

# Geoptimaliseerde Olympische Spelen

*Kun je de ideale sporter genetisch in elkaar knutselen? Volgens hoogleraar farmaceutische genmodulatie Hidde Haisma is het nog niet zo ver. Ondertussen werkt hij wel aan methodes om gendoping te kunnen detecteren.*

**H**oogleraar farmaceutische genmodulatie Hidde Haisma (58) volgt de ontwikkelingen binnen de genterapie op de voet. Waar het aantal genterapieën langzaam maar zeker stijgt, neemt tevens de kans op gendoping toe. De Groningse hoogleraar zet zijn kennis dan ook graag in als lid van de *expert group gene doping* van antidopingautoriteit WADA. Toch verwacht hij niet dat sporters gendoping al snel gebruiken.

## Wat zijn de nieuwste WADA-plannen om gendoping op te sporen?

‘De expert group beval de WADA onlangs aan een detectiemethode te gaan implementeren waarmee je genetische doping kunt opsporen. Die is nu gaande. De test is gebaseerd op de detectie van cDNA met als referentie genomisch DNA. In onze genen zitten stukjes niet-coderend DNA. Als je een gen wilt gebruiken voor gendoping, dan haal je die niet-coderende stukjes eruit. Dat noemen we cDNA. Dat cDNA bevat geen intronen en die gebruik je als genterapie. Soms stop je er voor de efficiëntie nog een intron in, maar veel meer dan één zo’n intron lukt meestal niet, omdat het gen dan te groot wordt voor de vectoren die we inzetten voor genterapie. Wanneer je van epo-DNA het genomische DNA met het cDNA vergelijkt, dan tref je tussen die twee een gigantisch grootteverschil aan. Met PCR kun je vervolgens heel makkelijk zien of het de grote of kleine variant betreft. Zodra iemand die kleine variant heeft, weet je zeker dat dat niet zijn eigen gen is. Momenteel valideren we de test

en kijken we naar mogelijkheden om hem uit te breiden van epo naar andere voor de hand liggende genen.’

## Valt die test dan niet alsnog te omzeilen?

‘Wanneer je weet hoe die test werkt, dan kun je hem ook makkelijk omzeilen. Je pakt dan namelijk een stukje van een intron waarvan je weet dat we die detecteren en dan stop je die erin. Om dat op te lossen, zeggen we nu dat je moet gaan sequensen. Dan weet je 100 % zeker dat het materiaal van die persoon zelf komt, of toch van iemand anders. Kijk bijvoorbeeld naar de Niet Invasieve Prenatale Test, NIPT, dan zoek je naar afwijkingen die kunnen duiden op het downsyndroom. Je kijkt naar een paar afwijkende cellen ten opzichte van een enorme hoeveelheid gewone cellen. Zoiets proberen we met doping ook te doen. We denken dat je dat met sequencing een foolproof detectiemethode in handen hebt. Je kunt namelijk altijd een stukje vreemd DNA vinden van de vector waarmee je je gen inbracht. Bovendien moet je je promotor ook aanpassen. Als je de originele promotor gebruikt, blijft die zich aanpassen aan je bloedwaardes.’

*‘Je kunt altijd het DNA van de vector vinden’*

## Verwacht je veel gendoping tegen te komen?

‘Eigenlijk helemaal niets. Dat komt omdat er nog geen geschikte geneesmiddelen op de markt beschikbaar zijn. De bestaande genterapiegeneesmiddelen kennen geen enkele toepassing in de sport. Ooit probeerde een bedrijf epo als genterapiemiddel op de markt te brengen voor mensen met een nierziekte, maar dat is nog nooit verschenen. Mocht het eenmaal zo ver zijn, dan verwacht ik dat het ook de sport kan bereiken. Maar ik kan me niet voorstellen dat iemand het van scratch zelf gaat produceren. Eventueel kan het wel met plasmide-DNA. Dat kun je eenvoudig zelf bestellen. Je krijgt geen vragen en het kost je € 100 tot 150 en dan heb je het plasmide-DNA in handen.’

## Het gros van de mensen weet echter niet wat ze ermee moeten doen...

‘Dat klopt, toch weten veel sporters goed wat er allemaal in de wetenschap gebeurt. Je ziet op allerlei fora dan discussies waarvan ik denk: ‘Nou, die zijn toch wel ver in de materie ingevoerd.’ Ze weten wel waaraan we werken. Myostatinremmers krijgen op dit moment bijvoorbeeld veel aandacht. Je moet dan nog wel iemand vinden die het maakt. Maar ik zeg altijd: er gaat ontzettend veel geld om in de sport en alleen die nummer-1-plek telt. Het verschil tussen nummer één en twee gaat soms maar om honderdsten van secondes. Als jij dan denkt dat je dat verschil met welk middel dan ook kunt dichtend, dan is dat voor velen verleidelijk.’





### **Hidde Haisma**

► **2000 - heden**  
hoogleraar farmaceutische  
genmodulatie,  
Rijksuniversiteit Groningen

► **2010 - heden,**  
lid Gene and Cell Doping  
Expert Group, World Anti-  
Doping Agency

► **1987**  
PhD, geneeskunde,  
Universiteit Utrecht (UU)

► **1983**  
MSc, medische biologie, UU

bepaald weefsel, kunnen ze dat wellicht ook bij het herstel. Als je op het herstel kunt ingrijpen, kun je er op therapeutisch gebied misschien iets mee.'

### **Ben je een voorstander van genetisch screenen?**

'We screenen nog niet van iedereen het genoom, maar het kan wel. Maar we weten nog niet wat we met die informatie kunnen en ook komt de privacy om de hoek kijken. Iemand die lol heeft in zijn sport, moet die gewoon uitoefenen. Maar aan de Olympische Spelen kunnen maar een x-aantal sporters meedoen. In een vroeg stadium kun je door genetisch te screenen al selecteren wie waarin kan excelleren. Iedereen is nu wild enthousiast over Daphne Schippers. Zij deed echter eerst de tienkamp en koos toen voor de sprint. Had Schippers die keuze niet toevallig zelf gemaakt, had nu niemand geweten wie ze was. Over tien jaar kunnen genetici van tevoren al zeggen welke keuzes het beste voor iemand uitpakken. Nederland zal dat niet als eerste land gaan oppakken. Maar als er een solide wetenschappelijke basis voor is, waarom zou je het dan niet meenemen?'

### **Je onderzoek richt zich eigenlijk op de genterapie.**

'Mijn onderzoekslijn richt zich vooral op kanker. Ik richt me met name op *TNF-related apoptosis-inducing ligand* (TRAIL). We maakten een aantal jaar geleden een fusie van het TRAIL-eiwit met het antilichaam gericht tegen de EGF-receptor. In de preklinische studies ging alles fantas- ►

### **Hoeveel tijd ben je kwijt aan de WADA?**

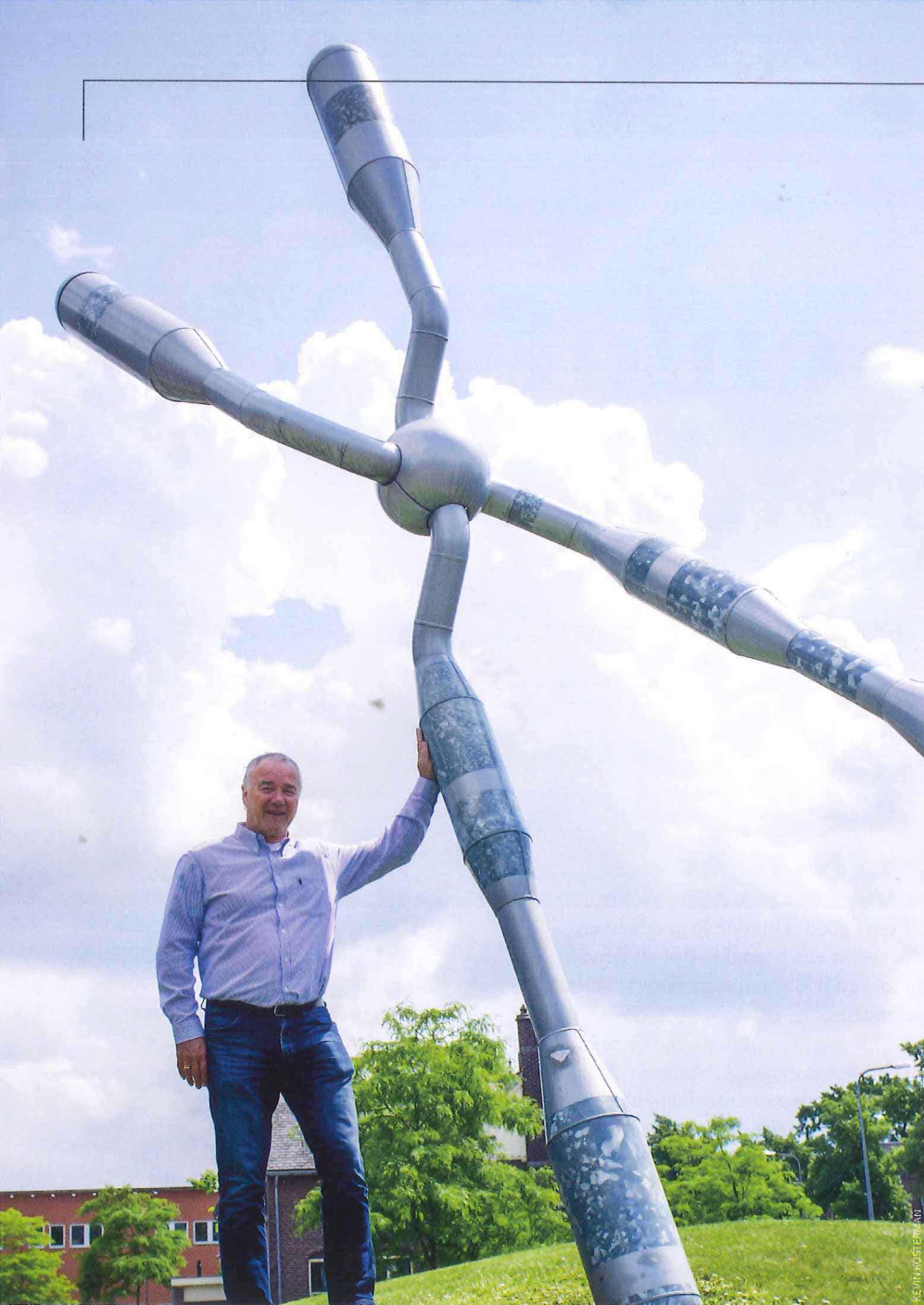
'Ik denk minder dan 10 %. Toch heb ik door die link ook een connectie met allerlei activiteiten die zich richten op sport. Zo geef ik een mastercursus aan de opleiding bewegingswetenschappen. In die cursus kijken we naar beweging en genetica. Je moet dan denken aan de aanleg voor een bepaalde sport en de gevoeligheid voor bepaalde blessures. Het bekendste voorbeeld is een variant van een actinegen dat bijvoorbeeld sprinters wel hebben en duursporters juist niet en vice versa. Met het

LifeLines-project willen we kijken of we achter meer genetische informatie kunnen vinden die relevant is voor sporters.'

### **Dat klinkt heel toegepast, maar wat kun je ermee?**

'We denken dat wanneer we kunnen screenen, je daar op preventiegebied iets mee kunt doen. Als uit iemands genscreening blijkt dat hij heel gevoelig is voor een achilleshielblessure, dan kun je voorzorgsmaatregelen adviseren zoals intapen. Een stapje verder is therapie. Als je weet dat bepaalde genen een rol spelen bij de opbouw van





## ‘Topporters zijn werknemers die excelleren in hun functie’

DNA toedienen en er moet een recombinatie met je donor-DNA plaatsvinden. Dat blijft lastig, ook met CRISPR-Cas.’

### Neemt de gentherapie wel de vaart die ze zou moeten nemen?

‘Bij de introductie van Glybera - drie jaar geleden - was voor mij de doorbraak dat de autoriteiten een geneesmiddel gebaseerd op een virus goedkeurden. Voor UniQure, de producent van Glybera, was dat denk ik ook de doorbraak. Glybera is eigenlijk maar voor een kleine groep patiënten geschikt, maar UniQure heeft nu wel een werkend platform in handen. Er bestaat geen discussie meer over de vraag of je een *adeno-associated virus* (AAV) als geneesmiddel kunt inzetten. Zodoende vind ik het ook logisch dat UniQure nu werkt aan een AAV voor hemofilie.’

### Klopt ons beeld van sporters wel?

‘Als maatschappij hebben we nog steeds een beetje het beeld dat een sporter idealistisch is. Dat moeten we bijstellen. Die topsporters zijn gewoon werknemers, alleen excelleren zij in hun functie. En er gaat heel veel geld in om. Sporters zeggen vaak een eerlijke sport te willen, maar als je dan kijkt hoeveel geld naar WADA gaat, dan is dat zo weinig. Een topsporter verdient in een jaar meer dan het volledige WADA-budget. Als alle sporters 1 % van hun inkomsten zouden afdragen voor anti-doping zou je echt ver kunnen komen.’

### Wetenschap heeft de naam een topsport te zijn. Zitten daar ook te veel fraudeurs tussen?

‘Ik denk dat het aantal fraudegevallen in de wetenschap niet heel erg anders zal zijn dan bij de topsport. De gouden medaillewinnaar kent iedereen, de zilveren en bronzen winnaar misschien. Zoiets geldt denk ik uiteindelijk ook binnen een vakgebied.’ ●

► tisch, maar klinisch blijkt TRAIL niets te doen. TRAIL induceert apoptose als het aan de TRAIL-receptor bindt. Bindt het echter aan zogenoemde decoy-receptoren gebeurt er helemaal niets. Dat vormt dan een probleem en daarnaast klaart TRAIL heel snel bij patiënten aan wie je het toedient. Met gentherapie denken we die klaring te kunnen oplossen, omdat je een constante TRAIL-productie kunt krijgen. Daarnaast lieten we al zien dat je TRAIL kunt laten binden aan EGF-positieve cellen als je een fusie maakt met anti-EGF-receptoren. Je slaat dan twee vliegen in een klap. Je vergroot je EGF-selectiviteit en de toxiciteit. In muizen konden we laten zien dat het werkt. Maar muizen hebben geen humane TRAIL-receptor en ook geen decoy-receptor.

We werken nu samen met een groep die

TRAIL modificeerde, zodat die niet meer aan die decoy-cellen bindt. In een tweede onderzoekslijn proberen we met CRISPR-Cas de EGF-receptor uit te ‘knocken’. Kort door de bocht gezegd: als je dat doet overleven kankercellen niet.’

### Brengt CRISPR-Cas een aardverschuiving in het gentherapieonderzoek teweeg?

‘Ooit begonnen we met zinkvingernucleases. De eerste klinische trials daarmee zijn al gedaan met hiv-patiënten. Daarna kregen we de TALENs en nu CRISPR-Cas. Eigenlijk doet het allemaal hetzelfde. Het knipt ergens in je genoom en zorgt voor een insertie of deletie. Vaak resulteert dat in een stopcodon en zo knock je het gen uit. De moeilijkheid zit in het corrigeren van een gen. Je moet dan ook je donor-