

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<https://repository.ubn.ru.nl/handle/2066/241534>

Please be advised that this information was generated on 2021-12-27 and may be subject to change.

Sympathieke hormonen

INAUGURELE REDE DOOR PROF. DR. HENRI J.L.M. TIMMERS

inaugurele
rede

Radboud Universiteit



INAUGURELE REDE

PROF. DR. HENRI J.L.M. TIMMERS



Hormonen hebben vaak een sympathiek effect op lichaam en geest, maar soms juist zeer onsympathiek, zoals bij een overschot aan het sympathische stresshormoon adrenaline als gevolg van een tumor van de bijnier, in medisch jargon een feochromocytoom. Zeldzame kankers van

hormoonklieren vormen een grote uitdaging, met name voor de patiënten die het betreft, maar ook voor de medische professionals en onderzoekers in het laboratorium die deze tumoren proberen te behandelen. Er wordt vooruitgang geboekt dankzij multidisciplinaire ketenzorg, samenwerking tussen centra, kruisbestuiving tussen kliniek en laboratorium en vooral door de behoeften en lessen van de patiënt zelf ter harte te nemen.

Prof. dr. Henri Timmers (1971) werd na zijn studie Geneeskunde in Nijmegen in het Radboudumc opgeleid tot internist in het aandachtsgebied endocriene ziekten. In 2004 promoveerde hij cum laude op onderzoek naar baro- en chemoreflexfalen na operatie of bestraling van de hals (Radboudumc en het toenmalige AMC in Amsterdam). Daarna werkte hij twee jaar als postdoctoraal onderzoeker op de National Institutes of Health, in Bethesda, VS. Hij is staf lid van de afdeling Interne Geneeskunde van het Radboudumc en hoofd van de sectie Endocriene Ziekten. Daarnaast is hij voorzitter van het Radboudumc Expertisecentrum Bijnierziekten, bestuurslid van de European Network for the Study of Adrenal Tumors, lid van de onderwijscommissie van de Nederlandse Vereniging voor Endocrinologie en lid van de medisch adviesraden van de Bijniervereniging NVACP en de Nederlandse Vereniging voor Patiënten met Paragangliomen. Op 1 mei 2020 werd hij benoemd tot hoogleraar Interne Geneeskunde, in het bijzonder Endocriene Ziekten.

Radboud Universiteit



SYMPATHIEKE HORMONEN

Sympathieke hormonen

Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar Interne Geneeskunde, in het bijzonder Endocriene Ziekten, aan de Faculteit der Medische Wetenschappen van de Radboud Universiteit en het Radboudumc op vrijdag 19 november 2021

door prof. dr. Henri J.L.M. Timmers

Opmaak en productie: Radboud Universiteit, Campus & Facilities, Post & Print
Fotografie omslag: Theo Hafmans

© Prof. dr. Henri J.L.M. Timmers, Nijmegen, 2021

Niets uit deze uitgave mag worden vermenigvuldigd en/of openbaar worden gemaakt middels druk, fotokopie, microfilm, geluidsband of op welke andere wijze dan ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de copyrighthouder.

Mijnheer de rector magnificus, leden van het College en de Raad van Bestuur van de Radboud Universiteit en het Radboudumc, zeer gewaardeerde toehoorders, hier in de zaal en via de livestream. Wat had ik u graag allen in de ogen kunnen kijken.

HET ZIJN DE HORMONEN

Aan het begin van deze rede wil ik gelijk de toon zetten en u betrekken in een wetenschappelijk experiment. U zult daarbij allemaal als proefpersoon dienen. Weliswaar zonder geïnformeerde toestemming, maar hopelijk knijpen de ethische commissie en de rector een oogje toe. Voor dit mini-onderzoek zal ik u een kort fragment tonen. Ik verzoek u daarbij vriendelijk om uw zintuigen maximaal open te zetten en zorgvuldig alle lichamelijke en emotionele reacties bij uzelf en uw burens te registreren.

U werd blootgesteld aan de apotheose van de inzending van San Marino op het Eurovisie Songfestival in Rotterdam [1]. Het nummer is getiteld ‘Adrenalina’ en werd vertolkt door zangeres Senhit Zadik Zadik (illustratie 1). Misschien voelde u zich onmiddellijk geëntert, ging uw hart sneller kloppen en wilde u dansen, of misschien ervaarde u het als zinloos bombastisch geweld, schrok u hevig en kreeg u de neiging de zaal zo snel mogelijk te ontvluchten of uit te loggen. Dit proefje illustreert wat hormonen, in dit geval een stoot adrenaline, met u doen. Adrenaline is het stresshormoon dat wordt uitgescheiden door de bijnier, de hormoonklier die centraal zal staan in dit college.

Hormonen zijn signaalstoffen die worden afgegeven aan de bloedbaan en vervolgens de lichaamscellen en organen vertellen wat ze moeten doen. Voorbeelden naast adrenaline zijn schildklierhormoon, testosteron, cortisol en insuline. Hormonen zijn essentieel voor de gezondheid vanwege hun rol in de energiebalans, lichaamsbouw, groei, vruchtbaarheid en reactie op stress [2]. Hormonen worden uitgescheiden door hormoonklieren zoals de schildklier, hypofyse, testikels, eierstokken, alvleesklier en bijnieren. Mijn vak is de endocrinologie, wat hormoonleer betekent. Het bekendste voorbeeld van een endocriene ziekte is diabetes mellitus. Bij type 1 diabetes is er sprake van een gebrek aan het alvleesklierhormoon insuline. In mijn rol als endocrinoloog is het zaak om bij mijn patiënten de balans tussen de sympathieke en onsympathieke effecten van hormonen te managen. Daarnaast staat in ons vak de behandeling van goedaardige en kwaadaardige tumoren van hormoonklieren centraal.

Helaas wordt u in het dagelijks leven in tijdschriften en andere media blootgesteld aan een boel pseudowetenschappelijke prietpraat over hormonen. Als u de website van bepaalde drogisterijen moet geloven, is de kans groot dat u allemaal een endocriene

¹ Ik nodig de lezer van deze gedrukte oratie van harte uit dit experiment ook te ondergaan, om te ervaren wat adrenaline bij u losmaakt. De video is te vinden op YouTube via: <https://eurovision.tv/video/senhit-adrenalina-live-san-marino-grand-final-eurovision-2021>

ziekte onder de leden hebt en moet u de oorsprong van stress, energietekort, slaapgebrek en overgewicht zoeken in een teveel of tekort aan hormonen. En uiteraard kunt u deze disbalans vervolgens bestrijden met de middeltjes die u online kunt bestellen.



Illustratie 1.

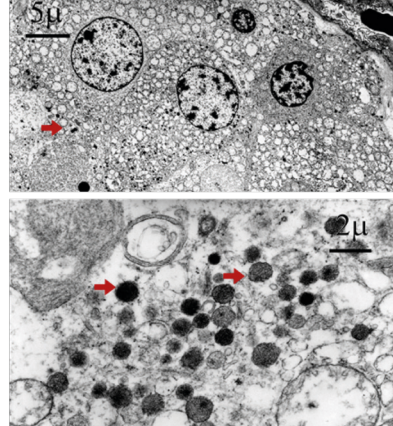
BIJNIEREN EN HET SYMPATHISCHE ZENUWSTELSEL

Terug naar het hormoon adrenaline. *Ad-ren* is Latijn voor bij-nier, in het Engels *adrenal gland*. Deze kleine hormoonklieren, u hebt er twee, liggen boven op de nieren en bestaan uit een merg en een schors (illustratie 2). In het bijniermerg worden adrenaline, noradrenaline en dopamine gemaakt. De schors maakt onder andere cortisol en aldosteron. De middelste afbeelding toont hoe pakketjes adrenaline en noradrenaline er uitzien op een elektronenmicroscopisch plaatje van een bijniermergcel (illustratie 3). Deze hormonen liggen opgeslagen in korrels in het cytoplasma, en zo nodig kan de inhoud van deze voorraadschuur snel vanuit de cel de bloedbaan in worden gebracht; een uitbarsting van adrenaline.

Het bijniermerg opereert niet op eigen houtje, maar vormt een geïntegreerd geheel met de sympathische vezels en schakelcentra van het autonome oftewel onwillekeurige zenuwstelsel, een vernuftig neurale netwerk dat hersenen en zintuigen verbindt met alle organen. Zo kan ons lichaam snel reageren op prikkels van buiten, zoals een bedreigende situatie of een songfestivaloptreden. Als het sympathische gaspedaal wordt ingedrukt, word je alert, gaan je hartslag en bloeddruk omhoog, ga je zweten en wordt er glucose vrijgemaakt om te dienen als brandstof voor hersenen en spieren.



Illustratie 2. Bijnieren.

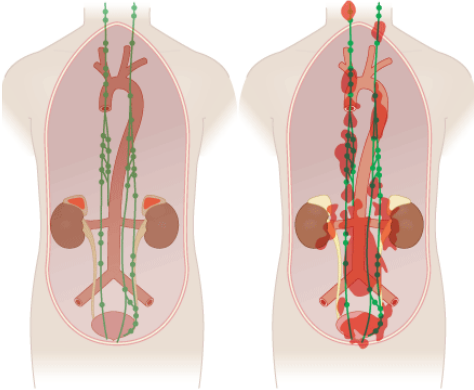


Illustratie 3. Adrenaline en noradrenaline in de bijniermergcel. De pijlen wijzen op hormoonkorrels.

Mijn persoonlijke fascinatie voor het autonome zenuwstelsel vindt zijn oorsprong in mijn promotieonderzoek onder leiding van professor Jacques Lenders, John Karemaker en Wouter Wieling. Ik bestudeerde deels in het Radboudumc, deels in het toenmalige AMC in Amsterdam, de effecten van schade aan het autonome zenuwstelsel op de bloeddrukregulatie en de zuurstofbalans, als complicatie van een halsoperatie of -bestraling. Van professor Gerard Rongen heb ik destijds een techniek aangeleerd om de sympathische zenuwactiviteit richting de bloedvaten te meten door het aanprikken van een beenzenuw en deze activiteit zelfs hoorbaar te maken! De adrenalinekick die ik daar zelf van kreeg vormde de basis voor later onderzoek, waarbij mijn aandacht verschoof van de neurale naar de hormonale kant van het sympatho-adrenale systeem.

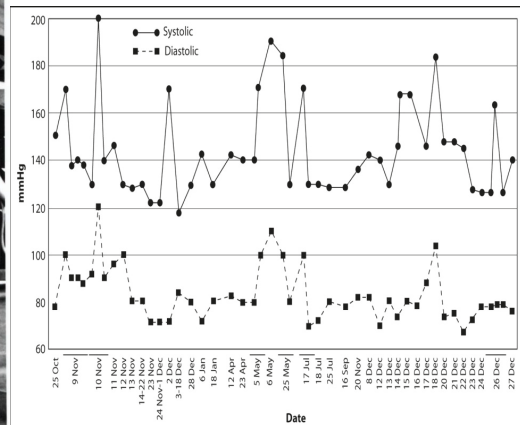
FEOCHROMOCYTOOM EN PARAGANGLIOM

Stelt u zich voor dat het sympathische gaspedaal telkens wordt ingetrapt en u wordt overspoeld met adrenaline, op momenten dat er helemaal geen noodzaak is tot vechten of vluchten. U luistert naar ontspannende muziek die u wél mooi vindt en schiet plots in de actiestand, met hartkloppingen, hoofdpijn en een gevoel van acute stress. Uw bloeddruk bereikt daarbij levensgevaarlijk hoge waarden. Dat is nu precies wat een patiënt met een adrenaline en/of noradrenaline producerende tumor kan ervaren. Deze hormoonproducerende tumoren kunnen ontstaan vanuit het bijniermerg, in medisch jargon spreken we dan van een feochromocytoom, maar ook uit andere sympathische zenuwknopen diep in de rug of rondom de borst-, buik- en bekkenorganen. In dat geval is er sprake van een paraganglioom (illustratie 4).



Illustratie 4. Feochromocytoom (links) en paraganglioom (rechts).

Dwight Eisenhower, de 34ste president van de Verenigde Staten in de jaren vijftig, werd tijdens zijn leven geteisterd door gevaarlijke bloeddrukpieken, zoals na zijn dood bleek uit zijn zeer geheime medische dossiers. Pas bij een lijkenschouwing werd de oorzaak vastgesteld. De diagnose was feochromocytoom [3] (illustratie 5). Bijnierziekten zijn overigens ‘populair’ onder Amerikaanse presidenten, maar op de bruine teint van John F. Kennedy, veroorzaakt door bijnierschorsinsufficiëntie zal ik nu niet verder ingaan.



Illustratie 5. VS president Dwight Eisenhower (links) en zijn bloeddrukpatroon als gevolg van feochromocytoom (rechts).

De term feochromocytoom komt uit het Grieks en slaat op de donkere kleur die de patholoog kan opwekken in tumorweefsel, naar later is gebleken door een chemisch reactie met adrenaline. Deze zeldzame vorm van kanker werd in 1886 voor het eerst in de literatuur beschreven door Felix Fränkel, een Duitse patholoog die een dubbelzijdige bijniertumor vond bij een achttienjarig meisje dat heel plotseling was gestorven. De afbraakproducten van adrenaline en aanverwante stresshormonen zijn meetbaar in het bloed, zoals honderd jaar later werd beschreven door de professoren Jacques Lenders en Graeme Eisenhofer [4]. Deze ontdekking vormt de basis voor de huidige diagnostiek, maar ook voor de traditie van wetenschappelijk onderzoek naar feochromocytoom en paraganglioom in ons centrum.

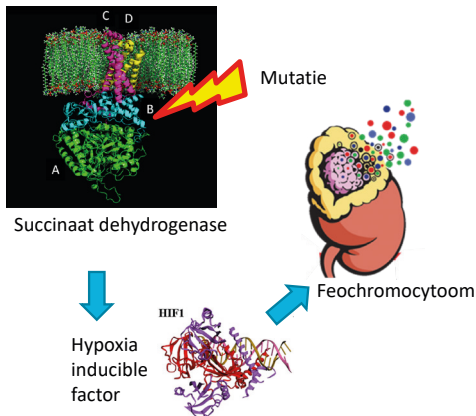
BRON VAN INSPIRATIE

Professor Ad Hermus, mijn leermeester in de endocrinologie, sprak bij zijn afscheid in 2019 over de patiënt als bron van inspiratie voor wetenschappelijke studies. Dat is heel herkenbaar. Ik wil u dan ook graag voorstellen aan een patiënt uit mijn praktijk. Ik ontmoette Maarten, een man van mijn leeftijd, op onze verpleegafdeling interne geneeskunde. Hij was opgenomen met een dreigende dwarslaesie door een tumor in de wervelkolom. Het kostte hem in de maanden daarvoor steeds meer moeite om tegen de wind in de Waalbrug over te fietsen. Zijn kortademigheid bleek te berusten op de hartverlammende werking van een overmaat aan noradrenaline die door de tumor werd geproduceerd. De diagnose paraganglioom werd gesteld. Hij stelde mij belangrijke vragen, zoals 'Wat is mijn prognose?' en 'Is het te behandelen?' Precies deze vragen vormen de basis van ons wetenschappelijk onderzoek naar deze tumoren.

PROGNOSE

Voor de eerste vraag, over de prognose, moeten we terug naar de kern van de ontstaanswijze van deze tumoren. De oorzaak ligt namelijk meestal in het DNA besloten. Er is iets heel bijzonders aan de hand. Van alle tumoren bij de mens hebben feochromocytoom en paraganglioom de allerbreedste erfelijke basis. Op dit moment zijn er maar liefst 23 verschillende autosomaal dominant overervende aandoeningen als oorzaak vastgesteld. Daarbij is opvallend dat dit een breed palet aan genen betreft die via heel verschillende biologische mechanismen tot dezelfde tumor leiden. Een derde van de patiënten heeft een van deze kiembaanmutaties. Bij niet-erfelijke vormen ligt de oorzaak meestal ook in het DNA, maar dan in de vorm van een somatische mutatie, die zich beperkt tot het tumorweefsel. Mutaties in sommige genen leiden tot een kwaadaardiger beloop dan andere. De meest voorkomende en meest kwaadaardige mutatie van allemaal, SDHB (succinaat dehydrogenase subunit B), was onderwerp van mijn onderzoek tijdens mijn tweejarige verblijf als postdoctoraal onderzoeker aan de NIH, de National Institutes of Health in Bethesda bij Washington DC, dankzij beurzen van de Niels Stensen Stichting en de NIH zelf.

Het SDHB-gen codeert voor een onderdeel van succinaat-dehydrogenase, een mitochondrieel enzym dat essentieel is voor de energiehuishouding van de cel. Wanneer dit enzym stuk is, voelt dit voor de cel als een zuurstoftekort, waardoor deze in een survivalstand schiet. De cel wordt een tumorcel onder invloed van hypoxia inducible factor, een transcriptiefactor die ook bij andere kankersoorten een grote rol speelt en waarvoor William Kealin, Peter Ratcliffe en Gregg Semenza in 2019 de Nobelprijs voor fysiologie en geneeskunde ontvingen [5] (illustratie 6). Op de NIH onderzocht ik onder leiding van professor Karel Pacak vele patiënten met SDHB-gerelateerde tumoren. Ze kwamen van heinde en verre naar Washington. De meesten presenteerden zich met gemetastaseerde ziekte in een vergevorderd stadium, zeer indrukwekkend. We zagen bovendien dat patiënten met een SDHB-mutatie slechter reageerden op de behandeling en een kortere levensverwachting hadden dan patiënten zonder SDHB. Dat was heel leerzaam. Er zijn echter ook nadelen aan onderzoek in een hooggespecialiseerd centrum als de NIH, zoals het risico op selectiebias, waarbij in dit geval het vergrootglas kwam te liggen op patiënten die verwezen waren juist omdat hun ziekte in een vergevorderd stadium was. Andere tertiaire centra rapporteerden vergelijkbare resultaten, en in de literatuur kwam de 'B' in SDHB daarom te staan voor 'Bad!'.



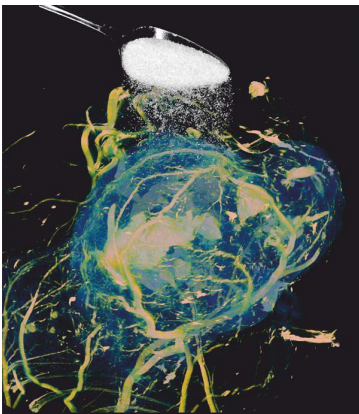
Illustratie 6. Pathofysiologie van feochromocytoom/paraganglioom.

Toen we later in een nationaal samenwerkingsverband van academische centra de Nederlandse families met een SDHB- of andere SDH-mutaties in kaart brachten, ontstond er toch een iets genuanceerder beeld. Zo bleek de penetrantie mee te vallen, dat wil zeggen, de kans dat dragers van de mutatie überhaupt tijdens het leven een tumor ontwikkelen, laat staan in uitgezaaide vorm. Dus in de nuchtere Hollandse praktijk werd bij het begeleiden van deze families de 'B' toch wat minder 'Bad' dan initieel gesuggereerd werd. Dat neemt niet weg dat wanneer er een tumor ontstaat, deze wel degelijk een agressievere karakter heeft.

BEELDVORMING

Om de uitgebreidheid van de tumor vast te stellen en een idee te krijgen van het kwaadaardige karakter, maken we naast de bekende anatomische scans als CT en MRI ook gebruik van functionele beeldvormende technieken van de nucleaire geneeskunde. Behalve over de anatomische structuur levert deze functionele beeldvorming ook informatie op over wat er in de tumor gebeurt. Bij een uitgebreid vergelijkend onderzoek op de NIH ontdekten we dat de uitgebreidheid van de tumoren het beste in beeld kan worden gebracht met een zogenaamde PET-scan, na het inspuiten van verschillende typen radioactieve contrastvloeistof. Een FDG PET-scan met radioactief gelabeld glucose gaf het beste resultaat. Bovendien lukte het om met deze techniek de patiënten met een SDHB-mutatie te identificeren en zo in een vroeg stadium een voorspelling te doen van hun prognose. Ook voor het identificeren van andere erfelijke vormen, zoals multipole endocriene neoplasie, is deze scan geschikt, zo blijkt uit recente radiomics-studies die we samen met het Leids UMC uitvoeren, en waarbij we niet louter de mate van contrastopname analyseren, maar tientallen radiologische kenmerken van CT en PET combineren in een mathematisch algoritme.

Na mijn terugkeer vanuit de NIH in het Radboudumc zijn we met de afdeling Nucleaire Geneeskunde en het Translationeel Metabool Laboratorium van de afdeling Laboratoriumgeneeskunde verder gaan onderzoeken hoe de functionele beeldvorming bij patiënten correleert met de stofwisseling in het tumorweefsel. We vonden dat de meest agressieve tumoren de grootste suikerslurpers zijn (illustratie 7). Deze verschuiving in de energievoorziening van tumorcellen, het zogenaamde Warburg-effect, is een bekende truc van kanker in het algemeen, maar blijkt bij SDHB-gerelateerde tumoren genetisch geprogrammeerd. Zo kunnen we van deze zeldzame ziekte veel leren over meer voorkomende vormen van kanker.



Illustratie 7. Feochromocytoom/paraganglioom als 'suikerslurpend' gezwel door het Warburg-effect.

Normaal gesproken kan bij microscopisch onderzoek van een gezwel onderscheid worden gemaakt tussen goedaardig en kwaadaardig weefsel, maar dat is bij feochromocytoom niet goed mogelijk. Daarom zijn andere biomarkers voor kwaadaardigheid, in dit geval het metabole profiel, zeer welkom.

BEHANDELING

Terug naar Maarten. Helaas had hij meerdere uitzaaiingen, met name in het skelet, die sterk aankleurden op de FDG PET-scan. Hij bleek bovendien drager van een SDHB-mutatie. Beide bevindingen waren ongunstig voor zijn prognose. De tweede belangrijke vraag van Maarten ging over de behandelopties. De meeste patiënten met feochromocytoom of paraganglioom genezen na operatieve verwijdering van de tumor. Maar een deel ontwikkelt metastasen op afstand, zoals bij Maarten het geval was, en dan is genezing helaas zo goed als onmogelijk. Gelukkig lukte het in ieder geval wel om zijn conditie snel sterk te verbeteren met medicijnen die de effecten van noradrenaline op zijn hart en bloedvaten blokkeerden. De bestrijding van de tumoren zelf was een ander verhaal.

Onderzoek naar de behandeling van zeldzame ziekte als deze vormt een grote uitdaging. Om de effectiviteit van een anti-kankermedicijn te beoordelen wordt idealiter een gerandomiseerde dubbelblinde placebo-gecontroleerde studie verricht bij een grote groep patiënten. Deze aanpak is voor feochromocytoom en paraganglioom pas heel recent voor het eerst gelukt, dankzij intensieve samenwerking tussen verschillende Europese centra, waaronder het Radboudumc. Dit voorjaar hebben we de eerste resultaten van de zogenaamde FIRSTMAPPP-studie naar buiten gebracht. Patiënten met progressieve ziekte kregen na loting ófwel het medicijn sunitinib, ófwel een placebo, en werden daarna zorgvuldig gevolgd. Sunitinib remt de vorming van bloedvaten, met als doel de tumor af te snijden van voeding, een op het eerste gezicht veelbelovend middel ter bestrijding van een suikerslurpend gezwel. Het duurde maar liefst tien jaar om het beoogde aantal van 78 patiënten te behandelen, in zestien centra verspreid over vier landen. De ziekte bleef duidelijk langer stabiel in de sunitinib-groep dan in de placebogroep. De progressievrije overleving na één jaar was bij sunitinib 36 procent versus 19 procent bij de placebogroep en de progressievrije overlevingsduur was zo'n 9 tegenover 3,6 maanden. Voor een oncologische trial zijn dit relatief mooie resultaten en bovendien is dit de eerste studie met een bewijslast van deze hoge kwaliteit bij deze aandoening. Maar het bewuste medicijn blijkt helaas niet de 'magic bullet' waarop we gehoopt hadden voor alle patiënten.

De klassieke manier om de effectiviteit van therapie te beoordelen is het meten van verandering in diameter en aantal laesies, volgens zogenaamde RECIST-criteria. Parallel aan de CT- en MRI-scans werden als onderdeel van de FIRSTMAPPP-trial op ons initiatief ook driemaandelijks FDG PET-scans verricht. We onderzochten of het succes of falen van de behandeling al eerder blijkt uit functionele beeldvorming, in jargon: de

responseevaluatie volgens PERCIST. Het bleek dat we bij 59 procent van de patiënten de respons eerder konden vaststellen met de PET-scan dan op basis van klassieke RECIST-criteria. Met name nieuwe skeletmetastasen werden eerder gevonden. Dat is belangrijk, want zo kan een niet-effectieve behandeling met bijwerkingen bij de individuele patiënt zo nodig sneller worden gestaakt.

Maarten onderging vijf verschillende lijnen van therapie, onder andere met sunitinib, in nauwe samenwerking tussen endocrinologie en oncologie. Dit heeft hem enkele jaren met een overwegend goede kwaliteit van leven opgeleverd. Maar helaas is hij overleden, ruim vier jaar na de diagnose. Hij zou dit jaar vijftig zijn geworden, net als ik. Zijn vrouw en zus zijn hier vanmiddag aanwezig. Hartelijk dank dat ik zijn verhaal hier vandaag mag delen. Het verhaal van Maarten leert ons dat we niet moeten opgeven en voor het vinden van effectieve therapie voor gemetastaseerd feochromocytoom terug moeten naar de tekentafel.

KRUISBESTUIVING TUSSEN KLINIEK EN LABORATORIUM

De zoektocht naar de achilleshiel van zeldzame kankersoorten kan alleen succesvol zijn bij de gratie van multidisciplinaire en multicenter-samenwerking, zoals professor Carla van Herpen in haar inaugurele rede betoogde. Ik zal nu vier voorbeelden geven van de kruisbestuiving tussen de zorgkant en de laboratoriumkant van de medische wetenschappen. Als dokter deel ik met de onderzoekers in het laboratorium een gemeenschappelijk doel om de ontstaanswijze van feochromocytoom en paraganglioom te doorgronden en deze in de kiem te smoren.

Als eerste voorbeeld noem ik Margo Dona, postdoc op ons Laboratorium Experimentele Interne Geneeskunde. Zij bestudeert samen met de collega's van de Faculteit Natuurwetenschappen van de RU de effecten van SDHB-deficiëntie in een diermodel, te weten de zebravis (illustratie 8). Ook vissen hebben hormoonklieren, inclusief bijniere. Het is Margo gelukt om zebravissen te kweken die het SDHB-gen grotendeels missen, een zogenaamde knock-out. Daarvoor gebruikte zij de CRISPR-Cas techniek, een genschaar om DNA te knippen. Deze techniek betekent een doorbraak in genetische manipulatie, waarvoor Jennifer Doudna en Emanuelle Charpentier vorig jaar de Nobelprijs voor chemie ontvingen [6]. Homozygote SDHB-knock-out-zebravislarven vertonen een enorme stapeling van het stofje succinaat, net als de tumoren bij de mens. Dit stofje blijkt een belangrijke aanjager van de tumorgroei, een zogenaamde onco-metabool. Daarnaast zijn de heterozygote knock-out-zebravissen genetisch vergelijkbaar met menselijke SDHB-mutatiedragers en deze visjes worden nu gescreend op het ontwikkelen van tumoren, onder andere met behulp van mini-MRI-scans en door meting van uitgeplaste hormonen in het zwemwater. Daarnaast leent het zebravismodel zich uitstekend voor proeven met medicijnen, zoals blijkt uit Margo's eerste experimenten met antioxidanten, waarover ze dit najaar publiceerde.



Illustratie 8 . Zebraavis (*Danio rerio* species).

Een tweede insteek is ons onderzoek naar tumorweefsel van patiënten. Wanneer zij hier toestemming voor geven, wordt een stukje van hun feochromocytoom ingevroren en bewaard in de Radboud Biobank Urologie. Dit weefsel wordt vervolgens gebruikt voor metabole en genetische studies. Zo bestuderen we de precieze samenstelling van het gezwel. De tumorcellen zelf zijn gemixt met diverse andere celtypen. Het is als het ware een gemengde smoothie die met behulp van single-cell RNA-sequencing kan worden ontleed in clusters van verschillende celtypen, op basis van hun genetische profiel, een zogenaamde transcriptoomanalyse. Met deze analyse kan veel preciezer dan onder de microscoop worden vastgesteld hoe de tumorcellen zich verhouden tot bloedvatcellen, bindweefselcellen en diverse subtypen ontstekingscellen. We hebben de single-cell RNA-sequencing-techniek toegepast op feochromocytoom en vonden dat er een prominent cluster van ontstekingscellen aanwezig is en dat de mix van deze cellen sterk verschilt tussen tumoren met een SDHB-mutatie en meer goedaardige vormen. Het cluster van ontstekingscellen is heel interessant, omdat het immuunsysteem in belangrijke mate bepaalt hoe snel de tumor groeit en in hoeverre de therapie aanslaat. In andere tumoren is aangetoond dat er een levendige interactie bestaat tussen tumorcellen en ontstekingscellen, waaronder tumor-geassocieerde macrofagen. De ontstekingscellen worden daarbij zodanig geherprogrammeerd dat ze hun burens, de tumorcellen, helpen zich uit te breiden. Ook kunnen ze de tumorcellen helpen te ontsnappen aan behandelingen als bestraling, chemotherapie en medicijnen als sunitinib. Deze mechanismen verdienen nadere studie bij feochromocytoom, want het immuunsysteem zou een alternatief target kunnen zijn voor therapie. Dit onderwerp past uitstekend in het overkoepelend onderzoeksthema 'ontsteking' van onze afdeling Interne Geneeskunde.

Een derde benadering, die minder succesvol is gebleken, is onze poging tot het kweken van menselijke feochromocytoomcellen. Het gebruik van celkweken in vitro,

dat wil zeggen in de reageerbuis, vormt een wijdverbreid onderzoeksmodel voor vele kankersoorten. De gretigheid waarmee tumorcellen groeien, is echter sterk afhankelijk van het weefsel van herkomst. Sommige weefsels, zoals huid en darm, worden van nature voortdurend vernieuwd en hun cellen hebben dan ook een hoge delingssnelheid. Het andere uiterste is hersen- en zenuwweefsel, waarvan de cellen tijdens het leven niet of nauwelijks meer delen. Zoals gezegd ontstaan feochromocytoom en paraganglioom uit weefsels die onderdeel zijn van het zenuwstelsel. Deze specifieke tumorcellen laten zich in principe dan ook moeilijk kweken. Diverse onderzoeksgroepen hebben hier een poging toe gedaan, tot dusverre zonder bevredigend resultaat. Dat maakt in-vitro-onderzoek naar therapie een stuk lastiger. Ook wij hebben getracht een celmodel voor feochromocytoom te maken, en wel op basis van volwassen stamcellen in de vorm van organoïden, in de populaire media ook wel 'mini-organen' genoemd. Het Hubrecht Institute in Utrecht heeft onder leiding van Hans Clevers met deze benadering een levende biobank van vele kankersoorten opgezet, die wordt ingezet voor het uittesten van therapieën. We hebben zo'n vijftig pogingen gedaan met vers tumormateriaal uit Nijmegen, waarbij de cellen werden geïncubeerd met afwisselende cocktails van groeifactoren en andere activatoren. Helaas bleken de feochromocytoomcellen de allerlangzaamst groeiende organoïden te zijn in het Hubrecht-laboratorium tot nu toe, en daarmee voornamelijk onvoldoende levensvatbaar voor verdere studies.

Het laatste voorbeeld betreft ons onderzoek naar de effecten van overproductie van bijnierhormonen op de stofwisseling buiten de tumor, dus op het hele gestel. Zo weten we dat adrenaline uit een feochromocytoom vaak niet alleen leidt tot hoge bloeddruk maar ook tot diabetes. Na het verwijderen van het feochromocytoom is de patiënt daarom meestal ook meteen verlost van de diabetes. Ook andere bijnierziekten als primair hyperaldosteronisme en het syndroom van Cushing leiden via hormonale overproductie tot hoge bloeddruk. In een grote Europese studie naar een nieuwe benadering voor het classificeren van hypertensie proberen we specifiek die patiënten met een onderliggende bijnierziekte te identificeren. En dan niet alleen op de klassieke manier, via het meten van hormonen, maar ook op basis van andere patronen in bloed en urine, namelijk genetische en metabole. Zo willen we komen tot een zo gericht mogelijke, op de individuele patiënt toegesneden hypertensiebehandeling. Bij dit zogenaamde multi-omics-project zijn we in het Radboudumc onder meer verantwoordelijk voor het onderdeel 'untargeted metabolomics'. Daarbij is de insteek om op een onbevangen manier de effecten van verschillende bijnierhormonen op de stofwisseling te evalueren. De studie wordt uitgevoerd op het Translationeel Metabool Laboratorium van de afdeling Laboratoriumgeneeskunde, waar we de proton-NMR-techniek toepassen voor het maken van een metabole vingerafdruk van afzonderlijke vormen van bijnierhypertensie. De resultaten zijn op het eerste gezicht veelbelovend, zoals u ziet aan de clustering van diagnoses in deze draaiende 3D-plot. Maar de interpretatie in deze eerste fase van voornamelijk retrospectief onderzoek vormt een uitdaging, omdat de

stofwisseling wordt beïnvloed door veel meer factoren dan hormonen alleen. Denk daarbij aan voeding, medicatie en de manier waarop bloed- en urinemonsters in verschillende centra worden afgenomen. Voor deze vormen van bias proberen we in een prospectieve vervolgstudie te corrigeren.

ENDOCRIEN(E) NETWERKEN

Zoals u begrijpt, behandel ik patiënten als Maarten niet alleen, maar in een multidisciplinair team. In zijn geval was dat het Radboudumc Expertisecentrum Bijnierziekten (illustratie 9), geaccrediteerd door het ministerie van VWS en door de Endo-ERN, een Europees netwerk waarin centra met expertise in zeldzame endocriene ziekten en patiëntenbelangenorganisaties samenwerken. In ons bijniercentrum, dat we in 2010 formeel hebben opgericht, worden patiënten besproken in een multidisciplinair overleg tussen medisch en verpleegkundig specialisten van verschillende afdelingen, die samen een zorgketen vormen.

Radboudumc Expertisecentrum Bijnierziekten

Illustratie 9.

Belangrijke partners zijn de urologen, die de bijnieroperaties in ons centrum met name uitvoeren. We zijn in het Radboudumc nationaal de absolute koploper in het aantal bijnierresecties, meestal via een minimaal invasieve benadering, de zogenaamde kijkoperatie. Een landelijke verrichtingenregistratie toont aan dat er helaas nog veel patiënten worden geopereerd in centra die de gestelde kwaliteitsnorm voor het minimale aantal van tien per jaar niet halen. We zouden graag zien dat deze zorg in Nederland beter wordt gecentraliseerd, ook om te garanderen dat kostbaar patiëntenmateriaal efficiënt wordt opgeslagen en beschikbaar blijft voor onderzoeksdoelinden.

Ik wil zeker niet beweren dat alle patiënten met een bijnieraandoening per se in een academisch ziekenhuis gezien moeten worden. Ons bijniercentrum bedient hoofdzakelijk de regio Zuid-Oost Nederland. We staan hierbij in nauwe verbinding met de collega-specialisten en huisartsen in de omgeving. Ik kan me heel goed vinden in het motto 'de juiste zorg op de juiste plek' van het ministerie. Voor veel patiënten is een advies vanuit het bijniercentrum aan de regionale behandelaar voldoende en kan de patiënt een bezoek aan een UMC bespaard worden. Nu de pandemie ons dwingt tot meer virtuele ontmoetingen, is de infrastructuur voor online patiëntenbesprekingen, inclusief deelname van onze regiopartners, in rap tempo geprofessionaliseerd.

In de academische endocrinologiepraktijk ervaren wij een evidente verschuiving richting zorg met een oncologisch karakter. Bijna een kwart van de patiënten die onze polikliniek bezoeken heeft een kwaadaardige aandoening, al dan niet erfelijk bepaald. Dat is inclusief de groeiende groep met hormonale uitval als bijwerking van moderne anti-kankerbehandelingen, zoals immuuntherapie. Logischerwijs raakt een deel van ons vakgebied dan ook steeds meer vervlochten met dat van de oncologen. Onze werkwijze sluit nauw aan bij die binnen de oncologische zorgketens. Ik denk dan ook dat formele inbedding van de endocrinologie als zorgprogramma binnen het Centrum voor Oncologie in het nieuwe bestuursmodel van het Radboudumc heel passend is en grote kansen biedt.

Zoals ik al beschreef bij het onderzoek naar zeldzame ziekten als feochromocytoom, is samenwerking essentieel. Dat is voor bijnieraandoeningen in Europa goed geregeld. Wij zijn met ons centrum een actieve partner in ENSAT, het Europese Netwerk voor wetenschappelijk onderzoek naar bijnier tumoren. In ENSAT-verband hebben we de medische gegevens van zo'n twintigduizend bijnierpatiënten anoniem verzameld en daarnaast een biobank van tumorweefsel en andere lichaamsmaterialen aangelegd. Deze goudvoorraad wordt met behulp van subsidies van onder andere de Europese Unie aangewend voor onderzoek naar prognostische factoren, moleculaire tumorkarakteristieken en klinische trials als FIRSTMAPP. Ook hebben we expert panels gevormd om overeenstemming te bereiken over aspecten in de bijnierzorg waarvoor de wetenschap nog onvoldoende houvast biedt. Zo hebben we onlangs een richtlijn opgesteld voor de tumorscreening bij SDH-mutatiedragers. Daarvoor gebruikten we de Delphi-methode: via verschillende enquêterondes onder experts wordt gestreefd naar consensus over het beleid, bij wijze van poldermodel. Ook op nationaal niveau hebben we in dit onderzoeksveld een traditie van samenwerking. Om die formeel te bestendigen, hebben we afgelopen voorjaar de stichting Dutch Adrenal Network opgericht, met als doel fondsen te werven voor het stimuleren van gemeenschappelijke klinische en fundamentele studies naar bijnierziekten.

DE PATIËNT ZAL JE LEREN

Door de pandemie verplaatste een deel van de ziekenhuiszorg zich noodgedwongen van het fysieke domein naar de virtuele wereld. Het consult op afstand, bijvoorbeeld via een beveiligde video-verbinding, is inmiddels ingeburgerd in de medische praktijk. Harvey Cushing, de grondlegger van de moderne neurochirurgie die zijn naam gaf aan de ziekte van Cushing, een ernstige hypofyse-bijnierziekte die ik al eerder noemde, stelde dat een arts verder moet kijken dan het zieke orgaan en zelfs verder dan de mens als geheel, en ook de wereld rondom de patiënt in ogenschouw moet nemen. Daarmee doelde hij denk ik niet bewust op een blik in de huiskamer van de patiënt tijdens een videoconsult, hoewel dat ook zeer informatief kan zijn. Maar hij raakte wel de kern van de

beperkingen van *telemedicine*, omdat het, nog los van de praktische bezwaren, geen volwaardig substituut is voor een livegesprek van mens tot mens. De meeste van onze patiënten kozen de afgelopen maanden dan ook weer bewust voor een bezoek aan het ziekenhuis voor controle, reisafstand en parkeerproblemen ten spijt.

Zoals ik eerder betoogde, leert een patiënt als Maarten ons wat de relevante onderwerpen zijn voor wetenschappelijke studies. Ik beschouw het als een gemiste kans als de rol van de patiënt in de zorg beperkt blijft tot die van lijdend voorwerp. Een partnerschap tussen patiënten, mantelzorgers en zorgverleners is essentieel voor een optimale afstemming van ons aanbod op de zorgvraag. Een prachtig voorbeeld van een platform waar deze partijen samenkomen is BijnierNET. Naast een sublieme website met multimedia-informatie over bijnieraandoeningen, ervaringsverhalen en blogs, kent BijnierNET belangrijke wapenfeiten als de Kwaliteitsstandaard Bijnieraandoeningen, in 2018 aangeboden aan toenmalig VWS-minister Bruno Bruins, de training van gespecialiseerd verpleegkundigen en de belangenbehartiging voor stabiele beschikbaarheid van bijniermedicatie. Met betrekking tot dit laatste punt illustreerde professor Ad Hermus in zijn afscheidsrede de kracht van een partnership als BijnierNET, met het motto 'vereende kracht maar sterker'. Even enthousiast ben ik over onze innige band met de Nederlandse Vereniging voor Patiënten met Paragangliomen en de Bijniervereniging NVACP. Met de Belangengroep Erfelijke Zeldzame Tumoren proberen we de in Nederland beschikbare zorg voor patiënten met paragangliomen, multiple endocriene neoplasie, Von-Hippel Lindau en neurofibromatose beter inzichtelijk te maken en te komen tot uniforme informatievoorziening, synchroon met Endo-ERN.

Ook in het onderwijs aan studenten, internisten in opleiding en bij de postacademische nascholing van specialisten verdient de patiënt zelf een stem. Ik ben enthousiast over het onderdeel 'Student meets patient' waarin studenten geneeskunde en biomedische wetenschappen al vroeg in het Nijmeegse curriculum in gesprek gaan met patiënten, waarmee de theorie van een ziekte een gezicht krijgt. Een ander voorbeeld zijn de livesessies met patiënten tijdens onze Radboud Bijnier Masterclass. We organiseren deze terugkerende vijfdaagse bijniernascholing voor professionals rondom casussen die de deelnemers zelf inbrengen. Bovendien bieden we patiënten letterlijk een podium om hun ervaringen en boodschappen aan de cursisten voor het voetlicht te brengen. Ook Maarten heeft hier eens aan deelgenomen. Hij drukte ons tijdens deze sessie met de neus op de feiten: het erfelijkheidsonderzoek had hem weliswaar inzicht gegeven in zijn prognose en behandeling, maar een negatief bijeffect was het besef dat zijn familieleden wellicht ook een risico liepen. Daarover had hij achteraf nadrukkelijker geïnformeerd willen worden bij het inzetten van de test. Een ander voorbeeld is het verhaal van een jonge patiënte, zelf coassistent, die genezen was van bijnierschorskanker. Zij beschreef hoe het voelt om het toxische anti-kankermedicijn mitotaan te slikken, en hoe een avondje stappen uitmondde in een bijniercrisis.

ERGO

Zeer gewaardeerde toehoorders. Ik beschouw het als een van de belangrijke taken in mijn nieuwe rol als hoogleraar Endocriene Ziekten om mijn enthousiasme voor mijn mooie vak over te brengen. Hopelijk is dat met deze lezing enigszins gelukt en hebt u een inkijkje gekregen in de sympathieke en onsympathieke kanten van hormonen, in het bijzonder het sympathische adrenaline. Het feochromocytoom is maar één kleur uit het bonte palet aan hormoonziekten. U hebt kunnen zien hoezeer zeldzame kankers van hormoonklieren een uitdaging vormen, met name voor de patiënt zelf, maar ook voor de medische professionals en onderzoekers die deze ziekte proberen te tackelen. Er valt voor endocrinologen veel te leren van de oncologen, want ook voor endocriene tumoren geldt dat moderne diagnostiek en behandeling niet meer een one size fits all-oplossing zijn, maar dat we een multi-omics-benadering moeten kiezen met de daarop afgestemde gepersonaliseerde therapie.

Ik zie de academisch endocrinoloog als behandelaar, onderzoeker en onderwijzer, maar ook bij uitstek als coördinator van complexe zorg en als verbinder tussen specialismen en met zorgprofessionals buiten de muren van het eigen instituut. Wellicht zou er naast de Radboudumc-predicaten 'principal investigator', 'principal clinician' en 'principal lecturer' een nieuwe titel 'principal combiner' moeten worden gecreëerd. 'De juiste zorg op de juiste plaats' is bij uitstek van toepassing op ons vakgebied. De meerwaarde van een academisch expertisecentrum als zorg-, kennis- en onderzoeksinstituut komt het best tot zijn recht wanneer we als UMC's optimaal blijven afstemmen, met elkaar en met de regionale ziekenhuizen. Onderzoek naar zeldzame ziekten betekent dat we veel energie moeten steken in het aanleggen van een goudvoorraad aan data en materialen, en bereid moeten zijn deze met andere partijen te delen. Om een ziekte in al haar facetten te kunnen doorgronden en vervolgens effectief te kunnen bestrijden, moeten verschillende omics-terreinen worden gecombineerd, iets waartoe ons UMC bij uitstek de gelegenheid biedt.

Kortom, wat ik heb willen illustreren, is dat vooruitgang in de endocrinologie alleen kan worden geboekt via solide ketenzorg, samenwerking en afstemming tussen centra, kruisbestuiving tussen kliniek en laboratorium, het enthousiasmeren van jonge dokters en onderzoekers, en, last but not least, door de behoeften en lessen van de patiënt zelf ter harte te nemen.

DANKWOORD

Ik dank het College van Bestuur van de Radboud Universiteit en de Raad van Bestuur van het Radboudumc voor het vertrouwen dat blijkt uit mijn benoeming.

Beste patiënten zoals Maarten, hartelijk dank voor jullie wijze lessen vanuit het perspectief van ervaringsdeskundige. In dit kader verwijs ik graag naar de YouTube-filmpjes van Jeroen de Bie, oud-klasgenoot en vriendje van de lagere school [7]. Hij overleed afgelopen jaar aan een endocriene tumor na een intensief traject van behandelingen, deels in studieverband. Zijn ervaringen en persoonlijke overwegingen over deelname aan het onderzoek zijn indrukwekkend en leerzaam.

Hooggeleerde Lenders, beste Jacques, je bent de pater familias van de internationale feo-gemeenschap. Jouw mentorschap en warme betrokkenheid tijdens mijn promotie-onderzoek, opleiding tot internist en bij mijn latere rol in het bijniercentrum en het onderzoek zijn voor mij van onschatbare waarde. Jouw gedrevenheid, kritische instelling, bescheidenheid en persoonlijke inslag blijven mij prikkelen en inspireren, ver over de grenzen van je emeritaat heen.

Hooggeleerde Hermus, beste Ad, bij jouw afscheid in 2019 sprak ik al over de impact die jij als leermeester in de endocrinologie op mij had, al vanaf het allereerste onderwijsmoment dat ik als bachelorstudent van je mocht genieten. Nu, ongeveer 25 jaar later, is het voor mij onmogelijk om in de volle breedte in jouw voetsporen te treden, maar ik doe mijn best. Dank voor je vertrouwen en voortdurende ondersteuning.

Zeer geleerde, gewaardeerde en gepassioneerde collega's van de sectie Endocriene Ziekten. Wat is het heerlijk om deel uit te maken van een compact team van endocrinologen, fellows, verpleegkundigen, onderzoekers en ondersteuners, allemaal met zoveel hart voor de patiënt en de zaak, in een uitgesproken collegiale sfeer. Dank voor jullie tomeloze inzet, die natuurlijk niet ten koste mag gaan van de eigen vitaliteit. AIOS-reductie, organisatorische herindeling en kantoortuin ten spijt, heb ik er alle vertrouwen in dat we onze slagkracht en eenheid zullen bewaren. Beste Hilde van den Maagdenberg, zeer veel dank voor jouw geweldige ondersteuning, ook vandaag weer.

Zeer geleerde Stikkelbroeck, beste Nike, wat Ad combineerde, proberen jij en ik onderling te verdelen. Je bent een fantastische opleider en de ideale partner in crime aan het hoofd van de sectie.

Hooggeleerde Netea-Maier, beste Romana, lang geleden had ik de eer paranimf te zijn bij jouw promotie. Nu zijn we beide prof op de endo, en dat is genieten. Als kamergenoten delen we al vele jaren professioneel en persoonlijk lief en leed, niet gehinderd door

de geluidswerende koptelefoons die we voor alle online vergaderingen nu vaak moeten dragen. Ik verheug me enorm op jouw oratie in april en op het verder vormgeven van onze gedeelde visie op de endocriene oncologie.

Beste promovendi en studenten, dank voor jullie dagelijkse dosis verfrissende inzichten. Ons onderzoek bestaat bij de gratie van lokale, nationale en internationale samenwerkingspartners. De portretten van een deel van hen trokken in de loop van mijn presentatie al aan u voorbij.

Hooggeleerde Middeldorp, beste Saskia, beste collega's van de afdeling Interne Geneeskunde. Dank voor het creëren van een warm en inclusief nest. Of we nu afdeling of medical department heten, het prachtige vak interne geneeskunde vormt een onwrikbaar bindmiddel.

Zeer geleerde Deinum, beste Jaap, we zijn elkaars bijnier-buddies, als merg en schors. Jouw combinatie van professionele en levenswijsheid is pas echt hooggeleerd.

Beste collega's van de multidisciplinaire ketenzorgteams bijnier, schildklier, hypofyse, pancreas, fertiliteit, Turner, schedelbasis en geslacht en gender. Dank voor jullie uiterst kundige inzet en plezierige samenwerking. Dank ook aan onze collega's in de regio, voor de levendige interactie en uitstekende onderlinge afstemming.

Lieve vrienden, dank voor jullie gezelligheid, betrokkenheid en relativering. Jullie voelen als familie (illustratie 10).



Illustratie 10. .

Lieve pap, mam en Riette, we zijn als gezin in deze levensfase nog hechter geworden dan we al waren. Het Brabants Dagblad heeft jullie ooit eens treffend geportretteerd, midden in jullie paradijselijke tuin bij de boerderij waar wij zijn opgegroeid (illustratie 11). Wat voor mij van deze foto afspat is jullie levenslust, toewijding, eigengereidheid, creativiteit en liefde. In deze geest geven jullie een bepalende slinger aan onze ontwikkeling. Dankjewel! Ver in de tachtig en onder de huidige omstandigheden volgen jullie deze happening op jullie gemak thuis. Lieve schoonvader Piet, fijn dat jij erbij bent, helaas zonder Elly, die ons dit voorjaar is ontvallen.



Illustratie 11. Mariet en Harrie Timmers in hun tuin.

Lieve Erwin, wat jij voor mij betekent, laat zich lastig vangen in woorden. Bij deze een vergeefse poging: You are my adrenalina!

Dank voor uw aandacht.

Ik heb gezegd.

REFERENTIES

1. Zadik Zadik Z. Adrenalina. San Marino inzending Eurovisie Songfestival 2021.
<https://eurovision.tv/video/senhit-adrenalina-live-san-marino-grand-final-eurovision-2021>
2. Andrea Giustina. Hormones in European Health Policies: How endocrinologists can contribute towards a healthier Europe. European Society of Endocrinology Policy White Paper. Mei 2021.
<https://www.esc-hormones.org/publications/policy-white-paper/>
3. Messerli FH, Loughlin KR, Messerli AW, Welch WR. The president and the pheochromocytoma. *Am J Cardiol* 2007;99:1325-9.
4. Lenders JW, Eisenhofer G, Armando I, Keiser HR, Goldstein DS, Kopin IJ. Determination of metanephrines in plasma by liquid chromatography with electrochemical detection. *Clin Chem* 1993; 39:97-103
5. Kaelin WG, Ratcliff PJ, Semenza GL. How cells sense and adapt to oxygen availability. Nobel prize in Physiology or medicine 2019.
<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2019/advanced-information/>
6. Doudna JA, Charpentier E. A tool for genome editing. Nobel prize in Chemistry 2020:
<https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2020/advanced-information/>
7. De Bie J. Overwegingen bij wetenschappelijk onderzoek bij kanker.
<https://www.youtube.com/user/NETkanker/videos>

