



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Stress, obesity and mood disorders: towards breaking a vicious cycle

Koorneef, L.L.

Citation

Koorneef, L. L. (2021, October 6). *Stress, obesity and mood disorders: towards breaking a vicious cycle*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3215051>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3215051>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

SAMENVATTING

Stress, obesitas en (stressgerelateerde) stemmingsstoornissen zoals depressie en angststoornissen komen veel voor in de moderne samenleving. Deze aandoeningen veroorzaken en versterken elkaar, waardoor er een vicieuze cirkel ontstaat waarin de aandoeningen vaak gelijktijdig voorkomen. Hoewel sociale en psychologische factoren een rol spelen in deze cirkel, hebben wij in dit proefschrift ons uitsluitend op de onderliggende biologische mechanismen gericht. In **hoofdstuk 1** introduceren wij de algemene principes van stress, stofwisseling (ook wel ‘metabolisme’ genoemd) en farmacologie. Centraal in dit proefschrift staat de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as, die de afgifte van de glucocorticoïde stresshormonen cortisol en corticosteron reguleert. Glucocorticoïden oefenen hun effecten uit door aan de glucocorticoïd receptor (GR) en de mineralocorticoïd receptor (MR) te binden. Elke receptor heeft net iets andere eigenschappen en reguleert daarmee verschillende aspecten van de stressreactie, meestal door genexpressie te beïnvloeden. In dit proefschrift onderzochten wij hoe obesitas angst kan veroorzaken en pasten wij nieuwe behandelstrategieën toe die aangrijpen op de glucocorticoïdsignalering om zo obesitas en de daaraan gerelateerde gezondheidsproblemen te verminderen.

Zowel glucocorticoïden als metabole toestand beïnvloeden angstgedrag. Honger maakt ‘dapper’ om verkennend foerageergedrag te bevorderen. Omgekeerd maakt verzadiging ‘angstig’ om, zo beredeneerden wij, onnodig risicovol gedrag te voorkomen. In **hoofdstuk 2** gingen wij op zoek naar de metabole factoren die angst veroorzaken als gevolg van een veranderde metabole toestand. Dergelijke metabole factoren zijn bijvoorbeeld voedingsstoffen, hormonen en de signaalstoffen die deel uitmaken van het voedselregulatiecentrum in de hersenen. Wij beoordeelden het angstregulerend vermogen van een metabole factor op basis van twee criteria. Allereerst moest de factor de hersenen kunnen bereiken. Ten tweede moest de factor angstgerelateerde hersengebieden kunnen beïnvloeden, waarvoor de desbetreffende receptor in dit gebied tot expressie moest worden gebracht. Angstgerelateerde hersengebieden omvatten het centrale angstcircuit die uit de amygdala, hippocampus en prefrontale cortex bestaat, alsook gebieden die de neurotransmitters serotonine, noradrenaline en dopamine produceren. Receptorexpressie werd geanalyseerd met de publiek toegankelijke Allen Brain Atlas database. Wanneer een receptor in een angstgerelateerd gebied hoger tot expressie kwam dan in de rest van het brein, werd de corresponderende metabole factor als angstregulerende kandidaat geselecteerd. Op deze manier ontdekten wij dat veel metabole receptoren oververtegenwoordigd waren in angstgerelateerde hersengebieden. Van sommige geïdentificeerde metabole factoren was het al bekend dat deze angstgedrag beïnvloeden (zoals de glucocorticoïden), maar andere metabole factoren waren nooit eerder met angst in verband gebracht, zoals glucagon en adrenocortico-

troop hormoon. Ook hebben wij hersengebieden geïdentificeerd waarop bekende angst-regulerende factoren kunnen aangrijpen, zoals bijvoorbeeld de prefrontale cortex voor de schildklierhormonen. De resultaten van dit hoofdstuk vormen een rijke bron voor nieuwe hypothesen over de metabole factoren die betrokken zijn bij angstregulatie en hun aangrijpingspunten in het brein.

Glucocorticoïden beïnvloeden niet alleen angstgedrag, maar ook coördineren zij diverse metabole processen die het lichaam in rust en stress ondersteunen. Overmatige glucocorticoïden veroorzaken echter ongunstige metabole effecten, zoals gewichtstoename en verhoogde suiker- en vetspiegels in het bloed, wat mede blijkt uit de symptomatologie van patiënten met de ziekte van Cushing. GR-antagonisten, die de glucocorticoïdsignalering remmen, zouden mogelijk deze nadelige (metabole) effecten kunnen verminderen. Echter, de GR-antagonist RU486/Mifepriston die nu gebruikt wordt, mist selectiviteit, omdat het ook de signalering van geslachtshormonen testosteron en progesteron remt. Daarom is er een sterke behoefte aan een selectievere GR-antagonist. In **hoofdstuk 4** lieten wij zien dat de nieuwe GR-antagonist CORT125281 de glucocorticoïdsignalering specifiek en volledig remt. In **hoofdstuk 3** brachten wij de farmacologische eigenschappen van CORT125281 verder in kaart. Wij ontdekten in mannetjesmuizen dat bij hoge doses CORT125281 de GR-signalering volledig in de lever remde. In bruin vet en spierweefsel was CORT125281 gedeeltelijk effectief, maar het was volledig ineffectief in wit vet en hersenen. Bij lage doses werkte CORT125281 alleen op de lever en niet op andere weefsels. In tegenstelling tot RU486, verstoorde CORT125281 de activiteit van de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as niet. In een muis-model van (een vroeg stadium van) het ziekte van Cushing, verlaagde CORT125281 de suiker- en insulinespiegels in het bloed, maar was minder effectief dan RU486.

De metabole effecten van glucocorticoïden zijn bijzonder vergelijkbaar met de gezondheidsproblemen die door calorierijke voeding worden veroorzaakt. Om deze reden zouden GR-antagonisten mogelijk metabole aandoeningen die aan levensstijl zijn gerelateerd kunnen bestrijden. In **hoofdstuk 4** evalueerden wij of CORT125281 de metabole gevolgen van calorierijke voeding in mannetjesmuizen kan verminderen. De GR-antagonisten CORT125281 en RU486 verlaagden beide de gewichtstoename en vetmassa. CORT125281, maar niet RU486, verlaagden daarnaast de cholesterol-, triglyceriden- en vetzuurspiegels in het bloed. De gunstige metabole effecten van CORT125281 leken, tenminste deels, veroorzaakt te worden door activering van het bruine vet, wat een weefsel is dat vetten verbrandt voor hitteproductie. De activatie van bruin vet bleek uit de verhoogde vetopname in dit weefsel, tezamen met een verlaagd intracellulair vetgehalte. Op basis van **hoofdstuk 3** en **4** concludeerden wij dat GR-antagonisme niet alleen een effectieve behandelstrategie zou kunnen zijn voor metabole aandoeningen die door overmatige glucocorticoïden worden veroorzaakt,

maar ook voor aandoeningen die door calorierijke voeding worden veroorzaakt, waarbij de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as niet ernstig is ontregeld.

Eén van de gezondheidsproblemen die aan obesitas is gerelateerd is leververvetting, waarbij vetten zich opstapelen in de lever. Leververvetting kan ook het gevolg zijn van een verstoorde glucocorticoïdsignalering. In **hoofdstuk 5** onderzochten wij de werkzaamheid van de selectieve GR-modulator CORT118335 in leververvetting, die GR-agonisme met antagonisme combineert. CORT118335 verlaagde het gewicht van obese mannetjesmuizen en verbeterde de glucosetolerantie. Opmerkelijk waren de vet-verlagende activiteiten van CORT118335 in de lever, omdat vetstapeling zowel voorkomen als genezen werd. De sterk verminderde leververvetting was het gevolg van een versterkte *uitstroom* van vetten uit de lever, gecombineerd met een verminderde *instroom*. Waarschijnlijk laten deze effecten de agonistische en antagonistische werking van CORT118335 op de glucocorticoïdsignalering zien. In dit hoofdstuk demonstreren wij dat selectieve GR-modulatie het vermogen heeft om de gunstige van de ongunstige effecten van glucocorticoïden te scheiden. Daarom zou CORT118335 een interessante behandelstrategie kunnen zijn om leververvetting en obesitas te bestrijden.

Synthetische glucocorticoïden zoals dexamethason veroorzaken nadelige metabole effecten die vergelijkbaar zijn aan de ziekte van Cushing. Van oudsher werd aangenomen dat een overactivatie van de GR ten grondslag ligt aan de bijwerkingen van dexamethason. Wij stellen echter voor dat een deel van de metabole effecten worden veroorzaakt door een onderactivatie van de MR. Dexamethason heeft een hoge affiniteit voor de GR en onderdrukt daarmee volledig de lichaamseigen productie van glucocorticoïden. De resulterende lage glucocorticoïdenspiegels, tezamen met de lage affiniteit van dexamethason voor de MR, verlaagt de MR-activatie. Laag gedoseerd, supplementair corticosteron zou de MR kunnen heractiveren. In **hoofdstuk 6** onderzochten wij de metabole gevolgen van supplementair corticosteron tijdens dexamethasonbehandeling in mannetjesmuizen die een vetrijk dieet werden gevoerd. Supplementair corticosteron voorkwam dat muizen door dexamethason afvielen. Dexamethason verhoogde de suiker- en insulinespiegels in het bloed, wat verergerd werd door supplementair corticosteron. Deze effecten werden niet waargenomen wanneer dexamethasonbehandeling met supplementair aldosteron (een specifieke MR-agonist) werd gecombineerd. In dit hoofdstuk tonen wij aan dat een deel van de metabole effecten van dexamethason worden veroorzaakt door de afwezigheid van corticosteron. De effecten van supplementair corticosteron zijn opvallend vergelijkbaar met de reeds beschreven effecten van MR-activatie. Desondanks zijn er aanvullende studies nodig om te bewijzen dat de MR direct betrokken is bij het mediëren van de effecten van supplementair corticosteron.

Zoals geïllustreerd in **hoofdstuk 6**, kunnen de MR en de GR ieder afzonderlijke activiteiten van glucocorticoïden bewerkstelligen. Om de mate van receptoractivatie in te schatten, worden vaak de mRNA-niveaus van de MR en GR gemeten. Dit zou in

het bijzonder relevant kunnen zijn voor de hoog-affiene MR, die onder niet-gestreste omstandigheden al grotendeels door corticosteroiden is bezet. Daarom vormen receptorniveaus, en niet hormoonspiegels, de eerste beperkende stap voor de MR-signalering. Daarentegen zijn hormoonspiegels waarschijnlijk de eerste beperkende factor voor de lager-affiene GR. In **hoofdstuk 7** onderzochten wij hoe de mRNA-niveaus van de MR en GR zich verhouden tot de receptoractivatie. Als maat voor receptoractivatie hebben wij de expressie van het gedeelde MR- en GR-doelgen ‘*glucocorticoid-induced leucine zipper*’ (*Gilz*) gemeten. Wij tonen aan dat de mRNA-niveaus van de MR inderdaad *Gilz*-expressie konden voorspellen in de hippocampus en de paraventriculaire nucleus (PVN) van muizen die met corticosteron of oplosmiddel (controle) waren voorbehandeld. In slechts één subregio van de hippocampus correleerde GR-mRNA met *Gilz*-expressie. De correlaties waren veel zwakker op cellulair niveau, ook al was genexpressie met twee verschillende technieken gemeten. Al met al weerspiegelen mRNA niveaus van de MR, en van de GR in mindere mate, de receptoractivatie op weefselniveau, maar niet op celniveau. Desondanks moeten de mRNA-niveaus van de GR en MR met terughoudendheid als maat voor hormoongevoeligheid worden gebruikt, omdat uiteindelijk veel andere hersengebied- en celspecifieke factoren de mate van receptoractivatie bepalen.

Tot slot hebben wij in **hoofdstuk 8** onze bevindingen in een bredere context geplaatst en vergeleken met de huidige kennis uit de wetenschappelijke literatuur. Wij bespraken de uitdagingen van zowel het farmacologisch manipuleren van (cortico)steroïde receptoren, als het vertalen van onze preklinische bevindingen naar de kliniek. Daarnaast bespreken wij hoe de behandelstrategieën in dit proefschrift het (emotionele) brein zouden kunnen beïnvloeden. Al met al laten de resultaten in dit proefschrift zien dat manipulatie van de glucocorticoidsignalering metabole aandoeningen kan verminderen. Daarmee vormt dit proefschrift een stap in de richting van het doorbreken van de vicieuze cirkel tussen stress, obesitas en (stressgerelateerde) stemmingstoornissen.