



OP ZOEK NAAR EEN PILLETJE VOOR EEN LANG LEVEN

De helaasheid der rimpels

We worden met z'n allen steeds ouder. Maar niet zoals we dat zouden willen. Langzame aftakeling, alzheimer, kanker of hartaandoeningen maken onze oude dag er niet mooier op. Móet het wel zo eindigen?

Door Tim VERNIMMEN

De infectieziekten die ons vroeger op jongere leeftijd het hoekje om hielpen, hebben vandaag plaats gemaakt voor langzame aftakeling, die vergezeld gaat van allerlei onprettige ouderdomsziekten. Mensen krijgen kanker of ze krijgen het aan hun hart, en in hun hersenen klonteren er eiwitten die leiden tot akelige aandoeningen als alzheimer en parkinson. 'Als het zo moet eindigen', drukken we elkaar op het hart, 'dan hoop ik dat het snel afgelopen is'. Is veroudering werkelijk onvermijdelijk, en zo ja, wat is er dan in hemelsnaam de bedoeling van? Waarom heeft de evolutie niet al lang komaf gemaakt met dat vervelende verval? Had die Darwin dan toch ongelijk? Al zolang mensen dingen opschrijven, dromen ze van onsterfelijkheid, van middeljtjes om veroudering tegen te gaan. Lange tijd waren die het exclusieve terrein van kwakzalvers en alchemisten. Veel ernstige wetenschappers durfden er niet goed aan te beginnen, vonden het ook een beetje een onnozel onderwerp. De mens verslijt en daar is niks aan te doen, was het idee.

Een eerste opstoot van 'antiverouderkunde' kwam er in de jaren 1930, toen Amerikaanse wetenschappers ontdekten dat muizen die aan een streng caloriearm dieet onderworpen werden, soms wel dubbel zo lang leefden als hun doorvoede soortgenoten. Helaas: voor de gewone sterveling is zo'n dieet vermoedelijk geen optie - permanente honger is geen pretje -, en bovendien is er geen enkele garantie dat het ook bij ons werkt.

GEN VOOR EEN LANG LEVEN

De grote doorbraak kwam er pas dankzij revolutionaire experimenten met een onooglijk klein wormpje: *Caenorhabditis elegans*, een rondworm of nematode van zo'n millimeter lang. Eind jaren 1970 bewees de Amerikaan Michael Klass van de Universiteit van Colorado dat een streng dieet ook de levensverwachting van *C. elegans* deed toenemen, net als een verlaagde omgevingstemperatuur. Om te weten te komen of genen een rol spelen bij de veroudering behandelde hij de wormen met mutagene stoffen, die schade aan het DNA veroorzaken, om te zien of hij wormpjes kon maken die langer leefden dan hun onaangetaste soortgenoten. Dat zou een aanwijzing zijn dat er inderdaad genen zijn die de veroudering aansturen.

Het idee dat er een gen bestaat dat de levensverwachting kan verlengen, werd aanvankelijk weggelachen: als er al zo'n gen bestaat, dan had de evolutie er toch al lang voor gezorgd dat het in de hele populatie verspreid was geraakt? Genen die de verouderingsprocessen bevorderen, waren zo mogelijk nog



Het kleine rondwormpje *C. Elegans* leeft langer als het op een streng dieet wordt gezet.

onwaarschijnlijker, want die zouden door natuurlijke selectie al lang geëlimineerd moeten zijn. De enige genen die de levensduur beïnvloeden, dacht men, waren kapotte genen, genen met een mutatie, die resulteerde in onbruikbare of zelfs giftige eiwitten waarvan je ziek werd of dood ging. En verder was het verouderingsproces gewoon het gevolg van slijtage.

We moeten de evolutie echter ook niet overschatten. Genen worden doorgegeven via de voortplanting: dieren die lang genoeg overleven om zich succesvol voort te planten geven hun genen en dus hun eigenschappen door. Maar zodra een dier te oud geworden is om zich voort te planten, verliest de evolutie haar greep en mag zo'n beest best, desnoods op gruwelijke wijze, aan zijn einde komen – geen gen dat zich dáár nog wat van aantrekt. Nu verklaart dat nog niet waarom er genen zouden bestaan die ons ouder doen worden. Daarvoor is nog een ander inzicht vereist dat aanvankelijk ontbrak – en dat nog steeds vaak over het hoofd wordt gezien: genen regelen gewoonlijk niet één dingetje, maar van alles en nog wat. En dus is het perfect denkbaar dat een gen dat bij jonge dieren ontzettend voordelig uitpakt qua overleving en vooral voortplanting, op latere leeftijd voor ellende zorgt. Wat best vervelend is voor oudere dieren, maar daar ligt de evolutie dus niet wakker van.

Helaas: Klass sloeg aan het twijfelen, zocht vergeefs naar andere mogelijke verklaringen (zo schreef hij dat de meeste van de langlevende wormen niet goed aten) en keerde uiteindelijk de universiteit de rug toe voor een carrière bij een farmaceutisch bedrijf.

Gelukkig gaf hij zijn wormen door aan een collega aan de overkant van de gang: Tom Johnson, die al een tijdje kruisingsexperimenten deed met nematoden en nu ook ging kweken met de langstlevende exemplaren. De hogere levensverwachting bleek wel degelijk deels te worden overgedragen op de nakomelingen, wat een genetisch effect suggereerde. Na vele jaren van geduldig genen

Een gen dat voordelig uitpakt voor de voortplanting, zorgt misschien op latere leeftijd voor een ellendige dood

eliminieren, kwam Johnson in 1987 op de proppen met een gen dat ondubbelzinnig een rol speelde in de veroudering. De maximale levensduur van dieren met een beschadigd gen was gemiddeld de helft langer. Meer zelfs: ze bleven ook veel langer gezond. Hij doopte het gen prompt *age-1*.

KETTINGREACTIE

‘Daarmee was het hek van de dam’, vertelt Bart Braeckman, hoogleraar fysiologie en onderzoeker in het *ageing*-lab van de Universiteit Gent. ‘In 1993 vond Cynthia Kenyon van de Universiteit van California nog een andere manier om het leven van de wormen te verlengen, namelijk door beschadiging van het gen *daf-2*. Dat gen bleek te coderen voor een eiwit dat de aanwezigheid detecteert van een van de talrijke insuline-achtige verbindingen die in de worm circuleren. Vervolgens komt in de cel een kettingreactie op gang. Het

andere ‘verouderingsgen’, *age-1*, bleek dan weer te coderen voor een eiwit dat een rol speelt in deze kettingreactie.

‘Een derde gen, *daf-16* genaamd, waarvan men wist dat het vereist was voor het levensverlengende effect van een mutatie in *daf-2*, bleek te coderen voor een transcriptiefactor – een eiwit dat bepaalt welke genen in het DNA geactiveerd en gedesactiveerd worden en zo

minstens duizend andere genen aanstuurt. Het speelt dus een belangrijke rol in de regulering van talloze verschillende processen in het lichaam van de worm.’

De link tussen insuline en overleving bij nematoden lijkt logisch. Insuline en de insuline-achtige groeifactoren signaleren de beschikbare hoeveelheid voedsel (meer bepaald: glucose) aan de larven. Is er veel voedsel, dan doen *age-1* en *daf-2* hun werk en blokkeren ze de werking van de aan *daf-16* gelinkte transcriptiefactor. Is er te weinig voedsel om al aan kinderen te beginnen, dan gaat *daf-16* gewoon zijn gang en verzeilen de larven in een soort ruststadium, in afwachting van betere tijden.

Later werd nog een ander systeem blootgelegd, dankzij de ontdekking van een eiwit dat TOR werd gedoopt (*target of rapamycin*, omdat die stof het eiwit uitschakelt). Dat systeem blijkt vooral gevoelig voor de aanwezig-

heid van aminozuren, een ander belangrijk bestanddeel van de voeding. De betrokken genen en hun corresponderende eiwitten dienen dus blijkbaar om de overleving en de voortplanting af te stemmen op het voedselaanbod, tenminste bij nematoden. Interessant, maar hoe relevant zijn die kleine wormpjes en hun lanterfantende larven voor ons, de mens?

VAN WORM NAAR MENS

Dat blijkt nogal mee te vallen, zelfs als je het vraagt aan iemand die niet met wormen werkt. ‘Dergelijke centrale systemen in de stofwisseling zijn in de loop van de evolutie vaak grotendeels behouden gebleven’, vertelt Linda Partridge, die al vele jaren aan het hoofd staat van haar eigen lab in het Institute of Healthy Ageing in Londen en medeoprichter is van het nieuwe Max-Planck-Institut für Biologie des Alterns in Keulen. ‘Uit onderzoek is gebleken dat de nauwste verwanten van de genen die van belang zijn voor de veroudering bij nematoden een vergelijkbare rol spelen in andere proefdieren, zoals fruitvliegen en muizen. Daarmee zitten we natuurlijk al heel wat dichterbij de mens. Deze relatief eenvoudige levensvormen kunnen ons dus heel wat leren over onze eigen veroudering.’ Dat is uitstekend nieuws, want met nematoden is het stukken vlotter werken dan met mensen. ‘Het genoom van *C. elegans* is al bekend sinds 1998, en we beschikken nu over talloze technieken om dat naar hartelust te manipuleren, zonder al te grote ethische bezwaren’, vertelt Braeckman. ‘Terwijl verouderingsonderzoek bij muizen bijvoorbeeld vaak vele jaren aansleept, worden onze nematoden in enkele weken tijd oud. Vallen de resultaten tegen, dan proberen we wat anders. Het onderzoek gaat op die manier dus veel sneller vooruit. Als we de fundamenteën van de moleculaire biologie, zoals de kennis van het DNA, hadden moeten bovenspitten aan de hand van onderzoek bij zoogdieren, laat staan de mens, dan stonden we nog nergens. Wat natuurlijk niet wil zeggen dat onderzoek bij mensen niet interessant is.’

APOE EN 90 JAAR

Hoe gaat dat onderzoek bij mensen dan in zijn werk? Knoeien met onze genen is uiteraard geen optie, en wie wil weten of mensen die zich uithongeren effectief langer leven, heeft heel veel geduld nodig. Opnieuw bieden de nieuwste technieken in de genetica een uitweg, vertelt Eline Slagboom van het Universitair Medisch Centrum (LUMC) in Leiden. ‘In het kader van onze Leiden Longevity Study onderzoeken we negentigjarigen met minstens één broer of zus die ook zo oud geworden is, om te zien welke genen

zij gemeenschappelijk hebben die mogelijk een gunstige invloed hebben op de levensverwachting. Daarnaast onderzoeken we ook hun kinderen, om te zien in hoeverre die op

digheden leeft maar vermoedelijk niet dezelfde gunstige genen heeft.’ ‘Aanvankelijk werd er vooral onderzoek gedaan naar zogenoemde ‘kandidaatgenen’, ge-

Dieren met een beschadigd *age-1*-gen leefden de helft langer dan hun soortgenoten

middelbare leeftijd nog gezonder zijn dan hun partner, die al jaren in dezelfde omstan-

den waarvan we weten dat ze in diermodellen een belangrijke rol spelen. De genen die

Veroudering? Simpel!

KOMT GEWOON DOOR DE...



... **telomeren!** Bart Braeckman (ageing-lab UGent): ‘Het verhaal van de chromosoomuiteinden die bij elke celdeling korter worden en uiteindelijk leiden tot de dood van de cel is belangrijk voor het kankeronderzoek. Maar voor de veroudering is het vermoedelijk van minder belang. Zeker niet bij nematoden, want die hebben geen celdelingen meer als ze volwassen zijn. Maar verouderen doen ze wél.’



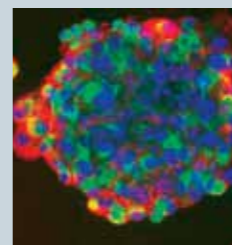
... **antioxidanten!** Braeckman: ‘Het klopt natuurlijk dat er tijdens de stofwisseling vrije zuurstofradicalen ontstaan die de cellen beschadigen. Maar we hebben samen met David Gems (Institute of Healthy Ageing) experimenten gedaan waaruit bleek dat wormen die uitzonderlijk veel superoxidodismutase, een lichaamseigen antioxidant, aanmaken gewoonlijk niet ouder worden dan andere dieren.’



... **sirtuïnes!** Gems: ‘Er zijn inmiddels op het internet al talloze producten te vinden met sirtuïnes, die bij nematoden de levensverwachting zouden verhogen. Bij nader inzien blijken de effecten in het onderzoek echter te danken aan de specifieke *C. elegans*-variëteiten waarmee ze werden uitgevoerd. Dergelijke producten zijn dus waardeels, en, tenminste als er ook echt sirtuïnes inzitten, mogelijk zelfs gevaarlijk.’



... **investering in de voortplanting!** Braeckman: ‘Kirkwoods idee dat het lichaam moet kiezen of het de beschikbare energie investeert in het onderhoud van weefsels of in de voortplanting is misschien waardevol vanuit evolutionair perspectief, maar lijkt niet altijd op te gaan. Zo heeft het uitschakelen van de voortplantingsorganen bij nematoden geen gunstige invloed op de levensverwachting.’ Anderzijds zijn er wel aanwijzingen dat voortplantingscellen meer investeren in hun eigen onderhoud dan andere, ‘somatische’ lichaamscellen – het zijn dus toch een beetje wegwerpproducten.



... **stamcellen!** Linda Partridge (Institute of Healthy Ageing): ‘Het idee dat vooral de veroudering van de stamcellen cruciaal is, omdat die instaan voor het vervangen van oude cellen in de weefsels, is tamelijk nieuw, en de jury is wat mij betreft nog steeds in bespreking – we zullen zien.’ Omdat nematoden geen stamcellen hebben, experimenteert Stijn Mouton (UGent) momenteel met een nieuw modelorganisme, de platworm *Macrostomum lignano*, om dit verder te onderzoeken.

bij *C. elegans* en muizen de link tussen voedselaanbod en levensverwachting bewerkstelligen, spelen inderdaad ook bij mensen vaak een rol, zij het gewoonlijk op eerder bescheiden wijze. Een gen dat bij beschadiging de levensverwachting verdubbelt, zullen we bij mensen waarschijnlijk niet vinden.'

Daarnaast werd aan de hand van een genomscan gezocht naar andere genen die een invloed hebben op de levensverwachting bij mensen. 'Er is alvast één gen dat telkens opnieuw de kop op steekt: ApoE, dat codeert voor het eiwit apolipoproteïne E, dat een rol speelt in het vetmetabolisme en bij ontstekingsreacties. Mensen die het met een minder geschikte versie van dat gen moeten doen, hebben bijna dertig procent minder kans om negentig te worden. Ik hoop dat de mensen die met diermodellen werken dit nu eindelijk ook eens gaan onderzoeken, want tot hertoe is het een beetje eenrichtingsverkeer wat dat betreft.'

Verder is de oogst van de genomscans vooralsnog tamelijk mager, maar om de invloed van genen met een kleiner effect te ontdekken zijn waarschijnlijk grotere onderzoekspopulaties nodig. 'Mijn lab is nu bezig met een soortgelijk onderzoek op Europese schaal, waardoor we zo'n 8.000 mensen kunnen onderzoeken - aanzienlijk meer dan de bijna 1.000 van de Leiden Longevity Study. Dankzij dat onderzoek hebben we alvast op drie chromosomen een gebied gevonden dat genen omvat die bijdragen aan een hoge levensverwachting. We gaan nu bij enkele honderden hoogbejaarde mensen de DNA-sequentie van die gebieden uitspellen, op zoek naar bijzonderheden', vertelt Slagboom.

SYSTEEMBIOLOGIE

Hoe het ApoE-gen precies ingrijpt op de levensverwachting weten Slagboom en haar collega's nog niet. Het is verleidelijk om te denken dat dit ene gen wel eens een centrale rol zou kunnen spelen in de veroudering. Maar de geschiedenis van het verouderingsonderzoek leert ons dat we daar heel voorzichtig mee moeten zijn. 'De neiging om alles telkens weer terug te voeren op een en hetzelfde mechanisme - de telomeren, de antioxidanten, de stamcellen, en ga zo maar door (zie 'Veroudering? Simpel!') - heeft het onderzoek eerder vertraagd dan vooruit geholpen', vertelt Tom Kirkwood (Universiteit van Newcastle), zelf de vader van de invloedrijke 'disposable soma'-theorie (zie kader op vorige pagina, bij 'investering in de voortplanting'), die ook al enkele klappen moest incasseren. 'Zo'n mechanisme zullen we vermoedelijk nooit vinden. We moeten aanvaarden dat veroudering het product is van vele verschillende processen in ons lichaam. Daf-

16 alleen al beïnvloedt duizenden genen. Natuurlijk is het nuttig om tot in de details uit te zoeken hoe al die dingen werken, maar het helpt ons niet om veroudering in zijn geheel te begrijpen.'

Daarom is veroudering een mooi voorbeeld van de zegeningen van de aanpak van de systeembiologie, die probeert om de bestaande kennis van alle relevante processen in computermodellen te gieten. 'Experimenteel onderzoek naar de interactie tussen verschillende mechanismen is erg ingewikkeld en duur. Dankzij de voorspellingen van onze modellen kunnen we slimmere experimenten ontwerpen, met een grotere kans op bruikbare resultaten, en die helpen vervolgens weer om de modellen te verbeteren. Zo krijgen we langzaamaan een geïntegreerd beeld van de complexe wisselwerking tussen de mechanismen die bijdragen tot veroudering.'

LANGLEVENPIL

Ook geneticus David Gems (Institute of Healthy Ageing, net als Partridge) heeft de strijd aangebonden met de talloze simplistische theorieën over veroudering, door ze met de nematoden in zijn lab een voor een uit te testen. 'Het lijkt alsof elke theorie die hij aanraakt het begeeft', vertelt Braeckman. Tegelijk werpt Gems zich echter op als een vurige verdediger van het verouderingsonderzoek. 'Het doel is natuurlijk in de eerste plaats: begrijpen wat er gebeurt bij mensen en dieren die ouder worden', legt hij uit. 'Daarnaast moet de doelstelling, denk ik, niet zijn om de levensverwachting te verhogen, maar om ervoor te zorgen dat mensen gezonder oud kunnen worden.' Maar, geeft hij toe, je kan de twee natuurlijk niet zomaar loskoppelen: wie langer gezond blijft, blijft langer in leven.

'Een medicijn zou de invloed van het levensverlengende dieet bij dieren kunnen nabootsen bij mensen'

Gems pleit er ook voor dat veroudering op zich als een ziekte erkend zou worden. 'Het klinkt een beetje raar omdat we allemaal oud worden. Maar nu vallen producten tegen veroudering onder de regels voor cosmetica, waarop veel minder controle gebeurt - men kan dus eender wat op de markt brengen. Tegelijk wordt het zoeken naar doeltreffende medicijnen tegen veroudering bemoeilijkt, omdat erkenning niet voor de hand ligt.'

Goed, maar welke medicijnen mogen we dan verwachten? 'Ik zie momenteel het meeste heil in een medicijn dat de invloed van de strenge diëten die bij dieren de veroudering



Anti-agingproducten vallen onder de regels voor cosmetica, waarop veel minder controle gebeurt dan op medicijnen.

afremmen, nabootst bij mensen - want door het dieet zélf zou je je dag in dag uit miserabel voelen', vertelt Partridge. 'Andere middelen liggen nog veel verder van ons af, maar zodra er een veelbelovende stof opdrukt zal er vanuit de samenleving vermoedelijk een enorme druk ontstaan om het op de markt te brengen.'

Als we onszelf ooit écht kunnen 'genezen' van veroudering zal dat heel wat moeilijke

vragen met zich meebrengen. Maar Gems vindt het nog wat vroeg om daarvan wakker te liggen. 'Dat is echt nog toekomstmuziek, en het lijkt me alleszins geen argument om het verouderingsonderzoek nu al verdacht te maken: het zou ronduit onacceptabel zijn om het lijden van mensen die ouder worden schouderophalend te negeren omdat dat er nu eenmaal bij hoort.' 'Bovendien', bedenkt Braeckman, 'zijn er waarschijnlijk maar weinig mensen die een levensverlengend pilletje zouden afslaan.' Voorlopig is het nog een sprookje, maar u weet hoe die gewoonlijk eindigen ... ■