers Sjoerd Wendelaar-Bonga en Gert Flik hebben deze positie aan deze universiteit een enorm nationaal en internationaal aanzien gegeven waar ik hen zeer erkentelijk voor ben. Ook andere collega’s binnen de Radboud Universiteit en in het bijzonder binnen de afdeling Plant and Animal Biology wil ik hartelijk danken voor de fijne ontvangst binnen deze groep. Het heeft mij gesterkt in de gedachte dat dit voor mij de juiste stap was en mij vertrouwen gegeven dat we een mooie tijd tegemoet gaan.

A special word of thanks to Erin Faught, who was so brave to not only move from Canada to Leiden, but also to subsequently take up a position as Assistant Professor here in Nijmegen, so we could keep collaborating. I admire your talent and perseverance, and I have rarely experienced that good teamwork is this productive. I hope that we will continue working together with this same intensity and this much pleasure for many years to come.

Verder de mensen die bij mijn eerste stappen in de wetenschap aanwezig waren en me de weg hebben gewezen, mijn promotor Ron de Kloet, copromotor Erno Vreugdenhil en mijn ‘mentor’ Onno Meijer, die als een soort wetenschappelijke sparringpartner vrijwel mijn hele loopbaan heeft meebeleefd.

Veel Leidse collega’s wil ik graag bedanken, met name Annemarie Meijer, Herman Spaik en Ewa Snaar-Jagalska, die mij de beginselen van het zebravisonderzoek hebben

bijgebracht en altijd over het welzijn van mij en mijn onderzoek waakten. Thomas Schmidt en John van Noort, die me zo veel hebben geleerd over microscopie. Alle studenten, AIO's, postdocs, analisten en diervverzorgers die aan het onderzoek hebben bijgedragen wil ik in het bijzonder dank zeggen. Daarnaast alle mensen met wie ik heb samengewerkt, binnen en buiten Leiden, nationaal en internationaal. En tenslotte de mensen die mijn tijd als directeur onderwijs in Leiden zo prettig hebben gemaakt, vooral de mensen van het onderwijsbureau Biologie en mijn codirecteur Dennis Claessen.

Maar er zijn ook veel mensen buiten het werk die ik graag zou bedanken. Vrienden die het leven kleur geven en veraangenamen. Familie, Paula, Ronald, Ank, Piet, Peter, Elsbeth, en anderen die altijd belangstelling tonen en voor me klaar staan.

Mijn vader en moeder die me met warmte hebben opgevoed en me vanaf de zijlijn hebben aangemoedigd en toegejuicht. Maar buiten hun stimulerende invloed op studie en werk, leefden ze me ook voor hoe je met anderen omgaat, en brachten ze me bij dat je zuinig moet zijn op collega's, vrienden en familie.

Nina, ik heb van veel kleine diertjes de ontwikkeling bestudeerd, maar jou op zien groeien vond ik wel heel bijzonder. Ik ben heel blij met de manier waarop we dat samen hebben beleefd. Je hebt geen idee hoe speciaal je bent, en hoe trots ik op je ben. Blijf vooral jezelf. Nicolle, we hebben de hele reis van Utrecht tot Carrboro, Stevenage, Voorhout en straks Nijmegen samen gemaakt en ik had me geen beter reisgezelschap kunnen wensen. Je gaf me altijd steun, vertrouwen, belangstelling en de ruimte om te doen wat ik leuk en belangrijk vond. Dat lijkt soms vanzelfsprekend, maar dat is natuurlijk heel bijzonder.

Mijnheer de rector, ik heb gezegd.

FACULTEIT DER NATUURWETENSCHAPPEN, WISKUNDE EN INFORMATICA

Radboud Universiteit



www.radbouduniversitypress.nl