

---

*De waarheid is natuurlijk dat de dood net zo min als een acceptabel onderdeel van het leven zou moeten worden beschouwd als pokken of polio, die we allebei onder controle hebben weten te krijgen zonder onszelf als zelfingenomen af te schilderen. Alan Harrington, The Immortalist. [Bron](#).*

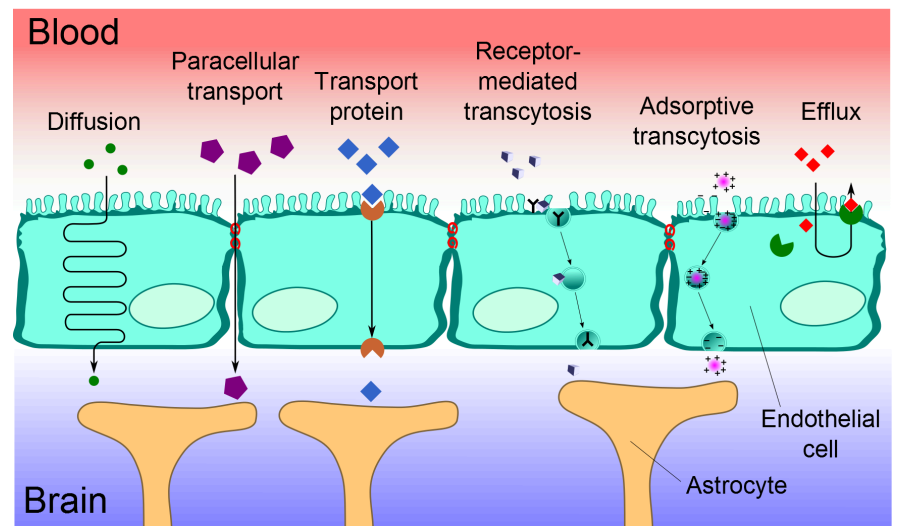
---

## Het thema van deze maand: Bloed-hersenbarrière en veroudering

---

### Wat is de bloed-hersenbarrière (BBB)?

De [BBB](#) is een zeer selectieve barrière gevormd door endotheelcellen van hersenhaarvaten, ondersteund door [pericyten, astrocyten en de extracellulaire matrix](#). Het regelt de uitwisseling van stoffen tussen de bloedbaan en de hersenen en beschermt de hersenen tegen gifstoffen, ziekteverwekkers en ontstekingsmoleculen, terwijl het essentiële voedingsstoffen en gassen doorlaat.



### BBB en levensduur

Naarmate we ouder worden, wordt de BBB meer doorlaatbaar, wat leidt tot:

- Verhoogde neuro-inflammatie: Lekkage van de BBB zorgt ervoor dat perifere immuuncellen en ontstekingsmoleculen de hersenen kunnen binnendringen, wat bijdraagt aan chronische neuro-inflammatie.
- Ophoping van gifstoffen: Een verminderde BBB-functie leidt tot een verminderde klaring van neurotoxische stoffen zoals amyloïde- $\beta$ , dat betrokken is bij neurodegeneratieve ziekten zoals Alzheimer.

- Verminderd transport van voedingsstoffen: De efficiëntie van het transport van voedingsstoffen en zuurstof neemt af, wat de neuronale functie en het energiemetabolisme beïnvloedt.
- Oxidatieve stress: Verouderingsgerelateerde oxidatieve schade tast de integriteit van de BBB verder aan, waardoor cognitieve achteruitgang verergerd.

Het verouderingsproces heeft een aanzienlijke invloed op de bloed-hersenbarrière (BBB), wat leidt tot functionele achteruitgang die bijdraagt aan neurodegeneratieve ziekten en cognitieve stoornissen. Ouderdomsgerelateerde senescentie van endotheelcellen verstoort de zonula occludens en verhoogt de doorlaatbaarheid van de BBB, waardoor schadelijke stoffen de hersenen kunnen infiltreren en de integriteit ervan in gevaar brengen. Senescente hersendotheelcellen (BECs) [vertonen ook fenotypische veranderingen](#), waaronder verminderde regulatie van de zonula occludens, waardoor de BBB-disfunctie tijdens veroudering wordt verergerd.

Bovendien varieert de afname van de BBB per hersengebied en demografische factoren, waarbij onderzoeken een sterkere afname bij mannen dan bij vrouwen laten zien in pariëtale en temporale gebieden, waarschijnlijk als gevolg van beschermingsmechanismen op basis van geslacht. Dit gebeurt al wanneer mensen pas in de 60 zijn. Structurele veranderingen in BBB-componenten, zoals astrocyten en pericyten, brengen de homeostase verder in gevaar, waardoor deze veranderingen in verband worden gebracht met neurodegeneratieve ziekte-trajecten. Verhoogde doorlaatbaarheid van de BBB als gevolg van vasculaire risicofactoren zoals hypertensie is ook direct gecorreleerd met schade aan de witte stof en cognitieve achteruitgang.

Het behoud van de integriteit van de BBB is cruciaal voor cognitieve gezondheid en een lang leven:

- Cognitieve reserve: Een intacte BBB-functie ondersteunt de neurale gezondheid en [vermindert het risico op leeftijdsgerelateerde cognitieve achteruitgang en dementie](#); dit zijn belangrijke factoren met betrekking tot de levenskwaliteit op oudere leeftijd.
- [Neurovasculaire koppeling](#): Een gezonde BBB-functie ondersteunt een optimale neurovasculaire koppeling, die essentieel is voor hersenplasticiteit en herstelmecanismen.
- Invloed systemische veroudering: Disfunctie van de BBB kan leiden tot systemische ontstekings-signalering, waardoor verouderingsprocessen in andere orgaansystemen versneld worden.

Verschillende strategieën zijn veelbelovend voor het behoud van de integriteit van de BBB en het bevorderen van een lang leven:

Lichaamsbeweging bevordert de vasculaire gezondheid, vermindert ontstekingen en verbetert de integriteit van de BBB. In dierstudies is aangetoond dat aërobe lichaamsbeweging de expressie van zonula occludens-eiwitten verhoogt en oxidatieve stress vermindert. [Het mediterrane dieet is rijk aan antioxidanten](#), omega-3 vetzuren en polyfenolen en dit dieet vermindert oxidatieve stress en ontstekingen, waardoor de BBB wordt beschermd. Een bescheiden calorierestrictie kan de leeftijdsgerelateerde doorlaatbaarheid van de BBB verminderen door de systemische ontstekingen tegen te gaan. Omega-3 vetzuren, gevonden in visolie, verbeteren de integriteit van de BBB door ontstekingen te verminderen en de endotheelcelfunctie te bevorderen. Flavonoïden, die voorkomen in bessen, groene thee en pure chocolade, beschermen tegen een verstoorde werking van de BBB door hun antioxiderende eigenschappen. Vitamine E en C neutraliseren vrije radicalen en beschermen de endotheelcellen van de BBB tegen oxidatieve schade.

### **De as tussen hersenen en darmen en de bloed-hersenbarrière (BBB)**

Dit zijn nauw met elkaar verbonden systemen die een cruciale rol spelen bij het behoud van zowel de neurologische als de gastro-intestinale gezondheid. [De hersen-darmas is een tweerichtingscommunicatienetwerk](#) waarbij het centrale zenuwstelsel, het enterische zenuwstelsel, de darmmicrobiota en het immuun- en endocriene systeem betrokken zijn. Door deze as kunnen de hersenen en de darmen elkaar beïnvloeden via neurale, hormonale, immuun- en microbiële paden. De BBB fungeert aan de andere kant als een beschermende barrière die het transport van stoffen tussen de bloedbaan en de hersenen regelt. Dit zorgt ervoor dat het centrale zenuwstelsel wordt beschermd tegen gifstoffen, ziekteverwekkers en schommelingen in de bloedchemie, terwijl de toegang tot voedingsstoffen en signaalmoleculen behouden blijft.

[Verstoringen in de verbinding tussen hersenen, darmen en BBB hebben belangrijke gevolgen voor gezondheid en ziekte.](#) Aandoeningen zoals neurodegeneratieve ziekten (zoals Alzheimer en Parkinson), psychische stoornissen (zoals depressie en angst) en auto-immuunziekten (zoals multiple sclerose) worden steeds vaker in verband gebracht met disfunctie. Op dezelfde manier kan darmdysbiose deze aandoeningen verergeren door [de productie van neurotransmitters te veranderen](#), immuunreacties en metabole signalering .

### **Opkomende Therapeutica**

De BBB wordt gevormd door specifieke cellen. Om de barrière tegen veroudering te beschermen of zelfs te verjongen, kunnen specifieke behandelingen worden overwogen waarbij deze cellen betrokken zijn.

[Senolytica](#): Een recente studie onderzocht niet-invasieve biomarkers en hun reacties op een senolytische therapie die dasatinib en quercetine (D + Q) combineert in PS19 muizen, een veelgebruikt tauopathiemodel. Uit dit onderzoek bleek dat D+Q behandeling een verschuiving in het microgliaaalfenotype van een ziekte-geassocieerde naar een homeostatische toestand bevorderde, waardoor senescentie-achtige kenmerken werden verminderd. Bovendien vertoonden

D + Q behandelde PS19 muizen betere cognitieve prestaties in een angstconditioneringstest, wat wijst op een verbeterd cue-geassocieerd geheugen.

[mTOR-remmers](#): De resultaten van een recent onderzoek identificeren mTOR-activiteit als een belangrijke oorzaak van de afbraak van de BBB bij de ziekte van Alzheimer (AD) en mogelijk bij vasculaire cognitieve stoornissen. Ze suggereren ook dat rapamycine en verwante verbindingen (rapalogs) als therapeutische middelen zouden kunnen dienen om de integriteit van de BBB in deze aandoeningen te herstellen. Deze studie benadrukt het mammaliaans/mechanistisch doelwit van rapamycine als een cruciale regulator van de afbraak van de BBB in modellen van de ziekte van Alzheimer en vasculaire cognitieve stoornissen. Het onderstreept het potentieel van mTOR-gerichte geneesmiddelen om de integriteit van de BBB te herstellen en de progressie van de ziekte te beperken.

[Hypofyse adenylaate cyclase-activerend polypeptide \(PACAP\)](#): is een natuurlijke molecule met beschermende en groeiondersteunende effecten op hersencellen. Aangezien PACAP en zijn receptor, PAC1, worden aangetroffen in hersengebieden die zijn aangetast door de ziekte van Alzheimer (AD), onderzoekt dit onderzoek of PACAP een nuttige behandeling zou kunnen zijn voor de ziekte van Alzheimer. In een onderzoek werd PACAP getest in een muismodel van de ziekte van Alzheimer door het gedurende een langere periode dagelijks via de neus aan de muizen toe te dienen. Deze behandeling stimuleerde een gezondere manier om het amyloïde precursoreiwit (APP) te verwerken, waardoor de productie van schadelijke amyloïde- $\beta$  (A $\beta$ ) eiwitten afnam. Het verhoogde ook de niveaus van de hersenafgeleide neurotrofische factor (BDNF), die de gezondheid van de hersenen ondersteunt, en Bcl-2, een eiwit dat celdood voorkomt.

## Andere barrières van het menselijk lichaam

### 1. Fysieke barrières

Deze fungeren als eerste verdedigingslinie om het binnendringen van schadelijke stoffen of organismen te blokkeren.

- Huid: Een taaie buitenlaag (stratum corneum) voorkomt het binnendringen van ziekteverwekkers en minimaliseert waterverlies. Het fungeert als een mechanisch schild.
- Slijmvliezen: Bekleden lichaamsholten (bijv. luchtwegen, spijsverteringskanaal en urinewegen). Produceren slijm om microben en deeltjes op te vangen.
- Zonula Occludens: Worden aangetroffen tussen epitheelcellen in weefsels zoals de darm en de bloed-hersenbarrière en voorkomen de doorgang van schadelijke stoffen.

### 2. Chemische barrières

Hierbij gaat het om stoffen die door het lichaam worden geproduceerd om ziekteverwekkers te neutraliseren of te vernietigen.

- pH-waarden: De zure omgeving van de maag (maagzuur, pH ~1,5-3,5) doodt ingeslikte ziekteverwekkers. De pH-waarde van de huid en vagina (licht zuur) weerhoudt microbiële groei.
- Enzymen: Lysozymes in speeksel, tranen en slijm breken bacteriële celwanden af. Spijsverteringsenzymen (bijv. pepsine in de maag) breken microbiële eiwitten af.
- Antimicrobiële peptiden: Defensinen en catheliciden verstoren microbiële membranen en remmen de groei van ziekteverwekkers.
- Zweet en talg: Bevatten antimicrobiële bestanddelen en creëren een ongestuvige omgeving voor bacteriën.

### 3. Biologische barrières

Hierbij gaat het om levende organismen of systemen in het lichaam die bescherming bieden tegen ziekteverwekkers.

- Microbiota (flora): Gezelschapsbacteriën in de darmen, de huid en andere gebieden concurreren met ziekteverwekkers om middelen en ruimte. Ze produceren stoffen (bijv. melkzuur) die schadelijke microben remmen.
- Immuncellen: Fagocyten (bijv. macrofagen, neutrofielen) slokken ziekteverwekkers op en vernietigen ze. Natuurlijke killercellen (NK-cellen) richten zich op geïnfecteerde of afwijkende cellen.

### 4. Gespecialiseerde barrières

Bepaalde structuren dienen als geavanceerde beschermingsmechanismen.

- Placentabarrière: Beschermt de foetus door de uitwisseling van voedingsstoffen, gassen en afvalstoffen te regelen en de doorgang van schadelijke stoffen te voorkomen.
- Corneale barrière: Beschermt het oog en bestaat uit een meerlagige structuur (epitheel, stroma en endotheel).

Al deze barrières, zoals de BBB, verliezen hun efficiëntie als we ouder worden. Dit gebeurt in verschillende ritmes. Hoe meer we begrijpen wat er gebeurt, hoe beter onze kansen om nieuwe therapieën te vinden. En in 2025 hebben we nog veel te ontdekken over de diversiteit van de evoluties.

---

Het goede nieuws van de maand. Open discussie over (erfelijke) genoombewerking.

---

Er is een belangrijk artikel over genterapie geschreven in Nature: [We moeten praten over het bewerken van het menselijk genoom](#). "Over een paar decennia zouden technologieën voor het bewerken van genen de kans op veel voorkomende menselijke ziekten kunnen verkleinen. Samenlevingen moeten deze tijd gebruiken om zich voor te bereiden op hun komst. Wetenschappers kennen tienduizenden DNA-varianten die in verband worden gebracht met menselijke ziekten. Op zichzelf hebben de meeste van deze varianten een klein effect. Maar samen kan het resultaat aanzienlijk zijn. "

Dit standpunt opent de discussie over mogelijke genterapieën voor toekomstige generaties. De ziekten die we zouden kunnen genezen zijn ziekten die vooral verwonden en doden als mensen ouder worden, omdat het sterftecijfer onder jongeren [laag is, vooral in de rijke landen](#).

---

#### Voor meer informatie

- [Heales](#), [Longevity Escape Velocity Foundation](#), [International Longevity Alliance](#), [Longevity](#) en [Lifespan.io](#)
- [Heales Maandelijks Wetenschapsnieuws](#)
- [Heales YouTube-kanaal](#)
- [Bron van het beeld : Leonardo Da Vinci](#)
- [Neem contact met ons op](#)