

Genetische doping

Prof. Dr. H.J. Haisma

Met bijdragen van O. de Hon, P. Sollie en J. Vorstenbosch

Nederlands Centrum voor Dopingvraagstukken

Februari 2004

? Nederlands Centrum voor Dopingvraagstukken, Capelle aan den IJssel 2004.

Niets uit deze uitgave mag in enige vorm worden verveelvoudigd door middel van druk, kopiëren of enigerlei andere wijze zonder schriftelijke toestemming van de uitgever.

Over de auteurs:

Prof. Dr. H.J. Haisma is professor in de therapeutische genmodulatie aan het Universitair Centrum voor Farmacie in Groningen en voorzitter van de Nederlandse Vereniging voor Gentherapie.

O. de Hon is wetenschappelijk beleidsmedewerker van het Nederlands Centrum voor Dopingvraagstukken (NeCeDo).

P. Sollie en J. Vorstenbosch zijn respectievelijke junior en senior onderzoeker van het Ethiek Instituut van de Universiteit Utrecht.



Voorwoord

Dit is een nieuw deel in de serie praktijkpublicaties uitgegeven door het Nederlands Centrum voor Dopingvraagstukken (NeCeDo). In deze in 1998 begonnen serie zijn rapporten verschenen over de resultaten van een grote verscheidenheid aan onderzoeken, uiteenlopend van de positie van huisartsen in verband met doping-gerelateerde consulten tot het vraagstuk van denksporten en doping.

Het onderwerp van deze meest recente publicatie is “genetische doping”. Over dit onderwerp zijn al talrijke artikelen verschenen in de media, sommige niet gehinderd door een realistisch beeld van de huidige stand van zaken. Dit heeft geleid tot een situatie waarin sommige mensen het vraagstuk van genetische doping beschouwen als sciencefiction verhalen die realiteit zouden kunnen worden in de verre toekomst, terwijl anderen het vrezen als een directe bedreiging voor de sportwereld.

Het onderwerp heeft ook geleid tot Kamervragen aan de Staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. In antwoord op die vragen heeft de Staatssecretaris het Nederlands Centrum voor Dopingvraagstukken verzocht een studie uit te voeren naar dit nieuwe verschijnsel en feiten van fictie te scheiden. In dit onderzoek wordt ook voortgebouwd op een van de aanbevelingen van het congres over harmonisatie en toekomstige ontwikkelingen van het anti-dopingbeleid, in 2002 gehouden in Arnhem onder de titel 'European Working Congress on Harmonisation and Future Developments in Anti-Doping Policy', waarmee wordt bijgedragen aan de wereldwijde inspanningen op dit gebied.

Genetische doping heeft vele aspecten. Het is bijvoorbeeld denkbaar dat wanneer genetische therapieën eenmaal gemeengoed geworden zijn in de reguliere geneeskunde, ze ook zeer nuttig en aanvaardbaar kunnen zijn in de sportwereld (b.v. om blessures te behandelen). Het potentiële misbruik van zulke therapieën om de sportprestaties te verbeteren van overigens volkomen gezonde personen, kan echter als een bedreiging worden beschouwd. In dit rapport wordt ingegaan op de

verschillende aspecten van genetische doping en het eindigt met specifieke aanbevelingen.

Het onderwerp genetische doping is zonder twijfel een gebied waarop momenteel zeer veel vragen leven en het aantal antwoorden kleiner is dan we zouden willen. Als echter de discussies (die zich langzaam beginnen te ontwikkelen) worden voortgezet, als onderzoek op dit gebied wordt gestimuleerd en als alle relevante instituten nauw samenwerken, vertrouw ik erop dat de sportwereld met de juiste antwoorden zal komen.

De hoofdauteur van dit rapport is Professor Hidde Haisma, hoogleraar in de therapeutische genmodulatie aan de Universiteit van Groningen en voorzitter van de Nederlandse Vereniging van Gentherapie (NVGT). De NVGT heeft zeer bereidwillig meegewerkt vanaf de eerste dag dat men door het NeCeDo werd benaderd met vragen betreffende genetische doping. Ik wil Prof. Haisma en zijn voorganger in de NVGT Dr. Winald Gerritsen bedanken voor hun uiterst nuttige medewerking. Het gebied van anti-doping is zeer omvangrijk en heeft raakvlakken met bijna alle takken van wetenschap. Daarom ben ik blij dat we deze twee specialisten kunnen rekenen tot de kring van adviseurs van het NeCeDo.

Ik dank u voor uw belangstelling voor dit onderwerp en ik hoop dat dit rapport nuttig zal zijn voor alle beleidsmakers die in de toekomst een rol zullen spelen bij de aanpak van deze nieuwe uitdaging op het gebied van doping in de sport.

Rotterdam, februari 2004

Jan Loorbach
Voorzitter NeCeDo

Samenvatting

Achtergrond

Staatssecretaris mevrouw 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 Gentherapie, 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.

Gentherapie 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 gentherapie, op basis van de DNA-sequentiegegevens. Het principe van de gentherapie 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 gentherapie 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 gentherapie en er zijn zeer weinig bijwerkingen waargenomen. Recente klinische gegevens laten bemoedigende resultaten van gentherapie zien bij patiënten met x-gebonden ernstige gecombineerde immuundeficiëntie, waarbij 9 van de 10 patiënten van hun ziekte worden genezen. Resultaten van klinische studies onder patiënten met hemofilie zijn veelbelovend. Daarnaast heeft angiogene gentherapie met vectoren waarmee de menselijke vasculaire endotheel-groefactor wordt geïntroduceerd, geleid tot verbetering bij angina-klachten en een verbeterde perfusie bij ischemie.

Gentherapie 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 gentherapie. Daarnaast zouden sporters de mogelijkheid hebben gentherapie 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 erythropoëetine (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 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 ander 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 ter 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 eiwitteniveaus kunnen worden vastgesteld. Deze assays vereisen gelijktijdige bepaling van vele (mogelijk tot duizend) verschillende eiwitten en er dient vastgesteld 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 Wereld Anti-Doping Agentschap 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 Wereld Anti-Doping Agentschap (WADA) is de aangewezen instelling om een dergelijke inspanning te coördineren. In afwachting van de komst van een detectiemethode voor genetische doping kan worden gezien 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 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 toepassing 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.

Inhoud

Samenvatting

1. Inleiding

- 1.1 Doelstellingen
- 1.2 Onderzoeksmethoden
- 1.3 Eerdere rapporten en vergaderingen

2. Doping

- 2.1 Genetische doping
- 2.2 Ethische aspecten

3. Gentherapie

- 3.1 Genen
- 3.2 Genen en sport
- 3.3 Gentherapie
 - 3.3.1 Regelgeving
 - 3.3.2 Vectorproductie

4. Gentherapie voor sportdoping in een sportomgeving

- 4.1 Sportblessures
- 4.2 Gentherapie voor sportdoping
 - 4.2.1 Erythropoëtine (EPO)
 - 4.2.2 Insuline-achtige groeifactor (IGF-1)
 - 4.2.3 Vasculaire endotheel-groeifactor (VEGF)
 - 4.2.4 Myostatine
 - 4.2.5 Endorfinen

5. Risico's van genetische doping

5.1 Algemene gezondheidsrisico's

5.2 Specifieke gezondheidsrisico's

5.3 Milieurisico's

6. Vragenlijst over genetische doping

7. Preventieve maatregelen

7.1 Regelgeving

7.2 Detectie

7.3 Voorlichting

7.4 Coördinatie

8. Onderzoek genetische doping

9. Conclusies

10. Aanbevelingen

Bijlagen

I Afkortingen

II Expertmeeting

III Vragenlijst

IV Literatuur

1. Inleiding

Staatssecretaris mevrouw 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.

De bijeenkomst van het Olympisch Comité over genmanipulatie in juni 2001, [Adam, 2001; Aschwanden, 2000] en het nieuws dat misschien al begonnen was met genmanipulatie, volgens voormalig schaatskampioen en arts Johann Olav Koss [Friedmann and Kos, 2001], was de reden voor leden van de Tweede Kamer om de Staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport te vragen om een inventarisatie en mogelijke preventieve maatregelen. Een dergelijke inventarisatie past ook in de doelstellingen voor de lange termijn als beschreven in de kabinetsnota "Sport, Bewegen en Gezondheid". In antwoord op het verzoek van Staatssecretaris mevrouw Ross-van Dorp heeft het NeCeDo samenwerking gezocht met de Nederlandse Vereniging voor Gentherapie. Ter voorbereiding van dit rapport is op 1 oktober 2003 een vergadering van deskundigen gehouden over "Genetica en Doping" op het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. 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. Er waren vertegenwoordigers aanwezig van het Wereld Anti-Doping Agentschap (WADA) evenals van NeCeDo en het Ministerie van VWS. Deze vergadering van deskundigen vormde de start van de inventarisatie voor dit rapport.

1.1 Doelstellingen

Het doel van dit rapport is de mogelijkheden te beschrijven van genetische doping voor verbetering van de sportprestaties.

Aspecten van genetische doping

Potentieel voor het verbeteren van de sportprestaties

Potentiële gezondheidsrisico's

Toepasbaarheid in een sportomgeving

Preventieve maatregelen

In dit rapport worden eerst doping en genetische doping gedefinieerd tegen de relevante achtergrond van de genetica en genterapie. Dan worden de mogelijkheden besproken van genetische doping voor het verbeteren van de sportprestaties, evenals de gezondheidsrisico's, toepasbaarheid en preventieve maatregelen. Verschillende voorbeelden van mogelijke producten voor genetische doping worden uitgebreid besproken. Het huidige rapport is bedoeld als degelijke basis voor het bepalen van het beleid en voor het voortdurend volgen van de toekomstige ontwikkelingen op dit gebied.

1.2 Onderzoeksmethoden

In het voorjaar van 2003 zijn vertegenwoordigers van NeCeDo en de Nederlandse Vereniging voor Genterapie voor het eerst bijeengekomen om de toepassing van genmanipulatie in de sport te bespreken. Vastgesteld werd dat er grote behoefte was aan een actueel overzicht van het mogelijke gebruik van genetische doping voor het verbeteren van de sportprestaties. Om hierin inzicht te krijgen werd een vergadering van deskundigen georganiseerd, waarbij deskundigen van verschillende disciplines werd gevraagd hoe zij dachten over specifieke genen die zouden kunnen worden gebruikt voor genetische doping. Deze informatie diende als uitgangspunt voor het verder verdiepen van het onderzoek door middel van een literatuur- en internetstudie over het onderwerp. Daarnaast werden gesprekken gevoerd met mensen uit verschillende takken van wetenschap en sport om een idee te krijgen over de aanwezige kennis over en de mogelijke invloed van genetische doping.

1.3 Eerdere rapporten en vergaderingen

De aanzet voor de discussie over genetische doping werd gegeven in juni 2001, toen de Werkgroep Gentherapie, bijeengeroepen door de Medische Commissie van het Internationaal Olympisch Comité (IOC) een vergadering hield over het thema "Gentherapie en de toekomstige invloed daarvan op de sport". Het comité kwam tot de volgende conclusie:

"We onderschrijven de ontwikkeling en toepassing van gentherapie voor de preventie en behandeling van ziekten bij mensen. We zijn ons er echter van bewust dat er een mogelijkheid bestaat van misbruik van medicijnen voor gentherapie en we zullen beginnen met het opstellen van procedures en geavanceerde onderzoeksmethoden voor het opsporen van sporters die dergelijke technologie zouden kunnen misbruiken. Dit vereist investeringen in moderne detectiemethoden, waaronder antigeen-detectie, gen-chip en proteomische analyse, die nu beschikbaar beginnen te komen. Wij vertrouwen erop dat we in staat zullen zijn adequaat te controleren op misbruik en procedures daarvoor op te stellen gebaseerd op ethisch aanvaardbare methoden" [Cumiskey, 2002].

Het Wereld Anti-Doping Agentschap (WADA) heeft in maart 2002 [Pound, 2002] een conferentie over dit vraagstuk georganiseerd en het was ook een van de belangrijkste onderwerpen op het congres over harmonisatie en toekomstige ontwikkelingen van het anti-dopingbeleid, in 2002 gehouden in Arnhem onder de titel "European Working Congress on Harmonisation and Future Developments in Anti-Doping Policy". De uitkomst van deze discussie was een oproep voor een wereldwijde inspanning om deze nieuwe vorm van doping aan te pakken en vooral voor een gezamenlijke inspanning van wetenschappers, artsen, overheden, anti-dopingorganisaties en de farmaceutische industrie om alle relevante informatie uit te wisselen, waaronder ideeën voor voorlichting, onderzoeksresultaten en detectiemethoden voor deze mogelijke nieuwe vorm van doping.

Het IOC heeft de methode van de genetische doping opgenomen in hun lijst van verboden groepen van stoffen en verboden methoden per 1 januari 2003. Met ingang van 2004 heeft het WADA de verantwoordelijkheid overgenomen voor het publiceren

van een internationale dopinglijst [WADA, 2003]. De methode van de genetische doping komt daar nog steeds op voor.

2. Doping

Sportprestaties kunnen op vele manieren worden verbeterd. Sommige manieren zijn toegestaan en andere zijn verboden door de bestuurlijke sportorganisaties. Een voorbeeld van de laatste is het gebruik van prestatieverbeterende medicijnen, of doping. Doping kan zowel uit chemicaliën als uit eiwitten bestaan of er kan sprake zijn van verboden methoden, zoals illegale bloedtransfusies. In een onderzoek van het Centrum voor Drugsonderzoek (Abraham e.a., 2002) wordt geconcludeerd dat minder dan 1% van de Nederlandse bevolking ooit dopingproducten heeft gebruikt, een totaal van ongeveer 100.000 mensen. Veertig procent van deze mensen gebruikt elk jaar doping en het merendeel daarvan houdt zich bezig met krachtsport of bodybuilding.

Het gebruik van doping in de topsport (sporters die actief zijn op het niveau van internationale kampioenschappen) is waarschijnlijk meer dan de genoemde 1% onder de bevolking in het algemeen, maar een nauwkeurig percentage kan niet worden gegeven. Het percentage sporters dat bij dopingonderzoeken positief blijkt te zijn heeft de laatste jaren geschommeld tussen 1,3% en 2,0% [DoCoNed, 2002].

In het verleden is gebleken dat sommige sporters (en hun omgeving) heel ver zijn gegaan om een voorsprong te krijgen op de concurrentie. Er zijn farmaceutische producten gevonden die nog niet voldoende waren onderzocht op bijwerkingen (zoals het geval was met efaproxiral of RSR-13 in 2001) of die speciaal zijn geproduceerd voor gebruik door sporters zonder ook maar de mogelijke bijwerkingen te kennen (wat werd bewezen door de ontdekking van tetrahydrogestrinon of THG in 2003). Dit toont aan dat zelfs als te verwachten is dat het gebruik van bepaalde producten ernstige gevolgen voor de gezondheid zal hebben, sommige sporters bereid zijn als proefpersoon te dienen in ongecontroleerde tests.

2.1 Genetische doping

Volgens het WADA wordt genetische doping gedefinieerd als “het niet-therapeutisch gebruik van genen, genetische bouwstenen en/of cellen die de mogelijkheid hebben

de sportprestaties te verbeteren” [The World Anti-Doping Agency, 2001]. Deze definitie laat ruimte voor vragen. Wat is niet-therapeutisch precies? In de toekomst is het misschien mogelijk patiënten met spierziekten te behandelen met genetische medicijnen die hun spierkracht verbeteren. Mogen deze patiënten aan wedstrijden meedoen? Hetzelfde geldt voor patiënten die voor kanker zijn behandeld met chemotherapie en nu een gen ontvangen dat voor EPO codeert om herstel van het beenmerg te bevorderen, maar dat ook hun hematocriet-niveaus kan verhogen. Er zijn ook studies uitgevoerd naar het versnellen van wondgenezing en het verzachten van spierpijn na inspanning, een praktijk die misschien niet iedereen beschouwt als “therapeutisch” en de prestatieverbeterende werking kan twijfelachtig zijn. Als genetische therapieën eenmaal normaal geworden zijn, is het niet eerlijk alle sporters deze therapieën te ontzeggen. Vanuit het oogpunt van de clinicus zou het beter zijn de definitie van genetische doping zo te formuleren dat deze het zonder goedkeuring toepassen van genoverdrachttechnologieën omvat.

2.2 Ethische aspecten

De algemene ethische rechtvaardiging van het verbod van genetische doping door het WADA wordt gegeven in paragraaf 4.3. van de Wereld Anti-Doping Code (versie 3.0, 20 februari 2003), waarin de criteria worden gegeven voor het opnemen van stoffen en methoden in de dopinglijst. Behalve het criterium dat ‘er wetenschappelijk bewijs, bewezen farmacologisch effect of ervaring is dat de opgenomen stoffen of methoden mogelijk de sportieve prestatie kunnen verbeteren’, worden er twee ethische hoofdargumenten gegeven voor het opnemen van stoffen of methoden op de dopinglijst.

Het eerste is dat het gebruik van de stof of methode een werkelijk of potentieel gezondheidsrisico voor de sporter veroorzaakt. Het onderliggende ethische principe is de bescherming van individuen tegen schade of risico's voor de gezondheid. Het tweede argument is dat het gebruik van doping in strijd is met de geest van de sport. Deze geest van de sport wordt beschreven in de inleiding tot de Code onder verwijzing naar een nogal uiteenlopende serie waarden zoals ethiek, fair play, eerlijkheid, gezondheid, plezier en respect voor regels. Veel van deze waarden zijn

niet specifiek voor de sportpraktijk en de toepassing van deze waarden op het vraagstuk van de doping is vaak onduidelijk.

We nemen aan dat 'fair play' het dichtst bij de intrinsieke waarde van de geest van de sport komt. Deze waarde komt tot uiting in een georganiseerde gelijkheid van omstandigheden, die sporters impliciet onderschrijven en waaronder sporters met elkaar strijden. Op zijn beurt wordt deze waarde gerechtvaardigd door waarden en overwegingen die dieper zijn ingebed in de betekenis en de zin van sport als menselijke activiteit die wordt beoefend op manieren die herkenbaar menselijk en menswaardig zijn. In de Code wordt niet gesproken over het vaak gebruikte argument van 'oneerlijk spel' door de gebruikers van doping. Het argument wordt aangevoerd dat het gebruik van doping moreel fout is omdat het neerkomt op bedrog tegenover andere sporters en organisaties voor wat betreft de manier waarop sporters met elkaar strijden. Waarschijnlijk wordt dit argument in de Code niet gebruikt omdat in de context van de Code een verwijzing naar het argument van 'oneerlijk spel' de vraag oproept waarom doping eigenlijk verboden zou moeten zijn. Als echter de Code wordt toegepast en een erkende serie regels vormt voor sportwedstrijden, is dit argument geldig als moreel argument gericht op individuele sporters die zichzelf hebben onderworpen aan de regels van de praktijk en de organisatie. We concentreren ons hier op het argument van de gezondheid en het argument van fair play.

Uit gegevens elders in dit rapport wordt het duidelijk dat genetische doping gevaarlijk en schadelijk voor de gezondheid kan zijn. Het geval van de genetische doping is speciaal in die zin dat er veel onzekerheden zijn betreffende de langetermijneffecten van genetische modificaties. Veel van deze effecten kunnen onopgemerkt blijven omdat ze wegens financiële redenen nooit op een wetenschappelijk verantwoorde manier zijn of zullen worden bestudeerd, of omdat het moeilijk is betrouwbare paradigma's te definiëren voor het bestuderen van bijwerkingen van geheel nieuwe methoden of nieuwe toepassingen. Dit argument geldt voor het toedienen van genetisch gemodificeerde stoffen zoals nu al de praktijk is. Maar het geldt in het bijzonder voor het toepassen van genetisch 'therapie' met het doel 'lichamen' te verbeteren met het oog op sportwedstrijden. In tegenstelling tot somatische celtherapie, zijn kiemcelveranderingen permanent en worden ze overgedragen op volgende generaties. Naast de mogelijk ernstige risico's voor de gezondheid van

sporters, zorgen al deze onzekerheden voor morele problemen betreffende verantwoordelijkheden tegenover derden, zoals nageslacht, ouders en partners en met het zodanig informeren van de sporter dat de sporter zelf het risico kan beoordelen en mogelijk een manier kan vinden om het gebruik van deze stoffen en methoden te rechtvaardigen.

Het aspect van fair play zou kunnen worden aangetast door genetische doping op een voor de sportbeoefening bijzondere ernstige en potentieel rampzalige manier. Binnen de farmacogenetica, waar snelle ontwikkelingen plaatsvinden door de gecombineerde inspanningen van wetenschappers en de farmaceutische industrie, wordt gestreefd naar de ontwikkeling van 'op maat gemaakte' medicijnen voor individuen. Zoals algemeen bekend is, hebben veel medicijnen een nogal verschillend effect op individuele lichamen omdat ze zijn ontwikkeld en gedefinieerd op een algemene manier en niet met het oog op de verschillende genetische dispositie van individuen om te reageren op bepaalde stoffen. Therapeutisch gezien is de farmacogenetica een veelbelovend terrein. Als echter de kennis die beschikbaar komt, wordt gebruikt in de sport, zou dat het einde kunnen betekenen van de basisgedachte van competitie tussen sporters die herkenbaar gelijk zijn en zichzelf op min of meer vergelijkbare wijze voorbereiden. De argumenten tegen doping in de 'oude' (chemische) zin winnen hier alleen maar aan kracht. Deze argumenten zijn dat doping de competitie dubieus en onbetrouwbaar maakt omdat de beproeving van relatieve ongelijkheden gebaseerd op iemands eigen, individuele lichamelijke inspanningen, talent en karakter, wordt aangetast. 'Op maat gemaakte' stoffen en methoden zouden individuele sporters kunnen helpen het beste uit hun mogelijkheden te halen, maar het zou de sport als een in essentie sociaal en collectief gebeuren oninteressant maken en zelfs niet langer menselijk, in de zin dat mensen zich niet langer zouden kunnen identificeren met de menselijke eigenschappen en daden van sporters en hun prestaties, maar sporters zullen gaan zien als een gefabriceerd 'product van de wetenschap'.

3. Gentherapie

3.1 Genen

Het menselijk genoom vertegenwoordigt de volledige genetische informatie van elk individu. Deze informatie bevindt zich op de chromosomen (23 paar) die zich bevinden in elke celkern van alle cellen waaruit de organen bestaan. De chromosomen bevatten DNA (DeoxyriboNucleïnezuur[Acid]) dat wordt gevormd door een dubbele spiraal bestaande uit vier basen (A=adenine, G=guanine, T=thymine en C=cytosine). De genetische informatie wordt bepaald door de sequentie (volgorde) van deze basen in een keten van nucleotiden. Deze sequentie bepaalt de volgorde van aminozuren waardoor een specifiek eiwit wordt gecreëerd, zoals enzymen of structurele eiwitten. De sequentie-informatie die nodig is om een specifiek eiwit te verkrijgen wordt een gen genoemd.

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 ontwikkelen van nieuwe therapieën, op basis van de DNA-sequentiegegevens.

Genomics is de studie van genen en hun functie, waaronder genoomkartering, gensequentiebepaling en genfunctie. Een manier om het genoom te bestuderen is door middel van een DNA-chip of genmatrix; een microchip die DNA-stukjes bevat die de helft van de dubbele DNA-spiraal vormen en waarmee DNA uit onderzochte monsters kan worden herkend. DNA-chips worden op grote schaal gebruikt om de samenstelling en activiteiten van verschillende genen te bestuderen onder verschillende omstandigheden, waaronder ziekte en fitheid. Een dergelijke chip kan tot 30.000 genen bevatten en dus vrijwel het hele menselijke genoom bestrijken.

Farmacogenomics is de studie van de interactie van de genensamenstelling van een persoon en de respons op een geneesmiddel. Mensen verschillen in hun respons op geneesmiddelen. Sommigen missen een receptor waarmee het geneesmiddel reageert, terwijl anderen een enzym kunnen hebben dat het toegediende

geneesmiddel snel afbreekt. Farmacogenomics zal het mogelijk maken de toediening van medicijnen nauwkeuriger op patiënten af te stemmen op basis van hun individuele genensamenstelling. Hierdoor zullen niet alleen de bijwerkingen verminderen door de optimale dosering, maar het resultaat van behandelingen zal ook verbeteren doordat patiënten op maat worden behandeld.

Mensen van verschillende etnische afkomst hebben een verschillende genensamenstelling, wat resulteert in een verschillende gevoeligheid voor bepaalde ziekten. Mensen van Afrikaanse afkomst zijn bijvoorbeeld gevoeliger voor sikkelcelanemie en onder mensen met een joodse achtergrond komt de erfelijke ziekte van Tay-Sachs (infantiele dementie) meer voor.

3.2 Genen en sport

“Sporters worden niet gelijk geboren” is een controversiële uitspraak van Sir Roger Bannister, de eerste mens die de mijl in minder dan vier minuten heeft gelopen. Mensen van een bepaalde etnische afkomst lijken ten opzichte van anderen in het voordeel te zijn. West-Afrikaanse hardlopers domineren de korte afstand terwijl sporters uit Oost-Afrika het goed doen in de marathon. Aan de andere kant domineren blanken in zwemwedstrijden.

In dit tijdperk van genetica en genomics zal het mogelijk worden de genen te onthullen die iemands predispositie voor een specifieke sport bepalen [Rankinen e.a., 2001; Rankinen e.a., 2002]. Genetisch onderzoek op jonge leeftijd kan aangeven of een bepaald kind zich mogelijk tot topsporter kan ontwikkelen en daarvoor kan dan een specifiek trainingsprogramma worden opgezet. Aan de andere kant kan genetisch onderzoek van sporters worden gebruikt om bepaalde trainingmethoden te selecteren om zijn of haar genetische predispositie te versterken of te verbeteren [Rankinen e.a., 2001; Rankinen e.a., 2002].

Zullen deze onderzoeksmethoden leiden tot betere sporters? Marion Jones en Tim Montgomery zijn allebei recordhouder op de 100 meter sprint. In de zomer van 2003 kregen ze een kind. Dit kind zal ongetwijfeld genetisch in het voordeel zijn ten opzichte van veel andere kinderen, maar andere aspecten zoals psychologische

factoren en omgevingsfactoren zullen uiteindelijk bepalen of dit kind een topsporter zal worden.

3.3 Gentherapie

Gentherapie kan worden gedefinieerd als de overdracht van genetisch materiaal naar menselijke cellen voor de behandeling of preventie van een ziekte of afwijking. Bij genetisch materiaal kan het gaan om DNA, RNA of genetisch veranderde cellen. Het principe van gentherapie berust op het inbrengen van een therapeutisch gen in een cel waardoor een afwezig of afwijkend gen kan worden gecompenseerd. In het algemeen wordt DNA gebruikt als het genetisch materiaal. Dit genetisch materiaal codeert voor een therapeutisch eiwit en moet in de celkern worden ingebracht om actief te kunnen zijn. Om het genetisch materiaal op de juiste plaats te krijgen kan dit materiaal worden ingekapseld in een virus zoals een adenovirus of retrovirus, of in een lipide zoals een liposoom. De virussen worden verzwakt zodat ze niet langer pathogeen zijn. Het ingekapselde genetisch materiaal wordt meestal aangeduid als een vector en het wordt in het lichaam gebracht door directe injectie in het desbetreffende orgaan of het wordt via een aerosol in de longen gebracht. Ook is het mogelijk cellen van een patiënt isoleren en deze cellen in het laboratorium met de vector te behandelen om ze vervolgens terug in te brengen in de patiënt.

Het DNA codeert voor een eiwit dat het therapeutische effect zal hebben. In het DNA zijn sequenties aanwezig die de productie van het eiwit in- en uitschakelen, de promotors. Afhankelijk van de aard van de promotor en de voor het toedienen gebruikte vector, kan de uitdrukking van het eiwit kort (dagen-weken) of lang (weken-jaren) duren. De invloed van het geactiveerde eiwit kan beperkt blijven tot de behandelde cel, of in het geval van een afgescheiden eiwit kan het eiwit zich verplaatsen van de cel naar het omringende weefsel of naar de circulatie.

Momenteel zijn al meer dan 3000 patiënten behandeld met één of andere vorm van gentherapie, met zeer weinig bijwerkingen. In Nederland houden de meeste universiteitsziekenhuizen zich bezig met onderzoek van gentherapie, waarbij honderden patiënten die lijden aan verschillende ziekten, uiteenlopend van kanker tot hartziekten, worden behandeld. Recente klinische gegevens laten bemoedigende

resultaten zien van gentherapie bij drie belangrijke ziekten: patiënten met x-gebonden ernstige gecombineerde immuundeficiëntie [Hacein-Bey-Abina e.a., 2002] en patiënten met hemofilie B [Kay e.a., 2000]. Daarnaast heeft angiogene gentherapie met vectoren die de expressie van menselijke vasculaire endotheel-groefactor activeren en zo de klachten die gepaard gaan met coronaire vaatziekten behandelen, geleid tot verbetering bij anginapatiënten [Losordo e.a., 1998]. Deze onderzoeken tonen aan dat gentherapie een veilige behandeling is waarmee patiënten kunnen genezen van, in sommige gevallen levensbedreigende, ziekten waarvoor geen andere behandeling beschikbaar was.

Er is op het ogenblik één geregistreerd farmaceutisch product op basis van gentechnologie en verschillende andere producten zijn experimenteel en worden toegepast in onderzoeksverband in ziekenhuizen. Het enige geregistreerde product is gebaseerd op antisense-technologie, een stukje DNA dat complementair is aan het DNA van een virus en zo de vermenigvuldiging van dit virus blokkeert. Dit wordt gebruikt in oogdruppels voor de behandeling van cytomegalovirusinfecties.

3.3.1 Regelgeving

In Nederland is de klinische toepassing van gentherapie aan strenge regels gebonden. Voor klinische studie is goedkeuring van twee instellingen nodig: de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) en de Commissie Genetische Modificatie (COGEM).

De Europese richtlijnen 90/219/EEG en 90/220/EEG zijn in de Nederlandse wetgeving geïmplementeerd door het Besluit Genetisch Gemodificeerde Organismen (GGO). Het Bureau GGO stelt vergunningen op op basis van het Besluit Genetisch Gemodificeerde Organismen. Het is het aanspreekpunt voor informatie betreffende vergunningaanvragen. De uiteindelijke beslissing over vergunningen is de verantwoordelijkheid van het Ministerie van Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening en Milieu (VROM). Het Bureau GGO behandelt verzoeken om advies en vergunningaanvragen ingevolge de wet milieubeheer in overleg met de COGEM. Het Bureau GGO maakt deel uit van het Centrum voor Stoffen en Risicobeoordeling (CSR) van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM).

De CCMO houdt toezicht op alle medisch onderzoek in Nederland waarbij menselijke proefpersonen betrokken zijn. Onderzoek met menselijke proefpersonen moet eerst worden beoordeeld op medische ethiek. Onderzoekers kunnen toestemming krijgen om het onderzoek uit te voeren van een erkende beoordelingscommissie of, in bepaalde gevallen, van de CCMO. De CCMO is opgericht op 6 april 1999 en is gevestigd in Den Haag.

In de meeste Europese landen, waaronder Nederland (Embriowet, artikel 24 sub g), wordt genterapie alleen toegestaan in somatische cellen, dat zijn alle cellen in het menselijk lichaam met uitzondering van reproductieve sperma- en eicellen. Daarom zal deze vorm van genterapie geen invloed hebben op toekomstige generaties.

3.3.2 Vectorproductie

Zoals in het vorige hoofdstuk beschreven, wordt bij genterapie gebruik gemaakt van vectoren, die van biologische oorsprong kunnen zijn in het geval van virussen of die bestaan uit chemische verbindingen zoals liposomen. Het bereiden van het DNA zelf is relatief eenvoudig. Het DNA dat het gen bevat dat codeert voor het gewenste eiwit zoals een groeifactor, is voor vrijwel het gehele menselijke genoom verkrijgbaar van commerciële leveranciers, of kan worden geïsoleerd met normale moleculair-biologische technieken. Het DNA kan in grote hoeveelheden worden geproduceerd in bacteriën in de vorm van een plasmide, dat een cirkelvormig stukje DNA is. Bacteriën zijn eenvoudig te kweken tegen lage kosten. Dan kan het DNA worden gezuiverd met vrij verkrijgbare middelen. Het gehele productieproces voor DNA duurt slechts 1-2 dagen en het resulteert in een zuiver product dat na onderzoek op veiligheid aan patiënten kan worden toegediend.

De bereiding van liposomen en andere chemische vectoren begint met de productie van DNA, gevolgd door toevoeging van de chemische verbindingen die opname van het DNA door de cel bevorderen. Afhankelijk van de toegepaste methoden zijn verschillende zuiveringsstappen nodig om een product te verkrijgen dat geïnjecteerd kan worden. Omdat alle ingrediënten relatief zuiver zijn, kan deze procedure eenvoudig worden opgeschaald naar farmaceutische kwaliteit en schaal.

Anders dan eenvoudig DNA of chemische vectoren, zijn virale vectoren veel efficiënter voor het inbrengen van genen, maar ze zijn moeilijker te produceren. De

virussen worden geproduceerd in cellijnen van humane oorsprong of die afkomstig zijn van knaagdieren. Deze cellen moeten worden gekweekt onder speciale omstandigheden om de virussen te kunnen produceren. Vervolgens wordt het virus geogst en gezuiverd van celafval en kweekstoffen. In veel gevallen kan het verzwakte virus dat het gewenste gen bevat vervuild zijn met recombinant wildtype virus, wat een potentieel gevaar betekent voor patiënten en dus moet worden vermeden. Daarom wordt het geproduceerde virus zorgvuldig geanalyseerd om een mogelijke vervuiling vast te stellen.

De kosten van de productie van gentherapievectoren hangen sterk af van de gebruikte vector. De eenvoudigste systemen, te beginnen met eenvoudig DNA, zijn uiteraard het goedkoopst om te produceren, terwijl de meer gecompliceerde vectorsystemen zoals het virale systeem het duurst zijn. De kosten zijn voor een groot deel het gevolg van de vele veiligheidsmaatregelen en keuringen die gepaard gaan met het klinische productieproces.

4. Gentherapie voor sportdoping in een sportomgeving

Gentherapie is momenteel een experimentele therapie voor ernstige ziekten bij mensen. Klinische gegevens hebben bemoedigende resultaten laten zien van gentherapie bij patiënten met x-gebonden ernstige gecombineerde immuundeficiëntie [Hacein-Bey-Abina e.a., 2002] en patiënten met hemofilie B [Kay e.a., 2000]. Daarnaast heeft angiogene gentherapie met vectoren waardoor de menselijke vasculaire endotheel-groefactor wordt uitgedrukt voor de behandeling van coronaire vaatziekten geleid tot verbetering bij anginapatiënten [Losordo e.a., 1998]. Ondanks deze eerste positieve resultaten kan het nog jaren duren voordat gentherapie een standaardbehandeling is voor een van deze ziekten.

4.1 Sportblessures

In de toekomst kan gentherapie misschien niet alleen worden toegepast voor de behandeling van ernstige ziekten, maar ook voor de minder levensbedreigende situaties of verwondingen. Bij sportblessures gaat het meestal om weefsels die een beperkt vermogen tot genezing hebben. Behandeling van diverse sportblessures, waaronder spierblessures, beschadiging van de banden en pezen, gescheurde meniscus, kraakbeenbeschadigingen en vertraagd herstel van botbreuken, is arbeidsintensief en tijdrovend. Gentherapie waarbij bepaalde genen die coderen voor geschikte groeifactoren worden overgebracht naar het aangetaste weefsel, zou kunnen resulteren in een verbeterd herstel van het weefsel na een trauma [Huard e.a., 2003]. Deze aanpakken worden momenteel geëvalueerd in diersmodellen. Het is te verwachten dat klinische studies de komende jaren zullen volgen.

4.2 Gentherapie voor sportdoping

Sporters zouden de mogelijkheid hebben gentherapie te gebruiken om hun lichaam te herconstrueren om hun prestaties te verbeteren. Er zijn veel genen beschikbaar

die de sportprestaties zouden kunnen verbeteren (zie tabel hieronder). De meest relevante worden uitgebreider beschreven. Deze genen hebben niet alleen de mogelijkheid de sportprestaties van menselijke sporters te verbeteren. Ook in diersporten, zoals paardenrennen, kan genetische doping worden toegepast. In dit rapport zullen we ons echter beperken tot menselijke sporters.

Genen	Potentie	Risico's	
		gecontroleerd	ongecontroleerd
Erytropoëetine (EPO)	++++	+/-	++++
Insuline-achtige groeifactor (IGF-1)	++	+	++++
Vasculaire endotheel-groeifactor (VEGF), Fibroblast groeifactor (FGF)	+	+/-	++++
Groeihormoon (GH)	+	+	++++
Myostatine / follistatine	++++	?	++++
Endorfinen, enkefalinen	+	?	++++

Potentie wordt gedefinieerd als het relatieve gemak waarmee het gen kan worden gebruikt in een sportomgeving in verhouding tot het verwachte effect. Aanduiding: ++++: eenvoudig te gebruiken, enorm potentieel, - moeilijk te gebruiken, weinig effect verwacht. Risico is het gezondheidsrisico voor de gebruiker als een dergelijk gen wordt toegediend. Aanduiding: ++++: in potentie zeer gevaarlijk voor de gezondheid, - geen gezondheidseffecten verwacht. De risico's worden nader besproken in Hoofdstuk 5. Met gecontroleerd risico wordt het gebruik bedoeld van vectoren van genoverdracht van farmaceutische kwaliteit, met de juiste veiligheidskeuringen. Ongecontroleerd risico bestaat als de genterapievectoren worden geproduceerd in ongecontroleerde laboratoria, zonder de zekerheid van kwaliteitscontrole of veiligheidskeuringen.

4.2.1 Erytropoëetine (EPO)

In 1964 vermorzelde de Finse langlaufer Eero Mäntyranta de concurrentie en won hij twee gouden medailles op de Olympische Spelen in het Oostenrijkse Innsbrück. Later werd aangetoond dat Mäntyranta een natuurlijke genetische mutatie had waardoor hij meer rode bloedcellen had dan een gemiddeld persoon. Meer rode bloedcellen betekent meer cellen om zuurstof van de longen naar de weefsels te brengen, zodat het uithoudingsvermogen toeneemt. Mäntyranta had wat elke duursporter wil en wat EPO kan leveren. Toekomstige sporters kunnen misschien

hun genen veranderen op een manier die lijkt op de natuurlijke mutatie van Mantyranta.

Dit kan worden bereikt door het invoegen van een extra kopie van een gen in een persoon om de productie van het hormoon erythropoëtine (EPO) op te voeren. Dit hormoon zet het lichaam aan tot het produceren van rode bloedcellen, wat op zijn beurt leidt tot toename van het aërobisch vermogen. Patiënten die last hebben van ernstige bloedarmoede, zoals mensen met AIDS, kankerpatiënten na chemotherapie of patiënten met nierfalen, kunnen enorm veel baat hebben van deze vorm van therapie omdat hun lichamen onvoldoende hoeveelheden rode bloedcellen produceren. Voor sporters zou een toegenomen productie van EPO de zuurstofvoorziening van spieren verbeteren, waardoor het uithoudingsvermogen toeneemt.

EPO kan worden toegediend als eiwit door injectie, of door het in de lichaamscellen introduceren van het gen dat codeert voor EPO. Onderzoekers hebben met succes EPO-genen geïntroduceerd in de cellen van muizen en apen. De hematocrietwaarden (het deel van het bloedvolume dat bestaat uit rode bloedcellen) van de dieren namen toe met maar liefst 80 procent [Zhou e.a., 1998]. Toen adeno-geassocieerd virus werd gebruikt voor het introduceren van het EPO-gen in apen, ontwikkelden de dieren suprafysiologische niveaus EPO en polycytemie. Daarop volgde echter bij sommige dieren ernstige bloedarmoede als gevolg van een autoimmunreactie op het endogene en transgene EPO. Deze ongewenste autoimmuniteit is niet waargenomen bij andere onderzoeken, maar het zou een ernstig probleem betekenen als het op soortgelijke wijze bij mensen zou ontstaan [Gao e.a., 2003]. Gezien deze onverwachte bijwerkingen, zal het nog een aantal jaren duren voordat EPO-gentherapie in klinische studies zal worden getest.

4.2.2 Insuline-achtige groeifactor-1 (IGF-1)

Net als bij gentherapie voor de productie van EPO, worden er technieken ontwikkeld voor het versterken van de spieren om mensen met ziekten te helpen: in dit geval, mensen met degeneratieve spierziekten zoals spierdystrofie. Terwijl EPO-therapie het gehele lichaam bestrijkt, worden met deze aanpak bepaalde spieren behandeld. Insuline-achtige groeifactor-1, IGF-1, wordt geproduceerd in de lever evenals in

spieren en heeft anabole effecten. De concentratie is afhankelijk van de concentratie groeihormoon (GH). IGF-1 veroorzaakte een toename van de spiermassa bij muizen die met het gen werden geïnjecteerd [Barton-Davis e.a., 1998]. Er was hierbij geen sprake van een speciaal inspanningsprotocol. Invoering van deze behandeling bij sporters zou kunnen betekenen dat de schoudermusculatuur van een tennisser worden versterkt, de kuiten van een sprinter of de biceps van een bokser. Dergelijke gentherapie is waarschijnlijk relatief veilig gezien het feit dat de effecten beperkt blijven tot de desbetreffende spier en het is waarschijnlijk dat de komende jaren begonnen zal worden met proeven met mensen. Combinaties van IGF-1 met andere groeifactoren of met krachttraining kan misschien zelfs tot een nog sterkere spiergroei leiden. Voordat echter klinische studies kunnen worden gestart, moeten verdere onderzoeken met primaten worden uitgevoerd om de doelmatigheid en toxiciteit van IGF-1 voor gentherapie te beoordelen.

4.2.3 Vasculaire endotheel-groefactor (VEGF)

Genen kunnen ook worden toegepast om te helpen nieuwe bloedvaten te laten groeien. Deze therapie wordt ontwikkeld om een bypass in het hart te produceren bij patiënten met ischemische hartziekte en zou nuttig kunnen zijn voor ouderen met perifere vaatziekten, die last hebben van het afsterven van weefsels in de extremiteiten van het lichaam door een onvoldoende zuurstoftoevoer. Het gen dat codeert voor de vasculaire endotheel-groefactor (VEGF) of andere factoren zou kunnen aanzetten tot de vorming van nieuwe bloedvaten. Over de hele wereld, waaronder in Groningen, worden klinische studies uitgevoerd. Deze klinische onderzoeken laten in veel gevallen effect zien bij patiënten met angina [Losordo e.a., 1998; Losordo e.a., 2002] of perifere vaatziekten [Baumgartner e.a., 1998; Losordo e.a., 2002; Rajagopalan e.a., 2003]. Als sporters deze behandelingen zouden toepassen voor de verbetering van de productie van bloedvaten, zou dat kunnen leiden tot een hogere toevoer van zuurstof en andere bouwstoffen naar de weefsels. Met betere bloedtoevoer zouden spieren, longen, hart en andere delen van het lichaam minder snel moe worden. Aangezien VEGF al wordt toegepast in diverse klinische studies, zou VEGF genetische doping op dit moment al mogelijk zijn met de gentherapievectoren die in die studies worden gebruikt.

4.2.4 Myostatine

Myostatine is een negatieve regulator van de spiervorming. Het wordt gevormd door spiercellen en het werkt ofwel auto- of paracrien in hart- en skeletspieren. De fysiologische rol is nog niet duidelijk. Toediening van myostatineblokkers zoals follistatine, mutant activine type 2 receptoren en myostatine-propeptiden, zal resulteren in een enorme en wijdverspreide toename van skeletspiermassa als gevolg van een toename van het aantal spiervezels (hyperplasie) en de dikte van de vezels (hypertrofie) en minder vet en bindweefsel in spieren [Lee and McPherron, 2001]. Deze myostatine-antagonisten kunnen de spierregeneratie verbeteren bij patiënten die lijden aan de ziekte van Duchenne en Becker spierdystrofie [Bogdanovich e.a., 2002]. Momenteel worden myostatine-inhibitors aangeprezen voor het zonder inspanning vergroten van de spiermassa. Sporters zouden deze agonisten in de nabije toekomst als genetische doping kunnen gebruiken.

4.2.5 Endorfinen

Pijn is een waarschuwingssignaal en mag niet worden genegeerd. Uitputting van spieren leidt tot verzuring omdat veel energie wordt verbruikt en de afvoer wordt belemmerd van het afvalproduct melkzuur, wat pijn veroorzaakt. Vermindering van pijn zou sporters kunnen helpen beter te presteren gedurende een langere periode. De meeste sporters gebruiken af en toe wel eens een zonder recept verkrijgbare pijnstillers. Het gaat hierbij om een aantal van de meest algemeen gebruikte medicijnen. Als alternatief voor deze chemische medicijnen zouden analgetische peptides zoals endorfinen en enkefalinen kunnen worden gebruikt. De genen die coderen voor deze peptides zouden kunnen worden toegediend en gebruikt voor verlichting van pijn. Momenteel is uit preklinische dierstudies gebleken dat de genen die coderen voor dergelijke peptides invloed hebben op de waarneming van pijn door ontstekingen [Smith, 1999; Lin e.a., 2002]. Hoewel gentherapie voor pijnstilling veelbelovend is, staat het nog in de kinderschoenen en is klinische toepassing nog veraf.

5. Risico's van genetische doping

Gentherapie is op het moment een experimentele therapie waarmee patiënten in een grondig gecontroleerde omgeving worden behandeld. De gebruikte vectoren voor genoverdracht zijn geproduceerd in gecertificeerde laboratoria en ze zijn uitvoerig gecontroleerd op toxiciteit en veiligheid. Als gentherapie zou worden gebruikt ter verbetering van de sportprestaties, is het erg waarschijnlijk dat er geen sprake zal zijn van een dergelijke omgeving.

5.1 Algemene gezondheidsrisico's

Aan genetische doping zijn diverse risico's verbonden die afhankelijk zijn van de gebruikte vector (DNA, chemisch, viraal) en van het gecodeerde transgen. Tot dusver zijn klinische gentherapiestudies relatief veilig gebleken. Er zijn meer dan 3000 patiënten behandeld en er is slechts één patiënt overleden door een chronische leverziekte en een overdosering vector [Raper e.a., 2003]. Bij twee andere patiënten, die werden genezen van hun levensbedreigende immuundeficiëntie, ontwikkelden zich leukemie-achtige symptomen [Hacein-Bey-Abina e.a., 2003].

Onlangs is bij apen een autoimmunreactie gerapporteerd op endogeen en transgeen geproduceerd eiwit. Hierbij was een adeno-geassocieerd virus gebruikt voor het inbrengen van het EPO-gen waarna sommige dieren ernstige bloedarmoede ontwikkelden als gevolg van een autoimmunreactie [Gao e.a., 2003]. Deze ongewenste autoimmuniteit is tot nu toe niet waargenomen bij andere onderzoeken, maar het zou een ernstig probleem betekenen als dit op soortgelijke wijze bij mensen zou optreden.

Andere bijwerkingen van gentherapie die zijn gerapporteerd zijn meestal griepachtige verschijnselen. Er is nog nooit een overdracht gerapporteerd van gentherapievectoren van behandelde patiënten aan familieleden of naar kiemcellen [Griscelli e.a., 2003; Tenenbaum e.a., 2003; Arruda e.a., 2001].

Als echter de vectoren van genoverdracht zouden worden geproduceerd in niet-gecontroleerde laboratoria, zouden de preparaten vervuild kunnen raken met chemicaliën en andere onzuiverheden uit het productie- en zuiveringsproces, waaronder pyrogenen en virulente virussen. Het mogelijk genereren van nieuwe virussen, bekend als replicatie-competente virussen (RCV) is een belangrijk veiligheidsaspect. Het is onmogelijk om de virulentie of de ziekteverwekkende potentie van recombinante virale vectoren te voorspellen. Dit betekent grote veiligheidsrisico's voor de mensen die deze stoffen toegediend zouden krijgen.

5.2 Specifieke gezondheidsrisico's

Gezondheidsrisico's verbonden aan de specifieke eiwitten die worden uitgedrukt in genetische doping, komen overeen met die van andere vormen van doping. Gezonde mensen die op onnatuurlijke wijze hun EPO-niveaus verhogen lopen een groter risico van beroerte en hartaanval doordat door het toevoegen van rode bloedcellen het bloed dikker wordt. Naarmate het dikker wordt, wordt het moeilijker voor het lichaam om het goed naar alle weefsels van het lichaam te pompen en ontstaan er klonters op plaatsen waar de vaten deze verhoogde dichtheid niet aankunnen. Hoewel sporters die momenteel synthetische EPO gebruiken soortgelijke risico's lopen, neemt dit risico na een paar weken af naarmate de EPO uit het lichaam verdwijnt en de productie van rode bloedcellen naar normale niveaus terugkeert. Als echter EPO via gentherapie zou worden toegediend, zijn het niveau en de duur van de EPO-productie minder controleerbaar. De EPO productie zou minder beheersbaar zijn en zou vrijwel oneindig lang hoog kunnen blijven, met pathologische hematocriet-niveaus als resultaat.

Andere genen kunnen andere gezondheidsrisico's veroorzaken als de expressie niet onder controle is. Te voorzien valt dat genetische groeihormoonbehandeling met IGF-1 of VEGF de ontwikkeling van tumoren zou kunnen veroorzaken. Het is daarom van wezenlijk belang dat geselecteerde vectoren van farmaceutische kwaliteit worden gebruikt waarvan het genexpressiepatroon bekend en onder controle is.

5.3 Milieurisico's

Sporters die zich aan gentherapie hebben onderworpen kunnen genetisch gemodificeerde cellen of uitscheidingsproducten hebben die de vector voor genoverdracht bevatten. Dit kan een potentieel risico betekenen voor mensen die in nauw contact zijn met de sporter, omdat ze aan het gen kunnen worden blootgesteld. Bij de huidige proeven met gentherapie worden patiënten die worden behandeld met virale gentherapievectoren nauwkeurig gecontroleerd op het uitscheiden van gentherapievectoren en in de meeste gevallen mogen ze geen waarneembare gentherapievector hebben in bloed, ontlasting, urine, zaad of speeksel voordat ze het ziekenhuis mogen verlaten. Hoewel er geen rapporten zijn van ongewenste genoverdracht van uitgescheiden gentherapievectoren in klinische studies, kan dit niet worden uitgesloten als sporters met deze vectoren worden behandeld in een minder gecontroleerde omgeving.

6. Detectie van genetische doping

Een probleem voor de sportwereld, en in het bijzonder voor testlaboratoria, is dat niemand weet hoe genetische doping kan worden gedetecteerd, als dat al mogelijk is.

Het DNA dat wordt gebruikt voor genoverdracht is van menselijke oorsprong en verschilt dus niet van dat van de persoon die de genetische doping toepast. Markeren van genproducten met genetische “streepjescodes” zoals is voorgesteld bij genetisch gemodificeerde landbouwproducten zou een mogelijkheid kunnen zijn, hoewel afwending van misbruik de volledige medewerking vereist van wetenschappers, ethici, sporters, sportautoriteiten, artsen, beroepsverenigingen, farmaceutische en biotechnische industrie en het publiek.

Genetische doping zal worden toegepast door middel van een vector die DNA bevat, met of zonder chemicaliën voor het verbeteren van de genoverdracht of door een virale vector. Spiertherapieën zullen beperkt blijven tot de plaats van de injectie of het weefsel in de directe omgeving. Daarom zullen veel van de op spieren gerichte gentechnologieën waarschijnlijk niet kunnen worden gedetecteerd in urine- of bloedmonsters zoals momenteel wordt gedaan bij topsporters. Detectie van geassocieerde chemicaliën of virusdeeltjes zou nuttig kunnen zijn, maar hiervoor is het nemen van weefselmonsters nodig. Het is onwaarschijnlijk dat sporters gedwongen kunnen worden toestemming te geven voor deze ingreep gezien de invasieve aard van een biopsie.

Detectie van genetische doping

DNA
Vector
Eiwit
Effect
Proteomics

Voor vele vormen van genetische doping is het niet nodig dat genen rechtstreeks in het desbetreffende orgaan worden geïnjecteerd. Bijvoorbeeld het EPO-gen kan op

vrijwel elke plaats van het lichaam worden geïnjecteerd om ter plaatste het EPO-eiwit te produceren dat vervolgens in de bloedstroom terechtkomt en het beenmerg stimuleert. Het zoeken naar de plaats van een injectie zal lijken op het zoeken naar een naald in een hooiberg. Bij gebruik van injecteerbaar EPO, zorgt nauwkeurige medische controle ervoor dat de waarde van de rode bloedcellen binnen bepaalde niveaus blijft waardoor het moeilijk wordt zelfs maar te denken dat ongeoorloofde genetische doping heeft plaatsgevonden.

Genetische doping zal in de meeste gevallen resulteren in de productie van een menselijk eiwit, dat op zichzelf identiek is aan de eigen eiwitten van die persoon. Alleen het eiwitteniveau (in het bloed) kan een indicatie zijn voor dopingmisbruik. In het geval van behandeling met EPO, kan dit detecteerbaar zijn door de resulterende stijging in hemoglobine en hematocriet. Genen kunnen echter aan- en uitgezet worden door bepaalde medicijnen in te nemen. Studies bij apen hebben laten zien dat op deze manier EPO-niveaus kunnen worden gecontroleerd, wat resulteert in gewenste hematocrietniveaus [Ye e.a., 1999].

Volgens Larry Bowers, vooraanstaand toxicoloog en onderzoeksdeskundige van het Amerikaanse Anti-Doping Agentschap, is er met de huidige technologieën geen mogelijkheid om te onderzoeken op genetische doping. De auteurs van een artikel in de *Scientific American* [Andersen e.a., 2000] concluderen in hun afweging, "In de praktijk zal het onmogelijk blijken genetische doping te detecteren." Het mag misschien onmogelijk zijn de stoffen te detecteren die worden gebruikt bij genetische doping, maar de effecten kunnen worden gemeten.

Een mogelijke oplossing is de toepassing van proteïnamarkers als indicatoren voor de verstoring van de normale fysiologie. Hiervoor is bemonstering en analyse nodig van eiwitten op het niveau van de fysiologie van individuele sporters in de loop der tijd. Met de vooruitgang van proteomische technieken waardoor gelijktijdig onderzoek op honderden eiwitten mogelijk wordt, kan deze techniek waardevol worden voor anti-dopingonderzoek.

Begonnen zou moeten worden met onderzoek naar welke proteïnamarkers het best geschikt zijn voor dit doel om deze assays te kunnen produceren voor routinematige onderzoeksmethodes.

7. Preventieve maatregelen

7.1 Regelgeving

Overheden en sportorganisaties, waaronder het Internationaal Olympisch Comité, hebben doping sinds de 60er jaren van de 20e eeuw veroordeeld. De desbetreffende stoffen waren voor het grootste deel toegelaten medicijnen van farmaceutische bedrijven. Recente ontwikkelingen in biologische farmaceutische producten hebben een grote invloed op de aard van medicijnen die aan patiënten worden voorgeschreven maar zullen ook de keuze veranderen van prestatieverbeterende medicijnen voor sporters.

Evenals in andere landen is in Nederland de klinische toepassing van gentherapie experimenteel. Men heeft toestemming nodig van twee instellingen die ethische aspecten (CCMO) en veiligheidsaspecten (COGEM) beoordelen. Dit garandeert dat vectoren van farmaceutische kwaliteit met bekende veiligheidsprofielen worden gebruikt. Het Besluit Genetisch Gemodificeerde Organismen legt echter geen beperkingen op aan de beschikbaarheid van genetische materialen. De enige wet die de uitwisseling van genetisch materiaal beperkt is het Nederlandse Besluit betreffende export en import van strategische goederen en het EG besluit Nr. 3381/94 over de controle op export van goederen dat beperkingen oplegt aan de import en export van strategische goederen, waaronder genetische materialen.

Gentherapie is alleen toegestaan bij niet-reproductieve cellen zodat verzekerd is dat gentherapie geen invloed heeft op toekomstige generaties.

Het Internationaal Olympisch Comité (IOC) heeft de methode van de genetische doping opgenomen in hun lijst van verboden groepen van stoffen en verboden methoden per 1 januari 2003.

Preventieve maatregelen voor genetische doping

Regelgeving

Detectie

Voorlichting

Coördinatie

7.2 Detectie

Het verbod van genetische doping door het WADA en de internationale sportfederaties biedt een sterke basis voor de eliminatie van genetische doping in de sport, maar is afhankelijk van methoden voor het vaststellen van de naleving van deze regelgeving door sporters. Zoals eerder beschreven, kan detectie van genetische doping vrij moeilijk zijn. Gentherapievectoren zijn waarschijnlijk slechts gedurende korte tijd na toediening meetbaar en in veel gevallen zal een weefselmonster nodig zijn. Het resulterende eiwit verschilt niet van het endogeen geproduceerde proteïne. Genetische doping zal daarom alleen kunnen worden gedetecteerd door herhaaldelijk een proteïneprofiel van sporters te bepalen, zodat veranderingen in eiwitteniveaus kunnen worden vastgesteld. Deze bepalingen moeten worden ontwikkeld en beoordeeld om als routinematige onderzoeksmethoden te kunnen worden toegepast. Daarnaast zouden andere preventieve methoden moeten worden gestimuleerd om de toepassing van genetische doping tegen te gaan.

7.3 Voorlichting

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. Sporters zullen informatie ontvangen over de mogelijke voordelen van genetische doping via de massamedia, zoals kranten, tijdschriften en televisie. Ze zullen in de verleiding komen om een dergelijke nieuwe therapie te proberen, vooral als ze te horen krijgen dat een dergelijke vorm van doping vrijwel onmogelijk is te detecteren. Sporters zouden zich bewust gemaakt moeten worden van de risico's die zijn verbonden aan genetische doping als die wordt gebruikt in een ongecontroleerde sportomgeving, zonder afbreuk te doen aan

de geweldige mogelijkheden die gentherapie biedt voor de behandeling van bepaalde ziekten. Dit gaat om risico's voor zichzelf, hun verwanten en zelfs voor het milieu. Topsporters en sporters in sportscholen lijken de primaire doelgroepen.

7.4 Coördinatie

Zowel nationale als internationale coördinatie is vereist om een effectieve strategie te ontwikkelen voor de preventie van genetische doping. Het opnemen van genetische doping als verboden methode op de dopinglijst is slechts een eerste stap. In dit verband zou het WADA 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 algemene publiek. Daarnaast moet onderzoek worden gecoördineerd voor het ontwikkelen van methoden voor het detecteren van genetische doping. De farmaceutische industrie zou bij voorkeur een code moeten onderschrijven waarin gesteld wordt dat men geen genetische producten zal produceren of verkopen voor andere dan therapeutische toepassingen, zodat genetische doping wordt uitgebannen.

Op nationaal niveau in Nederland kunnen deze activiteiten worden gecoördineerd door het NeCeDo, Nefarma (de brancheorganisatie van de farmaceutische industrie) en de NVGT (Nederlandse Vereniging voor Gentherapie).

8. Vragenlijst over genetische doping

Er zijn gesprekken gevoerd met personen uit verschillende takken van wetenschap en sport (bijlage III) om een idee te krijgen over de aanwezige kennis over genetische doping.

Uit de antwoorden wordt duidelijk dat mensen buiten de wetenschappelijke gemeenschap of de farmaceutische industrie die zich bezig houdt genterapie weinig of niets weten over de toepassing van genterapie. Een algemene angst is dat het invloed zou kunnen hebben op het nageslacht en dat het kanker zou kunnen veroorzaken. Men denkt dat de detectie van genetische doping gecompliceerd zal zijn en dat preventieve maatregelen moeilijk zijn. Aan de andere kant is men ervan overtuigd dat sporters genetische doping zullen gaan gebruiken als die beschikbaar komt, wat volgens hen de komende jaren zal gebeuren.

De professionals rondom de topsporters zijn zich duidelijk bewust van de mogelijkheden van genetische doping. Ze denken dat het binnen een paar jaar kan worden toegepast en dat de detectie van genetische doping een groot probleem zal zijn. Ze bevelen voorlichting voor sporters aan, evenals voor hun medische staf. Daarnaast is men voorstander van de ontwikkeling van testen voor het bepalen van genetische doping, zoals fysiologische proteïneprofilering in bloed.

In de farmaceutische industrie is men zich duidelijk bewust van de mogelijkheden en risico's van genetische doping. Hoewel genterapie een experimentele behandeling is die verder moet worden ontwikkeld, voorziet men dat de komende jaren genetische doping zal worden gebruikt door (top)sporters. Ze zullen het gebruik van hun producten anders dan het voorgeschreven gebruik niet toestaan, ook niet voor het verbeteren van de sportprestaties. Ze zien de detectie van genetische doping als een belangrijk onderwerp en ze zijn bereid mee te werken aan de ontwikkeling van testen om de genproducten van hun medicijnen te detecteren.

9. Conclusies

De sportwereld zal vroeg of laat te maken krijgen met het verschijnsel van genetische doping voor de verbetering van de sportprestaties. 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. Veel genen die mogelijk een effect hebben op de sportprestaties zijn makkelijk verkrijgbaar. Deze genen worden onderzocht in klinische testen voor de behandeling van ziekten. De genterapievectoren die in deze studies worden gebruikt zouden hun weg kunnen vinden naar sporters en hun begeleiders. Ook is het mogelijk dat illegale laboratoria worden opgezet om de vectoren voor genoverdracht te produceren. In beide gevallen lijkt het onwaarschijnlijk dat volledig betrouwbare detectiemethoden zullen worden ontwikkeld. Het ongecontroleerde gebruik van niet-therapeutische genterapie door sporters leidt tot potentiële risico's voor de gebruiker, voor zijn of haar directe omgeving en voor de bevolking in het algemeen. Het is de vraag of de bestaande regels voor genetische materialen voldoende zijn om dit ongecontroleerd gebruik aan te pakken. Momenteel lijkt een combinatie van het ontwikkelen van een detectiemethode op basis van proteomics en een helder voorlichtingsprogramma over de bijbehorende risico's de meest veelbelovende preventieve methode om de mogelijke toepassing van genetische doping tegen te gaan.

10. 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 Wereld Anti-Doping Agentschap (WADA) is de aangewezen instelling om een dergelijke inspanning te coördineren. In afwachting van de komst van een detectiemethode voor genetische doping kan worden gezien 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 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 genterapie aan strenge regels gebonden door middel van het Besluit Genetisch Gemodificeerde Organismen op basis van twee Europese richtlijnen. De klinische toepassing van genterapie kan echter in vele opzichten verschillen van de toepassing voor dopingdoeleinden. Genterapie 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.

Bijlagen

Bijlage I Afkortingen

CCMO	Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek
COGEM	Commissie Genetische Modificatie
EPO	Erytropoëetine
IGF-1	Insuline-achtige groeifactor-1
IOC	Internationaal Olympisch Comité
NeCeDo	Nederlands Centrum voor Dopingvraagstukken
NVGT	Nederlandse Vereniging voor Gentherapie
VEGF	Vasculaire endotheel-groeifactor
WADA	Wereld Anti-Doping Agentschap

Bijlage II Expertmeeting

Deelnemers vergadering van deskundigen “Genetica en Doping”

1 oktober 2003

Ministerie van Gezondheid, Welzijn en Sport, Den Haag

Prof.Dr. J.J.M. Marx, Universiteit van Utrecht (voorzitter)

Prof. Dr. H.J. Haisma, Universiteit van Groningen

Dr. A.J. van der Lely, Erasmus Medisch Centrum Rotterdam

Dr. W.R. Gerritsen, Vrije Universiteit, Amsterdam

Prof. Dr. R.C. Hoeben, Medisch Centrum Universiteit van Leiden

Dr. A.G. Vulto, Erasmus Medisch Centrum Rotterdam

Dr. R.A. Tio, Universiteit van Groningen

Dr. E. van Breda, Universiteit van Maastricht

Dr. O. Rabin, Wereld Anti-Doping Agentschap

Dr. P. Schjerling, Spieronderzoekcentrum Kopenhagen

Mr. P. de Klerk, Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Mr. R. van Kleij, Nederlands Centrum voor Dopingvraagstukken

Mr. O. de Hon, Nederlands Centrum voor Dopingvraagstukken

Na de vergadering zijn mevrouw C. Ross-van Dorp, Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport en kamerleden geïnformeerd.

Bijlage III Vragenlijst

Personen die op de voor het onderzoek gebruikte vragenlijst hebben geantwoord:

Sportarts Tjeerd de Vries

Sportarts Fred Hartgens

Sportarts Valentijn Rutgers

Apotheker Koos Brouwers

Sporter Carl Verheijen

Sporter Deborah Gravenstijn

Sporter Gert-Jan Liefers

Sporter Kasper Engel

Wetenschapper Theodore Friedman (American Society of Gene Therapy)

Wetenschapper Olivier Rabin (WADA)

Firma AMGEN (Jan van de Brand, CEO)

Firma Amsterdam Molecular Therapeutics (Jan Boesen, CEO)

Firma Crucell (Dinko Valerio, CEO)

Vragenlijst

1. Bent u bekend met de term genetische doping? Wat denkt u dat het betekent?
2. Denkt u dat genetische doping de sportprestaties zal verbeteren? Zal het anders zijn dan de doping die we nu kennen?
3. Wat zijn volgens u de gezondheidsrisico's van genetische doping?
4. Denkt u dat genetische doping momenteel wordt gebruikt of dat het in de nabije toekomst zal worden gebruikt? (Zo ja, kunt u een schatting van de tijdsduur aangeven?)
5. Denkt u dat genetische doping makkelijk te detecteren zal zijn?

6. Zal het mogelijk zijn preventieve maatregelen te nemen voor genetische doping?
7. Kent u sporters die doping hebben gebruikt en denkt u dat zij genetische doping zullen gebruiken als die beschikbaar komt?
8. Bent u geïnteresseerd om te weten hoe genetische doping werkt en hoe u deze informatie kunt verkrijgen?
9. Denkt u dat sportartsen genoeg weten over genetische doping?
10. Denkt u dat mensen die genetische doping gebruiken levenslange gevolgen van deze behandeling hebben en dat hun kinderen daar invloed van zullen ondervinden?

Bijlage IV Literatuur

Literatuurlijst

Abraham MD, Kaal HL, Cohen PDA (2002), Licit and illicit drug use in the Netherlands 2001. Amsterdam: CEDRO/Mets en Schilt

Adam D (2001) Gene therapy may be up to speed for cheats at 2008 Olympics. *Nature* 414: 569-570

Andersen JL, Schjerling P, Saltin B (2000) Muscle, genes and athletic performance. *Scientific American* 283: 48-55

Arruda VR, Fields PA, Milner R, Wainwright L, De Miguel MP, Donovan PJ, Herzog RW, Nichols TC, Biegel JA, Razavi M, Dake M, Huff D, Flake AW, Couto L, Kay MA, High KA (2001) Lack of germline transmission of vector sequences following systemic administration of recombinant AAV-2 vector in males. *Mol Ther* 4: 586-592

Aschwanden C (2000) Gene cheats. *New Sci* 165: 24-29

Barton-Davis ER, Shoturma DI, Musaro A, Rosenthal N, Sweeney HL (1998) Viral mediated expression of insulin-like growth factor I blocks the aging-related loss of skeletal muscle function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 95: 15603-15607

Baumgartner I, Pieczek A, Manor O, Blair R, Kearney M, Walsh K, Isner JM (1998) Constitutive expression of phVEGF(165) after intramuscular gene transfer promotes collateral vessel development in patients with critical limb ischemia. *Circulation* 97: 1114-1123

Bogdanovich S, Krag TO, Barton ER, Morris LD, Whittemore LA, Ahima RS, Khurana TS (2002) Functional improvement of dystrophic muscle by myostatin blockade. *Nature* 420: 418-421

Cummiskey, J. (2002) Report on the IOC MC Gene therapy medicine and sport.

DoCoNed (2002). Annual report 2002. Doping Controle Nederland.

Friedmann T, Koss JO (2001) Gene transfer and athletics - An impending problem. *Molecular Therapy* 3: 819-820

Gao G, Lebherz C, Weiner DJ, Grant R, Calcedo R, Bagg A, Zhang Y, Wilson JM (2003) Erythropoietin gene therapy leads to autoimmune anemia in macaques. *Blood* (Epub ahead of print)

Griscelli F, Opolon P, Saulnier P, Mami-Chouaib F, Gautier E, Echchakir H, Angevin E, Le Chevalier T, Bataille V, Squiban P, Tursz T, Escudier B (2003) Recombinant adenovirus shedding after intratumoral gene transfer in lung cancer patients. *Gene Ther* 10: 386-395

Hacein-Bey-Abina S, Le Deist F, Carlier F, Bouneaud C, Hue C, De Villartay J, Thrasher AJ, Wulffraat N, Sorensen R, Dupuis-Girod S, Fischer A, Cavazzana-Calvo M, Davies EG, Kuis W, Lundlaan WHK, Leiva L (2002) Sustained correction of X-linked severe combined immunodeficiency by ex vivo gene therapy. *New England Journal of Medicine* 346: 1185-1193

Hacein-Bey-Abina S, von Kalle C, Schmidt M, Le Deist F, Wulffraat N, McIntyre E, Radford I, Villeval JL, Fraser CC, Cavazzana-Calvo M, Fischer A (2003) A serious adverse event after successful gene therapy for X-linked severe combined immunodeficiency. *New England Journal of Medicine* 348: 255-256

Huard J, Li Y, Peng HR, Fu FH (2003) Gene therapy and tissue engineering for sports medicine. *Journal of Gene Medicine* 5: 93-108

Kay MA, Manno CS, Ragni MV, Larson PJ, Couto LB, McClelland A, Glader B, Chew AJ, Tai SJ, Herzog RW, Arruda V, Johnson F, Scallan C, Skarsgard E, Flake AW, High KA (2000) Evidence for gene transfer and expression of factor IX in haemophilia B patients treated with an AAV vector. *Nature Genetics* 24: 257-261

Lee SJ, McPherron AC (2001) Regulation of myostatin activity and muscle growth. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 98: 9306-9311

Lin CR, Yang LC, Lee TH, Lee CT, Huang HT, Sun WZ, Cheng JT (2002) Electroporation-mediated pain-killer gene therapy for mononeuropathic rats. *Gene Ther* 9: 1247-1253

Losordo DW, Vale PR, Hendel RC, Milliken CE, Fortuin FD, Cummings N, Schatz RA, Asahara T, Isner JM, Kuntz RE (2002) Phase 1/2 placebo-controlled, double-blind, dose-escalating trial of myocardial vascular endothelial growth factor 2 gene transfer by catheter delivery in patients with chronic myocardial ischemia. *Circulation* 105: 2012-2018

Losordo DW, Vale PR, Symes JF, Dunnington CH, Esakof DD, Maysky M, Ashare AB, Lathi K, Isner JM (1998) Gene therapy for myocardial angiogenesis - Initial clinical results with direct myocardial injection of phVEGF(165) as sole therapy for myocardial ischemia. *Circulation* 98: 2800-2804

Pound, R. W. (2002) Sport where talent and genetic manipulations collide. Keynote address WADA health medical and research committee.

Rajagopalan S, Mohler ER, III, Lederman RJ, Mendelsohn FO, Saucedo JF, Goldman CK, Blebea J, Macko J, Kessler PD, Rasmussen HS, Annex BH (2003) Regional angiogenesis with vascular endothelial growth factor in peripheral arterial disease: a phase II randomized, double-blind, controlled study of adenoviral delivery of vascular endothelial growth factor 121 in patients with disabling intermittent claudication. *Circulation* 108: 1933-1938

Rankinen T, Perusse L, Rauramaa R, Rivera MA, Wolfarth B, Bouchard C (2001) The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 33: 855-867

Rankinen T, Perusse L, Rauramaa R, Rivera MA, Wolfarth B, Bouchard C (2002) The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes: the 2001 update. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 34: 1219-1233

Raper SE, Chirmule N, Lee FS, Wivel NA, Bagg A, Gao GP, Wilson JM, Batshaw ML (2003) Fatal systemic inflammatory response syndrome in a ornithine transcarbamylase deficient patient following adenoviral gene transfer. *Molecular Genetics and Metabolism* 80: 148-158

Smith O (1999) Biomedicine - Pain-killer genes. *Science* 284: 1634

Tenenbaum L, Lehtonen E, Monahan PE (2003) Evaluation of risks related to the use of adeno-associated virus-based vectors. *Curr Gene Ther* 3: 545-565

The World Anti-Doping Agency (2001) The 2004 prohibited list international standard. *Molecular Therapy* 3: 819-820

WADA (2003). WADA international Standard for the prohibited list.

Ye X, Rivera VM, Zoltick P, Cerasoli F, Jr., Schnell MA, Gao G, Hughes JV, Gilman M, Wilson JM (1999) Regulated delivery of therapeutic proteins after in vivo somatic cell gene transfer. *Science* 283: 88-91

Zhou S, Murphy JE, Escobedo JA, Dwarki VJ (1998) Adeno-associated virus-mediated delivery of erythropoietin leads to sustained elevation of hematocrit in nonhuman primates. *Gene Therapy* 5: 665-670

Internet sites

Ccmo : www.ccmo.nl

Cogem : www.cogem.nl

IOC: www.olympic.org

WADA: www.wada-ama.org en [Wada stage.wada.netcomsus.com](http://Wada.stage.wada.netcomsus.com)

Necedo: www.necedo.nl

Het NeCeDo stelt zich ten doel in Nederland een coördinerende en voorlichtende functie betreffende dopingvraagstukken in de sport in de meest brede zin te vervullen. Het NeCeDo denkt deze doelstelling te verwezenlijken door:

- het geven van voorlichting en advies;
- het doen van onderzoek en verzamelen van documentatie;
- het geven van adviezen bij dopingcontroles en bij de analyse;
- het bevorderen van de ontwikkeling van gedragsregels en uniforme sancties; en
- het geven van adviezen inzake juridische aspecten.

Mocht u naar aanleiding van deze publicatie vragen hebben, kunt u terecht bij:

Het Nederlands Centrum voor Dopingvraagstukken (NeCeDo)

Postbus 5014

2900 EA Capelle aan den IJssel

T 010 201 01 50

F 010 201 01 59

E info@necedo.nl

I www.necedo.nl

I www.lijfsportenmiddelen.nl

