

Verslag NWG Wageningen-lezing 'Ouder worden: over het hoe en waarom'
door Diana van Heemst, Associate professor Biology of Ageing, Ouderengeneeskunde, LUMC, Leiden

- dinsdag 5 maart 2024, Forum, Wageningen Campus

- door Klaas Swart

Ouder worden lijkt een logisch gevolg van geboren worden, immers de tijd schrijdt voort en we zijn niets anders gewend dan 'achteruitgang'. Maar waarom blijft een lichaam of weefsel niet van constante kwaliteit? Deze vraag staat centraal in de lezing van Van Heemst en de hoofdrolspelers worden stuk voor stuk onder de loep genomen.

Bij veroudering zien we dat allerlei functies achteruit gaan, zowel fysieke als cognitieve. Dit vergroot de kwetsbaarheid voor stressoren en leidt tot een toename in de kansen op ziekte en dood. Een belangrijke achterliggende gedachte komt uit de evolutiebiologie: een organisme kent een periode van volwassen (geslachtsrijp) worden, een periode van reproductie en een periode van verval als reproductie niet meer nodig of van toepassing is: disposable-soma-theorie. De instandhouding van de soort wordt gewaarborgd en een individu (met, of soms zonder nakomelingen) is niet meer van belang. Hoewel door betere voeding, verzorging, medische zorg, enz. in de humane populatie de gemiddelde leeftijd van overlijden steeds hoger is geworden, blijft onze kwetsbaar met het voortschrijden van de jaren toenemen. De oorzaak van overlijden is echter wel drastisch veranderd. Vroeger was een ongeluk of een tekort aan voeding vaak de oorzaak, dus invloeden van buitenaf. In onze huidige populatie komen veelal de bedreigingen van binnenuit: de degeneratieve ziektes. Het onderhoud en herstel van cellen en weefsels schiet tekort. Hierbij wordt gezien dat de genomische integriteit afneemt en schade aan chromosomen en DNA zich ophoopt, bv verkorting van chromosoomindelen, de telomeren, en foute basen in het DNA waardoor genen niet meer correct functioneren. Om goed te functioneren worden chromosomen en het DNA voortdurend gescand en vindt herstel van fouten plaats zodat regeneratie mogelijk is. Onderzoek aan dit zgn DNA-repair heeft het grote belang van deze surveillance aangetoond: wanneer de excisie van foute DNA-basen niet plaatsvindt als gevolg van een genetisch defect, heeft dat dramatische gevolgen. Wij worden voortdurend blootgesteld aan o.a. UV-straling, dit veroorzaakt DNA-schade die gerepareerd moet worden. Dit proces is defect bij patiënten met de ziekte Xeroderma Pigmentosum (XP) en ook bij patiënten met Cockayne syndroom. Beide zijn uitermate gevoelig voor UV-straling en ontwikkelen (huid-)kanker (XP) of ernstige problemen in de ontwikkeling (dwerggroei) en versnelde veroudering (Cockayne). Muismodellen van deze ziektes hebben veel inzicht gegeven in de rol van DNA repair in kanker en veroudering. De oorzaken van zulke genomische instabiliteit worden gezien als de primaire karakteristiek van veroudering. Een tweede hallmark wordt gevonden in de cellulaire reactie op zulke schade: cel-functies raken dusdanig verstoord dat het leidt tot een delingsstop (senescentie) of celdood (apoptose). De derde trap is de reactie op de grotere vraag naar nieuwe aanmaak van cellen en veroorzaakt o.a. uitputting van stamcellen en/of chronische ontstekingen. In de cellulaire reactie op schade speelt het eiwit p53 een cruciale rol, het zorgt voor het stopzetten van de celcyclus als schade nog niet voldoende gerepareerd is en kan daarnaast apoptose bewerkstelligen. Mutaties in het gen voor het p53-eiwit leiden tot disfunctioneren van deze 'politieagent'. Maar ook natuurlijke variatie in aminozuursamenstelling binnen dit eiwit bij de mens, b.v. in codon 72, laat variatie zien in de mate van functioneren, i.c. de effectiviteit van de cellulaire respons op schade.

Wanneer we externe oorzaken van overlijden, zoals ongelukken en hongersnood, dus toevalsgebeurtenissen, buiten beschouwing laten, is de distributie van de leeftijd van overlijden heel breed. Met andere woorden, er is veel variatie in het omgaan met opgelopen schade. Deze variatie

wordt vooral verklaard door welke genen je hebt en wat jouw omgevings- en leefstijl-kenmerken zijn. De invloed van de omgeving is allicht goed in kaart te brengen met behulp van proefdier-experimenten. De rondworm *Caenorhabditis elegans* is hiervoor veel gebruikt. Dit kleine beestje bestaat als adult uit slechts enkele duizenden cellen en reacties op de omgeving kunnen gemeten worden aan het hele organisme, maar ook op weefsel- en cel-niveau. *C.elegans* reageert op externe factoren zoals voedseltekort met *Dauer*, dwz een rustperiode in het larvale stadium, een soort time-out. (moeten wij ook een time-out nemen als de omstandigheden niet zo gunstig zijn?). De genen die hiervoor verantwoordelijk zijn worden *daf* genoemd. Varianten van *daf*-genen resulteren in variatie in langlevendheid. Deze genen blijken o.a. te coderen voor IGF-1, insulin-like growth factor receptor, het is een zgn 'sensing-mechanisme' in het metabolisme van suiker waarbij insuline zo'n belangrijke rol speelt. IGF-1 blijkt evolutionair zeer geconserveerd, dus studies bij *C.elegans* kunnen ook bijzonder zinvol zijn voor de humane verouderingsstudies. Daarnaast zijn ook *Drosophila* (fruitvlieg) en de muis veel als proefdier ingezet. Elk met zijn eigen specifieke karakteristieken. Zo geeft *Drosophila* veel inzicht in de rol van neuropeptiden terwijl de muis met een complexer systeem de gecombineerde werking van neuronen en hormonen laat onderzoeken. De *Ames dwarf* muis, die deficiënt is in groeihormoon, schildklierstimulerend hormoon en prolactine, laat heel goed zien dat hormonen ook in zoogdieren een belangrijke factor zijn in de snelheid van het verouderingsproces.

Allerlei data die je uit proefdierstudies haalt kun je proberen te extrapoleren naar de mens, maar je blijft dan toch met belangrijke vragen zitten. Onderzoek aan mensen zelf zal zulke vragen kunnen beantwoorden, maar hoe doe je zulk onderzoek? In de 'Leiden LangLeven studie' wordt een goede poging hiertoe gedaan. Langlevende personen zijn opgespoord in alle gemeentes van Nederland en van daaruit zijn de kinderen van deze personen benaderd en in de studie betrokken (LL-kinderen). Er zijn veel kenmerken van deze 'kinderen' onderzocht, met als controlegroep de partners van deze mensen, die leven immers in dezelfde omstandigheden. Het energiemetabolisme (O_2 -opname, CO_2 -uitstoot) en allerlei bloedgehalten (24-uurs monitoring) werden gemeten om inzicht te krijgen in de vergelijking van LL-kinderen met hun partners voor wat betreft hypofyse-hormonen die effect hebben op de schildklier, bijnieren en andere organen. Het blijkt dat de 'kinderen' uit LL-families een hogere uitscheiding hebben van het schildklierstimulerend hormoon, een vergelijkbaar metabolisme hebben en een lagere bot-turnover. De groeihormoonsecretie is lager, in welke mate heeft dit consequenties voor (stam-)cel-turnover en celdifferentiatie? De 'kinderen' uit LL-families hebben dus een lagere groeihormoonuitscheiding en een hogere (= betere) insulinegevoeligheid. Tenslotte is er nog gekeken naar het effect van stress in de *Trier social stress test*. In deze test blijken de kinderen uit de LL-families een duidelijk lagere uitscheiding van cortisol, het stress-hormoon van de bijnieren, te leveren.

Samengevat levert de humane studie in grote lijnen op dat de LangLevendheid gepaard gaat met hogere uitscheiding van schildklierstimulerend hormoon, lagere uitscheiding van groeihormoon, en een minder sterke fysiologische reactie op stress.

In de discussie komen nog diverse vragen aan bod, zoals 'kun je met medicijnen de hormoonbalans intact houden'. Hier is wel wat onderzoek naar gedaan, maar de effecten zijn niet zo duidelijk, er treedt gewenning op en zonder gewenst resultaat moet je weer (moeizaam) afbouwen. Is er een trade-off van het aantal kinderen dat een vrouw krijgt tegenover langlevendheid? Dit is niet eenduidig te beantwoorden, er zijn veel voorbeelden die een brede variatie laten zien. De humane studies zijn gedaan op een subset van de populatie, immers de langlevenden, in hoeverre kun je dit extrapoleren naar de hele populatie? Inderdaad, je moet de resultaten altijd in dit licht beschouwen. Wat kun je nu zelf doen om lang te leven, je kunt je genen niet aanpassen. Het beste wat je kunt doen is veerkrachtig blijven en zorgen voor een, in alle opzichten, gezonde leefstijl.