

Waarom worden sommige mensen heel oud en anderen niet? Dat kan toeval zijn en het kan aan een gezonde leefwijze liggen. Maar als broers en zussen uit één gezin een hoge leeftijd bereiken, zit het misschien wel in de familie. Een stamboom kan de onderzoeker dan op het spoor zetten van nog meer negentigjarigen. Vierhonderdvijftig van zulke families vormen samen prachtig onderzoeksmateriaal voor genetici. Wat maakt deze grijsaards anders?

door MIEKE VAN BAARSEL



VIER DEELNEMENDE ZUSSEN. DE OUDSTE WORDT IN OKTOBER HONDERD, DE JONGSTE IS BIJNA 92.

Een kwestie van aanleg

“**M**e nooit druk gemaakt”, zeggen honderdjarigen nogal eens op de vraag hoe ze zo’n hoge leeftijd bereikt hebben. Of: “elke dag een glaasje wijn”. Oud worden wil iedereen, tenminste zolang het op een gezonde en comfortabele manier kan. Daar wil je wel iets voor doen of juist laten. Was het maar zo eenvoudig. Wetenschappers denken dat in werkelijkheid twee willekeurige niet-verwante baby’s heel verschillende kansen hebben om oud te worden. Ook als ze er hun hele leven dezelfde gewoonten op na houden. Onderzoek onder heel oude mensen lijkt het vermoeden te bevestigen dat er zoiets bestaat als erfelijke aanleg om oud te worden.

Voedingssupplementen

Dat is belangwekkend nieuws, en niet alleen voor de individuele burger. Kennis over de genetica van ‘langlevendheid’ zou immers kunnen leiden tot de ontwikkeling van medicijnen en voedingssupplementen waarmee de minder goed bedeedden hun kansen op oud worden kunnen vergroten. En dat geeft weer economische activiteit. Vandaar dat het Leidse Lang Leven-project, een zogeheten Innovatiegericht Onderzoeksproject (IOP), grotendeels wordt gefinancierd door het ministerie van Economische Zaken. Verder dragen bedrijven als Unilever en Numico ook in dit verkennende stadium al een steentje bij. Het idee voor het eerste onderzoek in dit ka-

der (IOP 1) kwam voort uit de genomics-hype van een paar jaar geleden, aldus prof. dr. Rudi Westendorp van Ouderengeneeskunde. “Intussen zijn we daarmee in de eindfase beland. Vervolgonderzoek gaat twee richtingen uit. Hoe gaat veroudering precies, dat wil zeggen welke eiwitten en afvalproducten zijn betrok-

Kinderen van langlevenden hebben een gunstiger vetprofiel dan hun partners

ken bij het proces? En: kunnen we van de dierenwereld iets leren over de biologie van veroudering?” (Beide onderwerpen komen elders in deze Cicero aan bod – red.)

Gemeenten benaderd

Dr. Ton de Craen is epidemioloog bij de afdeling Ouderengeneeskunde en een van de onderzoekers van TOP 1. Hij was betrokken bij de selectie van de deelnemers: zo'n 450 broer-zus (of broer-broer of zus-zus)-paren van hoge ouderdom: mannen van minimaal 89 jaar en vrouwen van boven de 91. De leeftijdsgrens was zo gesteld dat de onderzoeksgroep een werkbare grootte kreeg. “Aanvankelijk hebben we het met een oproep geprobeerd”, vertelt De Craen, “maar de aanmeldingen bleven bij dertig steken. Toen hebben we gemeenten benaderd met de vraag of ze ons alle mannen en vrouwen van de gezochte leeftijden konden leveren. Dat kan met behulp van de Gemeentelijke Basis Administratie. Daarin zijn ook de ouders en de kinderen geregistreerd. We hebben die mannen en vrouwen gekoppeld op ouders. Wie dezelfde ouders had, broers en zussen dus, kreeg van ons een brief met het verzoek om mee te werken. In de meeste gevallen ging het om twee hoogbejaarden, maar er is ook een vijftal bij.”

De onderzoekers kregen veel reacties en meestal waren die positief. Een familielid van de volgende generatie – gemiddeld rond de zestig – werd gevraagd als contactpersoon. Onderzoeksverpleegkundigen reden het land door om de deelnemers thuis te bezoeken. Samen met familieleden probeerden ze de familiegeschiedenis te reconstrueren: hoe oud de ouders waren bij hun overlijden, welke leeftijd overleden broers en zussen hadden bereikt. Ze namen bloed af, of – als dat te belastend bleek – wat wangslimvlies. De kinderen van de hoogbejaarden en hun partners kwamen zelf naar Leiden om bloed in te leveren. Dat de kinderen ook meer kans hebben om oud te worden is logisch. Maar wat doen hun partners erbij? De Craen: “Die vormen een afspiegeling van de totale bevolking. Je kunt de langlevenden goed met hen vergelijken.”

Bouwwerkje

Met die 450 paren en hun (schoon)familie hebben de Leidse onderzoekers een prachtige verzameling. Een bouwwerkje, zo noemt genetisch epidemioloog prof. dr. Eline Slagboom het. “We hadden in Leiden al de 85-plus studie. Daarbij werden enkele honderden 85-jarigen gevolgd om te zien of bepaalde factoren oorzaken waren van ziekte of dood. Maar daar zitten ook omgevingsfactoren bij. En iemand kan bij toeval heel oud worden, terwijl de rest van zijn familie vroeg sterft, of op een gemiddelde leeftijd. Uit Scandinavisch tweelingonderzoek weten we dat omgevingsfactoren 70 procent van alle ziektegevallen verklaren. Voor genetisch onderzoek is dat niet ideaal! Daarom doen we het nu an-

ders: we bekijken een groep met een bepaald fenotype, een zichtbare eigenschap: in dit geval familiair bepaalde langlevendheid.”

Slagboom en haar mede-onderzoekers meten nu de verschillen in genen van de broer-zusparen met hun schoonkinderen in een zogeheten associatiescan. En ze zoeken naar hun onderlinge overeenkomsten in een *linkage scan*. “Bij die metingen gebruiken we de modernste Amerikaanse onderzoeksmethoden”, vertelt onderzoekster dr. Marian Beekman. “Voor de eerste scan, waarin we de ouderen met hun schoonkinderen vergelijken, doen we 460 miljoen metingen. Per persoon 500.000 *markers*: een soort vlaggetjes die je iets vertellen over relevante genen in de buurt.” Omdat broers en zussen al veel op elkaar lijken kunnen de onderzoekers voor de tweede (linkage) scan met minder markers toe: vijfduizend.

Intussen staat Leiden niet meer alleen in het onderzoeken van hoogbejaarde broers en zussen. Onder auspiciën van een Europees consortium worden in elf landen zulke paren verzameld. “Maar in de vergelijking met de kinderen en hun partners zijn we nog altijd uniek”, zegt Slagboom.

Lichte paniek

Ook zonder familie van elkaar te zijn doen onderzoekers op twee verschillende plaatsen op de wereld wel eens hetzelfde. Zo ontstond in Leiden lichte paniek toen bleek dat Amerikaanse onderzoekers zojuist ergens op chromosoom 4 een gen geïdentificeerd hadden dat een rol zou kunnen spelen bij veroudering. “Het ging om een gen voor een eiwit dat met de vetstofwisseling te maken heeft”, zegt Beekman. “Ik heb die Amerikaanse meting meteen overgedaan met zowel een linkage als een associatiestudie op chromosoom 4, maar ik vond niets significant. De vraag was dus: is hun uitslag fout-positief of de onze fout-negatief? Uiteindelijk ben ik er achter gekomen door het vergelijken van verschillende onderzoeken, met populaties uit verschillende landen. In het Amerikaanse onderzoek was de controlegroep afwijkend.”

“Dat gen was het dus niet”, concludeert Slagboom. “We moesten het elders zoeken.”

Maar eerst wilde ze bewijzen dat zo'n zoektocht zin heeft en dus de investering waard is. Studies naar de vethuishouding van kinderen van honderdjarigen in de Verenigde Staten zetten de onderzoekers op het juiste spoor. Binnenkort verschijnt een artikel van dr. Bas Heijmans, eveneens van Moleculaire Epidemiologie. Hij vergelijkt de vethuishouding van de kinderen van langlevenden met die van hun partners. Slagboom: “Daarvoor hebben we de modernste meetmethoden gebruikt. En wat blijkt? De kinderen van langlevenden zijn beter af, ze hebben een gunstiger vetprofiel in hun bloed dan hun partners. En op hun beurt hebben de langlevenden zelf een nog gunstiger vetprofiel. Die gegevens bewijzen dat we een bijzondere groep fami-



De vraag is: missen langlevenden bepaalde slechte dingen of zijn ze er beter tegen gewapend?

lies te pakken hebben. De *proof of principle* is dus geleverd, en nu kunnen we verder.”

Investeren in herstel

Wijst dit erop dat langlevendheid vooral zit in een verminderde kans op hart- en vaatziekten? De Craen vat het samen als: meer investeren in reparatie en herstel. Dat is een ruimere definitie. Slagboom zegt er dit over: “Missen die hoogbejaarden bepaalde slechte dingen, zoals ontsprende cellen? Of hebben ze die evengoed maar zijn ze er beter tegen gewapend? Je hoopt eigenlijk het laatste, want dan kunnen onze bevindingen ook iets betekenen voor mensen die minder goede reparatiemechanismen hebben.” ■