

door Liesbeth Koenen

Dr. A.H. Heinekenprijs voor de Geneeskunde voor prof. Elizabeth Blackburn

Eeuwige jeugd en de dood

‘Noage’, oftewel ‘geen leeftijd’ heet de crème van Dior die prof. Elizabeth Blackburn (56) tegen het einde van het gesprek van een plank vist. Het potje zit nog in cellofaan, en pas nu kijkt ze goed naar wat er allemaal op staat. ‘Rénovateur Jeunesse’, ‘Renewal Serum’. Het cosmetica-bedrijf belooft een verjongingskuur, en al benadrukt Blackburn dat ze helemaal niets van doen heeft gehad met het product, het ‘actieve ingrediënt’ in Noage dat door Dior optelomerase gedoopt is, heeft wel degelijk veel met haar te maken.

De veelgelauwerde, van oorsprong Australische Blackburn, die hier aan de University of California in San Francisco bij de afdeling biochemie en biofysica haar eigen laboratorium heeft, staat buiten de wetenschappelijke wereld ook bekend als de ‘Koningin van de Telomeren’ en de ontdekster van de ‘Bron van de Eeuwige Jeugd’. Telomeren – Grieks voor eind-delen – zijn de uiteinden van chromosomen, de slierten met erfelijk materiaal in celkernen. Dat daar iets bijzonders mee was, werd in de jaren dertig van de vorige eeuw al duidelijk, maar Blackburn was de eerste die eind jaren zeventig met toen gloednieuwe technieken inzicht verschaftte in hun structuur: de eindjes bleken te bestaan uit ellenlange herhalingen van een simpel stukje DNA.

‘Weet je dat ze vijftig dollar vragen voor zo’n potje!’

Dat bracht een onderzoekssneeuwbal aan het rollen die nog steeds doorgroeit. Zeer tot de verbeelding spreekt de ontdekking dat de lengte van telomeren vaak afneemt met de leeftijd van een organisme (waaronder de mens) en dat *telomerase* – een speciaal enzym waarvan het bestaan door Blackburn voorspeld én vervolgens bewezen werd – ze kan verlengen. In een wereld waar de obsessie met jong blijven alleen maar groter lijkt te worden, kun je verwachten dat de industrie bovenop dat soort nieuwe

kennis springt. Ook ver voordat precies duidelijk is hoe de verbanden liggen, en ongeacht potentiële gevaren (kankercellen barsten bijna allemaal van de telomerase).

schattig organisme

‘Weet je dat ze vijftig dollar vragen voor zo’n potje!’ zegt Blackburn lachend. ‘Dat heb ik gezien in *duty free shops* op vliegvelden.’ Ze neemt het verder niet erg serieus. ‘We zien het hier in het lab vooral als een grap. Een puur recreatief bijproduct van ons onderzoek. Het kan mensen misschien hoop geven, wat mooi is, maar ik denk eigenlijk dat ze zich instinctief ver zullen houden van alles met telomerase als ze weten dat dat in kankercellen in grote hoeveelheden voorkomt. Ik heb wel gepraat met de mensen van Dior. Ze zijn gefascineerd door telomerase, en ze doen tests, hebben scheikundige expertise in huis. Maar hoeveel echte wetenschap er nou in zit? Ze mogen alles beweren, zo lang ze maar niets claimen over gezondheid.’

Echte wetenschap, goede wetenschap, die woorden vallen een aantal keer tijdens het gesprek op Blackburns lichte werkkamer in het nieuwe gebouw van waaruit je downtown San Francisco kunt zien liggen – in het vroegere havengebied zal nog decennialang verder gebouwd worden aan de nieuwe *Mission Bay*-campus. Elizabeth Blackburn, die in Melbourne biochemie studeerde, houdt duidelijk echt van onderzoek doen. Ze spreekt zelfs met warmte over het eencellige wimperdiertje *tetrahymen*. Dat is de parasiet waarmee haar telomerenonderzoek begon, in het Britse Cambridge waar ze haar PhD haalde bij (dubbele) Nobelprijswinnaar Fred Sanger. ‘Dat is een schattig organisme, dat lekker in de duistere wateren van vijvers leeft, en kurkentrekkerrondjes maakt bij het zwemmen. Ik vertel altijd graag dat het in zeven verschillende seksen voorkomt. Het is alleen wat conservatief, het komt er op neer dat het homofoob is, want het paart met alle zes de andere geslachten, alleen niet met een exemplaar van zijn eigen geslacht.’



'Koningin van de telomeren' Elizabeth Blackburn (foto Rik Smits)

En het heeft erg korte chromosomen. Geen onbelangrijk punt, als je bedenkt dat één mensenchromosoom bijvoorbeeld ongeveer net zo lang is als die mens zelf, zoals Blackburn nog even in herinnering roept. Dat alleen al maakte tetrahymena relatief geschikt om de vroegste technieken voor het kraken van de DNA-code

'één mensenchromosoom is net zo lang als die mens zelf'

(dat wil zeggen: de volgorde vaststellen van de vier vaste chemische bouwstenen adenine, guanine, cytosine en thymine, beter bekend als A,G,C en T) op los te laten. 'Eigenlijk wist toen nog niemand hoe dat moest, maar Fred Sanger begon het net uit te vinden in zijn lab', schetst Blackburn de toestand halverwege de jaren zeventig. 'En ik vond het ontzettend opwindend om welke DNA-sequentie dan ook te kunnen bepalen. Iets dat je in de praktijk kon doen. De uiteinden van de chromosomen waren net iets toegankelijker voor de nieuwe technieken dan de rest.'

Zo werden telomeren haar terrein. Door onder meer het werk in de jaren dertig en veertig van Nobelprijs-winnares Barbara McClintock (Blackburn: 'Ik heb haar ontmoet, ze is iets van negentig geworden, een geweldig inspirerend iemand') met maïs was wel duidelijk dat chromosomen zonder hun speciale uiteinden aan elkaar vastplakken, van structuur veranderen of zich anderszins vreemd gaan gedragen. Ze proberen ook om hun telomeren te beschermen en te repareren. 'Maar niemand had enig idee van de DNA-structuur', zegt Blackburn.

een soort klok

Dat de telomeren van tetrahymena bleken te bestaan uit een ellenlange herhaling van steeds hetzelfde korte stukje DNA (namelijk TTGGGG), kwam dus als een verrassing. En al vrij snel werd duidelijk dat het om een bijna universeel principe ging. Blackburn: 'Alleen bacteriën, die zijn slim, die hebben cirkelvormige chromosomen, dus geen uiteinden.' Maar de telomeren van planten, dieren, mensen, zijn allemaal lange herhalingen van eenzelfde DNA-sequentie. Bij mensen (en muizen) is het bijvoorbeeld TTAGGG. Gemiddeld bestaat een tetrahymena-telomeer uit zeventig keer hetzelfde patroon(tje), bij mensen gaat het om zo'n tweeduizend 'TTAGGG's'.

Maar dat is een gemiddelde. Allerlei onderzoek wees

op den duur uit dat de lengte niet alleen varieert tussen soorten, maar vaak ook tussen verschillende cellen binnen een organisme. En er was al het 'eind-kopieerprobleem' waar James Watson, een van de ontdekkers van de wenteltrapstructuur van DNA, begin jaren zeventig op gestuit was. Hij had opgemerkt dat de enzymen die een kopie maken van het DNA van een cel niet in staat waren ook het laatste eindje te doen. Na elke celdeling hebben de twee nieuwe cellen dus iets kortere telomeren dan hun 'moeder'. Daaruit ontstond het idee dat telomeren ook als een soort klok van de levensduur te zien zijn. Raken de telomeren op, dan legt een cel het loodje, want chromosomen kunnen niet zonder die beschermeindjes.

Alleen valt dat niet te rijmen met onder meer het bestaan van eencelligen. Die hebben immers het eeuwig leven, in die zin dat ze in principe tot in eeuwigden dagen opnieuw kunnen delen. Toen ook nog (min of meer toevallig) ontdekt werd dat telomeren soms ook geleide-

En heel ingewikkeld. 'Normaal bestaan enzymen alleen uit proteïnen, maar telomerase is een samenwerkingsverband tussen proteïnen en RNA. Allebei zijn nodig om het telomeren-DNA te maken. Het RNA levert ook het sjabloon waarvan het DNA gekopieerd wordt. Dat is iets dat we eigenlijk alleen kenden van retrovirussen, zoals HIV, iets van slechteriken, maar het blijkt essentieel voor het leven te zijn.'

grijze tieners

Er zijn inmiddels drie families bekend die het door een genetisch defect zonder telomerase moeten stellen. 'Het komt heel zelden voor', vertelt Blackburn, 'maar het is heel akelig. Die mensen gaan op vroeg-middelbare leeftijd dood. Het eerste zie je meestal iets aan hun huid, die wordt niet goed vervangen. En hun immuunsysteem gaat achteruit. Hun beenmerg raakt uitgeput, en waarschijnlijk is het probleem dat hun stamcellen opraken.' Ook worden ze als tieners al grijs, wat volgens Blackburn samenhangt met de kleine stamcellen in je haarfollikels. Die hebben telomerase nodig.

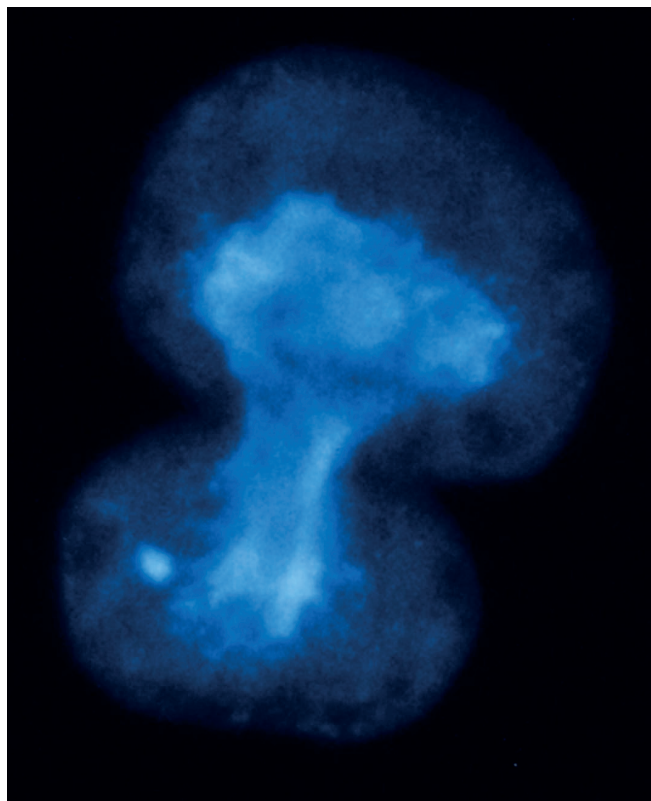
langdurige stress maakt telomeren korter

lijk langer werden, werd Blackburns vermoeden dat er een enzym moest bestaan dat telomeren kan aanvullen zo sterk dat ze zich helemaal op het vinden daarvan ging richten. 'Ik had net een vaste aanstelling gekregen op Berkeley, ik had fondsen, en ik voelde me moedig', lacht ze. 'Dus ik ging experimenten doen, een heleboel. Wacht, ik zal je het laatste laten zien. Jij ziet waarschijnlijk alleen vlekken, maar dit was zo cool.'

beet

Blackburn pakt er een foto van een röntgenfilm bij, die inderdaad voor de niet-ingewijde weinig verheldert. Dus legt ze uit: 'Dit zijn tetrahymena. Daar neem je er een hele hoop van, die vermaal je – heel naar – en dan laat je er chemische reacties op los en ga je op zoek naar enzymactiviteit. Ik gebruikte stukjes artificieel DNA als aas. Ik wist natuurlijk hoe de telomeren van tetrahymena eruit zien. En bij deze hier wist ik absoluut zeker dat ik beet had.'

Telomerase bestond en het vulde telomeren aan. Waarna er nog een lange weg volgde, die Blackburn grotendeels samen met de vlak daarna in het lab gearriveerde Carol Greider aflegde. Het enzym in kwestie, telomerase gedoopt, bleek heel anders dan andere te zijn.



Een cel met gemuteerde telomeren probeert te delen

Stamcellen, geslachtscellen, eencelligen, ze hebben gemeen dat ze zich tot in het oneindige moeten kunnen blijven delen. Zonder telomerase lukt dat niet. 'We zouden allang uitgestorven zijn, maar we zijn er nog', voert Blackburn nog een argument voor het bestaan van het enzym aan. Overigens is sinds een tijdje duidelijk dat telomerase anders dan eerst gedacht ook zit in 'gewone' cellen, waarvan de telomeren na verloop van een aantal delingen korter worden. 'Een heel klein beetje heb je kennelijk nodig om de boel in vorm te houden.'

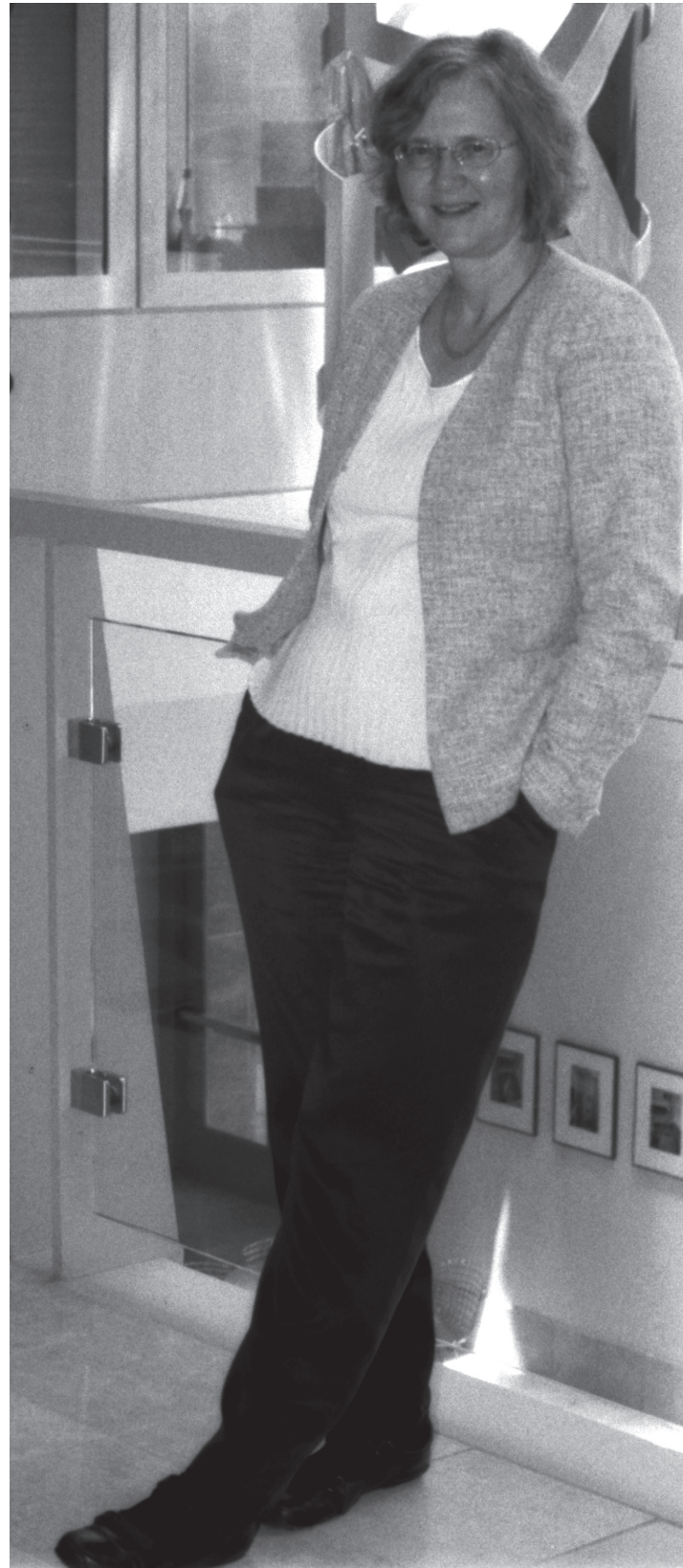
mensenperspectief

Telomerase heeft nog lang niet al zijn geheimen prijsgegeven, net zo min als telomeren dat hebben gedaan (Blackburn: 'Ik zou heel graag het gevoel hebben dat ik echt begreep wat een telomeer is.'). maar Blackburn somt met plezier wat zaken op die van belang lijken te zijn 'vanuit mensenperspectief'. Ja, er is een verband tussen telomeerlengte en hoe oud je wordt, en uit tweelingonderzoek is gebleken dat die lengte ten dele genetisch bepaald is, 'in het genetisch rad van fortuin zit', zoals Blackburn het noemt. Ze vertelt verder: 'Er is een groep mensen gevolgd van wie in de jaren tachtig bloed was afgenomen. Ze waren toen al wat ouder, en het bleek dat hun kans te overlijden aan infecties en hart- en vaatziek-

'Ik bleef er maar op hameren dat hij de feiten goed moest weergeven'

tes groter was naarmate hun telomeren korter waren. Maar wat we niet weten, is hoe lang hun telomeren waren toen ze jong waren. Dat verband kennen we nog niet.'

Misschien dat ze veel stress hebben ondervonden. Blackburn is enthousiast over 'heel goed nieuw onderzoek' dat momenteel gedaan wordt naar de invloed van stress op telomeerlengte. Die lijkt er te zijn: langdurige stress maakt telomeren korter. En bij simpele nematoden is laatst aangetoond dat het kunstmatig verlengen van hun telomeren hun leven verlengt. Het opent allemaal perspectieven die nauwelijks te bevatten zijn, maar in telomerase als de bron van eeuwige jeugd gelooft Blackburn absoluut niet. 'Aan ouder worden zit veel meer vast. Je hebt ook die oude mensen die nooit iets hebben, en dan ineens overlijden. Aan ouderdom. Ik denk dat dat



(foto Rik Smits)

iets ingebouwd is, dat buiten telomeren en telomerase om gaat. Maar de weg naar de dood kan misschien wel plezieriger gemaakt worden.'

junky's

Met telomerase-injecties? Blackburn lacht opnieuw, maar zegt dan toch: 'Vroeger vond ik dat alleen maar een belachelijk idee, maar inmiddels kan ik me voorstellen dat je telomeraseniveau opkrikken misschien ooit mogelijk en zinvol wordt. Maar de dosering is heel belangrijk.' Wat ons brengt bij wat misschien haar belangrijkste vondst zal blijken te zijn: het feit dat zo'n negentig procent van alle kankercellen grote hoeveelheden telomerase bevat. 'Ze zijn er dol op, ware junky's, ze draaien de knop vol open, en zodra je het weghaalt gaan ze verbazingwekkend snel dood. We hebben onlangs ontdekt dat telomerase kankercellen beter laat groeien. Het is heel onverwacht, en erg opwindend dat het in de context van kanker niet alleen die DNA-verlengingsfunctie heeft', zegt Blackburn, die uit een familie van dokters komt en zeer hoopt dat haar werk zal leiden tot therapieën.

Die lijken ook serieus onderweg. Blackburn geeft een voorbeeld uit haar eigen lab. 'Onze gedachte was: kun je telomerase iets laten maken dat giftig is? Iets waar normale cellen met hun beetje telomerase geen last van hebben, maar dat kankercellen met hun hoge telomerase-niveau dood maakt. We hebben iets gevonden. Het werkt in het lab, en in muismodellen. Maar de weg naar de kliniek is altijd heel lang.'

hete issues

De vraag is intussen of de weg van telomerase naar schoonheidsklinieken en de industrie even lang zal zijn. Blackburn gruwet bij de gedachte dat haar vinding een soort Haarlemmerolie zou kunnen worden, maar ze ziet ook wel dat er allerlei ethische voetangels aan kleven. Ze brengt in dat verband zelf haar ervaringen op met de door president Bush ingestelde 'Council on Bioethics', die haar wereldwijd in het nieuws bracht toen ze er dit voorjaar van het ene op het andere moment uitgezet werd. 'Ik ben een symbool geworden van de politieke inmenging in de wetenschap waartegen veel protest klinkt', zegt ze lachend, 'en dat was vast de bedoeling niet.'

Ze had met gemengde gevoelens ja gezegd tegen het verzoek in die adviesraad plaats te nemen. 'Maar het was

vlak na 11 september 2001, en ik wilde ook graag iets bijdragen.' Dat lukte, zelfs beter dan de opzet was. In het heel diverse gezelschap was Blackburn degene die echt veel van moleculaire biologie wist, en dus wetenschappelijke uitleg kon geven over politiek hete issues als stamcelonderzoek en therapeutisch klonen. 'Er werd serieus gediscussieerd en ook geluisterd. Toen dreigde tegen alle verwachtingen in de helft van de Raad te gaan stemmen voor therapeutisch klonen, wat in zekere zin een soort stamcelonderzoek van embryo's is.'

hilarisch

De reacties van de voorzitter van de Raad vormen een bijna hilarisch verhaal. Hij besloot de stemming dan maar liever over het instellen van een moratorium te laten gaan. Blackburn: 'En daarna bracht hij nooit meer iets in stemming. Ondanks dat hij daartoe verplicht was, en daar voortdurend door een van de andere leden op gewezen werd.' Wat hij wel deed was de rapporten schrijven. Daarover lag Blackburn aldoor met hem in de clinch. 'Ik bleef er maar op hameren dat hij de feiten goed moest weergeven. Hij blies bijvoorbeeld de mogelijkheden om stamcellen van volwassenen te gebruiken enorm op. Ik wist dat er bij dat onderzoek iets fout gegaan was, dus ik wees erop dat als je wilt discussiëren je dat in elk geval op basis van goed onderzoek moet doen.' Dat iemand de feiten van ondergeschikt belang bleek te vinden, verbaast haar nog steeds. Het eindigde ermee dat haar plaats in de raad en die van nog een andere voorstander van stamcelonderzoek 'niet gecontinueerd' werden, zoals het Witte Huis het uitdrukte. Ze zijn vervangen door verklaarde tegenstanders.

Het is tijd geworden om nog wat foto's te maken, en ondertussen over de Heinekenprijs te praten. Ondanks de stapels prijzen en eerbetonen die Blackburn al ontvangen heeft, lijkt ze er oprecht blij mee. Ze wil er graag iets moois mee doen, zegt ze bij het afscheid. Iets of iemand op weg helpen bijvoorbeeld. 'Zo'n bedrag kan misschien net dingen mogelijk maken.' Ze zoekt nog.