

DEEL I

Op reis door het ouder wordende lichaam

Zelfs als het ons lukt om in elke fase van ons leven zo vitaal mogelijk te blijven, zullen zich toch onvermijdelijk tekenen van veroudering voordoen. Sommige worden meteen zichtbaar, andere ontwikkelen zich meer in het geniep, bijvoorbeeld in onze organen. Juist daarom is het zo belangrijk om te weten wat goed is voor onze organen en wat hun in de verschillende fasen van ons leven schade berokkent. Welke voorzorgsmaatregelen kunnen we daar treffen, en wat helpt tegen al die zichtbare verouderingsverschijnselen waar we ons niet bij neer willen leggen? Voor welke ziekten zijn de verschillende delen van ons lichaam op latere leeftijd vooral gevoelig? Wat kunnen wij doen om bijvoorbeeld ons hart, onze spieren, onze huid en onze hersenen zo lang mogelijk jong, vitaal en operationeel te houden? Daarover gaat dit deel van het boek. Het neemt systematisch de verschillende delen van ons lichaam onder de loep, legt uit hoe elk onderdeel werkt en onderzoekt waarom en hoe die werking in de loop van ons leven minder wordt en welke ziekten als gevolg daarvan de kop op kunnen steken.

Onze reis door ons veranderende lichaam begint bij de kleinste onderdelen. Want zonder cellen en hun belangrijke functies loopt er in ons lichaam helemaal niets zoals het moet – zij vormen de basisuitrusting van het menselijke lichaam.

1

Cellen: een bont geschakeerde kosmos

Geen levenssituatie is zo absurd of ze is weleens in een fantasy- of sciencefictionfilm vastgelegd. Zo spelen *Fantastic Voyage* uit het jaar 1966 en het door Joe Dante geregisseerde *Innerspace* uit 1987 met de droom over een tot microbegrootte gekrompen mensje dat (bij Dante zelfs in een microbemotorboot!) op safari gaat door het menselijk lichaam. En waarom ook niet? Daar valt tenslotte van alles te ontdekken. Want zelfs op microscopisch klein, niet met het blote oog te onderscheiden niveau stroomt het leven volop – overal in ons lichaam zijn pakweg 220 verschillende celtypen actief, die met elkaar een slordige 100 biljoen cellen omvatten. Helemaal precies laat het aantal zich niet uitrekenen, want de cellen verschillen niet alleen in de taken die ze uitvoeren, maar ook in grootte en massa. Gemiddeld zijn cellen een veertigste van een millimeter groot. Maar als je alle cellen van één volwassene achter elkaar zou leggen, zou je die rij zestig keer om de aarde kunnen wikkelen.

In de celkosmos is het dus een drukte van belang, en om te voorkomen dat ze zich in elkaars vaarwater begeven, hebben cellen zich gespecialiseerd: sommige houden zich beroepsmatig met de spieren bezig, andere bijvoorbeeld met de huidvorming, of met het zuurstoftransport in het bloed. Alleen al in onze hersenen, het meest gecompliceerde orgaan dat de natuur ooit heeft voortgebracht, zorgen miljarden zenuwcellen er onder meer voor dat we zintuiglijke indrukken kunnen verwerken, bewegingen goed kunnen coördineren en nieuwe dingen kunnen leren.

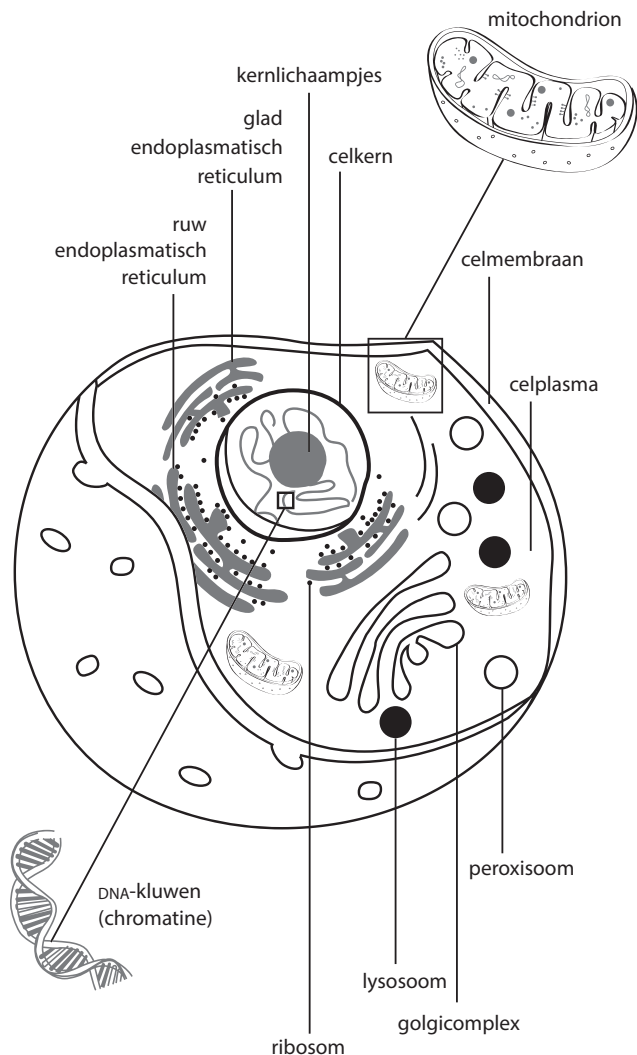
Wat cellen betreft, is er zowel goed als slecht nieuws: deze kleinste eenheden van ons lichaam zijn helaas geen fontein

van de eeuwige jeugd die maar sproeit en sproeit dat het een lieve lust is. Elke seconde sterven er bij een volwassene ongeveer 50 miljoen cellen af, en in de hersenen gaan er dagelijks tot honderdduizend naar de haaien. Als vlieg zou je je bij zo'n aantal ernstig zorgen moeten maken over je bovenkamertje, maar gelukkig is onze hersencelvoorraad tweehonderdduizend keer zo groot als die van een insect. En bovendien – dat is het goede nieuws – maakt ons lichaam voortdurend nieuwe cellen aan. Echter, en dat is dan weer minder prettig, het vernieuwingsproces wordt met de jaren langzamer en net zoals wij als geheel ouder worden, zo worden ook onze cellen ouder. Bovendien is zo'n celdelingscyclus foutgevoelig. Niet altijd wordt elk van de pakweg 120.000 fouten per cyclus, respectievelijk de ruim twee biljoen DNA-breuken die per dag in ons lichaam optreden, gerepareerd. Bovendien worden de cellen blootgesteld aan milieu-invloeden en aan onze vaak weinig voorzichtige leefstijl en kunnen ze forse schade oplopen. Maar het omgekeerde geldt ook: als we iets doen wat goed is voor ons lichaam, doen we daarmee ook altijd iets voor de jeugdigheid van onze cellen.

Celkern en DNA

Ook al valt de functiebeschrijving voor onze cellen heel verschillend uit, toch lijken hun basisbestanddelen op elkaar: simpel gesteld bestaan ze uit een kern (nucleus) en het zogeheten cytoplasma, vloeibaar materiaal en, kleine celorganen (*organellen*). Het geheel is gehuld in een membraan dat reguleert wat een cel in of uit gaat.

Laten we eerst eens een bezoekje brengen aan de celkern. Hierin bevindt zich onze complete erfelijke informatie, het genoom. Het genoom telt 23 chromosoomparen (waarvan het 23^e bij de man één X- en één Y-chromosoom omvat); chromosomen bestaan uit om eiwitten (histonen) gewikkeld DNA. In elk van onze cellen is dus dezelfde erfelijke informatie opgeslagen.



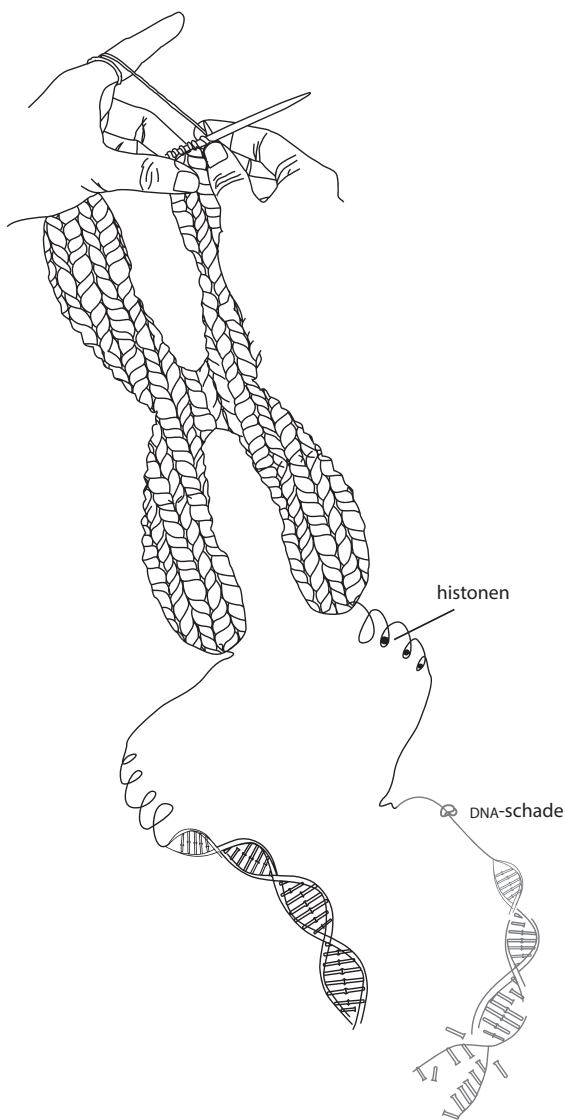
De cel en zijn bestanddelen

Maar hoe weet een cel dan of hij voor de huid of voor het hart verantwoordelijk is? Om deze specialisatie te begrijpen, moeten we helemaal terug naar het begin: ongeveer dertig uur na de bevruchting begint de eicel zich te delen, waarbij

het aantal cellen met elke deling verdubbelt. Er ontstaat als het ware een opeenhoping van stamcellen, die zich tot heel verschillende celtypen kunnen ontwikkelen. Signaalstoffen en de positie op dat moment in de celhoop zorgen voor een eerste specialisatie die via een complex proces steeds verder wordt verfijnd. Dat de haarcel niet toch verantwoordelijk is voor de alvelesklier heeft ermee te maken dat op het DNA een soort schakelaar zit: een molecuul dat bepaalde functies aan of uit kan zetten. Je kunt het vergelijken met de harde schijf in een computer waarop ontelbare programma's opgeslagen zijn, die pas gaan draaien als we ze aanklikken. Hoewel dus al onze lichaamscellen hetzelfde DNA bevatten, verschillen hun uiterlijk en functie op basis van het epigenoom, ofwel de verschillende chemische veranderingen aan het DNA (door afsplitsing of overdracht van methyl- of acetylgroepen) en aan de histonen. Die chemische veranderingen hebben invloed op de vraag of gensequenties worden afgelezen of niet.

In elke cel zijn duizenden eiwitten druk aan het werk om nieuwe cellen op te bouwen en fouten te repareren. Bovendien nemen ze deel aan het stofwisselingsproces en aan het functioneren van ons immuunsysteem. Deze eiwitten vormen de moleculaire bouwstoffen en meteen ook de machine van de cellen. Ze bestaan uit verschillende aminozuren waarvan de volgorde in genetische code is vastgelegd. Onder laboratoriumomstandigheden, waarbij storende externe invloeden kunnen worden verwaarloosd, leest een soort scanner de genetische informatie af en stuurt zo de eiwitproductie.

In het echte leven kan het gebeuren dat de codevolgorde van DNA in een cel wordt verstoord, verdraaid of zelfs compleet vernietigd. Dat komt bijvoorbeeld voor wanneer milieufactoren als zon, radioactiviteit, fijnstof of chemicaliën vat hebben op ons lichaam, of wanneer we langdurig ongezond leven. Soms kunnen aandoeningen ook spontaan optreden, alleen maar doordat wij nu eenmaal leven en fouten nu eenmaal plaatsvinden, of doordat vrije radicalen helemaal uit hun dak gaan. Deze halffabricaten van onze stofwisseling



Als er gaten in onze genen vallen

(waarover later meer) reageren met de celkern en de daarin opgeslagen erfelijke informatie en kunnen de celfunctie, en daarmee ons lichaam, flink verstoren.

Dan verzwakt de lichaamseigen erfgoedreparatiedienst, de ontgiftingsfunctie van bepaalde organen of het immuunsysteem. Het risico op ziekten, bijvoorbeeld aan het hart- en vaatstelsel, op ontstekingsaandoeningen in het bewegingsapparaat of kanker, neemt toe. Ook stress, ziekten of gebrek aan microvoedingsstoffen in het bloed verstoren het soepel functioneren van de celkosmos en versnellen het verouderingsproces.

Ons erfgoed heeft er ook weleens beter uitgezien

Zoals eerder gezegd, hebben onze genen voor hooguit 30 procent invloed op onze levensverwachting, de rest wordt bepaald door onze leefstijl. We hebben echter geen macht over de beginvoorraad genen waarmee we ter wereld komen – bedankt hè, pa en ma! Wat zij ons zoal meegeven, heeft ook slechts gedeeltelijk met hún genen te maken, maar alles met hun leefstijl. Een hele verantwoording voor toekomstige ouders, zeker ook voor de vaders! Want sperma is alleen optimaal als papa voorafgaand aan de daad bijtijds gezond gaat leven. Leeft hij er jarenlang vrolijk op los en rijpt hij pas tot een ascetisch levende aanstaande vader als het nieuws over de zwangerschap bekend wordt, dan zijn de messen allang geslepen. Let dus bij het uitzoeken van een partner goed op. Want ouders kunnen ons ook iets nalaten wat epigenetische verandering heet.

Terwijl de genetica zich bezighoudt met de erfelijke informatiedrager DNA en het doorgeven van genetische kenmerken, levert de epigenetica aanvullende informatie waarmee de activiteit van genen kan worden vastgesteld. Zoals we inmiddels weten, scannen piepkleine uitleesapparaatjes de genetische code in de cellen, geven deze informatie door en bepalen zo de combinatie van uiteenlopende eiwitstructuren. Soms is echter deze vorm van geniale gen-herkenning in het binnenste van de cel verstoord, zodat bepaalde stukjes DNA niet kunnen worden uitgelezen. Dat komt door verklevingen

in het erfelijk materiaal, de genoemde epigenetische veranderingen. Je kunt deze informatiestoring vergelijken met een kookboek waarin enkele pagina's zo aan elkaar vastkleven dat je ze niet meer los krijgt, zodat je nooit het recept voor die lekkere stoofschotel te lezen krijgt!

Bij verklevingen van erfelijk materiaal zit het venijn 'm natuurlijk niet alleen in het detail van de beperkte uitleesbaarheid, maar ook in het feit dat vervolgens de klad komt in de productie van belangrijke eiwitten die noodzakelijk zijn voor de opbouw, reparatie en onderlinge communicatie van de cellen. Deze epigenetische veranderingen bezorgen niet alleen óns narigheid, maar onze kinderen mogelijk ook. Een reden te meer om gezonde leefstijlkeuzen te maken...

Telomeren: de steeds kortere lontjes van het ouder worden

Onze lichaamscellen delen zich in de loop van ons leven ongeveer vijftig à zestig keer en dan is hun tijd om. Ter bescherming dragen onze chromosomen in de celkernen aan hun uiteinden beschermende kapjes, te vergelijken met de plastic kokertjes aan schoenveters. Deze zogeheten telomeren (Gr. *télos* – eind en *méros* – deel) gelden als biologische klok van de lichaamscellen en worden bij elke celdeling korter; ze rafelen steeds verder af totdat de cel zich ten slotte niet meer kan delen en afsterft. Het aantal delingen dat tot het afsterven mogelijk is, staat bekend als de Hayflick-limiet, vernoemd naar haar ontdekker, de Amerikaanse gerontoloog Leonard Hayflick. Aan het eind van hun leven nemen de cellen een duikvlucht in de geprogrammeerde celdood, de apoptose. Daarna worden ze keurig netjes verpakt en door omringende cellen en vreetcellen verslonden.

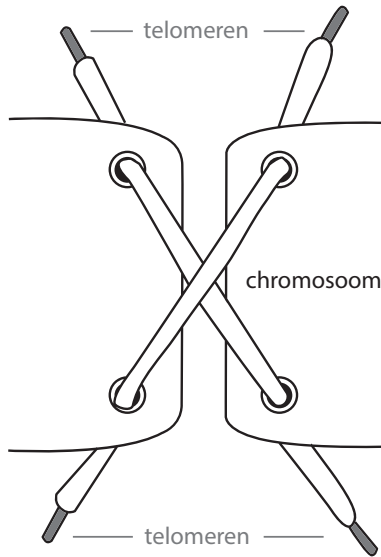
Dankzij duizenden jaren evolutie laat ons lichaam dat alles niet onbeschermd over zich heen komen. Zo kan het een enzym produceren, telomerase, dat de telomeren na

celdeling weer iets kan verlengen. Dat vindt echter alleen plaats in de zich uitzonderlijk snel delende stamcellen, in beenmergcellen, enkele immuuncellen of de kiembaancellen, die de ontwikkelingslijn van de celpopulatie vormen. En helaas ook in kankercellen.

Stamcellen delen zich levenslang steeds opnieuw, doordat ze bulken van de telomerase en zo de Hayflick-limiet omzeilen. Als alle cellen in ons lichaam dat konden, zouden we een grote stap dichterbij de droom (of nachtmerrie) van biologische onsterfelijkheid komen!

Als de telomerase regeneratief de celveroudering tegengaat, kan ze – als neveneffect – in theorie ook tumorgroei en ongecontroleerde, ongewenste celgroei stimuleren. Dat is ook precies het probleem van farmaceutische bedrijven bij de ontwikkeling van telomerase stimulerende antiagingmedicatie; preparaten die deze mogelijke bijwerking veilig uitsluiten kunnen tot nog toe niet worden ontwikkeld. Maar buiten Big Pharma om is er meer hoop: de Amerikaanse onderzoekster Elizabeth Blackburn (die het enzym in de jaren tachtig mede heeft ontdekt) zette al in 2008 een onderzoekspopulatie op waarin 24 mannen drie maanden lang overwegend plantaardig en vetarm aten: ze mochten geen vlees, eieren, melkproducten of bewerkte levensmiddelen eten. In plaats daarvan stortten de deelnemers zich op groente, fruit, peulvruchten en onbewerkte granen. Bovendien moesten ze zes dagen per week dertig minuten wandelen; stress gingen ze te lijf met yoga en meditatie.

Deze testfase leverde de mannen een toename van de telomerase-activiteit op van 30 tot maar liefst 80 procent! Bovendien werd de Body Mass Index (BMI) lager, waardoor de cholesterolspiegel, de bloeddruk, lever- en ontstekingswaarden daalden. In 2009 kreeg Elizabeth Blackburn voor haar telomerase-onderzoek de Nobelprijs voor geneeskunde. Vijf jaar later onderzocht ze enkele mannen uit de onderzoeksgroep, die plantaardig waren blijven eten, opnieuw. Het verbluffende was dat hun telomeren niet waren gekrompen,



Telomeren, de beschermkapjes van chromosomen

maar juist langer waren geworden! De cellen waren niet zo-
zeer minder verouderd, ze waren zelfs jonger geworden. Bij
de mannen die na de testfase weer in hun oude gewoonten
waren teruggevallen, lieten de telomeren daarentegen de
verwachte verkortingen zien.

Een gezonde leefstijl leidt er dus duidelijk toe dat deze
lontjes van het ouder worden langzamer opbranden, wat ons
leven met jaren kan verlengen. Als reden vermoedt men dat
het erfelijke materiaal van gezonde cellen door lange telo-
meren wordt gestabiliseerd en dus beter tegen kanker wordt
beschermd. In kankercellen zelf is de telomerase echter con-
traproductief, doordat ze ongewenste cellen ergerlijk genoeg
in leven houdt, terwijl die zich toch al als bezetenen delen.
De moleculair biologe Carol Greider, die samen met Eliza-
beth Blackburn in Stockholm een onderscheiding kreeg voor
haar onderzoek, heeft daarom op dieren getest of het enzym
zich laat blokkeren: muizen werden genetisch zo veranderd
dat in alle cellen, inclusief de kankercellen, geen telome-