



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Family matters: a genealogical inquiry into the familial component of longevity

Berg, N.M.A. van den

Citation

Berg, N. M. A. van den. (2020, January 22). *Family matters: a genealogical inquiry into the familial component of longevity*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/83261>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/83261>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/83261> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Berg, N.M.A. van den

Title: Family matters: a genealogical inquiry into the familial component of longevity

Issue Date: 2020-01-22



CHAPTER 10

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Een belangrijk aspect van verouderingsonderzoek is het identificeren van genen die coderen voor eiwitten die aan langlevendheid bijdragen. Deze langlevendheid genen kunnen indicatief zijn voor de mechanismen die ten grondslag liggen aan verlaagde sterftetekansen gedurende het hele leven en een verlaagde kans op onderdomsziektes waardoor mensen tot op hoge leeftijd vrij van ziekte blijven (compressie van verouderingsziekten tot aan het einde van het leven). De identificatie van langlevendheid genen is echter uitdagend gebleken en slechts een handvol genetische varianten is gevonden in meerdere onafhankelijke genoom wijde linkage en associatie studies. Het meest robuuste bewijs is aanwezig voor varianten van de APOE en FOXO3A genen omdat deze consistent geïdentificeerd zijn in kandidaat gen of genoom wijde associatie studies.

Een van de belangrijkste redenen voor het beperkte succes van genetisch langlevendheid onderzoek is de onzekerheid rond het definiëren van de erfelijk bepaalde langlevendheid. De toename in levensverwachting in de afgelopen 200 jaar is vooral veroorzaakt door niet genetische/sociale factoren zoals betere hygiëne, voeding en medicatie. Daardoor bevinden zich onder de langlevende personen die geïnccludeerd worden in genetisch onderzoek waarschijnlijk veel fenokopieën (een persoon die de karakteristieken van een bepaald genotype vertoont (extreem hoge leeftijd) maar waarbij de oorzaak ligt in niet genetische factoren. Ter illustratie, het aantal eeuwelingen (100+ers) is gestegen van 1 op de 10.000 in 1994 naar 1 op de 5.000 in 2012. In deze dissertatie laat ik zien dat de oplossing voor het identificeren van langlevendheid genen gezocht kan worden in de familiale clustering van langlevendheid en de inclusie van personen met een erfelijke vorm van langlevendheid (personen die uit een lang levende familie komen) in toekomstig onderzoek.

In **hoofdstuk 2** worden studies samengevat waarin onderzoek naar de familiale component van langlevendheid beschreven werd. Hierbij richtten we ons op erfelijkheidsstudies, studies naar de overdracht van levensduur en langlevendheid (transmissie) van ouders naar kinderen en de overervingspatronen waarmee dat gebeurt (van moeders op dochters of kleindochters bijvoorbeeld). Daarnaast bediscussieren we belangrijke omgevings/sociale factoren die de levensduur en langlevendheid van individuen en/of de transmissie van levensduur en langlevendheid beïnvloeden. We benadrukken het belang van het maken van onderscheid tussen levensduur en langlevendheid omdat deze vaak door elkaar gehaald worden in onderzoek. Levensduur refereert naar iemands leeftijd van overlijden terwijl langlevendheid refereert naar personen die extreme leeftijden bereiken. Die extremen kun je definiëren als overlijden boven de 80, 90, of 100 jaar, of door een extreem overlevingspercentiel zoals alle personen behorende tot de top 10%, 5% of 1% langstlevende personen van hun geboortecohort. Schattingen van erfelijkheid van levensduur variëren tussen de 12% en 25%, wat betekent dat zoveel procent van verschillen in levensduur door genetische factoren wordt verklaard. De impact van omgevingsfactoren op de gemiddelde levensduur is dus waarschijnlijk veel groter dan de genetische impact (maximaal 25% genetisch en 75% niet genetisch) en wellicht speelt de interactie tussen de twee ook een belangrijke rol. In tegenstelling tot het aantal studies naar de erfelijkheid van levensduur zijn er bijna geen studies gedaan naar de erfelijkheid van langlevendheid (dus bij de extremen) en de studies die gedaan zijn laten inconsistente resultaten zien. Daarnaast zijn er indicaties dat de erfelijkheid toeneemt met een striktere definitie van levensduur naar langlevendheid. Studies die zich richten op de transmissie patronen van levensduur en langlevendheid leveren beide inconsistente resultaten op maar levensduur studies lijken een indicatie voor een maternaal overervingspatroon te geven. Wij concluderen dat omgevings/sociale factoren zoals sociaal economische status, aantal broers en zussen, de leeftijd waarop een vrouw haar eerste en laatste kind kreeg en geboortevolgorde in ogenschouw genomen moeten worden in onderzoek naar de familiale component van zowel

levensduur als langlevendheid. We concluderen verder dat nieuw onderzoek nodig is om de erfelijkheid van langlevendheid te schatten, net als een overervingspatroon voor langlevendheid. Omdat er nog geen consensus is over hoe langlevendheid gedefinieerd moet worden stellen we een nieuwe strategie voor om tot een onderbouwde definitie te komen die de erfelijke component weerspiegelt. In deze nieuwe strategie benadrukken wij het belang van grote stamboom databases waarin geen studie gerelateerde selecties (zoals dat personen bijvoorbeeld 90 jaar of ouder moesten zijn om mee te kunnen doen aan een studie) zijn gemaakt en waarin dus veel definities van langlevendheid onderzocht kunnen worden. Ook benadrukken wij het belang van het gebruik van overlevingspercentielen (bijvoorbeeld behoren tot de top 10% overlevers van je eigen geboortecohort) om te corrigeren voor veranderingen over tijd, zoals de toenemende kennis over goede hygiëne en de steeds beter wordende gezondheidszorg. Grote stamboom databases kunnen dus helpen om tot een nieuwe definitie van langlevendheid te komen die goed onderbouwd is en vervolgens toegepast kan worden in verouderingsonderzoek.

We wilden graag de familiale component van langlevendheid onderzoeken in grote stamboom data zonder studie gerelateerde selecties, zoals de inclusie alleen van levende personen die een hoge leeftijd hebben bereikt. We hebben daarom de "LINKing System for historical family reconstruction" (LINKS) data geconstrueerd samen met het Internationaal Instituut voor Sociale Geschiedenis (IISG) en de Radboud Universiteit (RU). De LINKS data bestaat uit geboorte, huwelijks en overlijdensaktes die aan elkaar gelinkt zijn op basis van naam combinaties van de personen die op de aktes vermeld staan. Het resultaat is een stamboom database (met meerdere generaties aan gereconstrueerde families en personen in die families) en de levenslopen van de personen in de stamboom. Momenteel is LINKS beschikbaar voor de provincie Zeeland en in de toekomst wordt dit uitgebreid tot heel Nederland. Levensloop reconstructie verwijst naar het reconstrueren van alle belangrijke gebeurtenissen die gebeurd zijn in het leven van een persoon, zoals een geboorte, huwelijk, verhuizing en overlijden. Familie reconstructie verwijst naar het aan elkaar koppelen van verwantschappen zodat familieverbanden zichtbaar worden, zoals het koppelen van kinderen aan ouders en broers en zussen. Omdat de LINKS data nieuw was hebben we de levensloop en familie reconstructies eerst gevalideerd met de al bestaande Historische Steekproef van Nederland (HSN). Wij hebben daarom in **hoofdstuk 3** indicatoren van fertiliteit, huwelijk, mortaliteit en beroepsstatus van ongeveer 400 personen die zowel in de HSN als de LINKS data aanwezig waren met elkaar vergeleken. We konden concluderen dat levensloop en familie reconstructies in beide databases elkaar goed weerspiegelden. Zoals verwacht, op basis van verschillen in de bron en opbouw in de database, was er meer complete familie informatie met betrekking tot broers, zussen en ouders in de LINKS data aanwezig, terwijl er in de HSN data meer complete levensloop informatie aanwezig was. Dit was in het bijzonder zichtbaar voor personen die emigreerden uit de provincie Zeeland. Daarnaast observeerden we dat het aantal kinderen geregistreerd in LINKS en HSN vrijwel identiek was tussen de 400 onderzoekspersonen. Dit hangt samen met de zeer complete levensloop informatie in de HSN waardoor geboortes van kinderen accuraat zijn vastgelegd. We concluderen dat levensloop en familie reconstructies gebaseerd op de burgerlijke stand, zoals in de LINKS, in gelinkte personen een betrouwbaar alternatief kunnen bieden voor reconstructies gebaseerd op de bevolkingsregisters, zoals in de HSN.

Na het verifiëren van de kwaliteit van de LINKS data konden we de definitie van erfelijke langlevendheid en de familiale clustering van langlevendheid in de LINKS data en Utah Populatie Database (UPDB) onderzoeken. De UPDB is een grote stamboom database die begonnen is met de familie kaarten die werden aangeleverd door de Mormoonse Kerk gevestigd in Utah, VS. Deze kaarten geven voor de persoon die centraal staat op de kaart de levensloop en familie relaties weer. De

database bestaat al tientallen jaren en is momenteel uitgebreid met mensen uit heel Utah. Alle gegevens zijn geverifieerd door koppeling aan geboorte, huwelijks en overlijdens aktes. Ook is de data gekoppeld aan medische dossiers rijbewijs databases en volkstellingen waardoor de data van extreem hoge kwaliteit is. Daarnaast is de koppeling tussen gegevens van levende mensen en hun overleden voorouders uniek in de wereld. Samen vormen deze databases de grootste genealogische data verzameling met geverifieerde (mortaliteits) gegevens. In **hoofdstuk 4** hebben wij drie generationele mortaliteits data uit de UPDB en LINKS gebruik om 20.360 families te bestuderen die ongeselecteerd waren voor mortaliteit. Meer specifiek hebben we 20.360 index personen, hun ouders (N=40,72), broers en zussen (N=108,122), partners (N=22,018) en kinderen (N=123,599) onderzocht met een totaal van 314,819 personen. We hebben onderzocht welk overlevingspercentiel het beste de erfelijke component van langlevendheid weerspiegelt en daaropvolgend het belang van lang levende familieleden onderzocht voor het selecteren van personen in genetisch onderzoek. De verworven inzichten kunnen gebruikt worden om nieuwe langlevendheid genen te identificeren in een studie gebaseerd op goed gefundeerde definities van langlevende 'cases' en controle personen. Daarnaast hebben we niet genetische/sociale factoren zoals sociaal economische status, religieuze denominatie, aantal kinderen, geboortevolgorde en geboortecohort onderzocht, omdat deze mogelijk de intergenerationele transmissie van langlevendheid verklaren. Ook hebben wij de overleving van partners die huwen in een lang levende familie onderzocht. Deze partners kunnen indicatief zijn voor gedeelde middelen, leefstijl en sociaal economische status gedurende middelbare en latere leeftijden en zo de familiale component van langlevendheid verklaren. Het is belangrijk op te merken dat we sociale en leefomgevingsinvloeden ook indirect hebben kunnen onderzoeken door Utah en Zeeland met elkaar te vergelijken. Utah en Zeeland verschilden onderling enorm in leefomgeving, levensstandaard en sterftepatronen die daaruit voortvloeiden. Zo was er bijvoorbeeld in Zeeland een gebrek aan schoon drinkwater terwijl dit in Utah amper een probleem was. We observeerden een overlevingsvoordeel, dat opliep tot 31%, bij personen met een toenemend aantal top 10% eerste en tweedegraads verwanten in beide databases en generaties, zelfs in de afwezigheid van lang levende ouders. Onze analyses hebben sterk bewijs geleverd dat langlevendheid wordt overgedragen als een kwantitatief genetische eigenschap bij personen die behoren tot minimaal de top 10% overlevers van hun eigen geboortecohort.

Wij konden in de analyses van hoofdstuk 4 geen bewijs vinden dat factoren zoals sociaal economische status, aantal broers en zussen en geboortevolgorde de associatie tussen lang levende ouders of broers en zussen en de overleving van index personen beïnvloeden. Een aantal factoren zoals sociaal economische status, geboorteejaar en religieuze denominatie beïnvloeden echter wel de overleving van de index personen zelf. Er is geen bewijs gevonden dat partners die huwen in een lang levende familie zelf ook een overlevingsvoordeel hebben, dat zou je wel kunnen verwachten als die families lang leven door sociaal economische voordelen of doordat mensen hun partner zoeken in dezelfde sociale omgeving. Het was interessant om te zien dat de resultaten vrijwel identiek waren tussen de UPDB en LINKS. Deze gelijkentis geeft sterk bewijs dat de familiale component van langlevendheid maar beperkt beïnvloed wordt door de leefomgeving en bijvoorbeeld migratie patronen. Een mogelijke kanttekening is echter dat niet alle gegevens over sociale en economische factoren gemeten zijn in historische databases, dat sommige gegevens minder volledig gemeten zijn dan tegenwoordig of dat de rol van bepaalde sociaal of economische invloeden veranderd over tijd. Om toekomstig onderzoek richting te geven adviseren wij om personen te selecteren die behoren tot de top 10% overlevers met eerste en/of tweedegraads verwanten die ook tot de top 10% overlevers behoren.

In **hoofdstuk 5** hebben wij de nieuwe overlevingspercentiel drempel toegepast als definitie voor langlevendheid in de Leiden Langleven Studie (LLS) waar we 944 deelnemende broers en zussen van 89 en 91 jaar of ouder en hun verwanten bestudeerden. We onderzochten 1. Een potentieel sekse specifiek overervingspatroon voor langlevendheid, 2. Een potentieel overlevingsvoordeel van lang levende broers en zussen in vergelijking tot lang levende individuen en 3. Of de ouders van de deelnemende broers en zussen een levenslang verkleinde sterfttekans hadden. We hebben familie scores berekend om te onderzoeken of langlevendheid preferentieel via de mannelijke of vrouwelijke lijn wordt doorgegeven. "Standardized mortality ratio's" (SMRs) zijn geschat om te onderzoeken of lang levende broers en zussen een overlevingsvoordeel hebben ten opzichte van gematchte controle individuen (Nederlandse individuen uit een zelfde geboortjaar en met hetzelfde geslacht). Daarnaast hebben we "lifetime SMRs" (L-SMRs) gebruikt om te onderzoeken of de ouders van deze lang levende broers en zussen een levenslang overlevingsvoordeel hebben ten opzichte van de algemene Nederlandse bevolking. We observeerden een kleinere sterfttekans op ieder moment in het leven bij broers en zussen met lang levende moeders en niet lang levende vaders dan bij broers en zussen met lang levende vaders en niet lang levende moeders, evenals voor broers en zussen waarbij beide ouders niet langlevend waren. Deelnemende broers en zussen hadden 18,6% minder geobserveerde overlijdens dan gematchte controle individuen en ouders hadden een levenslang overlevingsvoordeel. Onze eindconclusie is dat genetisch onderzoek naar langlevendheid het testen van maternale transmissie patronen zouden kunnen incorporeren. Daarnaast lijkt het er op dat potentiële langlevendheid genen een gunstige invloed hebben gedurende het hele leven.

In hoofdstuk 4 hebben we onderzoek gedaan naar de onzekerheid in de definitie van langlevendheid en observeerden wij dat de overlevingspercentiel drempel, die de erfelijke component van langlevendheid het beste reflecteert, ligt bij de top 10% overlevers (of extremer) van hun eigen geboortecohort. We observeerden daarnaast dat het overlevingsvoordeel van familieleden toenam met ieder extra lang levend familielid. In **hoofdstuk 6** bouwen we voort op de definitie van langlevendheid zoals vastgesteld in hoofdstuk 4. We hebben onderzocht of langlevendheid overgedragen wordt op meerdere generaties en of het effect uitdooft over generaties. Om deze vragen te kunnen beantwoorden hebben wij de HSN data uitgebreid door van 1326 personen, geboren tussen 1860 en 1875, in de HSN alle kinderen op te zoeken in het Nederlandse bevolkingsregister. Van de 1326 personen waren er 884 overleden op 80 jarige leeftijd of ouder ("cases") en 442 overleden tussen hun 40e en 59e levensjaar (controles). Vervolgens hebben wij de kinderen van de kinderen opgezocht totdat we bij de levende nabestaanden kwamen. Deze studie heet de "HSN Long Lives". Wij hebben langlevende "cases" en hun nazaten vergeleken met controles, die een sterftepatroon hadden gelijk aan de algemene populatie, en hun nazaten. We hebben de "Longevity Relatives Count" (LRC) score ontwikkeld om vast te stellen hoeveel familieleden langlevend moeten zijn om fenokopieën te vermijden onder de "cases" in een genetische studie. Daaropvolgend hebben we onderzocht hoe vaak langlevende ouders uit langlevende families hun langlevendheid doorgeven aan hun kinderen in vergelijking tot langlevende ouders uit controle families die het sterfte patroon uit de algemene populatie volgden. Onze analyses zijn gebaseerd op 37.825 personen uit 1.326 drie generatie families in de HSN Long Lives studie. De analyses in de HSN Long Lives dataset leveren sterk bewijs dat langlevendheid in ieder geval 2 generaties wordt overgedragen als in ieder geval 20% van alle verwanten langlevend zijn, maar idealiter 30%. Bovendien lijken de "cases" met 30% langlevende familieleden in ieder geval deels genetisch verreekt voor langlevendheid aangezien factoren als geboortjaar, geslacht en aantal broers en zussen de transmissie van langlevendheid niet beïnvloedde. Dit bewijs wordt versterkt door het feit dat partners een sterftepatroon hadden dat gelijk was aan de controles (derde generatie nakomelingen zonder langlevende familieleden) en

de algemene Nederlandse bevolking. Het is bovendien bekend uit ander historisch demografisch onderzoek dat een grote variatie aan factoren, zoals religie en sociaal economische status het effect tussen langlevendheid van ouders en kinderen niet beïnvloed. Ten slotte concluderen we dat 27% van de derde generatie nakomelingen een sterfjepatroon laat zien dat gelijk is aan de algemene Nederlandse bevolking, ondanks dat ze in ieder geval één langlevende ouder hadden. Het lijkt er dus op dat de ouders van deze nakomelingen niet de erfelijke vorm van langlevendheid hadden en daarom hun langlevendheid niet overgedragen hebben. Samenvattend concluderen we dat wanneer “cases” met erfelijke langlevendheid geselecteerd moeten worden, het noodzakelijk is om lang levende personen met in ieder geval 30% langlevende voorouders te selecteren.

De inzichten die verkregen zijn in deze dissertatie kunnen gebruikt worden om genetisch onderzoek naar langlevendheid een boost te geven. Zo kan bijvoorbeeld de “case” en control definitie in genetische associatie studies aangescherpt worden door sterfte informatie van familieleden zoals ouders mee te nemen om zodoende de analysekracht van deze onderzoeken te vergroten. Ook kunnen de inzichten gebruikt worden om nieuwe genetische studies naar langlevendheid op te zetten, door bijvoorbeeld de LRC score te gebruiken om de families die het meest verrijkt zijn voor langlevendheid te identificeren in grote stamboom databases. Gecombineerd met “whole genome sequencing” (het in kaart brengen van het hele genoom) data en onderzoekstechnieken die optimaal gebruik maken van beschikbare familie informatie, kunnen wellicht niet alleen veelvoorkomende maar ook zeldzame genetische varianten geïdentificeerd worden. Met de huidige inzichten kunnen nieuwe pogingen ondernomen worden om de erfelijkheid van langlevendheid te schatten, om genetische en niet genetische factoren die bijdragen aan familiale langlevendheid te onderscheiden en om een overervingspatroon te identificeren. Daarnaast is het mogelijk om de sociale mechanismes die onderliggend zijn aan de familiale clustering van langlevendheid verder te onderzoeken. Dit kan gedeeltelijk worden gedaan in grote stamboom datasets, zoals gebruikt in deze dissertatie, maar vereist ook nieuwe data waarin levende mensen die afkomstig zijn uit een lang levende familie bestudeerd en gevolgd kunnen worden, bijvoorbeeld op het gebied van hun sociale netwerk, leefstijl en genetisch profiel. Tot slot is het mogelijk om de grote historische stamboom databases te gebruiken om bestaande hedendaagse databases, zoals de LLS te verrijken, evenals het verrichten van meer algemene verouderingsanalyses, bijvoorbeeld naar het bestaan van een mortaliteitsplateau (het afnemen of volledig stagneren van de toename in sterftekansen).