

Triakel

Nummer 1, 26 mei 2010

Levensfundament

Het model als basis

Wie inzicht wil krijgen in de complexe processen van het leven moet beginnen met een stukje van de puzzel op te lossen. UMCG-wetenschappers ontrafelen elk een stukje van complexe processen in ziekte en gezondheid met verschillende modellen: versimpelde weergaven van de werkelijkheid. En deze simpele modellen brengen vaak complexe verbanden aan het licht.

“Als iemand ouder wordt, gebeurt er van alles in het lichaam. Alleen al met de cellen zelf. De cellen delen minder snel, en celonderdelen zoals mitochondriën gaan minder goed werken. Ook de reparatie van DNA wordt steeds slechter als iemand ouder wordt”, vertelt hoogleraar Moleculaire Genetica Marten Hofker. Zijn boodschap is duidelijk: het verouderingsproces is behoorlijk complex. “In het lichaam gebeurt zoveel tegelijk, dat je goed moet weten welk aspect van veroudering je wilt onderzoeken.”

Ook ziekten die nu veel onderzocht worden, zoals Parkinson, Alzheimer en diabetes type 2 zijn niet eenvoudig, vaak zijn ze combinaties van omgevingsfactoren en een complexe erfelijke aanleg. Bovendien is de leeftijd waarop mensen deze ziekte krijgen ook niet altijd gelijk, vertelt Hofker. “We weten dat oudere mensen vaker ziekten krijgen zoals kanker, diabetes type 2 en aderverkalking. Maar we weten niet hoe veroudering de gevoeligheid voor die ziekten verhoogt. Waaróm krijgt iemand diabetes type 2 op een bepaalde leeftijd? Het is tijd dat dat eens goed wordt uitgezocht.”

Wie meer inzicht wil hebben in deze complexe processen, moet –paradoxaal genoeg- beginnen met één aspect ervan. “Het is belangrijk om te bepalen welk stukje van de puzzel je precies wilt oplossen, meent Hofker. “Daarna kun je bepalen welk gereedschap je daarvoor nodig hebt.” Dat gereedschap heeft een onderzoeker in de vorm van modellen: versimpelde systemen die de situatie in mensen nabootsten. Deze systemen zijn ruimschoots voorhanden: cellen, gisten, en plantjes geven elk op hun eigen manier processen rond ziekte en gezondheid in de mens weer.

Van plant naar mens

Een van de meest bekende modellen voor complexe ziekten is de zandraket, een plantje uit de kruisbloemenfamilie waarvan het hele genoom zo'n tien jaar bekend is. Hoogleraar bio-informatica Ritsert Jansen bracht bijvoorbeeld voor vierhonderd eigenschappen – zoals het aantal blaadjes en de hoogte van de plant – in kaart welke genetische code en welke eiwitten van belang zijn voor die kenmerken. Ook onderzoeker Jingyan Fu begon haar onderzoek bij bio-informatica met de kleine zandraket (Latijnse naam *Arabidopsis Thaliana*). “Arabidopsis zit een stuk simpeler in elkaar dan een mens. Daardoor ontdek je gemakkelijker hoe DNA en uiterlijke eigenschappen met elkaar in verband staan. Met de opgedane kennis kun je daarna veel doelgerichter onderzoek doen naar complexe systemen zoals bij de mens.” Daarom wil ze zich met een recent toegekende VENI-beurs (250.00 euro voor drie jaar onderzoek) verder verdiepen in haar onderzoek naar Arabidopsis, en hoe complexe ziekten in elkaar zitten, zoals coeliakie (glutenallergie). “Het gaat mij erom te begrijpen hoe DNA-codes worden omgezet in eigenschappen. Dat blijft interessant, of het nu bij de mens is of bij een klein plantje.”

Bakkergist met dochtercellen

Wie op zoek gaat naar een goed verouderingsmodel, kan niet om gist heen, meent bioloog Liesbeth Veenhoff. “De simpele bakkergistcellen zijn in hun basisprincipes gelijk aan een cel uit het menselijk lichaam. En ook gistcellen

worden oud en sterven. Wil je weten wat het eerste slijt of mis gaat in een oude cel? Dan kun je dit in gist onderzoeken.”

“Gist plant zich voort door een dochtercel op de buitenkant te laten groeien, als een soort uitstulping”, vertelt Veenhoff. “Na drie kwartier is de dochtercel groot genoeg en laat ze de moeder los om zelf te delen.” De dochtercel is een kopie van de moedercel, maar dan jonger. Dat zit ‘m in de eiwitten, legt Veenhoff uit. “Wij ontdekten dat alle nieuwe eiwitten in de dochtercel terecht komen. De moedercel houdt de oude versie van het eiwit, met hier en daar kleine beschadigingen erop.” De sleutel hierin ligt bij het eiwit Kap104, dat zorgt dat de dochtercel jonge eiwitten krijgt. Met deze kennis kijkt Veenhoff in het UMCG verder naar gist als verouderingsmodel. “We willen weten: hoe kun je dochtercellen jong houden of juist oud maken? Dat antwoord hoop ik komende jaren te krijgen.”

Modellen combineren

Ook in de Mouse Clinic for Ageing Research werken UMCG-onderzoekers aan verouderingsmodellen. Zo zijn ze nu bezig met een model dat is ontwikkeld in de Mayo Clinic, een toonaangevend non-profit onderzoeksinstituut in de VS. Dit model draait om het BupR1-gen, dat zorgt dat de celdeling netjes verloopt. Bij normale oude muizen staat dit gen al in een lagere versnelling dan jonge muizen. In het verouderingsmodel staat het BuPR1-gen al bij jonge muizen op een laag pitje. Hierdoor delen stamcellen in de muis wel, maar stoppen daar sneller mee dan normaal en gaan in rusttoestand. De muis leeft dus korter dan normaal.

De techniek waarbij een gen in een lagere versnelling gaat (knock-down) is subtieler dan de veelgebruikte knock-outtechniek, waarbij een gen volledig wordt uitgeschakeld. Deze subtiele aanpak past bij het verouderingsproces, vindt Hofker. “In de loop van een mensenleven worden genen meer of minder actief, waardoor ziekten ontstaan. Deze knock-downtechniek simuleert dat heel goed.”

Om erachter te komen welk effect het verouderingsproces heeft op verschillende ziekten, kun je modellen ook combineren. Een Groningse promovendus gaat vanaf dit voorjaar bij de Mayo Clinic onderzoeken welk effect veroudering heeft op het ontstaan van aderverkalking. Hofker: “Onze vraag is welke verouderingsprocessen aderverkalking veroorzaken. We kunnen dan precies uitzoeken wat de moleculaire oorzaak is van de hogere gevoeligheid voor ziekten.”

Marten Hofker verwacht dat het combineren van een verouderingsmodel en een ziektemodel een ziektebeeld beter kan definiëren. “Een ziektebeeld is een combinatie van een ziekte en de leeftijd van de patiënt. Hier moet je dus ook de therapie op afstemmen. We geven nu een kind met diabetes type 2 dezelfde pil als iemand van 85 met dezelfde ziekte. Maar dat is volgens mij een achterhaald idee.”

Tekst: Mariëtte Blikendaal

Ontsteking: eiwitten als sleutels

Wie dichterbij een goed verouderingsmodel wil komen, moet meer kennis hebben over de gemeenschappelijke factoren van verouderingsziekten, zoals genen of eiwitten. Ouderdomsziekten komen namelijk nooit alleen, en dat is niet toevallig. Hofker: “We weten dat één gen vaak bij meerdere ziekten betrokken is, en dus fungeert als knooppunt bij meerdere ziekte processen. Als je die vindt, kun je dichterbij een breed verouderingsmodel komen.”

Een van die gemeenschappelijke delers is ontsteking: veel ziekten als kanker, aderverkalking en diabetes type 2 hebben een duidelijke ontstekingscomponent. Bart van de Sluis onderzoekt daarom het ontstekings-eiwit NF-kappaB, een belangrijke speler in ontstekingsprocessen. “Dit eiwit zet meer dan 180 genen aan, die betrokken zijn bij verschillende cellulaire processen zoals celdeling, celdood en ontsteking, en die vervolgens een rol hebben in kanker, maar ook bijvoorbeeld bij aderverkalking. De vraag die wij hebben is: worden al die genen tegelijk aangezet, of verschilt dat per weefsel en hoe wordt dit gereguleerd?” Van de Sluis vervolgt: “Bij hart- en vaatziekten spelen bijvoorbeeld immuuncellen en endotheelcellen een rol. Als je één ontstekingsgen uitschakelt alleen in endotheelcellen, ontstaat de ziekte dan ook? Of moet je het gen dan uitschakelen in alle twee de celtypes? Deze mechanismen wil ik graag ontrafelen.”