

VIVA PRIMORDIUM

Stel u een planeet voor met een omvang als die van ons en met ongeveer dezelfde afstand tot zijn ster; alleen draait hij wat sneller om zijn as zodat een dag ongeveer twintig uur duurt. Hij is bedekt met een ondiepe zoutwateroceaan; van continenten kan men eigenlijk niet spreken – er zijn alleen hier en daar ketens van zwarte basalteilanden die maar net boven het wateroppervlak uitsteken. De dampkring heeft een andere mix van gassen. Hij bestaat uit een vochtige, giftige laag van stikstof, methaan en kooldioxide. Zuurstof is er niet. Leven is er ook niet. Want die planeet – ónze planeet, vier miljard jaar geleden – is een ongenadig, onherbergzaam oord. Heet, vulkanisch, onderhevig aan inslagen, met een elektrisch geladen atmosfeer.

Maar dat gaat veranderen. Water blijft staan in warme kraters waarmee een van de grotere eilanden bezaaid is. Organische moleculen komen overal op de oppervlakken voor; ze zijn meegelift met meteorieten en kometen. Op droge, vulkanische rotsgrond blijven die moleculen gewoon moleculen, maar wanneer ze oplossen in de warmwaterpoelen en daarbij, aan de randen van de plassen, een cyclus doorlopen van nat en weer droog worden, vindt er een heel bijzonder chemisch proces plaats.¹ Wanneer er concentratie van nucleïnezuren optreedt, ontstaan uit de moleculen polymeren – op dezelfde manier waarop zoutkristallen worden gevormd na

verdamping van water in een zoutpan bij zee. Dit zijn dan 's werelds eerste RNA-moleculen, de voorlopers van DNA. Wanneer de poel zich weer met water vult, wordt het primitieve genetische materiaal ingekapseld door vetzuren en worden microscopisch kleine zeepbellen gevormd – de eerste celmembranen.²

Het duurt niet lang, een week wellicht, of die ondiepe poelen worden overdekt met een gelig laagje schuim van miljarden kleine voorlopercellen vol korte nucleïnezuurstrengen – die we nu genen noemen.

De meeste protocellen worden gerecycled, maar sommige blijven leven en beginnen primitieve metabole routes (reactiepaden) uit te zetten, tot het RNA zichzelf uiteindelijk gaat kopiëren. Dat is het beginpunt van het leven. Nu er leven is ontstaan – in de vorm van zeepbellen van vetzuren vol genetisch materiaal – komt het tot een strijd om dominantie: er zijn simpelweg niet genoeg grondstoffen om door te kunnen. Mag het beste 'schuim der natie' maar komen bovendrijven...

Dag na dag beginnen de microscopisch kleine, kwetsbare levensvormen te evolueren tot ingewikkelder vormen, waarbij ze uitzwermen in rivieren en meren.

Dan doet zich een nieuwe dreiging voor: een langdurig droog jaargetijde. Het peil in de met schuim overdekte meren zakte in het droge seizoen wel een meter of zo, maar dan liepen de plassen steeds weer vol zodra de regentijd aanbrak. Maar als gevolg van een ongebruikelijke heftige vulkanische activiteit aan de andere kant van de planeet valt er dit jaar veel minder regen en trekken de wolken weg. De meren zijn helemaal drooggevallen.

Wat er overblijft is een dikke, gelige korst die de bedding van de meren bedekt. Het is een ecosysteem dat niet wordt gekenmerkt door het jaarlijkse rijzen en dalen van de wateren, maar vooral door een harde strijd om het bestaan. En belangrijker nog: het is een strijd om de toekomst, want de organismen die overleven, zullen de voorlopers zijn van alles wat later zal leven: van archaea, bacteriën, schimmels, planten en dieren.

In die stervende massa cellen, waarbij elke cel het moet zien te doen met minimale voedingsstoffen en vocht, en elk doet wat hij kan om gehoor te geven aan de oerimpuls tot voortplanting, is er één unieke soort. Laten we die *Magna superstes* noemen. Dat is Latijn voor 'sterke overlever'.

Die cel wijkt niet sterk af van de andere organismen in die tijd, maar *M. superstes* heeft een belangrijk voordeel: hij heeft een genetisch overlevingsmechanisme ontwikkeld.

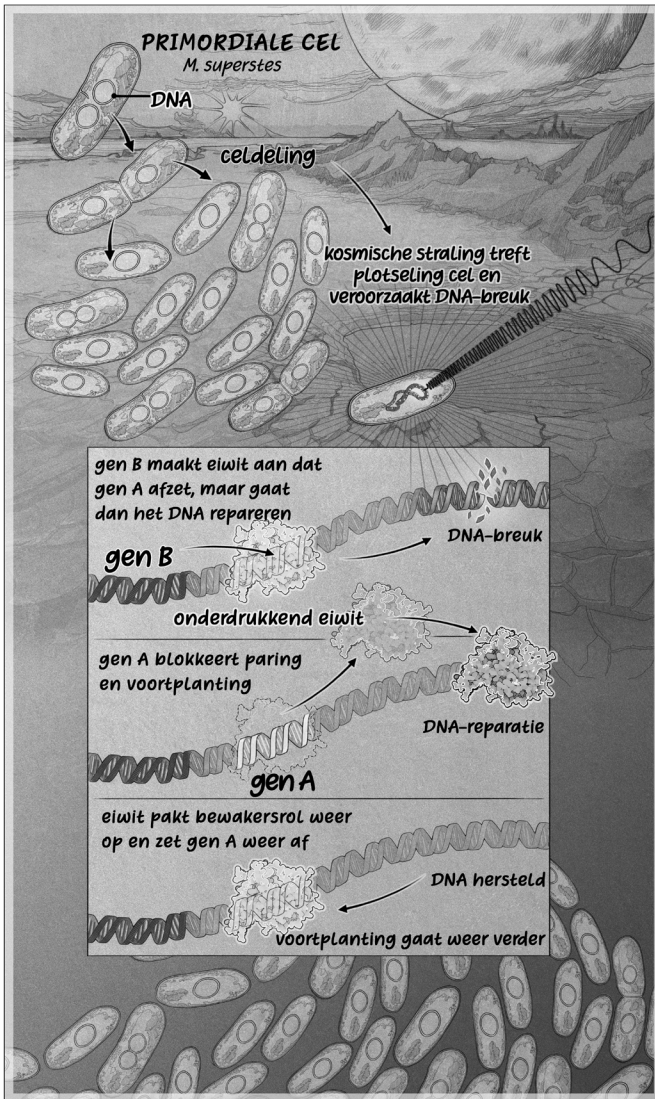
In de daaropvolgende eonen zouden nog veel complexere evolutionaire stappen worden gezet en zouden zulke enorme veranderingen plaatsvinden dat er heel nieuwe takken van leven ontstaan. Die veranderingen – het resultaat van mutaties, verbindingen, genherschikkingen en de horizontale genenoverdracht van de ene soort naar de andere – leiden tot organismen met spiegelsymmetrie, dieptezicht en zelfs bewustzijn.

In vergelijking daarmee ziet die eerste evolutionaire stap er aanvankelijk nog vrij simpel uit. Het is een circuit, een genetisch circuit.

Dat circuit begint met gen A, een soort portier die cellen ervan weerhoudt zich te reproduceren wanneer er gure tijden zijn aangebroken. Dat is van essentieel belang, want op die vroege planeet Aarde was het meestal guur. Het circuit beschikt ook over een gen B, dat codeert voor een ‘onderdrukkings’-proteïne. Dit onderdrukkingseiwit sluit gen A af wanneer de tijden gunstig zijn, zodat de cel kopieën van zichzelf kan maken wanneer de cel en zijn nakomelingen kans op overleving hebben.

Die genen zijn op zich niet nieuw. Al het leven in de poelen beschikt over die twee genen. Maar wat zo uniek is aan *M. superstes* is dat gen B, de onderdrukker, een mutatie heeft ondergaan en er een tweede functie bij heeft gekregen: het helpt bij het repareren van DNA. Wanneer het DNA van de cel breekt, komt het door gen B gecodeerde onderdrukkingseiwit over van gen A om te helpen bij de reparatie van het DNA, dat gen A inschakelt. Tijdelijk valt nu alle voortplanting stil totdat de DNA-reparatie voltooid is.

Dat is zeker zinvol, want wanneer het DNA gebroken is, zijn seks en voortplanting wel het laatste wat een organisme zou moeten doen. In de latere veelcellige organismen bijvoorbeeld raken cellen die geen ‘pas op de plaats maken’ tijdens het herstellen van een DNA-breuk vrijwel altijd genetisch materiaal kwijt. Dat komt doordat DNA voorafgaand aan celdeling uiteen wordt getrokken vanaf slechts één bindingsplaats op het DNA, waarna de rest van het DNA wordt meegetrokken. Als er een breuk in het DNA optreedt, zal een deel van een chromosoom verloren gaan of gekopieerd worden. De cellen zullen dan afsterven of zich ongeremd gaan delen en een tumor vormen.



DE EVOLUTIE VAN VEROUDEREN. Een vier miljard jaar oud genencircuit moet bij de eerste levensvormen het reproduceren hebben ‘afgezet’ tijdens de reparatie van DNA, wat een grotere kans op overleving biedt. Gen A zet de reproductie stil en gen B maakt een eiwit aan dat gen A uitzet wanneer het veilig is om zich te reproduceren. Wanneer er echter een breuk in het DNA optreedt, gaat het door gen B gemaakte eiwit aan de slag om DNA te repareren. Als gevolg daarvan wordt gen A geactiveerd om reproductie stop te zetten totdat de reparatie is afgerond. Wij hebben een modernere versie van dit overlevingscircuit geërfd.

Met een nieuw type gen-onderdrukker dat ook DNA repareert, is *M. superstes* in het voordeel. Hij houdt zich koest wanneer zijn DNA is beschadigd, en komt vervolgens weer tot leven. Voor overleving is hij buitengewoon goed uitgerust.

En dat komt goed uit, want nu vindt er een nieuwe aanslag op het leven plaats. Krachtige kosmisch stralen, afkomstig van een verre zonne-uitbarsting, overspoelen de aarde en beschadigen het DNA van alle microben in de afstervende meren. De meeste gaan gewoon door met delen alsof er niets gebeurd was en beseffen niet dat hun genoom kapot is en dat reproductie fataal zal zijn. Ongelijke hoeveelheden DNA worden tussen moeder- en dochtercellen uitgewisseld, wat bij beide tot functiestoornissen leidt. Het is uiteindelijk een hopeloze zaak. Alle cellen sterven af, er blijft niets bestaan.

Behalve dan *M. superstes*. Terwijl de stralen een slagveld aanrichten, doet *M. superstes* iets ongebruikelijks: dankzij het feit dat eiwit B afstand neemt van gen A om te helpen bij de reparaties van de DNA-breuken, springt gen A aan en stoppen de cellen bijna elke activiteit; ze spenderen hun beperkte energie aan het herstel van het gebroken DNA. Doordat *M. superstes* het aloude imperatief tot reproduceren negeerde, is hij blijven leven.

Wanneer de laatste droge periode voorbij is en de meren zich weer vullen, ontwaakt *M. superstes*. Nú kan er weer gereproduceerd worden. En dat doet hij dan ook, keer op keer: zich vermenigvuldigen, nieuwe vormen vormen, evolueren, de ene na de andere generatie nakomelingen creëren. En dat zijn dan onze Adam en Eva.

Net als van Adam en Eva weten we niet of *M. superstes* ooit bestaan heeft. Maar het onderzoek dat ik de afgelopen vijftig jaar heb verricht, doet vermoeden dat elk levend wezen dat we tegenwoordig tegenkomen, een 'product' is van die sterke overlever of althans van een primitief organisme dat er erg veel van weg heeft. De fossiele gegevens in onze genen zorgen voor veel aanwijzingen dat elk levend wezen dat met ons deze planeet bewoont, nog altijd dat oeroude genetische overlevingscircuit bezit, waarvan de basis min of meer hetzelfde is gebleven. Het zit in elke plant. Het zit in elke schimmel. Het zit in elk dier.

Het zit in ons.

Ik denk dat de reden waarom dit genencircuit bewaard is gebleven, te vinden is in het feit dat het een vrij simpele en mooie oplossing bood voor de uitdagingen die een nu eens keiharde en dan weer genereuze wereld stelde, en dat het een betere waarborg was voor het overleven van de organismen die er huisden. In wezen is het een oeroud overlevingspakket, dat energie concentreert op plekken waar die het meest nodig is; dat het bestaande beschermt en bewaart wanneer de gevaren in de wereld schade dreigen toe te brengen aan het genoom, terwijl het pas weer reproductie toelaat wanneer er gunstiger tijden aanbreken.

Dat pakket is zo simpel en robuust dat niet alleen het voortbestaan van het leven op de planeet werd verzekerd, maar ook dat het aardse chemische overlevingscircuit van ‘ouder’ op ‘kind’ werd doorgegeven; daarbij muteerde en verbeterde het continu en kon het leven zich miljarden jaren in stand houden, wat de kosmos ook in petto mocht hebben, en in veel gevallen konden individuen ook veel langer blijven leven dat in feite noodzakelijk was.

Het menselijk lichaam, hoewel verre van volmaakt en nog altijd aan verandering onderhevig, bezit een moderne versie van het overlevingscircuit, waardoor het, na de vruchtbare jaren, nog decennia meekan. Het is natuurlijk interessant je af te vragen wat de aanzet heeft gegeven tot onze lange levensduur – de behoefte aan grootouders die de stam dienden op te voeden, is best een aantrekkelijke theorie – maar het is gezien de chaos die er op moleculair niveau bestaat, een wonder dat we langer dan dertig seconden overleven, laat staan dat we onze vruchtbare jaren überhaupt halen, laat staan dat we tachtig worden, wat vaak gebeurt.

Maar toch doen we dat. Een geweldige prestatie, een wonderbaarlijke prestatie. Maar we zijn dan ook de nakomelingen van sterke overlevers op een heel lange verwantschapslijn. Ergo, wij zijn sterke overlevers.

Maar we moeten er wel wat voor inleveren. Want dat circuit in ons, het resultaat van een reeks mutaties bij onze verre voorouders, is ook de reden dat we verouderen. Dat bepaalde lidwoord voor ‘reden’ is wel degelijk juist: het is namelijk *de* reden.

VOOR ALLES IS EEN REDEN

Mocht u verbaasd opkijken van het idee dat er maar één reden voor de veroudering is, dan bent u niet de enige. En als u zich nooit hebt afgevraagd waarom we verouderen, dan is dat helemaal niet zo vreemd. Een hoop biologen hebben er ook niet veel over nagedacht en zelfs gerontologen, artsen gespecialiseerd in ouderdomskunde, vragen zich niet vaak af waarom we verouderen – ze proberen simpelweg de gevolgen ervan te behandelen.

Dit is een vorm van kortzichtigheid die niet beperkt blijft tot veroudering. Zo was de strijd tegen kanker tot eind jaren zestig van de vorige eeuw vooral een kwestie van symptoombestrijding. Er bestond geen standaardverklaring voor het ontstaan van kanker en daarom verwijderden de artsen zo goed mogelijk de tumoren bij hun patiënten en vertelden ze hun dat ze hun zaken moesten regelen. Bij kanker ‘ging het nu eenmaal zo’ – woorden die we bezigen wanneer we iets niet kunnen verklaren.

In de jaren zeventig echter werden door de moleculair biologen Peter Vogt en Peter Duesberg genen ontdekt die, indien gemuteerd, kanker veroorzaken. De zogenoemde oncogenen hebben tot een ware paradigmaverschuiving in het kankeronderzoek geleid. Medicijnmakers hadden nu doelen waar ze op konden mikken: de tumor-inducerende, door genen gecodeerde eiwitten, zoals BRAF, HER2 en BCR-ABL. Door chemicaliën te ontwikkelen die met name de tumor-bevorderende eiwitten blokkeren, konden we naast bestraling en het toedienen van giftige chemotherapeutische middelen eindelijk kankers gaan aanpakken in hun genetische bron en daarbij de normale cellen ongemoeid laten. In de daaropvolgende decennia hebben we zeker niet alle kankersoorten genezen, maar we geloven niet langer dat dit onmogelijk is.

Bij een groeiend aantal kankeronderzoekers heerst dan ook optimisme. En die hoop stond centraal in wat misschien wel het meest gedenkwaardige onderdeel was van president Barack Obama's laatste *State of the Union*-toespraak in 2016.

‘Laten we voor de dierbaren die we hebben verloren, voor de families die we nog kunnen redden van Amerika het land maken dat kanker voor-

goed geneest,' zei Obama, toen hij in het Huis van Afgevaardigden stond en opriep tot een 'kanker-maanshot'. Toen hij daarop vicepresident Joe Biden – wiens zoon Beau een jaar eerder aan een hersentumor was overleden – aan het hoofd van de missie stelde, hadden zelfs enkele onverzoenlijke politieke vijanden van de Democraten moeite hun tranen te bedwingen.

In de daaropvolgende dagen en weken merkten veel kankerdeskundigen op dat er veel meer dan het nog resterende jaar van de regering-Obama/Biden voor nodig zou zijn om een eind aan kanker te maken. Overigens waren er maar heel weinigen onder hen die meldden dat het volstrekt onhaalbaar was. De reden daarvoor is dat we in een tijdsbestek van slechts een paar decennia totaal anders over kanker zijn gaan denken. We leggen ons niet langer neer bij de onvermijdelijkheid ervan als aspect van het menszijn.

In de afgelopen tien jaar was een van de meest veelbelovende doorbraken de immuun-checkpoint-therapie, kortweg 'immuuntherapie' genoemd. Afweer-T-cellen zijn constant in ons lichaam op pad, op zoek naar kwaadaardige cellen die ze na identificatie doden voordat die cellen tot een tumor uitgroeien. Als we geen T-cellen hadden, zouden we als twintigers allemaal kanker krijgen. Maar de kwaadaardige cellen verzinnen manieren om de kanker opsporende T-cellen te foppen zodat ze lekker kunnen doorgaan met delen. De modernste en meest effectieve immuuntherapieën binden zich aan eiwitten op het oppervlak van de kankercellen. Het komt erop neer dat ze de kankercellen ontdoen van een onzichtbare mantel zodat de T-cellen ze alsnog kunnen herkennen en opruimen. Hoewel nog geen tien procent van alle kankerpatiënten thans profijt heeft van immuuntherapie, zal dat aantal zeker stijgen dankzij de honderden nu lopende onderzoeken.

We blijven ons verzetten tegen een ziekte die we ooit gelaten hebben geaccepteerd; elk jaar spenderen we miljarden dollars aan research en die inspanningen betalen zich uit. De overlevingskansen voor ooit fataal aflopende kankersoorten nemen sterk toe. Zo is dankzij een combinatie van een BRAF-remmer en immuuntherapie de overleving bij melanoom met uitzaaiingen naar de hersenen – een van de dodelijkste kankertypen – sinds 2011 met 91 procent gestegen. Trouwens, tussen 1991 en 2016 is het

aantal sterfgevallen als gevolg van kanker in de Verenigde Staten met 27 procent afgenomen en die trend zet zich door.³ Dat is winst die zich in miljoenen levens laat uitdrukken.

Het huidige onderzoek naar veroudering bevindt zich in dezelfde fase als kankerresearch in de jaren zestig. We hebben een goed inzicht in wat veroudering inhoudt en wat voor effect ze op ons heeft, en er komt meer en meer overeenstemming over de oorzaken en over de te nemen stappen om veroudering tegen te gaan. Zoals het er nu naar uitziet, zal veroudering niet zo lastig te behandelen zijn – veel minder moeilijk dan het genezen van kanker.

Tot in de tweede helft van de 20e eeuw legde men zich er over het algemeen bij neer dat organismen oud worden en dan ‘voor het welzijn van de soort’ sterven – een idee dat al bij Aristoteles te vinden is, maar misschien al ouder is. Het is een heel intuïtieve gedachte – het is ook de uitleg die de meeste mensen op verjaardagen en dergelijke geven.⁴ Maar ze zitten er wel helemaal naast: we gaan niet dood om ruim baan te maken van de volgende generatie.

In de jaren vijftig raakte de idee van ‘groepsselectie’ in de evolutie uit de mode, wat voor drie evolutiebiologen, J.B.S. Haldane, Peter B. Medawar en George C. Williams aanleiding was met een paar belangwekkende gedachten over veroudering op de proppen te komen. Wat levensduur betreft, zo vonden ze alle drie, denken individuen alleen aan zichzelf. Gestimuleerd door zelfzuchtige genen, weten ze van geen ophouden en proberen ze zich zo lang en zo snel mogelijk voort te planten – als het hun tenminste niet de kop kost. (Soms weten ze geen maat te houden, zoals mijn overgrootvader Miklós Vitéz, een Hongaarse scenarioschrijver, op hun huwelijksnacht zijn bruid liet merken die vijfenvieftig jaar jonger was.)

Als onze genen er al niet over denken dood te gaan, waarom zouden wij dan niet altijd blijven leven? Het drietal biologen dacht dat wij verouderen omdat de krachten van de natuurlijke selectie, nodig om een robuust lichaam te bouwen, op ons achttiende misschien nog wel sterk zijn, maar snel afnemen zodra we de veertig aantikken: dan immers hebben we onze zelfzuchtige genen vermoedelijk in voldoende mate gekopieerd en is hun overleving dus verzekerd. Uiteindelijk zijn de krachten van de natuurlijke selectie uitgeput. De genen gaan verder – wij niet.

Medawar, die nogal van dure woorden hield, borduurde voort op een ingewikkelde theorie, ‘antagonistische pleiotropie’ genaamd. Eenvoudig gesteld kwam het erop neer dat genen die ons helpen voortplanten wanneer we jong zijn, niet alleen minder hulpvaardig worden wanneer we ouder worden, maar ons in feite gaan dwarszitten wanneer we oud zijn.

Twintig jaar later wees Thomas Kirkwood van de Universiteit van Newcastle bij de vraag waarom we verouderen, op de hulpbronnen die voor een organisme beschikbaar zijn. Zijn theorie, die bekendstaat als de ‘disposable soma’-theorie, is gebaseerd op het feit dat er voor een organisme altijd slechts beperkte middelen voorhanden zijn – energie, voedsel, water. Daarom komt men uit op een punt dat ergens tussen twee heel verschillende levenswijzen ligt: een waarbij men zich snel voorplant en jong sterft, en een waarbij men zich laat voortplant en het lichaam, de *soma*, in stand houdt. In Kirkwoods redenering kunnen organismen niet beide doen: én zich snel voortplanten én een robuust, gezond lichaam in stand houden – er is gewoon niet genoeg energie voor beide leefwijzen. Anders gezegd, in de geschiedenis van het leven kwam een organisme met een mutatie, die aanzette tot ‘snel’ leven en tot een poging oud te worden, al vlug zonder middelen te zitten en werd het om die reden uit de genenpool verwijderd.

Kirkwoods theorie laat zich het best illustreren aan de hand van een fictief, maar in potentie reëel voorbeeld. Stel dat u een klein knaagdier bent dat naar alle waarschijnlijkheid al snel door een roofvogel te grazen wordt genomen. Om die reden moet u uw genetisch materiaal snel doorgeven, net als uw ouders en hún ouders voor hen hebben gedaan. Genencombinaties die een langer meegaand lichaam zouden hebben opgeleverd, zijn niet in uw soort terechtgekomen omdat uw voorouders niet lang aan predatoren wisten te ontkomen (net als u trouwens).

Maar stel nu eens dat u een roofvogel bent die aan de top van de voedselketen staat. Vanwege die omstandigheid hebben uw genen – in feite de genen van uw voorouders – geprofiteerd van een robuust, langer meegaand lichaam dat zich decennialang kon voortplanten. Daar staat tegenover dat u zich slechts een paar vogeljongen per jaar kon veroorloven.

Kirkwoods hypothese verklaart waarom een muis maar drie jaar leeft, terwijl sommige vogels wel honderd worden.⁵ Ze verklaart tevens heel

goed waarom een hagedis, de Amerikaanse roodkeelanolis (*Anolis carolinensis*), een langere levensduur heeft ontwikkeld: hij kwam een paar decennia geleden op afgelegen Japanse eilanden terecht, waar geen predatoren zijn.⁶

Deze theorieën stroken met allerlei waarnemingen en zijn algemeen geaccepteerd. Individuen leven niet eeuwig omdat de natuurlijke selectie niet kiest met het oog op onsterfelijkheid; in de wereld bestaat immers een lichaamsplan dat heel goed is toegerust om de zelfzuchtige genen van een lichaam door te geven. En doordat alle soorten over beperkte middelen beschikken, zijn ze zo geëvolueerd dat ze de beschikbare energie óf voor de voortplanting óf voor een lange levensduur inzetten – niet voor beide. Dat gold al voor *M. superstes* en dat geldt nog steeds voor alle soorten die ooit op deze planeet hebben geleefd.

Behalve dan voor één soort: *Homo sapiens*.

Deze hoogst ongebruikelijke soort blijft (zich) vernieuwen nadat hij munt heeft geslagen uit zijn relatief grote hersenen en een goed functionerende samenleving, waardoor hij de handicaps die de evolutie hem had bezorgd – zwakke ledematen, kouwelijkheid, slechte reukzin en ogen waarmee hij alleen bij daglicht het zichtbare spectrum goed kan zien – had overwonnen. Hij heeft zich al voorzien van een overvloed aan voedsel (nutriënten) en water, terwijl hij het aantal sterfgevallen als gevolg van predatie, blootstelling aan hitte en kou, infectieziekten en oorlogvoering heeft teruggebracht. Door dat alles op afstand te houden zou zijn levensduur in een paar miljoen jaar evolutie best eens kunnen verdubbelen, waarmee de levensverwachting meer in de buurt komt van enkele andere, in optima forma verkerende soorten. Maar daar hoeft *Homo sapiens* helemaal niet op te wachten, want deze soort is nijver bezig met het ontwikkelen van geneesmiddelen en technologieën om de kracht en de ausdauer van een veel langer levende soort te verkrijgen, waardoor hij de tekortkomingen goedmaakt waarmee de evolutie hem had opgezadeld.

‘CRISISMODUS’

Wilbur en Orville Wright hadden hun vliegtuig nooit kunnen vervaardigen zonder kennis van luchtstromingen, liftkracht en de windtun-