

Luc Borneux (red.)



De gezonde levensloop

Een geschenk van vele generaties

AMSTERDAM UNIVERSITY PRESS

Het wegwerplichaam

Over de rol van het immuunsysteem tijdens de levensloop

David van Bodegom en Jolanda Lindenberg

Inleiding

De levensverwachting in Nederland is vanaf de 19e eeuw sterk toegenomen. Tot 1870 lag de gemiddelde levensverwachting beneden de 50 jaar, daarna begon de epidemiologische transitie, een overgang van sterfte door infectieziekten op jonge leeftijd naar sterfte door kanker en harten vaatziekten op hogere leeftijd. Deze transitie kan verklaard worden door verbeterde hygiëne, sociaal-economische ontwikkelingen en toegenomen medische kennis. Door deze ontwikkelingen is de kindersterfte vrijwel verdwenen en de gemiddelde levensverwachting fors gestegen. Op dit moment heeft een Nederlandse man een kans van 86 procent om de leeftijd van 65 jaar te bereiken en voor vrouwen is dit zelfs 90 procent. Daarbij is de levensverwachting voor mannen 77 jaar en voor vrouwen 81 jaar. Het resultaat van dit succes is dat er nu meer oude mensen zijn dan ooit te voren. Dat wil echter niet zeggen dat veroudering een nieuw fenomeen is. Ook in vroeger tijden waren er mensen die een hoge leeftijd bereikten, alleen waren er veel minder mensen die dit geluk mochten smaken. In dit hoofdstuk gaan we in op de factoren die de levensverwachting beïnvloeden, waarbij we ons concentreren op de rol die het immuunsysteem speelt gedurende de levensloop.

Verouderingstheorieën

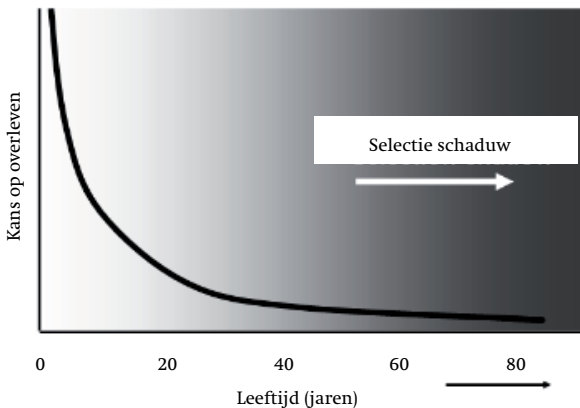
Wat is de reden dat mensen verouderen? Veroudering is het gevolg van de opeenstapeling van schade die iemand tijdens het leven oploopt. Allerlei processen in en buiten het lichaam zorgen voor beschadigingen van DNA, eiwitten en structuren die maar gedeeltelijk gerepareerd worden. De invloed van de levensloop op de latere gezondheid is bij veroudering evident. Hoewel iedereen verouderd, verouderd niet iedereen op

dezelfde manier of met dezelfde snelheid. Hieraan liggen omgevingsdeterminanten ten grondslag; de één loopt tijdens het leven meer schade op dan de ander. Aan de andere kant zijn er ook genetische factoren die bepalen hoe iemand verouderd, sommigen kunnen schade beter tegengaan of herstellen dan anderen.

Vanuit een evolutionair perspectief vraagt men zich af waarom ons lichaam deze schade eigenlijk oploopt. Waarom zijn we tijdens miljoenen jaren evolutie niet robuuster geëvolueerd en wordt niet alle schade netjes gerepareerd? Volgens de evolutietheorie staan individuen onder druk, alleen de succesvolste individuen zullen zich voortplanten en hun genen doorgeven aan volgende generaties. Hieruit is direct duidelijk wat evolutionair van belang is: overleven tot we ons hebben voortgeplant. Alle genen die hier een gunstige bijdrage aan leveren hebben altijd onder sterke selectie gestaan.

In het verleden waren er maar weinig mensen die een hoge leeftijd bereikten. Velen stierven al jong door infectieziekten, honger, kou en ongevallen. De selectie voor genen die op vroege leeftijd hun effect hebben is daardoor veel groter dan de selectiedruk voor genen die op latere leeftijd hun effect hebben, omdat er veel meer individuen zijn waar deze genen hun effect doen gelden. De afnemende selectiedruk op hogere leeftijd wordt ook wel de selectieschaduw genoemd (figuur 1). Genen met slechte effecten die pas op latere leeftijd problemen geven zouden op deze manier aan het eind van het leven kunnen accumuleren, hier is immers weinig selectie tegen (Hamilton, 1966; Medawar, 1952).

Figuur 1 De kans op overleving voor mensen in vroeger tijden en de selectieschaduw



Ontleend aan Kirkwood & Austad (2000)

Tegenwoordig is bekend dat er ook genen zijn die meerdere effecten hebben, zowel gunstige als ongunstige. Wanneer de gunstige effecten eerder in het leven optreden dan de ongunstige, zullen deze genen zich toch in de populatie verspreiden. Meer individuen zullen immers van de vroege voordelen profiteren dan dat individuen van de nadelen last hebben. Dat gunstige effecten in de vroege levensloop negatieve gevolgen kunnen hebben in de latere levensfase, staat bekend als de theorie van de antagonistische pleiotropie (Williams, 1957).

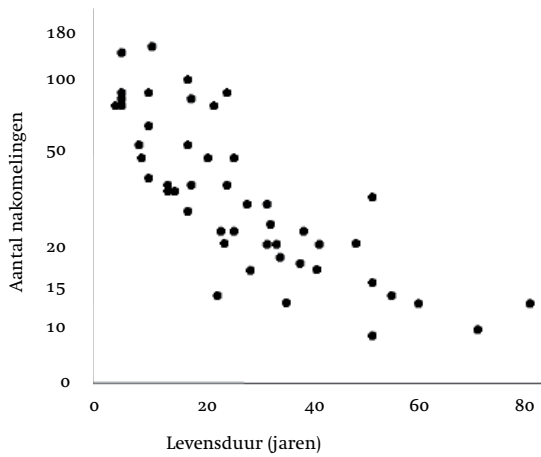
Het wegwerplichaam

Wij zijn geëvolueerd om onze genen door te geven, hiervoor zijn overleving en voortplanting de belangrijkste eigenschappen waarop individuen worden geselecteerd. De recentste verouderingstheorie die daarin zijn basis vindt, is de theorie van de *disposable soma* of het wegwerplichaam (Kirkwood, 1977). Volgens deze theorie is er geen voordeel om een lichaam te evolueren dat nog blijft bestaan nadat we onze genen hebben doorgegeven. Het lichaam is slechts het vehikel van onze genen en kan nadat deze zijn doorgegeven afgedankt worden. Volgens de *disposable soma*-theorie is er een beperkte hoeveelheid energie beschikbaar voor een individu, die verdeeld moet worden over de twee belangrijkste taken: overleving en voortplanting.

In het dierenrijk zijn verschillende aanwijzingen voor dit evenwicht. Soorten die lang leven, krijgen in het algemeen weinig nakomelingen. Zij hebben meer in overleving en minder in voortplanting geïnvesteerd (figuur 2). Ook is bekend dat fruitvliegen, *Drosophila melanogaster*, langer leven als ze niet kunnen paren en dat selectie op lang levende vliegen leidt tot een reductie van het gemiddeld aantal nakomelingen.

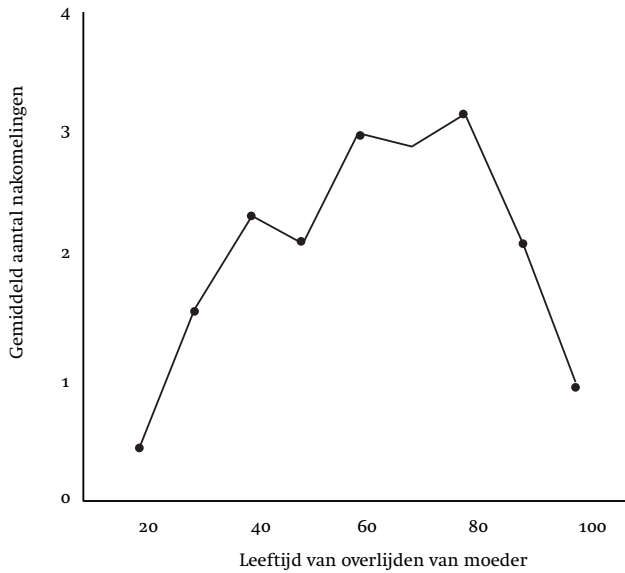
Ook bij mensen is sprake van een dergelijk evenwicht. Westendorp en Kirkwood (1998) deden onderzoek naar voortplanting en levensduur met behulp van historische data van de Britse aristocratie. Door het onderzoek op deze deelgroep te richten werden sociaal-economische verschillen verkleind. Verschillende geboortecohorten in de periode 1500-1875 werden in het onderzoek vergeleken. Uit het onderzoek bleek dat de vrouwen die minder kinderen voortbrachten, langer leefden (figuur 3). Ook andere studies onder Canadezen (Gagnon et al., 2009), Finnen (Korpelainen, 2000), Noren (Lund, Arnesen & Borgan, 1990) en Denen (Herskind et al., 1996) hebben eenzelfde associatie tussen nakomelingen en levensverwachting gevonden.

Figuur 2 De relatie tussen vruchtbaarheid en langlevendheid bij verschillende zoogdiersoorten; het aantal nakomelingen en de gemiddelde levensduur



Ontleend aan Holliday (1995)

Figuur 3 De relatie tussen vruchtbaarheid en langlevendheid bij mensen; het aantal kinderen dat Britse aristocratische vrouwen kregen en de leeftijd die zij bereikten



Ontleend aan Westendorp & Kirkwood (1998)

Immuunsysteem en levensloop

Het immuunsysteem speelt een belangrijke rol in het evenwicht tussen langlevendheid en vruchtbaarheid. De rol van het immuunsysteem voor de overleving (van infectieziekten) is duidelijk. Met dit immuunsysteem moet iemand de reproductieve leeftijd bereiken. Er is echter variatie in de sterkte van het immuunsysteem en die is voor een groot gedeelte erfelijk bepaald (Westendorp et al., 1997).

Het immuunsysteem heeft echter niet alleen effect op de afweer tegen infectieziekten, maar ook op de vruchtbaarheid. Het immuunsysteem reageert op lichaamsvreemde stoffen. Het kind in de baarmoeder is voor de helft van de vader en brengt paternale eiwitten tot expressie waar het immuunsysteem dus een bepaalde mate van tolerantie voor moet hebben. Mensen die last hebben van veelvuldige miskramen blijken een sterker immuunsysteem te hebben dan andere vrouwen (Westendorp, Van Dunne, Kirkwood, Helmerhorst & Huizinga, 2001). Een sterk immuunsysteem, benodigd om infectieziekten te remmen, kan hier dus in het nadeel werken.

De afgelopen decennia is steeds duidelijker geworden dat het immuunsysteem ook een belangrijke rol speelt bij veel chronische ziekten. Het immuunsysteem bestrijdt ziekteverwekkers met allerlei schadelijke stoffen, waaronder zuurstofradicalen. Deze stoffen veroorzaken echter ook schade aan de eigen cellen van het lichaam en dragen zo bij aan veroudering. Hart- en vaatziekten, waarvan lang werd gedacht dat zij voornamelijk door cholesterol werden veroorzaakt, blijken voor een groot deel veroorzaakt te worden door de immunreactie van het lichaam tegen de cholesterol in de vaatwand. Ook bij dementie, diabetes, artrose en andere ziekten die op latere leeftijd optreden, blijkt het immuunsysteem een belangrijke rol te spelen. Door sommigen wordt vanwege deze associatie gesproken over 'inflamm-aging' (Franceschi et al., 2007).

De gedachte is nu ontstaan dat een van de redenen dat wij last hebben van ziekten op hoge leeftijd, te wijten is aan het immuunsysteem. Dit immuunsysteem is gunstig om tijdens de kinderjaren te overleven, maar veroorzaakt schade die op hogere leeftijd tot ziekte leidt. In de evolutie is hier nooit tegen geselecteerd, omdat we onze genen op hoge leeftijd al hebben doorgegeven en het lichaam overbodig is geworden.

Ghana-studie

Om evolutionaire vragen over veroudering te onderzoeken is het belangrijk een populatie te onderzoeken die nog leeft in een omgeving die vergelijkbaar is met de omgeving waar mensen de afgelopen duizenden jaren gewoond hebben. Ons genoom is immers in deze omgeving

tot stand gekomen, onder invloed van selectiedrukken zoals die destijds aanwezig waren. In een studie in het noorden van Ghana volgen wij al jaren een grote groep mensen om veroudering in een dergelijke omgeving te onderzoeken. Hierbij hebben we speciale interesse in de relatie tussen overleving en vruchtbaarheid en de rol die het immuunsysteem hierin speelt.

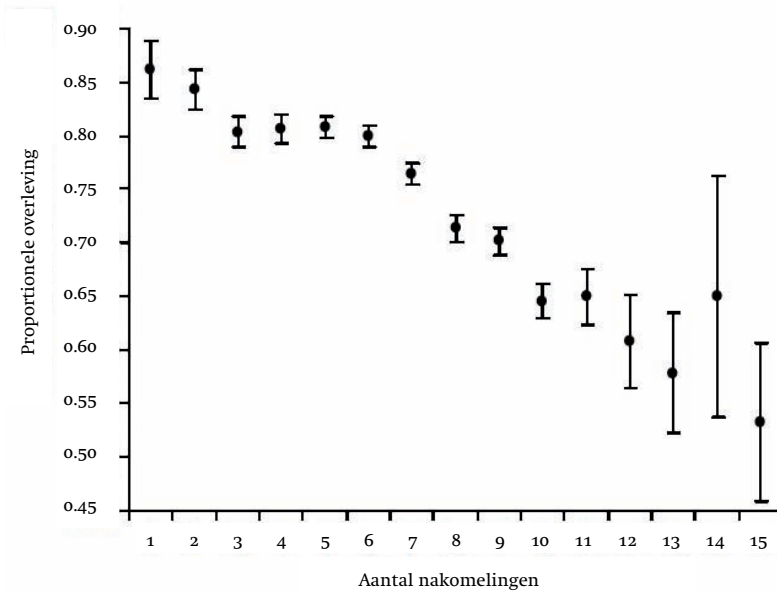
Het onderzoeksgebied ligt in het Garu-Tempene district in Ghana. Sinds 2003 volgen wij hier ruim 25.000 mensen van de verschillende stammen in de regio (Bimoba (65 procent), de Kusasi (25 procent) en enkele andere stammen). Alle stammen kennen polygamie waarbij een man meerdere vrouwen heeft en de vruchtbaarheid is hoog. De inwoners leven van de landbouw en hebben weinig bezittingen. In het gebied zijn veel infectieziekten, in het bijzonder malaria. De medische zorg is slechts beperkt aanwezig en de kindersterfte is hoog.

Ook in deze contemporaine populatie vonden wij een relatie tussen vruchtbaarheid en langlevendheid zoals we die eerder in de historische studie van de Britse aristocratie zagen. Vrouwen die vruchtbaar waren en veel kinderen hadden, hadden een slechtere procentuele overleving van hun kinderen (Meij et al., 2009) (zie figuur 4). Ook bij vergelijking van verschillende vrouwen binnen één huishouden, waarvan de kinderen gezamenlijk werden opgevoed, bleek de overleving van de kinderen afhankelijk van de vruchtbaarheid van de moeder. Aangezien de immuunreactie voor een groot deel genetisch bepaald is, zal die van de moeder op het kind overerven. Deze observatie strookt dan ook met de gedachte dat mensen die een sterker immuunsysteem hebben weliswaar beter de kinderjaren door komen, maar door de sterke immuunreactie minder vruchtbaar zijn.

Om het immuunsysteem te onderzoeken hebben we in deze populatie van vrijwilligers bloed afgenomen. Deze bloedmonsters hebben we in het laboratorium gestimuleerd met verschillende stimulantia, waarna we de capaciteit van het immuunsysteem aflazen aan verschillende stoffen in het bloed. Het stimuleren leidt tot de productie van zowel immuunstimulerende als immuunremmende stoffen. Een immuunremmende stof die betrokken is bij het beperken, en uiteindelijke beëindigen van de immuunreactie is Interleukin-10 (IL-10). Een stof die betrokken is bij de stimulering van de immuunreactie is TNF- α . Uit deze studie bleek dat ook hier de immuunreactie genetisch bepaald was (May et al., 2009; May et al., 2009). Ook zagen we dat mensen die genen hadden die tot een sterkere immuunreactie leiden, een betere overleving hadden (Kuningas et al., 2009).

Om de hypothese te toetsen dat het immuunsysteem een centrale rol speelt bij het evenwicht tussen voortplanting en reproductie, kijken we nu of dit in deze populatie ook effect heeft op de voortplanting. Daar-

Figuur 4 Procentuele overleving van de kinderen naar kindertal van de moeder



Ontleend aan Meij et al. (2009)

naast is het interessant te kijken of de genen die in deze populatie geassocieerd zijn met een sterkere immuunreactie ook geassocieerd zijn met chronische ziektes. Op dit moment onderzoeken we daarom het voorkomen van hart- en vaatziekten onder Ghanese ouderen met behulp van electrocardiogrammen en vaatonderzoek.

De nadruk op de genetische factoren voor veroudering wil niet zeggen dat de omgeving niet van invloed is. Een belangrijke observatie was dat binnen deze plattelandspopulatie verschillen in sociaal-economische status een belangrijke determinant van sterfte waren. De armere 50 procent had 30 procent meer sterfte vergeleken met de rijkere 50 procent (van Bodegom et al., 2009). Ook de beschikbaarheid van schoon drinkwater was van belang, dit vertaalde zich in mortaliteitsverschillen van meer dan 20 procent (Kuningas et al., 2009).

Conclusie

In deze bijdrage zijn wij ingegaan op de invloed van het vroege leven op de verouderingstrajecten in het late leven. In de allereerste levensfase is genetisch al veel vastgelegd dat van invloed kan zijn op de duur van de levensloop en op gezondheid en ziekte. Het immuunsysteem is een van de factoren die sterk genetisch bepaald zijn en die niet alleen gun-

stige effecten kennen op jonge leeftijd, maar ook ongunstige effecten, zowel voor de vruchtbaarheid als voor allerlei chronische aandoeningen op hoge leeftijd. Ons lichaam is geprogrammeerd om te overleven en om zich voort te planten. Dat veel mensen nu een oude dag genieten is een noviteit, mogelijk gemaakt door de sterk verbeterde omgeving. Onze genen zijn hier nog niet op aangepast.

Onze genen zijn niet de enige determinant van onze levensverwachting. Gedrag, sociaal-economische factoren en omgevingsfactoren spelen een grote rol. Omgevingsdeterminanten zijn belangrijk omdat deze vaak direct beïnvloedbaar zijn. Het onderzoeken van de genetische mechanismen van veroudering is op een andere manier van belang, omdat we zo de mechanismen die bijdragen aan de levensverwachting en het proces van veroudering beter kunnen begrijpen. In de toekomst kan dit leiden tot nieuwe manieren om ziektes te behandelen en voor meer mensen een gezond lang leven te realiseren.

Literatuur

- Bodegom, D. van, May, L., Kuningas, M., Kaptijn, R., Thomése, F., Meij, H.J. & Westendorp, R.G. (2009). Socio-economic status by rapid appraisal is highly correlated with mortality risks in rural Africa. *Trans.R.Soc Trop. Med.Hyg.*, 103, 795-800.
- Franceschi, C., Capri, M., Monti, D., Giunta, S., Olivieri, F., Sevini, F. & Salvioli, S. (2007). Inflammaging and anti-inflammaging: a systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. *Mechanisms of Ageing and Development*, 128, 92-105.
- Gagnon, A., Smith, K.R., Tremblay, M., Vezina, H., Pare, P.P. & Desjardins, B. (2009). Is there a trade-off between fertility and longevity? A comparative study of women from three large historical databases accounting for mortality selection. *American Journal of Human Biology*, 21, 533-540.
- Hamilton, W.D. (1966). The molding of senescence by natural selection. *Journal of Theoretical Biology*, 12, 12-45.
- Herskind, A.M., McGue, M., Holm, N.V., Sorensen, T.I., Harvald, B. & Vaupel, J.W. (1996). The heritability of human longevity: a population-based study of 2872 Danish twin pairs born 1870-1900. *Human Genetics*, 97, 319-323.
- Holliday, R. (1995). *Understanding ageing*. Cambridge, UK: Cambridge University Press.
- Kirkwood, T.B. & Austad, S.N. (2000). Why do we age? *Nature.*, 408, 233-238.
- Kirkwood, T.B.L. (1977). Evolution of aging. *Nature*, 270, 301-304.
- Korpelainen, H. (2000). Fitness, reproduction and longevity among European aristocratic and rural Finnish families in the 1700s and 1800s.

- Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 267, 1765-1770.
- Kuningas, M., May, L., Tamm, R., Van Bodegom, D., van den Biggelaar, A.H., Meij, J.J. & Westendorp, R.G.J. (2009). Selection for genetic variation inducing pro-inflammatory responses under adverse environmental conditions in a Ghanaian population. *PLoS One*, 4, e7795.
- Lund, E., Arnesen, E. & Borgan, J.K. (1990). Pattern of childbearing and mortality in married women – a national prospective study from Norway. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 44, 237-240.
- May, L., Van den Biggelaar, A.H.J., Van Bodegom, D., Meij, H.J., De Craen, A.J.M., Amankwa, J. & Westendorp, R.G.J. (2009). Adverse environmental conditions influence age-related innate immune responsiveness. *Immunity and Ageing*, 6(7), 1-7.
- May, L., Van Bodegom, D., Kuningas, M., Meij, J.J., De Craen, A.J.M., Fröhlich, M. & Westendorp, R.G.J. (2009). Performance of the whole-blood stimulation assay for assessing innate immune activation under field conditions. *Cytokine* 2009, 45, 184-189.
- Medawar, P.B. (1952). *An unsolved problem of biology*. Londen: H.K. Lewis.
- Meij, J.J., Van Bodegom, D., Ziem, J.B., Amankwa, J., Polderman, A.M., Kirkwood, T.B. & Westendorp, R.G. (2009). Quality-quantity trade-off of human offspring under adverse environmental conditions. *J.Evol.Biol.*, 22, 1014-1023.
- Westendorp, R.G. & Kirkwood, T.B. (1998). Human longevity at the cost of reproductive success. *Nature*, 396, 743-746.
- Westendorp, R.G., Langermans, J.A., Huizinga, T.W., Elouali, A.H., Verweij, C.L., Boomsma, D.I. & VandenBroucke, J.P. (1997). Genetic influence on cytokine production and fatal meningococcal disease. *Lancet*, 349, 170-173.
- Westendorp, R.G., van Dunne, F.M., Kirkwood, T.B., Helmerhorst, F.M., & Huizinga, T.W. (2001). Optimizing human fertility and survival. *Nature Medicine*, 7, 873.
- Williams, G.C. (1957). Pleiotropy, natural selection, and the evolution of senescence. *Evolution*, 11, 398-411.