

We worden allemaal ouder: hoe komt dat
en wat kunnen we eraan doen?

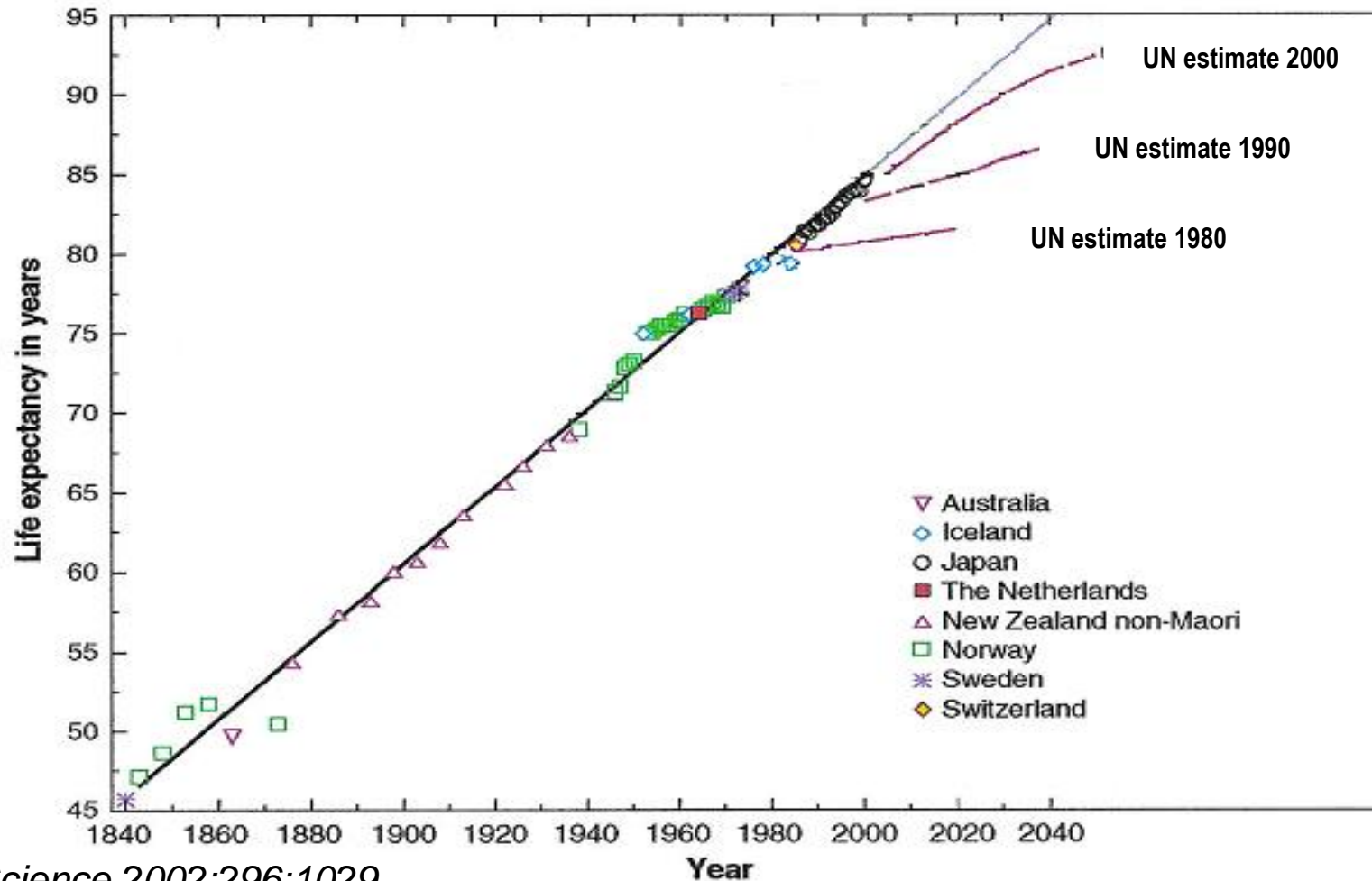
De stand van de wetenschap

Wessel Knoops, Arnhem 10 Okt., 2023

Jan Hoeijmakers supported by KWF, NWO/Zon, NIH, E(R)C, OncoCode

Erasmus

Gemiddelde levensverwachting stijgt ...

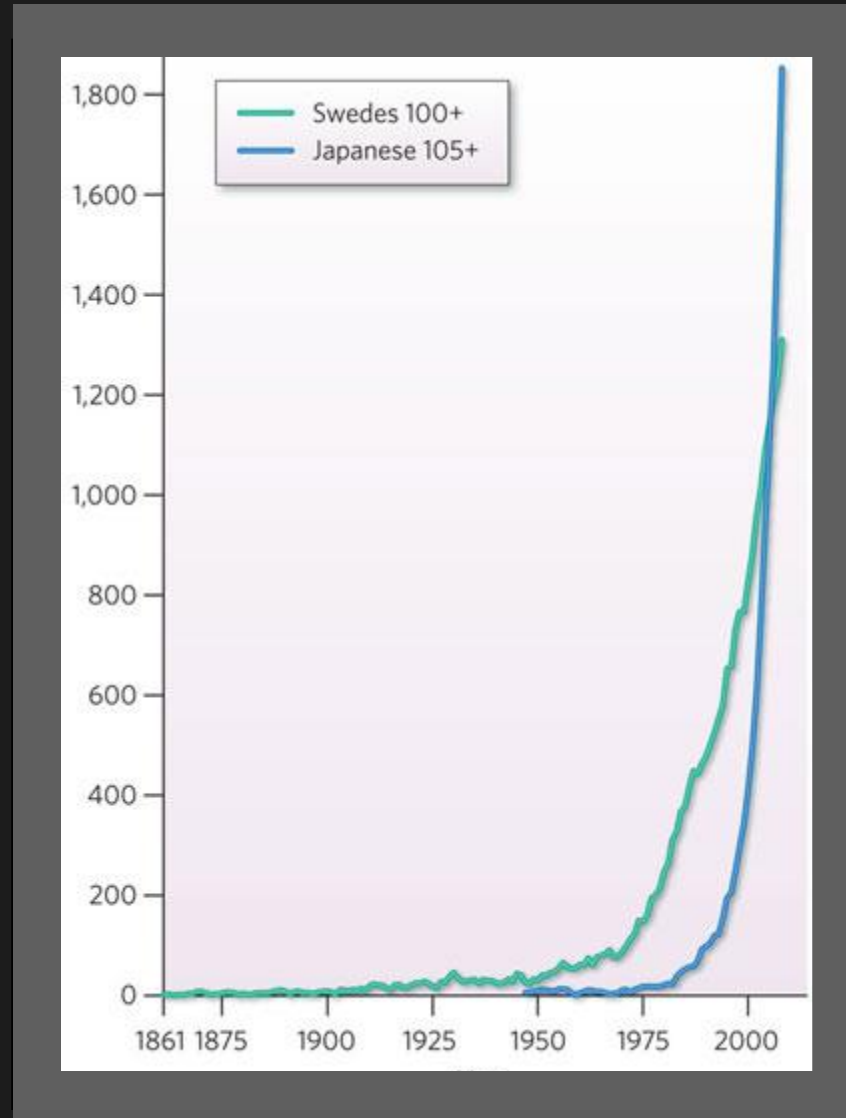


Science 2002;296:1029

... elke week een weekend erbij ... al 170 jaar

Aantal vrouwen >100 in Zweden of >105 in Japan

Aantal vrouwen >100 (Zweden),
>105 (Japan)



Er zijn aanwijzingen dat mensen (voorlopig) niet ouder worden dan 120 jaar, maar met de huidige inzichten zou 150 jaar in de verre toekomst mogelijk kunnen zijn

Ons onderzoek begon juist niet met *ouderen en veel voorkomende ziekten ...*

... maar met kinderen met uiterst zeldzame raadselachtige aandoeningen ...

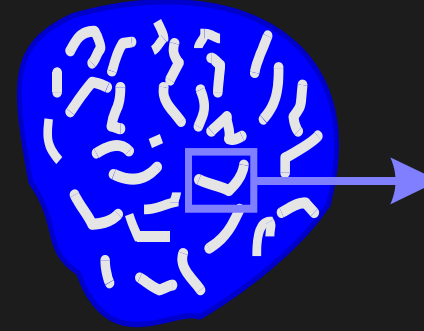
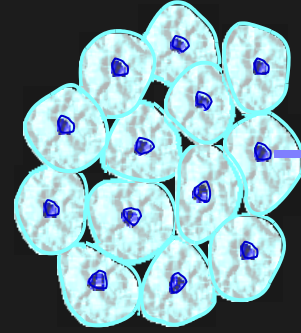
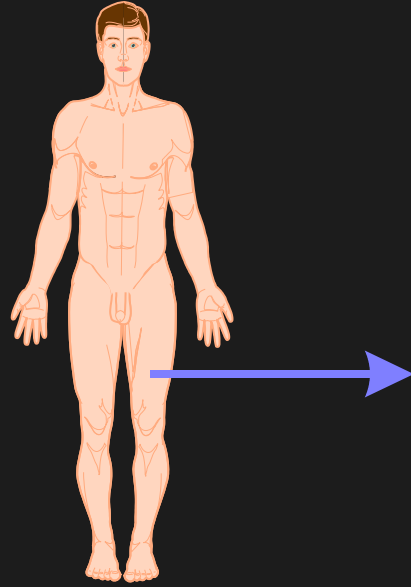
... ~1 in de miljoen ...

... door aangeboren defecten in DNA reparatie

Wat is DNA reparatie?

... een spoedcursus Moleculaire Biologie

van mens tot gen

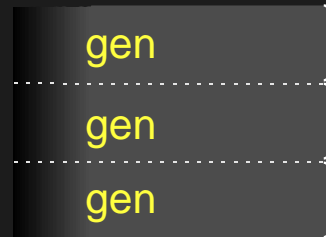


Het menselijk lichaam
opgebouwd uit
triljarden (10^{14}) cellen

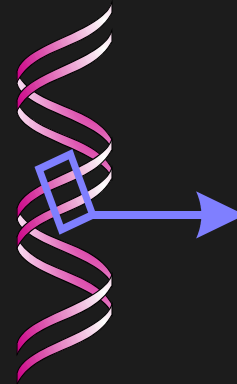
Celkern met 46 chromosomen:
22 paar autosomen en X en Y



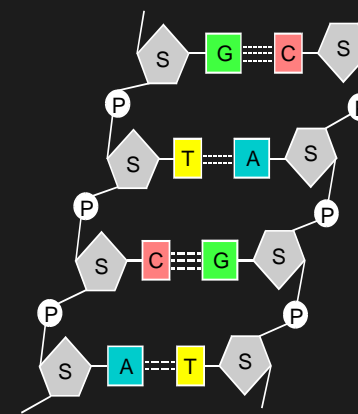
Chromosoom



Genen

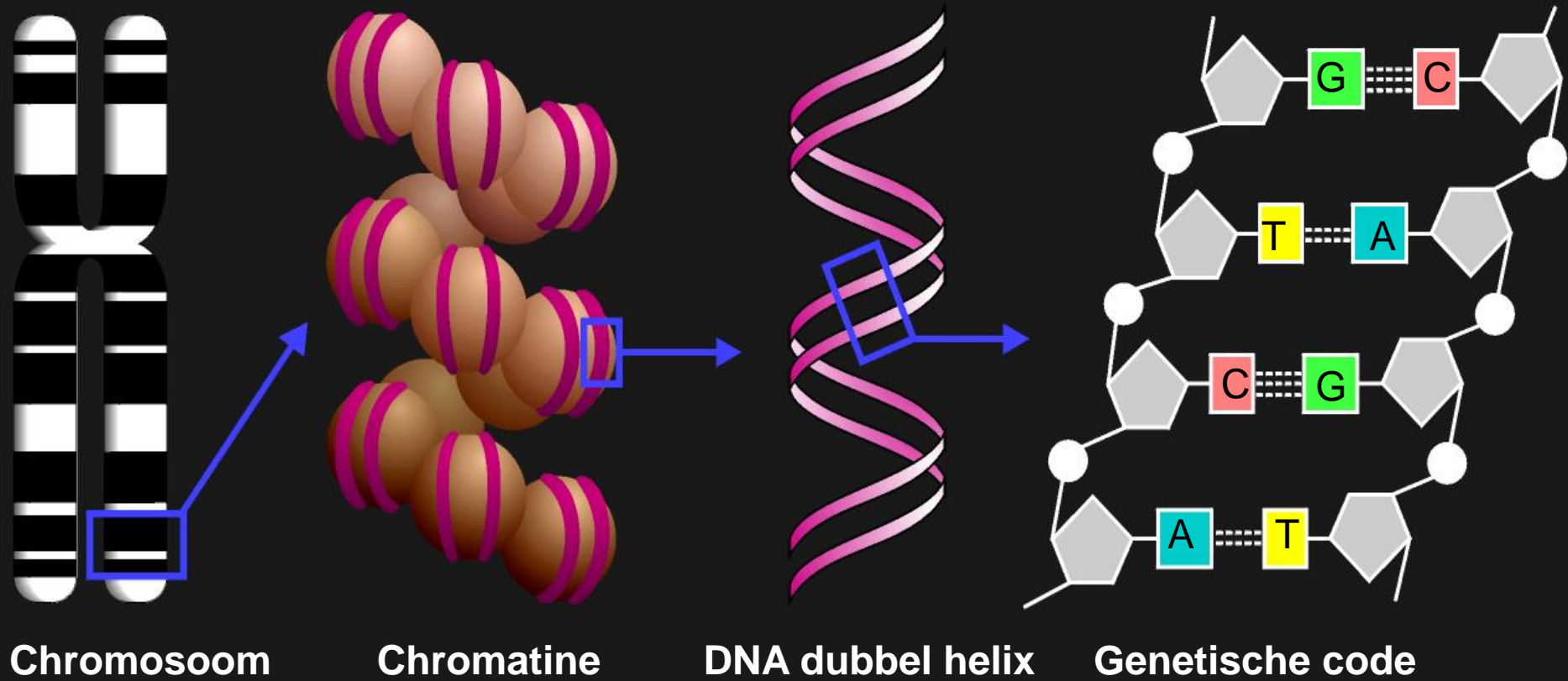


DNA dubbele helix



Genetische code

Bouwplan van een chromosoom



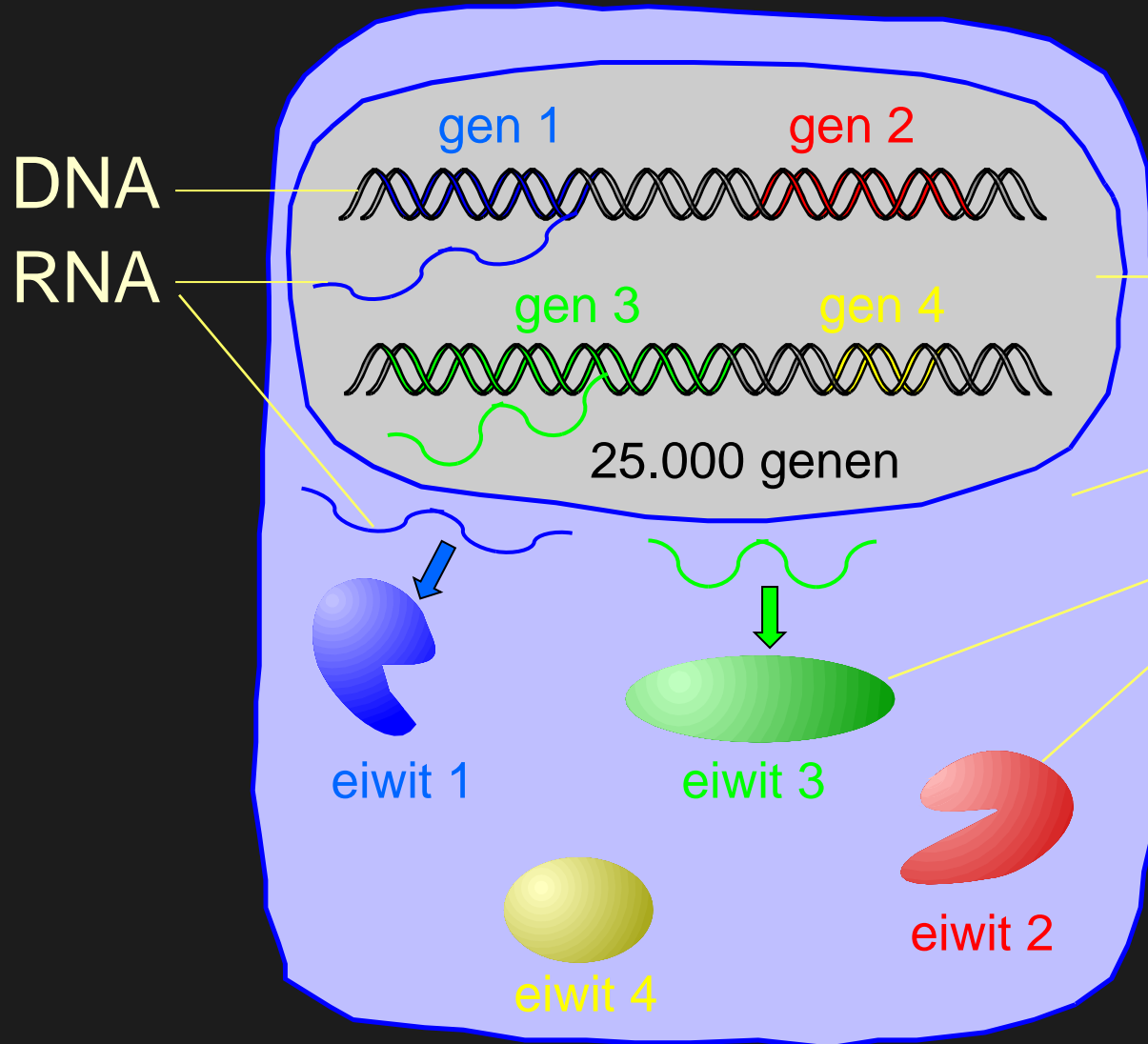
De code van het DNA en Genen

De volgorde van de 4 bouwstenen van het DNA is de 'taal' van onze genen. Ze vormen letters, woorden en uiteindelijk talloze instructies, die ons maken zoals we zijn.

Een stuk DNA, dat de informatie bevat voor één instructie, is een gen.

Ons DNA bevat ongeveer 25.000 genen en in totaal 6.000.000.000 letters

Gen in DNA (instructie) $\xrightarrow{\text{transcriptie}}$ RNA (kopie) $\xrightarrow{\text{translatie}}$ Eiwit (uitvoerder)

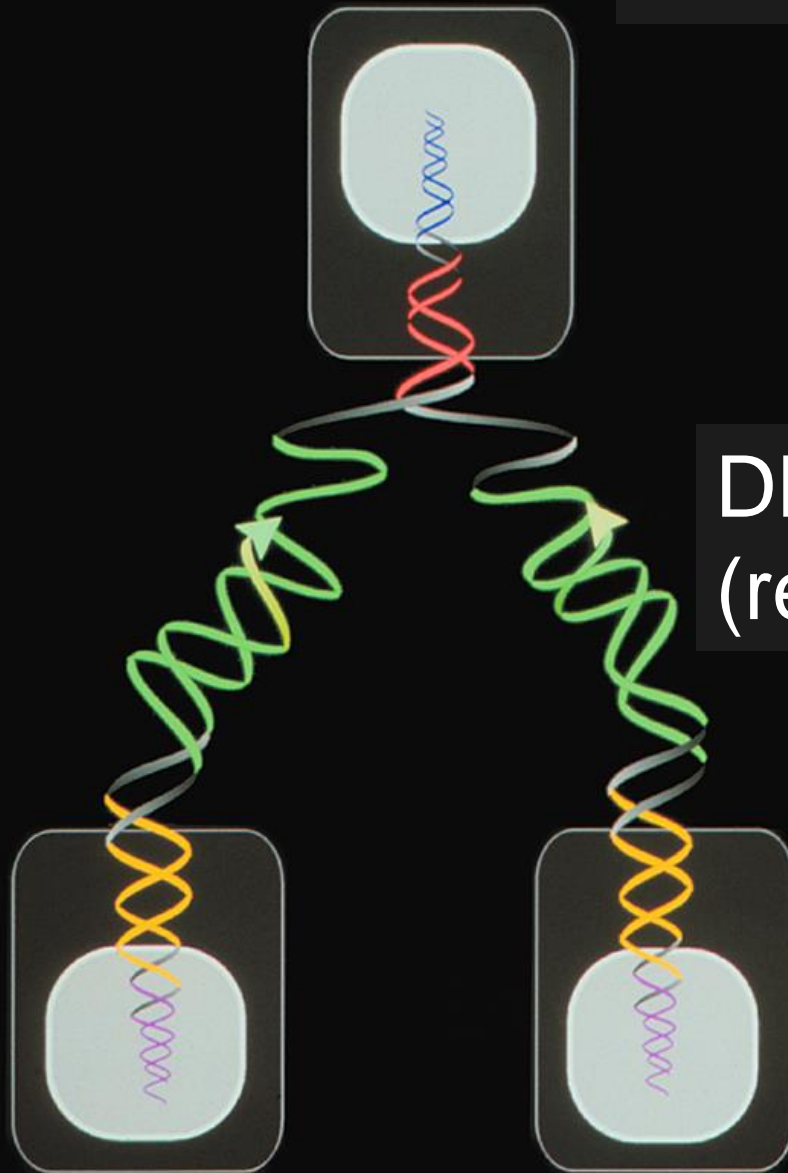


kern
cytoplasma

- Eiwitten:**
- Enzymen
 - Hormonen
 - Celdeling, DNA replicatie
 - DNA reparatie
 - RNA synthese (transcriptie)
 - Eiwit aanmaak (translatie)
 - Remmen groei, etc.

cel

Celdeling



DNA verdubbeling
(replicatie)

De 2 dochtercellen hebben
precies hetzelfde DNA en
dus dezelfde genen

DNA beschadigingen en de gevolgen

Van buiten:
UV, straling,
chemicalien

Van binnen:
zuurstofradicalen, H₂O
mechanische stress

Per dag ~100.000 beschadigingen per cel

DNA metabolisme

Fouten bij DNA replicatie en
verdelen van chromosomen

mutaties
chromos. afwijkingen

Kanker

DNA repair
systemen

stoppen transcriptie → stress
blokkeren replicatie → stress

celcyclus uitstel of afstel,
senescence, celfunctie ↓, cel †

Veroudering

Echter niets is perfect, ook DNA repair niet

- sommige schades worden niet herkend,
- sommige schades zijn onherstelbaar,
- soms is reparatie te laat ... of maakt foutjes,
- reparatie gaat waarschijnlijk achteruit bij veroudering

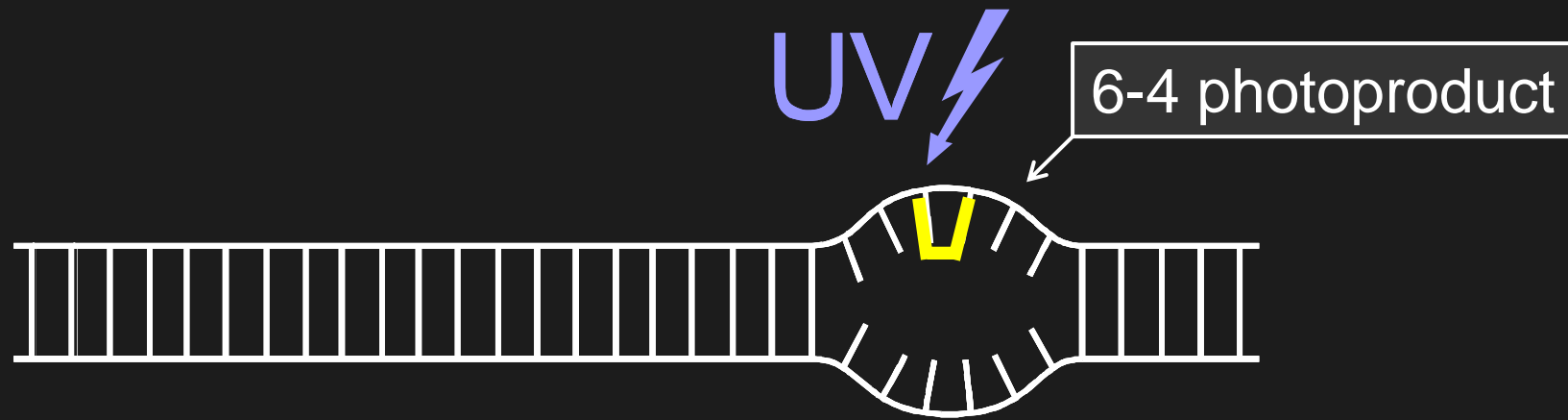
Dus ondanks efficiënte reparatie hopen DNA lesies en mutaties zich op in de tijd met kanker en veroudering als gevolg.

Dit gaat sneller bij een aangeboren defect in DNA reparatie

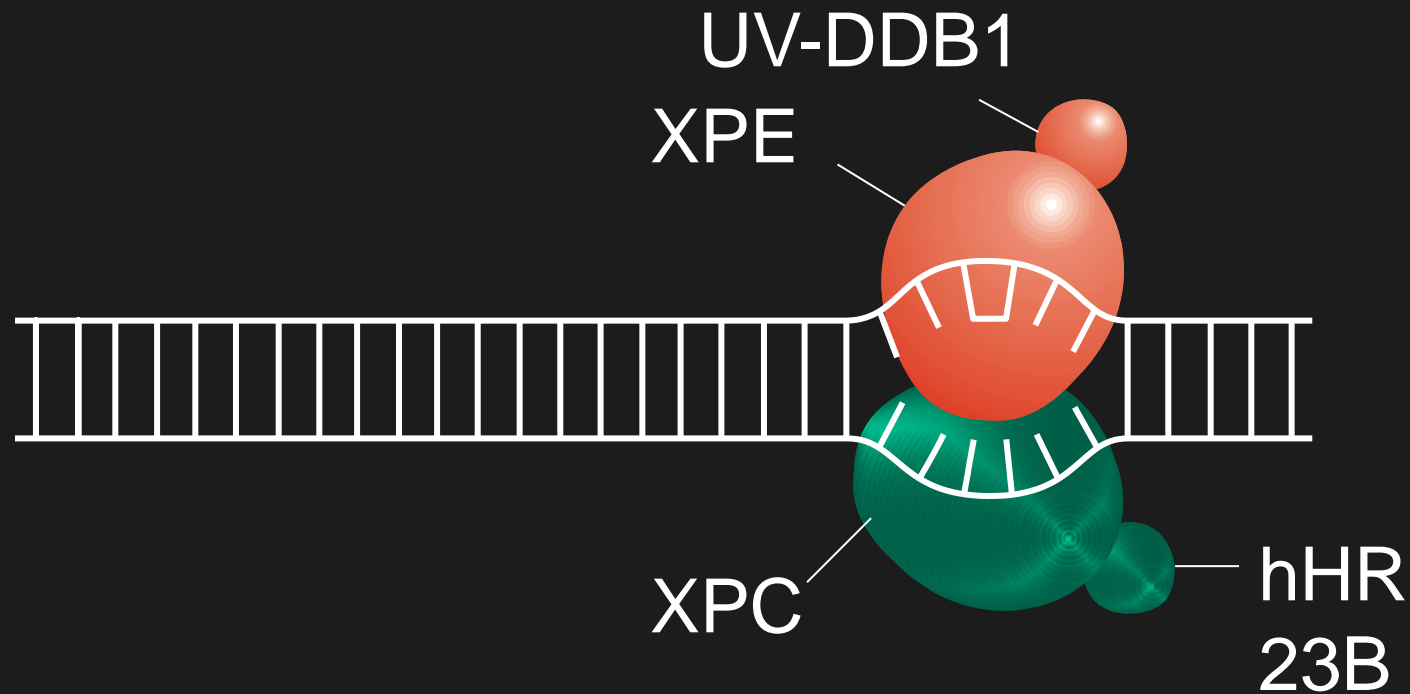
DNAreparatie systemen in zoogdieren

Proces	DNA schade
nucleotide excisie reparatie (NER)	helix-verstorend
transcriptie-gekoppeld repair (TCR)	transcriptie-blokkerend
base excisie reparatie (BER)	milde base modificaties
homologe recombinatie	dubbele streng breuk
endjoining	dubbele streng breuk
cross-link reparatie	interstreng cross-links

Globaal genoom nucleotide excisie reparatie (NER)

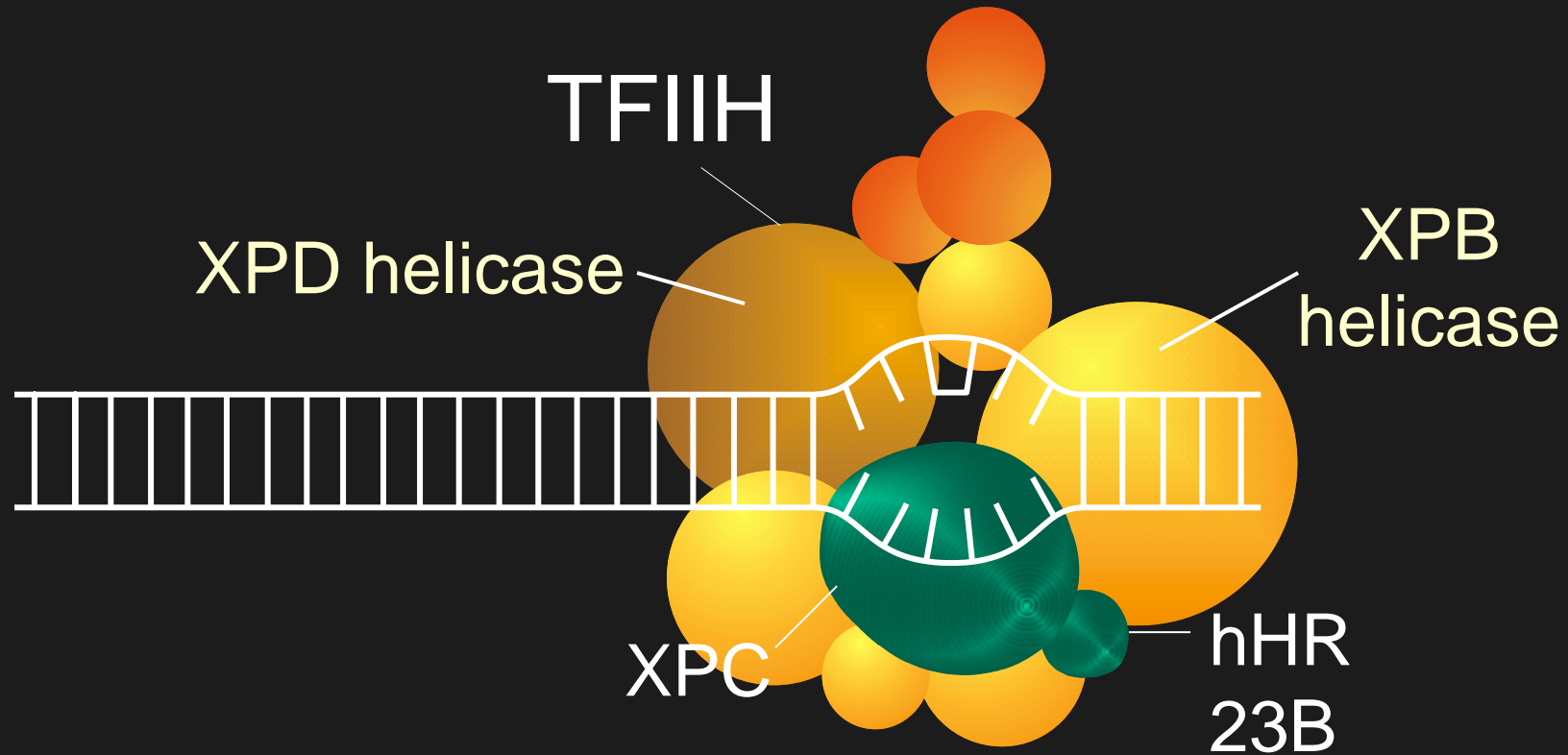


Globaal genoom nucleotide excisie reparatie (NER)

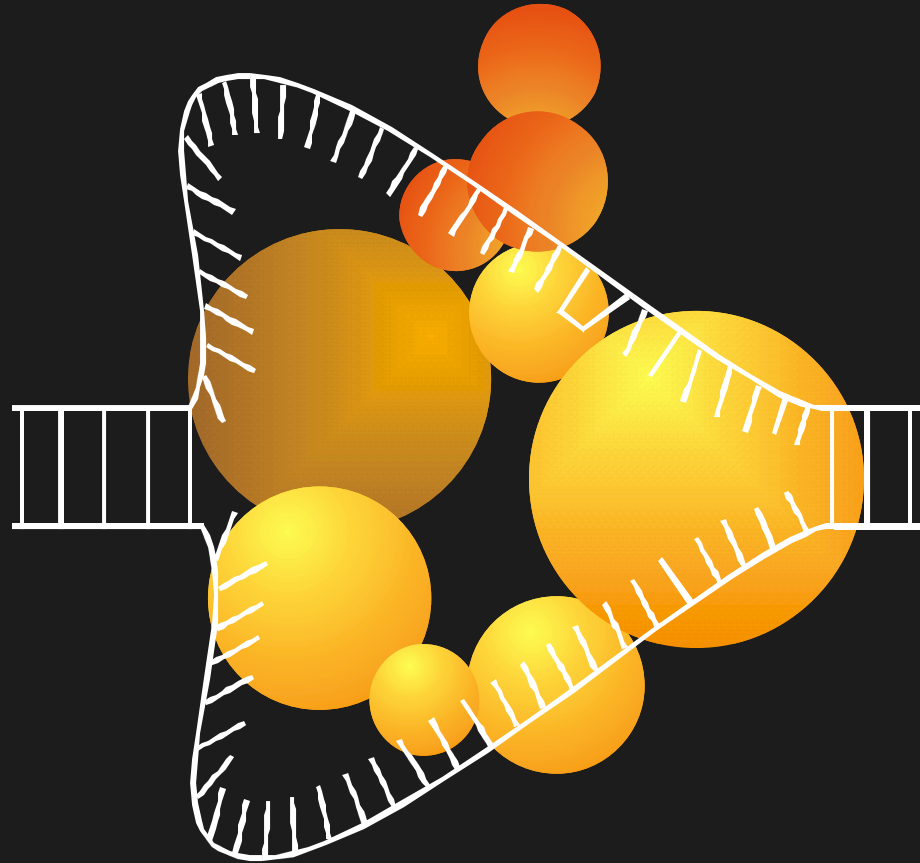


Kaoru Sugasawa, Peter van der Spek, Fumio Hanaoka

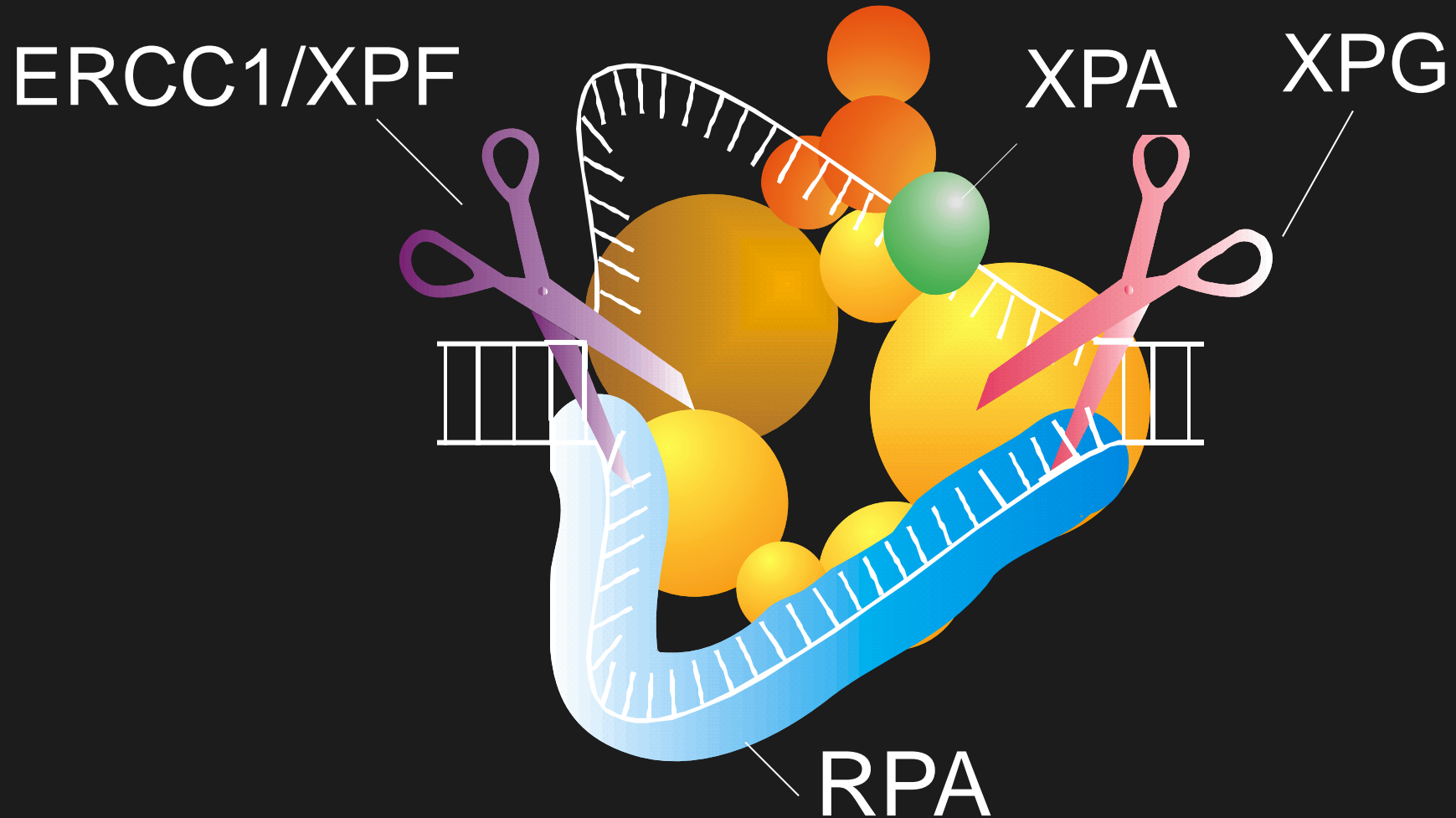
Globaal genoom nucleotide excisie reparatie (NER)



Globaal genoom nucleotide excisie reparatie (NER)

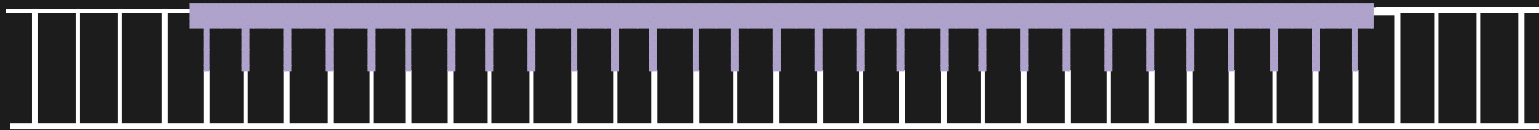


Globaal genoom nucleotide excisie reparatie (NER)



Global genome nucleotide excision repair (NER)

DNA polymerase δ/ϵ , RFC
PCNA and DNA ligase



Wat gebeurt er als DNA reparatie
niet goed werkt?

Drie UV-gevoelige DNA reparatie syndromen

Xeroderma pigmentosum

XP, 7 genen (XPA-G),
Huidkanker 1000x↑↑
~ normale ontwikkeling

Cockayne syndroom

CS, 5 genen, geen kanker,
neuro- en ontw. stoornis,
levensverwachting 12 jr.

Trichothiodystrophy

TTD, 3 genen, no cancer
neuro- en ontw. stoornis,
broze haren/nagels



Een manier om meer te begrijpen wat de oorzaak is van deze zeldzame onbegrepen aandoeningen is een muismodel te vervaardigen met precies dezelfde genetische afwijking

... bijvoorbeeld de XPA of TTD muis ...

Jan de Boer, Jaan-Olle Andressoo (e.a.)

Opvallende overeenkomst TTD patiënt - TTD muis



TTD muis wordt vroeg grijs

Zijn ze aan het verouderen??



Vroegtijdige veroudering in TTD muizen (en patiënten)

Veroudert in 1-1,5 jaar



Versnelde segmentale veroudering

Een muis \neq mens, maar de TTD muis is een precies model voor de humane ziekte.

TTD is *niet* een ontwikkelingsstoornis, maar vroege veroudering verstoort de ontwikkeling.

Wat gebeurt er als de repair-deficiëntie van TTD muizen wordt verergerd door kruising met andere repair^{deficiente} muismutanten?

bijv. $Xpa^{-/-}$ muizen ...

TTD/XPA
aging ↑↑ († 5-8 wkn)

TTD
aging ↑ († 1,5 jaar)

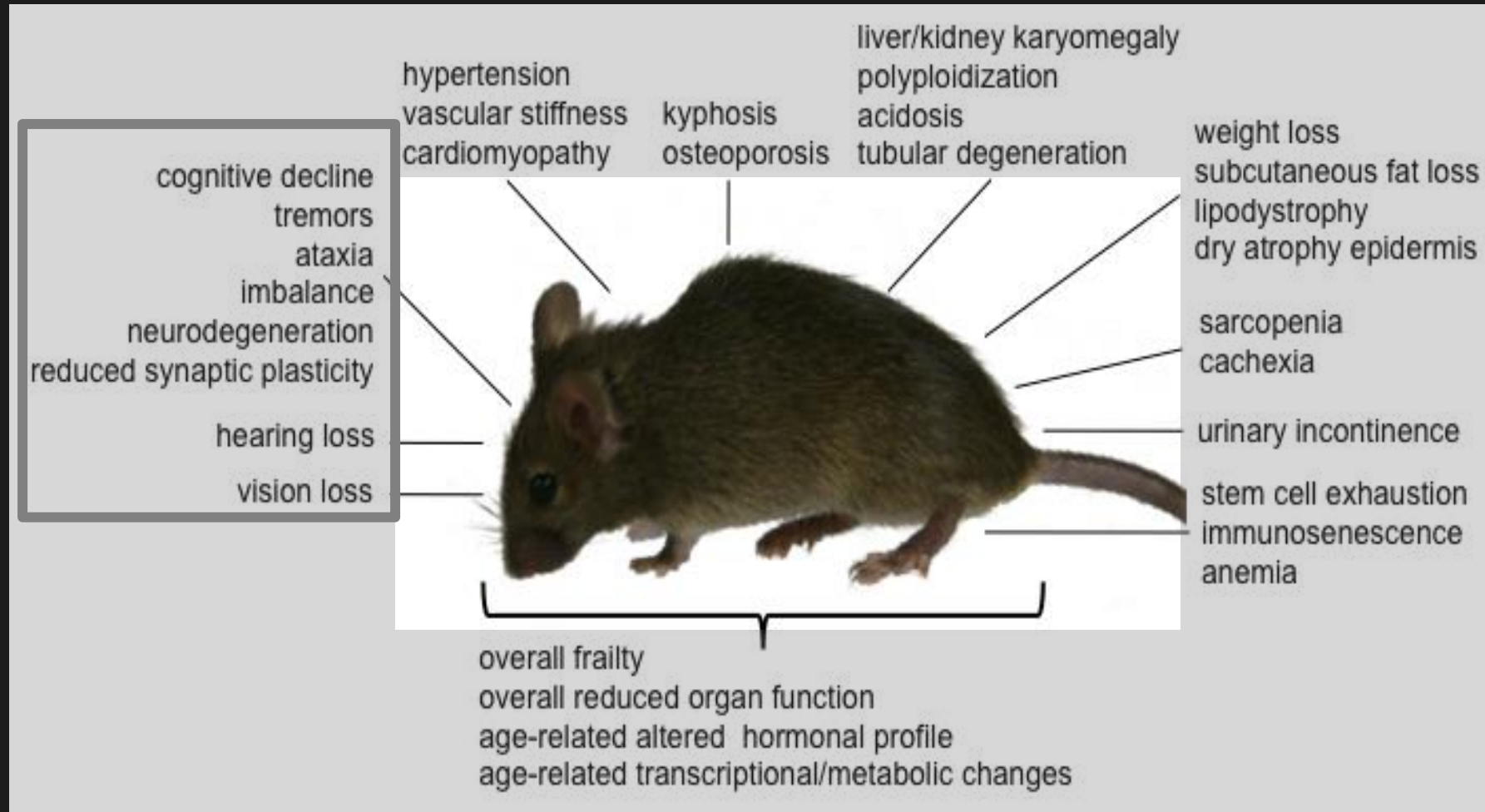
XPA mutant
kanker ↑



Hoe erger het reparatiedefect, hoe sneller de segmentale veroudering: dosis→respons relatie

Nu een muis met defecten in 4 DNA reparatie systemen

Overzicht *progressieve* veroudering in *Ercc1*^{-/ Δ} muis



Vrijwel normale ontwikkeling → progressief, versnelde, algehele veroudering

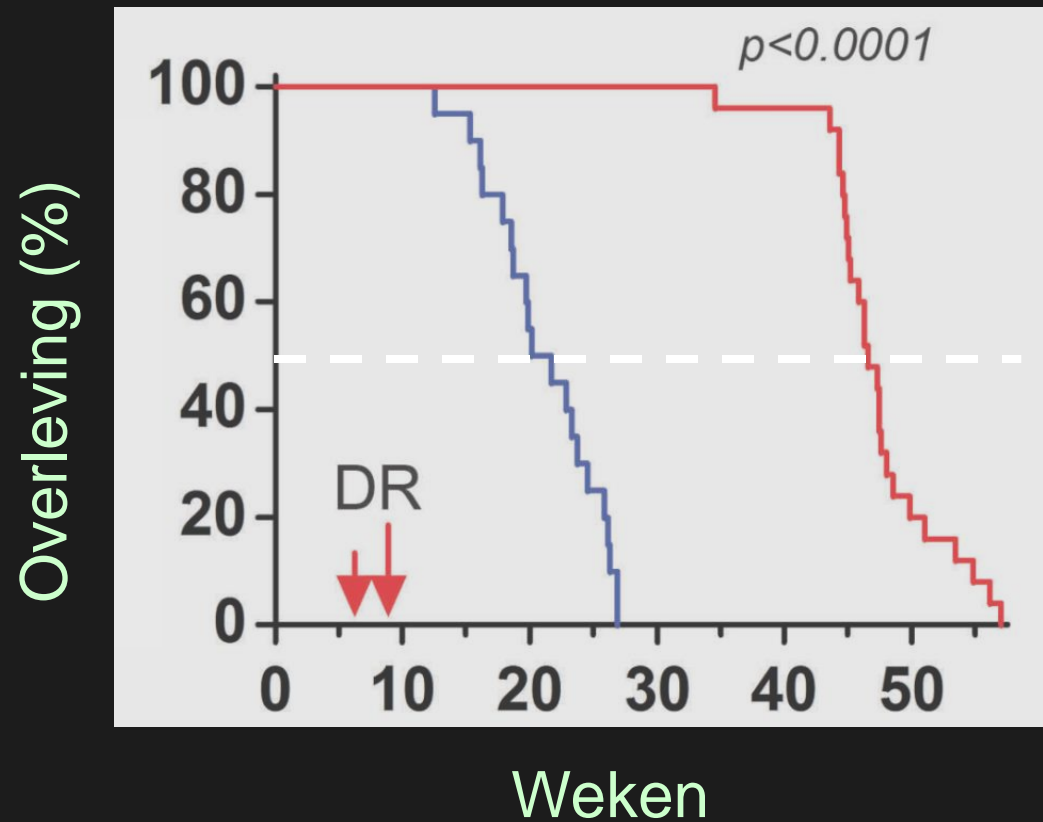
Onderzoek aan de snelverouderende muizen ...

- ... leerde ons niet alleen wat de oorzaak is van veroudering ...
- ... maar ook dat de muizen hun groei onderdrukken (vandaar dat ze klein blijven) en hun energie gebruiken voor weerbaarheid (bijv. anti-oxidant system, afweer, onderhoud) om de te snelle veroudering tegen te gaan ('*survival response*') ...
- ... die lijkt op dieetrestrictie, die ook veroudering vertraagt ...

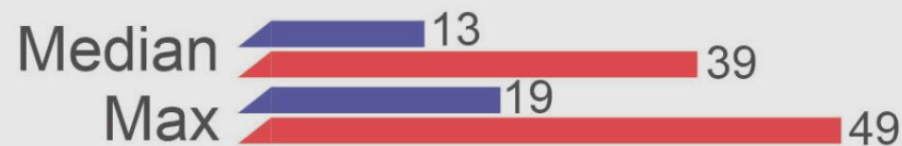
... wat zou er gebeuren als we de muizen echt op dieet zetten ??

Levensduur snelverouderende *Ercc1*^{Δ/-} muisjes op dieet (70%)

..... leven drie keer zo lang!!



Resterende levensduur



Niet alleen leven *Ercc1^{Δ/-}* muizen zo veel langer,
ze verouderen ook veel langszamer in alle
onderzochte organen door dieetrestrictie

... maar het meeste baat van calorierestrictie had
het zenuwstelsel ...

Dieet restrictie (DR) werkt beter dan elke medicatie

DNA repair patiënten zouden ouder worden ...

... en in veel betere conditie zijn!

... maar een muis is niet een mens ...

... en CS/TTD patiëntjes zijn fragiel en krijgen
juist extra voeding ...

TTD patient Emma (7 jaar) kreeg minder calorieën ... van 1150 kcal naar 835 kcal (vnl. oraal)

- heeft TTD patient Emma weer eetlust, lijdt geen honger
- in 2 weken verdwenen de tremors maar kwamen weer terug toen ze meer moest eten: → een direct verband met voeding
- ging enorm vooruit: veel (inter)actiever, geïnteresseerd, oplettend, exploratief, leergierig en goed gemutst
- haar evenwicht is verbeterd: voor het eerst loopt ze zonder hulp,
- nu 12 jaar oud spreekt ze, leert tellen, lezen, schrijven, fietsen ...
- en heeft al meer dan 5 jaar een stabiele gezondheid!!

Ook bij andere CS kinderen sterke verbetering: voedingsrichtlijnen voor CS/TTD kinderen zijn aangepast.

Simpelweg minder calorieën ... verbetert de neurofunctie van patiënten enorm ...

- Neuronen hebben blijkbaar (nog) ongebruikte reserves
- Neurodegeneratie is niet alleen vertraagd of gestopt, maar zelfs enorm verbeterd, simpel door minder eten!
- Neurodegeneratie is niet definitief, maar plastisch, suggereert een dynamisch proces.

Hoe werkt het?

DR zorgt ervoor dat er minder DNA schade ontstaat en beschermt daardoor tegen veroudering én **kanker**

DNA repair mutanten zijn overgevoelig voor DNA schade dus als er minder schade is, profiteren ze ook meer dan normale muizen.

Het zenuwstelsel heeft het meest baat bij DR, vroege dementie/Alzheimer patiënten vrijwel zeker ook ...

Veroudering in *Ercc1*^{Δ/-} muizen is normale veroudering versneld ...

Veroudering is de grootste risicofactor bij dementieën

Calorierestrictie vermindert DNA schade en vertraagt veroudering en laat neuronen beter/langer functioneren ...

We verwachten dat ook bij normale veroudering calorierestrictie helpt om bijvoorbeeld ontstaan van Alzheimer, Parkinson, etc. tegen te gaan.

Belang overstijgt verre zeldzame verouderingssyndromen

Calorie restrictie of tevorens korte-tijd vasten:

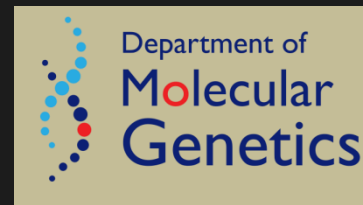
- beschermt enorm tegen ischemie reperfusie schade die bij alle chirurgie en orgaan transplantatie optreedt als de bloedtoevoer weer is hersteld
- remt groei, verhoogt weerbaarheid en verlaagt daardoor bijwerkingen van chemo- en radiotherapie van alle kankerpatiënten
- behoudt (verbetert?) het zenuwstelsel en vermindert eiwitophoping bij Alzheimer-, Parkinson-, fronto-temporale dementie etc.

... dit betreft grote gebieden van de Geneeskunde

Take-home messages

1. DNA schade is de hoofdoorzaak van veroudering
2. Transcriptiestress door DNA schade veroorzaakt veroudering in post-mitotische organen
3. Calorie restrictie versterkt weerbaarheid, genoom-stabiliteit, vermindert kanker en veroudering
4. Voedingsinterventies beschermen tegen:
 - *alle* genoominstabiliteitssyndromen
 - ischemie reperfusie schade bij chirurgie, en orgaantransplantatie (in klinische trials)
 - chemo- en radiotherapie (in diverse klinische trials)
 - waarschijnlijk dementieën (AD, PD, etc.)

Erasmus MC, Rotterdam
Princess Máxima Center, Utrecht
CECAD, Cologne



Wilbert Vermeij/Joris Pothof
Akos Gyenis, Jiang Chang
PierG Mastroberardino
Joris Demmers
Willianne Vonk
Winnie van den Boogaard
Maria Birkisdottir
Ingrid v d Pluijm
Sander Barnhoorn
Renate Brandt
Yvonne Rijksen-Kamp
Kimberly Smit

Left:
Cíntia Bombardieri
Chiara Milanese
Cesar Payan Gomez
Laura Niedernhofer (Minneap.)
George Garinis (Crete)
Jay Mitchell (Boston)
Bjorn Schumacher (Cologne)

In collaboration with:

Marteijn Dollé	RIVM, Bilthoven
Dick Jaarsma/Lisanne v 't Sant	EMC, Rotterdam
Anton Roks, Dirk Duncker	EMC, Rotterdam
Ron de Bruin, Jan IJzermans	EMC, Rotterdam
Jan Vijg, Yousin Suh cs	Einstein Coll., NY
Judy Campisi cs	Buck Inst. Novato, CA
Priscilla Cooper	LBL, Berkeley



Financial Support

Memorabel



ZonMw



NEDERLANDSE
KANKERBESTRIJDING

KONINGIN WILHELMINA FONDS



Nederlandse Organisatie
voor Wetenschappelijk
Onderzoek



European Research Council



Onco
Institute

Outsmarting cancer
Impacting lives



UNIKLINIK
KÖLN



Universität zu Köln

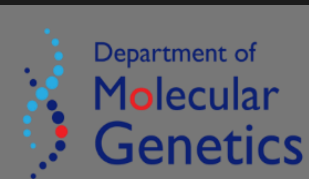


MOLECULAR MECHANISMS
REGULATING SKIN HOMEOSTASIS



princess
MÁXIMA
center for pediatric oncology

Erasmus



NWO (Spinoza), 3 ERC awards, NIH,
Louis Jeantet, Josephine Nefkens Prize,
Zon, KNAW, Onco, Olav Thon Prize

Erasmus