

Genetische doping

H.J. HAISMA¹ en O. de HON²

Genetische doping zal zeer waarschijnlijk binnen 5 jaar zijn intrede doen in de sportwereld. Bepaalde genen kunnen de sportieve prestatie immers verbeteren. Deze genen worden thans onderzocht in klinische studies voor de behandeling van ziektes. Het niet-therapeutische en ongecontroleerde gebruik van gendoping door sporters kan resulteren in gezondheidsschade. Preventieve maatregelen om het gebruik van gendoping te voorkomen zijn dus noodzakelijk. Een uitvoerig voorlichtingsprogramma t.b.v. de sportbegeleiders en de sporters zelf, een evaluatie van de huidige regelgeving en de ontwikkeling van een geavanceerde detectiemethode op basis van proteomische technieken lijken de meest veelbelovende preventieve maatregelen.

Trefwoorden: genterapie; genetische doping; doping; sport; NeCeDo

Staatssecretaris Ross-van Dorp van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) heeft het Nederlands Centrum voor Dopingvraagstukken (NeCeDo) gevraagd om een inventarisatie van de mogelijke toepassingen en de risico's van genetische doping in de sport. Leden van de Tweede Kamer hadden hierom verzocht, onder andere naar aanleiding van een bijeenkomst van het Internationaal Olympisch Comité (IOC) over genmanipulatie in juni 2001 en het nieuws dat misschien al begonnen was met genmanipulatie, zoals voormalig schaatskampioen en arts Johann Olav Koss verkondigde. Het NeCeDo heeft aan dat verzoek van de staatssecretaris gehoor gegeven door, in samenwerking met de Nederlandse Vereniging voor Genterapie, een bijeenkomst van deskundigen te organiseren als start van de inventarisatie voor dit rapport. Op deze vergadering hebben vertegenwoordigers van de nationale en internationale wetenschappelijke gemeenschap de mogelijkheden besproken van genetische doping voor het verbeteren van de sportprestaties, gezondheidsrisico's, toepasbaarheid en preventieve maatregelen. Daarnaast is een literatuur- en internet-onderzoek uitgevoerd over dit onderwerp en is er gesproken met mensen uit verschillende disciplines van wetenschap en sport. In dit rapport worden de resultaten van het onderzoek besproken.

Voorzitter Nederlandse Vereniging voor Genterapie¹ en NeCeDo, Postbus 5014, 2900 EA Capelle aan den IJssel²

Correspondentie: Dr. E.A. de Hon, NeCeDo, Postbus 5014, 2900 AE Capelle aan den IJssel
E-mail: Olivier.de.Hon@Necedo.nl

Genterapie voor sportdoping

Door de onthulling van het complete menselijke genoom, met ongeveer 30.000 verschillende genen, ontstaan nieuwe mogelijkheden voor diagnose en voorkoming van een grote verscheidenheid aan ziekten. Daarnaast kan deze kennis worden toegepast voor het ontwerpen van nieuwe therapieën, waaronder genterapie, op basis van de DNA-sequentiegegevens. Het principe van de genterapie berust op het inbrengen van een therapeutisch gen in een cel waardoor een afwezig of afwijkend gen kan worden gecompenseerd. Het genetisch materiaal (DNA) wordt gewoonlijk ingekapseld en wordt in het lichaam gebracht door rechtstreekse injectie in het desbetreffende orgaan. Momenteel is genterapie een experimentele therapie die is onderworpen aan strikte regels. In Nederland is voor klinische studies toestemming nodig van twee instellingen: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) en de Commissie Genetische Modificatie (COGEM).

Tot op heden zijn in Nederland en de rest van de wereld tezamen meer dan 3.000 patiënten behandeld met genterapie en er zijn zeer weinig bijwerkingen waargenomen. Recente klinische gegevens laten bemoedigende resultaten van genterapie zien bij patiënten met x-gebonden ernstige gecombineerde immundeficiëntie, waarbij 9 van de 10 patiënten van hun ziekte worden genezen. Resultaten van klinische studies onder patiënten met hemofilie zijn veelbelovend. Daarnaast heeft angiogene genterapie met vectoren waarmee de menselijke vasculaire endotheel-groefactor wordt geïntroduceerd, geleid tot verbetering bij anginaklachten en een verbeterde perfusie bij ischemie.

Genterapie kan niet alleen worden toegepast voor de behandeling van ernstige ziekten, maar ook voor minder levensbedreigende situaties of verwondingen. De behandeling van sportblessures kan baat hebben bij genterapie. Daarnaast zouden sporters de mogelijkheid hebben genterapie te gebruiken om hun lichaam te herconstrueren om hun prestaties te verbeteren. Er zijn veel genen beschikbaar die de sportprestaties zouden kunnen verbeteren. Het precieze aantal jaren dat het zal duren voordat dit verschijnsel de sportarena heeft bereikt is moeilijk te schatten, maar het is zeer waarschijnlijk dat dit binnen vijf jaar zal gebeuren. De belangrijkste genen zijn erythropoëtiene (EPO), groeifactoren, myostatine en endorfinen. Genetische doping wordt gedefinieerd als "het niet-therapeutisch gebruik van genen, genetische bouwstenen en/of cellen die de mogelijkheid hebben de

sportprestaties te verbeteren". Het Internationaal Olympisch Comité heeft de methode van de genetische doping opgenomen in hun lijst van verboden groepen van stoffen en verboden methoden per 1 januari 2003. In de dopinglijst van 2004 heeft het Wereld Anti-Doping Agentschap (WADA) dit overgenomen.

Risico's van genetische doping

Aan genetische doping zijn diverse risico's verbonden die afhankelijk zijn van de gebruikte vector (DNA, chemisch, viraal) en van het gecodeerde transgen. Tot nu toe is genterapie relatief veilig gebleken; duizenden patiënten zijn behandeld in goed gecontroleerde klinische proeven met genterapie met gebruikmaking van genterapievectoren van farmaceutische kwaliteit en daarbij zijn weinig bijwerkingen gebleken. De therapie blijft beperkt tot de patiënt en er is geen overdracht naar nageslacht of familie.

Bij genetische doping zouden vectoren voor genoverdracht kunnen worden geproduceerd in ongecontroleerde laboratoria. DNA kan eenvoudig en goedkoop worden geproduceerd met materiaal dat verkrijgbaar is bij legale leveranciers. Deze preparaten kunnen zijn vervuild met chemicaliën en andere onzuiverheden uit het productie- en zuiveringsproces, waaronder pyrogenen. Er kunnen virulente virale genterapievectoren ontstaan, wat een aanzienlijk veiligheidsrisico betekent. In het geval van virulente virussen zijn deze niet alleen schadelijk voor de sporter, maar ze vormen ook een veiligheidsrisico voor de bevolking in het algemeen omdat die geïnfecteerd zou kunnen raken.

Gezondheidsrisico's die ontstaan door de activering van genen komen overeen met die van andere vormen van doping. Het niveau en de duur van de eiwitproductie zijn echter minder controleerbaar dan in het geval van conventionele toediening van eiwitten. Bijvoorbeeld EPO toegediend via genterapie zou kunnen resulteren in blijvende hoge EPO-niveaus met een verhoogde kans op een beroerte of een hartaanval.

Detectie van genetische doping

Detectie van genetische doping is erg moeilijk. Genterapievectoren zijn waarschijnlijk slechts gedurende korte tijd na toediening meetbaar en in veel gevallen zal een weefselmonster nodig zijn. Het nemen van biopten uit de spieren van sporters is geen optie, zodat deze vorm van detectie afvalt. Bovendien is het voor vele vormen van genetische doping niet nodig de genen rechtstreeks in het desbetreffende orgaan te injecteren. Het zoeken naar de plaats van een injectie zal lijken op het zoeken naar een naald in een hooiberg. Het eiwit dat ontstaat door genoverdracht verschilt niet van het endogeen geproduceerde eiwit en als zodanig is detectie van het eiwit zelf geen indicatie voor doping. Toepassing van genetische doping zal daarom alleen kunnen worden vastgesteld door herhaaldelijk een proteïneprofiel van sporters te bepalen, zodat veranderingen in eiwitniveaus kunnen worden vastgesteld. Deze assays vereisen gelijktij-

dige bepaling van vele (mogelijk tot duizend) verschillende eiwitten en er dient vastgesteld te worden wat de normale concentraties van deze eiwitten zijn.

Preventieve maatregelen

De meeste sporters zullen niet voldoende achtergrondkennis hebben om volledig de potentiële gevaren voor de gezondheid te begrijpen die verbonden zijn aan genetische doping. Het is daarom van het grootste belang dat sporters en de mensen die hen ondersteunen worden voorgelicht over dit onderwerp om het gebruik van genetische doping te voorkomen. Op dit moment produceert de farmaceutische industrie genterapievectoren die kunnen worden toegepast voor genetische doping. Om te zorgen dat deze materialen niet in het dopingcircuit terechtkomen, zou de bedrijfstak een gedragscode moeten onderschrijven waarin is vastgelegd dat men geen producten voor genetische doping zal produceren of verkopen. Aan de andere kant kunnen onderzoekers over de hele wereld makkelijk aan genetische materialen komen, waaronder genen die kunnen worden gebruikt voor doping in de sport. De onderzoeksgemeenschap zou met steun van de verschillende verenigingen voor genterapie moeten worden aangemoedigd een soortgelijke code te onderschrijven.

Zowel nationale als internationale coördinatie is vereist om een effectieve strategie te ontwikkelen voor de preventie van genetische doping. Het WADA zou hierin een leidende rol moeten spelen. Coördinatie is nodig voor het opzetten van een voorlichtingsprogramma voor sporters en de mensen die hen ondersteunen, evenals voor het publiek in het algemeen. Daarnaast moet onderzoek worden gecoördineerd voor het ontwikkelen van methoden voor het detecteren van genetische doping.

Aanbevelingen

1) Bevorder de ontwikkeling van detectiemethoden op mondiaal niveau

Het is onwaarschijnlijk dat de komende jaren een detectiemethode voor genetische doping zal worden ontwikkeld. Ofwel de methoden vereisen invasieve handelingen en bieden op zichzelf beperkte mogelijkheden, of ze zijn alleen uitvoerbaar met volledige inzet van vele partijen. Huidige ontwikkelingen met proteomische technieken zouden een goede basis kunnen vormen voor een werkelijk betrouwbare detectiemethode. De wetenschappelijke gemeenschap zou (nieuwe) mogelijkheden voor detectie nader moeten onderzoeken en verkennen, bij voorkeur op wereldwijde schaal. Het WADA is de aangewezen instelling om een dergelijke inspanning te coördineren. In afwachting van de komst van een detectiemethode voor genetische doping kan worden bezien in hoeverre reeds bestaande - zoals bijvoorbeeld bij de Internationale Schaatsunie (ISU) en de Internationale Wielrenunie (UCI) - en nog te ontwikkelen monitorprogramma's ook gebruikt kunnen worden om ook fysiologische verstoringen die het gevolg zouden kunnen zijn van genetische doping, vast te stellen.

2) *Informeer sporters uitvoerig over de mogelijke gevolgen van genetische doping*

De gevolgen van het misbruik van genetische therapieën met het doel de sportprestaties te verbeteren, kunnen ernstig tot levensbedreigend zijn. In een poging de beste te zijn, zullen sporters hun grenzen verleggen. Sommige sporters kunnen zelfs doping gaan gebruiken en in het ergste geval doping uit alternatieve bronnen gebruiken, zoals tetrahydrogestrinon (THG) of experimentele medicijnen (zoals RSR-13). Om te voorkomen dat genetische doping de voorkeursdoping van sporters wordt, moeten sporters en hun begeleiders uitvoerig worden voorgelicht over de ernstige gevolgen voor hun gezondheid. Topsporters en sporters in sportscholen lijken de primaire doelgroepen.

3) *Evalueer de huidige regelgeving aangaande genetische materialen vanuit het oogpunt van doping*

In Nederland is de klinische toepassing van gentherapie aan strenge regels gebonden door middel van het Besluit Genetisch Gemodificeerde Organismen op basis van twee Europese richtlijnen. De klinische toe-

passing van gentherapie kan echter in vele opzichten verschillen van de toepassing voor dopingdoeleinden. Gentherapie voor dopingdoeleinden kan plaatsvinden buiten de reguliere klinische omgeving en er kunnen illegale laboratoria bij betrokken zijn. Deze verschillen rechtvaardigen een evaluatie van de huidige regelgeving vanuit het oogpunt van misbruik voor dopingdoeleinden.

Summary

Gene doping. Haisma HJ, Hon O de. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2006;31: 19-21

New research in genetics will not only be used to to diagnose and treat disease but also for other purposes. Gene doping will be used in the near future to attempt to enhance the physical performance of sportsmen. To protect the health of sportsmen by an uncontrolled use of gene doping, preventive measures are required. The introduction of (new) legal regulations, education, and research and development of new methods for detection of gene doping based on proteonomics, seem the most promising preventive actions.

Key-words: gene therapy; gene doping, sport, NeCeDo.

Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2006; 31: 21-27

Manipulatie van de hemoglobineconcentratie door EPO

J.J.M. MARX¹ en M. de METZ²

Verbetering van de zuurstoftoevoer naar de weefsels door gebruik van recombinant humaan erythropoëtine (rhEPO) is, evenals de al eerder toegepaste autologe bloedtransfusie, een zeer effectieve vorm van doping. Injectie van rhEPO veroorzaakt kenmerkende veranderingen in de fysiologie van de erytropoëse en de ijzerstofwisseling die met routinelaboratoriumonderzoek detecteerbaar zijn. Bovendien zal er interferentie plaatsvinden met het gecompliceerde antihypoxiesysteem dat gedirigeerd wordt door anti-hypoxiafactor-1-alpha (HIF-1 α). Tot voor kort kon alleen maar een indicatie verkregen worden voor gebruik van rhEPO door meting van de hematocriet of de hemoglobineconcentratie. Vanaf het jaar 2000 is er echter een methode beschikbaar waarmee rhEPO kan worden opgespoord in plasma en urine door het onderscheid

in glycosylering van dit eiwit met endogene vormen van erythropoëtine. Inmiddels zijn er diverse varianten van de oorspronkelijke rhEPO-test gepubliceerd die de detectie van misbruik gevoeliger, meer gebruiksvriendelijk en daardoor effectiever zullen maken.

Trefwoorden: EPO; erythropoëtine; doping; sport

Sporters hebben er veel voor over om tot zo goed mogelijke prestaties te komen. Algemeen geaccepteerd zijn daarbij het toepassen van moderne trainingmethoden, het benaderen of passeren van fysieke grenzen van het lichaam, het trotseren van gevaren, zelfs voor eigen leven, en het gebruik van voedingssupplementen. Bij optimaal gebruik van geoorloofde middelen is het leveren van topprestaties echter in hoge mate afhankelijk van de, meestal genetisch bepaalde, fysieke en psychologische constitutie van een sporter. Een van die genetisch bepaalde factoren is de hoogte van de hemoglobineconcentratie (Hb), van eminent belang voor de zuurstofvoorziening van de weefsels. Indien er een anemie bestaat door een deficiëntie van ijzer, foliumzuur of vitamine B12, dan mag dat gecorrigeerd worden. Het is echter

Eijkman - Winkler Centrum, UMC Utrecht en Afdeling Klinische Chemie, UMC Nijmegen¹, Afdeling Klinische Chemie, Canisius Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen²

Correspondentie: prof. dr. J.J.M. Marx, Afdeling Medische Microbiologie, UMC Utrecht, postnr. G04.614, Postbus 85500, 3508 GA Utrecht
E-mail: jmarx@azu.nl