

# DOPING

## Verboden verbeteraars

**S**port en doping lijken onlosmakelijk met elkaar verbonden. Vooral de atletiek- en wielerved worden telkens weer opgeschrikt door affaires, want lang niet alle topsporters blijken bestand tegen de verleidingen van doping. Zij hopen daarmee beter, sneller en sterker te worden dan de concurrentie.

De strijd tegen doping begint eind jaren vijftig, als het Internationaal Olympisch Comité (IOC) een resolutie opstelt die bepaalde prestatieverbeteraars voor sporters verbiedt. Volgens het IOC is doping in strijd met de ethiek – zowel van de sport als van de medische wetenschap. De lijst met verboden middelen groeit sindsdien gestaag en bevat inmiddels tal van stoffen die eigenlijk ontwikkeld waren voor de behandeling van ziekten. Denk maar aan bètablokkers, groeihormonen of het geneesmiddel epo. Hoewel verscherpte dopingcontroles succes hebben en

geavanceerde analysemethoden zelfs de kleinste spoorjes doping kunnen aantonen, gaat de *ratrace* tussen dopinggebruikers en -jagers gewoon door. De nieuwste variant heet gendoping, een genetische aanpassing die sporters onoverwinnelijk zou moeten maken. Over het gevaar voor de gezondheid is nog weinig bekend, maar het blijft de vraag of dat sporters ervan weerhoudt deze vorm van doping te gaan gebruiken.

### In deze Chemische Feitelijkheid

- De Context: Wat maakt een stof tot doping? Waarom is het verboden, en wat wordt ertegen gedaan?
- De Basis: Dopingcontroleurs proberen gebruikers op heterdaad te betrappen. Hoe gaat dat in zijn werk?
- De Diepte: Genterapie is nog experimenteel, maar de interesse van de sportwereld is al gewekt.

Zelfs door heel hard te trainen verbeteren de prestaties van sporters slechts vrij langzaam. De verleiding om 'iets' te gebruiken is daardoor groot. Maar ook erg riskant. De **dopingjacht** van controleurs gaat immers voort, en ook andere gevaren liggen op de loer.

# Schone sport

Vrijdag 13 juli 1967 was een zeer warme dag in de Ronde van Frankrijk. De Britse wielrenner Tom Simpson was toen negenentwintig en op het hoogtepunt van zijn carrière. Tot het noodlot toesloeg: vlak voor de top van de Mont Ventoux stortte hij van zijn fiets. Onderweg naar het ziekenhuis overleed de favoriet aan een combinatie van uitputting, hitte, alcohol en... doping. In zijn wielershirt vond men ampullen met amfetamine.

Simpsons tragische dood wordt door velen gezien als een keerpunt; wereldwijd leidde het tot anti-dopingacties van sportorganisaties en overheden. Maar wat is eigenlijk doping, en wat niet? Hiervoor kan een sporter de dopinglijst raadplegen van het in 1999 opgerichte Wereld Anti-Doping Agentschap (WADA). De internationaal erkende WADA-lijst bevat een lange reeks stoffen die grotendeels als geneesmiddel verkrijgbaar zijn bij de apotheek. Op recept dus, en alléén voor patiënten.



Bodybuilders en krachtsporters staan alom te boek als de grootste dopinggebruikers.

Stoffen als anabole steroïden, corticosteroïden, groeihormonen en epo duiken met de regelmaat van de klok op in dopingschandalen, terwijl ze ontwikkeld zijn voor zware vormen van osteoporose, luchtwegaandoeningen, groei stoornissen en voor nierpatiënten met bloedarmoede.

Ook bloedtransfusies en middelen die dopinggebruik kunnen maskeren staan op de opsporingslijst van dopingjagers.

## LEVENSLANG

Het WADA hanteert drie criteria om te bepalen of een stof op die lijst moet komen: prestatiebevorderend, schadelijk voor de gezondheid en ingaan tegen de sportethiek. Als aan twee van deze criteria wordt voldaan, gaat de stof op de lijst. Vooral het ethische criterium leidt tot veel discussies, want daardoor komen ook stoffen op de dopinglijst die niets met prestatieverbetering van doen hebben. Cannabis bijvoorbeeld. Regelmakers vinden dat sporters een voorbeeldfunctie vervullen en dergelijke middelen niet horen te gebruiken. Met concurrentievervalsing heeft dat niets te maken. Integendeel zelfs, want cannabis vermindert het reactievermogen en daarmee de sportprestatie. Daarbij komt dat het niet zo slim is om deze 'recreatieve' drug te gebruiken buiten het wedstrijdseizoen, omdat de actieve stoffen drie maanden later nog terug te vinden zijn bij dopingtests. Bovendien zijn de straffen voor zondaars zwaar. De eerste positieve dopingcontrole levert een schorsing op van twee jaar. Worden sporters nogmaals op dopinggebruik betrapt, dan zijn ze levenslang uitgesloten van wedstrijden.

Behalve deze zware straffen blijkt het vergroten van de pakkans een uitstekend middel tegen misbruik. Sinds augustus 2004 moeten topsporters hun adres- en verblijfsgegevens doorgeven, zodat ze altijd beschikbaar zijn voor een dopingcontrole. Verschillende sportorganisaties kunnen een sporter aanwijzen voor zo'n controle, die in Nederland wordt uitgevoerd door de stichting Doping Controle Nederland (DoCoNed).

## POPULAIRE DOPING

STOFGROEP	VOORBEELDEN	EFFECT	RISICO'S
anabole steroïden	nandrolon stanozolol testosteron	toename spiermassa	hart- en vaatziekten, onvruchtbaarheid, psychische afwijkingen, suikerziekte, leverfunctiestoornissen, impotentie, prostaatkanker
glucocorticoïden	triamcinolon acetonide	ontstekingremmend	botbreuken, spier-, bot- en peesaandoeningen
cannabinoïden	cannabis	stemmingversterkend	verminderd reactievermogen, concentratieverlies, hoge bloeddruk
stimulantia	amfetamine efedrine, cocaïne	verhoogt de stofwisseling en alertheid	rusteloosheid, slapeloosheid, hartinfarct, beroerte, hersenbloeding
beta-2-agonisten	salbutamol clenbuterol	verbetert de ademhaling	trillende handen en vingers, hartkloppingen, nervositeit, rode huid
maskerende stoffen	furosemide hydrochloorthiazide	diuretica bevorderen productie van urine	uitdroging, kramp, duizeligheid
peptide hormonen	erythropoëtiëne hCG; LH	epo stimuleert aanmaak rode bloedcellen	hoge bloeddruk, longembolie, hart- en herseninfarct, trombose (epo)

## DOPINGZONDAARS

Ben Johnson, (1988/1993)  
stanozolol



Johnson loopt de 100 meter sneller dan ooit (9,79 seconden), maar blijkt anabole steroïden te hebben gebruikt. Vijf jaar later loopt hij opnieuw tegen de lamp en wordt hij levenslang geschorst.

Le Tour Noir (1998)  
epo, groeihormonen



De 85<sup>e</sup> Tour de France staat te boek als de 'Tour Noir', door dopingaffaires rond TVM en Festina en razzia's van de Franse justitie. Slechts de helft van de renners rijdt deze tour uit.

Diego Maradona (1991/1994)  
cocaïne, efedrine



Wereldster Maradona wordt in 1991 in Italië geschorst wegens het gebruik van cocaïne. Drie jaar later komt tijdens het WK een eind aan zijn loopbaan als hij positief test op efedrine.

Oost-Duitse atleten  
(1970-1989)



'Staatsplan 14.25', zo heet het geheime project waarmee het communistische regime in Oost-Duitsland 'vitaminepillen' verstrekt aan vele topsporters. Die vitamines blijken doping te zijn.

In 2004 werden wereldwijd 169.000 controles uitgevoerd, waarvan 1,7 procent positief was. Volgens het Nederlands Centrum voor Dopingvraagstukken (NeCeDo) zweeft het aantal positieve testresultaten al jaren tussen de één en twee procent. Van alle topsporters wordt ongeveer 60 procent jaarlijks gecontroleerd. Bij het WK gewichtheffen zelfs 100 procent. En dat is geen toeval, want samen met *bodybuilders* behoren de krachtssporters tot de grootste slikkers en spuiters.

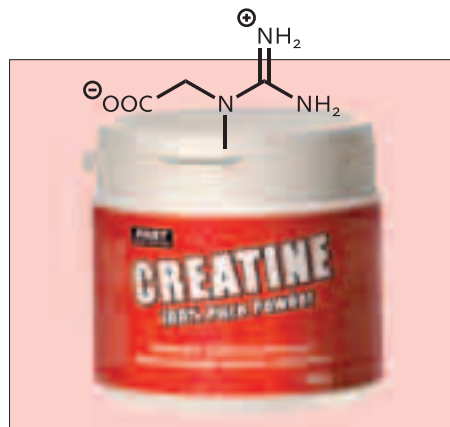
## BOODSCHAPPENLIJST

Cannabis is zeker niet het enige discussiepunt van de dopinglijst. Cafeïne heeft er bijvoorbeeld lang op gestaan vanwege de prestatieverhogende werking, maar is er uiteindelijk afgehaald. Het effect treedt al op bij twee koppen koffie, waardoor een verbod op dit algemeen geaccepteerde en onschadelijke pepmiddel buitengewoon onpraktisch is. Het plaatsen van insuline (een geneesmiddel voor diabetespatiënten) op de lijst is volgens inspanningsfysiologen zelfs een grote fout, omdat het daardoor te boek staat als prestatiebevorderend. Dit is echter nooit aangetoond. Omdat de dopinglijst voor sommige sporters als een soort boodschappenlijst fungeert, is verkeerd gebruik van insuline een mondiaal probleem geworden. Het middel brengt bij gezonde mensen de bloedsuikerspiegel drastisch omlaag, waardoor iemand in coma kan raken of hersenschade oploopt.

Discussie over de lijst zal er altijd blijven. Zo zouden sommige landen graag 'onnatuurlijke toevoegingen' erop willen zetten om middelen als creatine aan te pakken. Creatine wordt al vijftien jaar op vrij grote schaal geslikt. Dat mag ook. Het

is een stof die het lichaam zelf aanmaakt en ervoor zorgt dat spieren zich sneller kunnen herstellen. Extra inname heeft bij felle inspanning hoogstens in de eerste dertig seconden effect. Inname van creatine is ook niet te voorkomen, want het zit bijvoorbeeld in biefstuk en vis. Wie kan een sporter dat ontzeggen? Nadelige gezondheidseffecten zijn er nauwelijks. Sporters slikken daarom soms dagelijks creatine en andere voedingssupplementen, zoals mineralen en vitaminepillen.

Grootste probleem van dergelijke preparaten is dat ze vervuild kunnen zijn met verboden middelen als efedrine, steroïden en zelfs XTC. Een controleur maakt echter geen onderscheid tussen opzettelijk en onopzettelijk gebruik. Positief is positief. Om sporters en hun begeleiders meer zekerheid te geven over de kwaliteit van supplementen heeft het NeCeDo in 2003 een speciaal systeem opgezet. Voedingssupplementen worden sindsdien getest op de meest voorkomende 'vervuilingen'.



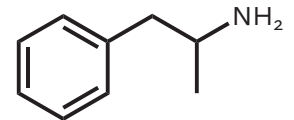
Creatine is een lichaamseigen stof die spieren sneller laat herstellen. Extra inname via creatinepillen heeft echter slechts een kortdurend effect.

## HOOP OF HYPE

"Bij de top van de topsporters vind je volgens mij nauwelijks gebruikers. Die worden zwaar gecontroleerd", aldus Harm Kuipers, wereldkampioen *allround* schaatsen in 1975. Kuipers is medicus, wetenschapper en voormalig lid van de medische commissie van het IOC en van de dopinglijstcommissie van het WADA (2001-2004). Het gevaar zit volgens hem in de subtop en de middenklasse: "Daar gebeuren de meeste ongelukken. Zo dachten wielrenners vroe-

ger dat amfetamine hielp. Onzin, want door amfetamine ga je minder hard, je slaapt niet meer en hebt geen

trek in eten. Daardoor ben je jezelf aan het uitputten en uiteindelijk aan het deklasseren. Al staat amfetamine wél terecht op de dopinglijst. Het werkt voor explosieve sporten als kogelstoten, waar een korte felle inspanning vereist is. Het spul pept je zenuwstelsel op. Ondanks alles waren wielrenners jarenlang overtuigd van het nut van amfetamine. Eigenlijk verdient een wielrenner die ondanks het gebruik van amfetamine wint een extra medaille, want die moet wel heel goed zijn."



amfetamine

## EXTRA GEVAAR

Het gebruik van doping is in Nederland niet wettelijk verboden, maar de handel erin wel. In België, Frankrijk en Italië denken ze er anders over. Daar is noch het gebruik noch het bezit van stimulerende middelen toegestaan. Het kan in die landen gebeuren dat de politie een inval doet bij atleten thuis, of in een sporthotel aan de vooravond van een wedstrijd.

Het merendeel van de sporters wil niets met doping te maken hebben. Degenen die de verleiding niet kunnen weerstaan zijn aangewezen op de zwarte markt, want zonder recept zijn anabole steroïden en andere (genees)middelen niet verkrijgbaar. Die illegale markt is trouwens niet bepaald zonder risico. Volgens onderzoek van het NeCeDo is de kwaliteit van producten er ronduit slecht: minstens 50 à 60 procent van de producten bevat niet wat de verpakking vermeldt. Vaak zitten er surrogaatverbindingen in – of te weinig, te veel of helemaal geen werkzame stof. Door een levendige handel in valse verpakkingen en labels zijn nepmiddelen echter steeds moeilijker te onderscheiden van originele. Een extra gevaar dus voor de frauderende sporter.

Een dopinglijst opstellen is één ding. Vervolgens zijn controles nodig, en moet je de verboden middelen ook kunnen **aantonen** bij de sporter. Voor lichaamseigen stoffen als epo en testosteron is dat knap lastig.

# Alles onder controle?

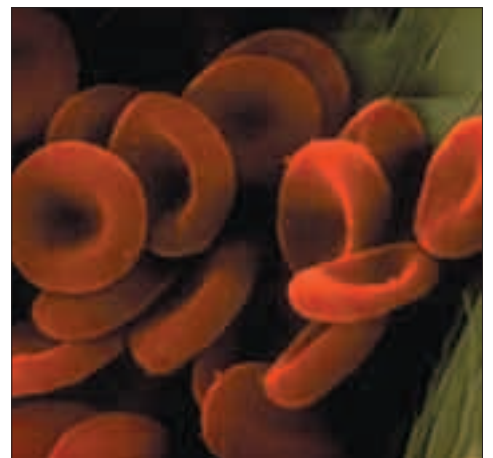
**E**én van de bekendste dopingmiddelen is ongetwijfeld de bloedverbeteraar erythropoëtine ofwel epo. Gezonde mensen maken dit hormoon zelf aan in hun nieren, waarna het in het beenmerg zorgt voor de aanmaak van nieuwe rode bloedcellen. Die cellen transporteren zuurstof en bereiken via het bloed alle delen van ons lichaam. Voor nierpatiënten die zelf onvoldoende – of geen – epo maken is het hormoon een uitkomst.

Maar niet alleen voor hen: al snel nadat het middel in de jaren tachtig als medicijn verkrijgbaar werd, beseften sporters dat epo hun prestaties kan bevorderen. Extra rode bloedcellen in het bloed verhogen immers de zuurstofopname van het lichaam. Vooral duursporters (wielrenners, langlaufers en hardlopers) hebben daar baat bij. Daar staat tegenover dat het levensgevaarlijk kan zijn om het aantal rode bloedcellen kunstmatig te verhogen. Bloed wordt er 'dikker' door, wat bijvoorbeeld kan leiden tot trombose en hart- of herseninfarcten.

Pas sinds de Tour de France van 2000 wordt gecontroleerd op epo, want eerder was er nog geen goede methode beschikbaar om het hormoon op te sporen. Epo is vijf dagen na een injectie verdwenen uit het bloed of de urine, maar de piek in het presteren moet dan nog komen. Tussen de zevende en tiende dag is het effect maximaal. Dat weten sporters en hun begeleiders, maar óók de dopingjagers. Daarom worden sporters tegenwoordig zowel tijdens de wedstrijd als daarbuiten gecontroleerd; dat kan geheel onverwacht gebeuren.

## STRIKTE PROCEDURE

**V**oor het afnemen van monsters zijn speciale controleurs opgeleid: dopingcontrole-officials. Zij moeten er bijvoorbeeld op toezien dat de urine van een sporter de plasbuis verlaat. Misschien niet zo prettig voor de sporter, maar geen onnodige maatregel. Praktijken waarbij een man ineens zwanger bleek omdat hij zijn urine had verwisseld, zijn verleden tijd. Maar naast middelen (zogenoemde *diu-*



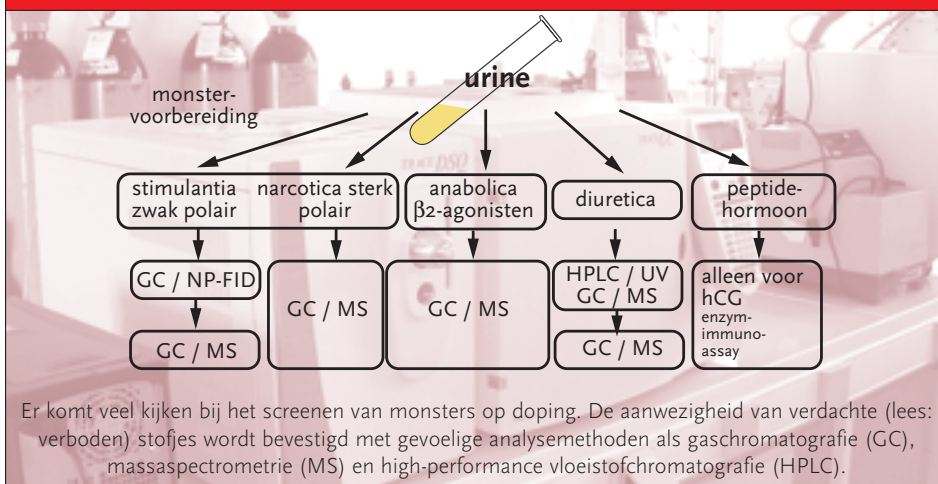
De aanmaak van rode bloedcellen wordt bevorderd door epo, waardoor het zuurstoftransport door het lichaam verbetert. Dit is interessant voor duursporters zoals wielrenners, langlaufers en langeafstandslopers.

*retica*) die zorgen voor een hogere urineproductie om de concentratie van een dopingmiddel te verlagen, worden de gekste methoden gebruikt om met urine-monsters te knoeien. Zo zijn via internet zelfs kunstpenissen te koop met een pompje en een zakje voor 'schone' urine.

Elke dopingcontrole verloopt volgens een strikte procedure, die twee verzegelde en gecodeerde flesjes met urine oplevert: het A- en B-monster, met respectievelijk 50 en 25 milliliter. Dit laatste is voor de zogeheten contra-expertise. Als een sporter positief is bevonden, moet dit bevestigd worden door analyse van het B-monster.

Beide flesjes gaan naar het dichtstbijzijnde officieel erkende dopingcontrolelaboratorium. Wereldwijd zijn er 33 van dergelijke labs, onder andere in Gent en Keulen. De urine wordt er eerst voorbereid om verbindingen te concentreren en storende stoffen te verwijderen. Dan volgt een screening om te kijken of een of

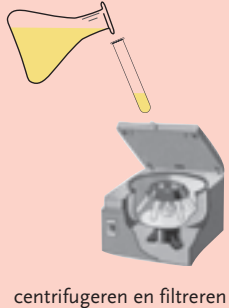
## OPSPORING VERZOCHT



## EPO-GEBRUIKER GESNAPT

## 1. Voorbewerking

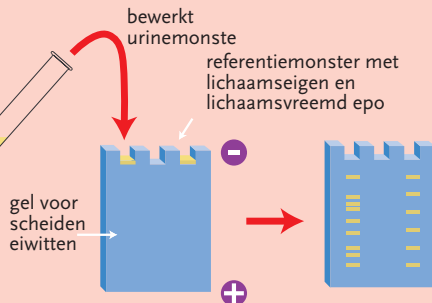
Urinemonster concentreren en zuiveren



centrifugeren en filtreren

## 2. Gel-elektroforese

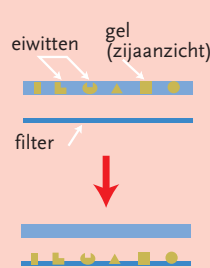
Scheiden van epo-eiwitten in urinemonster en in referentiemonster. Lichaamsvreemd epo is negatiever geladen en loopt dus harder dan lichaamseigen epo.



gel voor scheiden eiwitten

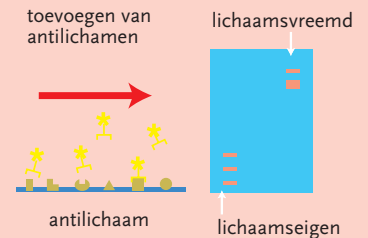
## 3. Blotten en markeren

Gescheiden eiwitten overbrengen op filter en antilichamen



## 4. Streepjescode aflezen

Een unieke streepjescode laat zien of het om lichaamsvreemd dan wel lichaamseigen epo gaat.



meer van de verboden stoffen van de dopinglijst aanwezig is. De analyse verschilt per verbinding. Voor het opsporen van amfetamine en andere stimulantia wordt bijvoorbeeld een paar microliter in een gaschromatograaf gespoten die de stoffen van elkaar scheidt zodat ze op het chromatogram als individuele pieken te herkennen zijn. Daarna volgt een volgende stap, waarbij de aanwezigheid van amfetamine in de urine wordt bevestigd via massaspectrometrie.

## LICHAAMSEIGEN

Voor het opsporen van het mannelijke geslachtshormoon testosteron en andere anabole steroïden wordt direct de tandem van gaschromatografie en massaspectrometrie ingezet. Controle op testosteron is lastig. Bij synthetische hormonen is alleen het aantonen al voldoende bewijs, maar testosteron is van nature al in het lichaam aanwezig. Daarom wordt in de urine de verhouding gemeten tussen de actieve vorm (testosteron) en de inactieve vorm (epitestosteron) van het hormoon. Dit wordt de T/E-ratio genoemd. Normaal gesproken komen beide stoffen in gelijke mate voor, dus bedraagt die verhouding gemiddeld één. Bij testosterongebruikers stijgt deze waarde echter naar tien of meer. Een gematigd gebruiker komt er nog mee weg, want een uitslag boven de zes is pas verdacht. In theorie zou een sporter extra epitestosteron kunnen slikken om de verhouding weer recht te trekken. Maar dat heeft geen zin, want de controleurs meten ook de concentratie van epitestosteron.

Bij epo-gebruikers is eveneens sprake van lichaamseigen en lichaamsvreemd

hormoon. Het heeft lang geduurd voor er een goede test was ontwikkeld om beide vormen te identificeren. De oplossing bleek gel-elektroforese. Epo is een glycoproteïne, een eiwit met een schil van suikermoleculen. Kunstmatig epo wordt via recombinant-DNA-technieken gemaakt met hamstercellen, die de suikermoleculen op een andere manier en in andere hoeveelheden aan het eiwit koppelen. Dit maakt het lichaamsvreemde epo lichter en meer basisch, waardoor het kan worden aangetoond met behulp van elektroforese.

Behalve in urine valt epo-gebruik ook indirect aan te tonen in het bloed. Onderzoekers kijken daarbij naar de hoeveelheid reticulocyten, jonge onrijpe rode bloedcellen die door het beenmerg zijn aangemaakt. De snelheid waarmee deze cellen vrijkomen verandert door bloeddoping en epo-gebruik. Rode bloedcellen hebben een levensduur van circa 120 dagen, waarna ze worden vervangen door nieuwe. Het meten van de leeftijd van de cellen in een bloedmonster levert een leeftijdsverdeling op, die er bij epo-gebruikers heel anders uitziet.

## HEMATOCRIET

Een andere bloeddopingparameter is hematocriet: het volumepercentage rode bloedcellen. Een hematocrietgehalte van 42 procent is gemiddeld, maar bij 50 procent mogen wielrenners en langlaufers niet meer starten vanwege te dik bloed.

Nu epo beter is op te sporen bestaat de kans dat sporters teruggrijpen naar de oude variant van bloeddoping: transfusie van bloed of rode bloedcellen. Ook deze

Met behulp van gel-elektroforese is het mogelijk lichaamseigen epo te onderscheiden van kunstmatig epo die als doping wordt gebruikt.

fraude is echter eenvoudig op te sporen, althans als het bloed van een donor betreft. Bij deze test wordt een bloedmonster geanalyseerd in een flowcytometer, die het antigenprofiel bepaalt. De kans dat bloedcellen van verschillende mensen identiek reageren op antigenen (stoffen die het afweersysteem activeren) is buitengewoon onwaarschijnlijk. Met flowcytometrie zijn transfusies van een week of maand geleden nog te traceren, waardoor de sporter door de mand valt.

## BLOEDSCHANDAAL

In mei 2006 arresteerde de Spaanse politie een aantal kopstukken uit een omvangrijk dopingnetwerk. Spil in het web waren een voormalig ploegarts en het hoofd van een laboratorium in Madrid. De verdachten zouden in het lab bloed hebben afgenomen bij coureurs, om de rode bloedlichaampjes eruit te halen en die later weer bij dezelfde renners te injecteren - de 'klassieke' vorm van bloeddoping om het uithoudingsvermogen te vergroten.



Gentherapie is nog experimenteel, maar desondanks staat de sportwereld al in de startblokken om het uit te proberen. Tijdens de winterspelen van 2006 zou **gendoping** zelfs al zijn entree gaan maken, zo werd voorspeld. Waarschijnlijk *wishfull thinking*, want zover is de wetenschap nog niet.

# Gouden genen

Het moet de droom zijn van elke topsporter: onoverwinnelijk worden door een kleine genetische ingreep. Die zou spieren kunnen laten groeien en slepende blessures als sneeuw voor de zon laten verdwijnen. Voorlopig blijft dat een droom, want gentherapie is nu nog niet meer dan een experimentele medische behandeling voor ernstig zieke mensen.

Bij gentherapie wordt een gen ingebracht in de lichaamscellen van een patiënt om zo de werking van een ontbrekend of tekortschietend gen over te nemen. Het extra gen codeert voor een eiwit, bijvoorbeeld een enzym dat een biochemische reactie katalyseert. Maar het kan ook gaan om een eiwit waarmee andere lichaamsprocessen worden aange-

stuurd, zoals erythropoëtine dat de aanmaak van rode bloedcellen stimuleert of groeifactoren die de celdeling stimuleren in spierweefsel. Gentherapie wordt *gendoping* zodra het wordt toegepast voor niet-therapeutische redenen, zoals het verbeteren van sportprestaties. Uit voorzorg staat het daarom sinds 2003 op de WADA-dopinglijst.

## INBOUWEN

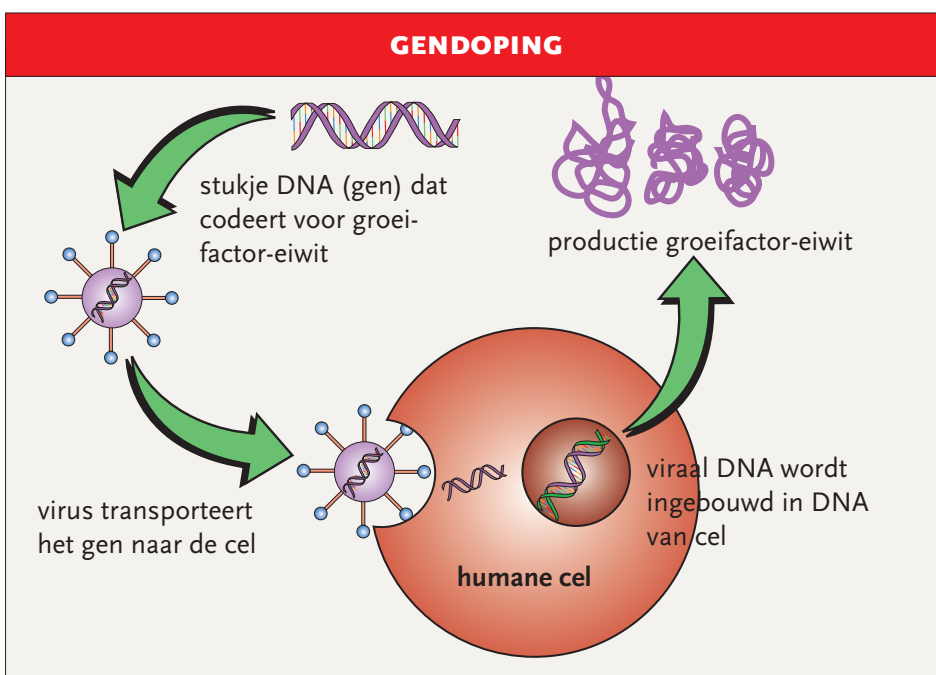
Het effect van gentherapie is blijvend wanneer een 'therapeutisch' gen in de celkern terecht komt en daar onderdeel wordt van de machinerie voor de eiwitsynthese. Virussen kunnen een gen daar bijzonder effectief afleveren. Ze zijn immers gespecialiseerd om hun genen in de celkern van hun gastheer aan het werk

te zetten. Gentherapeuten gebruiken daarom vaak een adenovirus als vector. Dit is eigenlijk een verkoudheidsvirus, maar dan zodanig aangepast dat het geen ziekte kan veroorzaken en zich niet meer kan vermenigvuldigen. De 'manke' vector met gen wordt geïnjecteerd op de plaats van behandeling, waarna het gen moet worden ingebouwd. Een andere aanpak is de cellen eerst bij de patiënt weghalen, om vervolgens de gentherapie in het lab uit te voeren en de cellen weer terug te plaatsen.

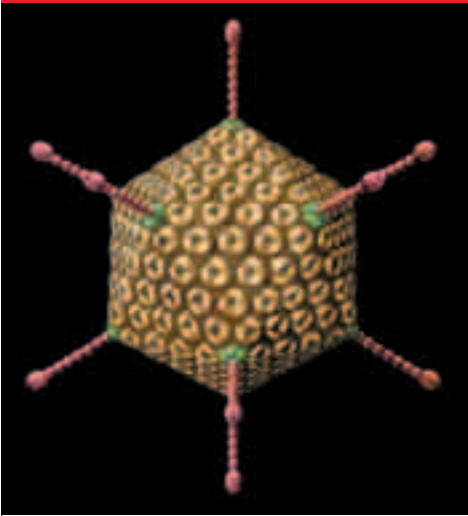
Tot nu toe hebben slechts enkele duizenden mensen gentherapie ondergaan. Daarbij werden successen afgewisseld met tegenslagen. Experimenten met het epo-gen leken veelbelovend, totdat enkele proefdieren door een afweerreactie ernstige bloedarmoede kregen. Eén van de grootste problemen is om het therapeutische gen alleen in de zieke cellen terecht te laten komen, en dan ook op de goede plaats in het DNA van de patiënt. Onderzoekers werken daarom aan verbetering van de vectoren: zij proberen deze selectief te laten binden aan bepaalde cellen, de genexpressie te controleren met een celspecifieke promotor en de vector te voorzien van een regulerende DNA-sequentie.

## EXTRA SPIERMASSA

De sportwereld volgt de ontwikkelingen op de voet, want in theorie zouden tal van genen een sporter kunnen helpen aan blinkend goud. Een voorbeeld is de groei van spiermassa. Daarbij zijn twee factoren erg belangrijk: de spiergroei-factor IGF-1 (insuline groeifactor 1) en diens tegenpool myostatine. IGF-1 zet de spie-



## VIRAAL VERVOER



Adenovirussen (verkoudheidsvirussen) kunnen onschadelijk gemaakt worden en zijn daardoor bruikbaar als vehikel, waarmee men een gen kan inbouwen in het DNA van een gastheer cel. Dat is veel effectiever dan het inspuiten van 'kaal' DNA.

ren aan tot groeien; myostatine remt ze juist af. Het stilleggen van het myostatine-eiwit heeft hetzelfde effect als het introduceren van een gen voor een groeibevorderende stof. Mensen die teveel myostatine in hun bloed hebben, krijgen last van spierzwakte of spierdystrofie. Koeien die door een afwijking in hun myostatine-gen de stof juist niet maken, missen die natuurlijke rem. Ze zijn van nature extra gespierd en vrij van vetlagen. De effecten van genterapie met IGF-1 en een myostatine-blokker blijven beperkt tot de behandelde spier. Voor sporters lijkt zo'n natuurlijke spierversterker wel interessant, want ze zouden dan op de gewenste plaats spieren kunnen 'bijkweken': de tennisster stevige schouderpijlen, de sprinter kuitspijlen, en de bokser biceps.

Een andere groeifactor is VEGF (*vascular endothelium growth factor*). Hier zijn zelfs al klinische studies mee aan de gang. VEGF stimuleert de groei van nieuwe bloedvaatjes – zowel in de skeletspieren als in het hart. Spieren raken daardoor beter doorbloed en ontvangen meer zuurstof en bouwstoffen. Cardiologen hopen hiermee de doorbloeding van de hartspier te herstellen na schade door een hartinfarct. Als dit binnen handbereik van duursporters zou komen, laat het effect zich raden.

## OPLAPPEN

Een andere potentiële toepassing van genterapie is het sneller herstellen na een inspanning of blessure. Topsport

vergt het uiterste van het lichaam en gaat vaak gepaard met lichamelijke problemen. Meestal gaat het om beschadigde banden en pezen, een gescheurde meniscus, kraakbeenbeschadigingen, botbreuken en spierblessures. Voor herstel en versterking van botten, pezen en kraakbeen lijken orthopedische genterapeutische behandelingen op termijn beschikbaar te komen. Experimenten met een vijftiental verschillende groeifactoren hebben in proefdieren goede resultaten opgeleverd. Bij konijnen bijvoorbeeld blijkt de groeifactor Bmp2 een gescheurde aanhechting tussen pees en bot zelfs sterker te maken dan voorheen. Iets dergelijks is denkbaar bij gescheurde spieren. Groeifactoren zouden het herstel van spiercellen kunnen versnellen en de groei van littekenweefsel kunnen tegengaan. Een uitkomst voor sporters, want spieren die overbelast zijn door intensieve training bevatten veel beschadigde cellen.

## GEEN CONTROLE

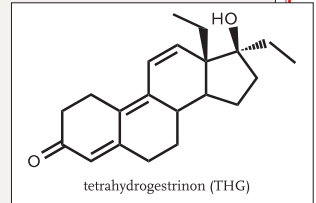
Gendoping lijkt vooral aantrekkelijk voor sporters omdat op dit moment opsporingstechnieken ontbreken. Een stukje spier weghalen voor een DNA-test gaat eenvoudig niet. Maar genfraudeurs in spe moeten niet te vroeg juichen. Via *proteomics* is het namelijk wél mogelijk om in één klap duizenden eiwitten in het bloed te bepalen. Het gebruik van gendoping verandert de expressie van één of meerdere eiwitten. Deze verandering is ook af te lezen in het RNA, dat voor het actuele eiwitaanbod zorgt. Met proteomics-technieken kunnen veranderingen achterhaald worden in de expressie en translatie van genen.

Deskundigen zien de oplossing voor het detectievraagstuk rond genetische doping dan ook in het stelselmatig bepalen van eiwit- en RNA-profielen van sporters. Het Wereld Anti-Doping Agentschap, WADA, investeert inmiddels fors in de ontwikkeling van dit soort opsporingsmethoden. Ook juridisch gezien wordt het pad hiervoor geëffend, want sinds kort mogen urine- en bloedmonsters van sporters acht jaar lang worden bewaard. Tegen de tijd dat de benodigde analysemethoden zijn ontwikkeld, ligt er dus voldoende bewijsmateriaal.

Bij sprinter Tim Montgomery kon THG niet in urine worden aangetoond (2004). Uit een 'kuur-schema', oude bloedwaarden en getuigenverklaringen wist men toch dopinggebruik af te leiden.

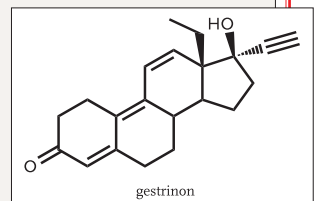
## DESIGNER DOPING

De meeste verboden dopingmiddelen komen niet rechtstreeks uit het lab. De stoffen werden ooit ontwikkeld als medicijn en werden op een gegeven moment ontdekt door sporters. Sinds 2003 kwam daar verandering in met de ontdekking van tetrahydrogestrinon (THG).

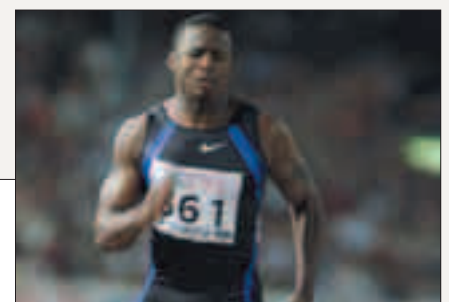


Dit anabole steroïde lijkt qua chemische structuur sterk op testosteron en werd speciaal ontwikkeld voor topsporters, en wel zo dat het onzichtbaar is tijdens reguliere dopinganalyses. Bij de eerste screening van een urinemonster op anabole steroïden via gaschromatografie en massaspectrometrie (GC-MS) gebruikt men een speciaal algoritme om de tientallen verboden steroïden te identificeren. Dit is gebaseerd op de verblijfsduur in de GC plus twee of drie pieken in het massaspectrum. Wanneer in de urine een onbekend steroïde voorkomt, wordt deze niet herkend door het standaardalgoritme. In het gebied van het gaschromatogram waar steroïden verschijnen, bleef THG onzichtbaar omdat het onder deze analysecondities instabiel is. Door over te schakelen op een andere analysetechniek, vloeistofchromatografie gevolgd door tandemmassaspectrometrie, lukte het uiteindelijk wel om THG te analyseren en te karakteriseren.

Chemisch gezien is THG een eenvoudige variant van gestrinon, een synthetisch hormoon voor de behandeling van



gynaecologische aandoeningen. Om dit steroïde om te zetten in THG volstaat één hydrogenatie-stap. Anti-doping organisatie WADA kwam de stof op het spoor doordat een verontruste trainer het kant-en-klaar in een spuit aanleverde. In het diepste geheim werd vervolgens een testmethode ontwikkeld. Tal van Amerikaanse atleten bleken het preparaat (met de koosnaam *The Clear*) van supplementenfabrikant Balco te gebruiken.



# Meer weten

## AANBEVOLEN LITERATUUR

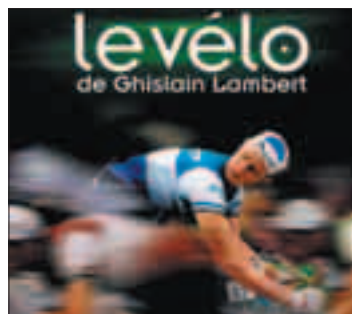
- Chemische Feitelikheden no 58, Anabolica voor mensen
- Beter dan goed: over genetica en de toekomst van topsport (2006), Hilvoorde, I. van & B. Pasveer (red.) Veen Magazines ISBN 9085710227
- Rapport Genetische doping, Haisma, H.J., O. de Hon, P. Sollie en J. Vorstenbosch. NeCeDo, Capelle a/d IJssel, 2004.
- Prikken en slikken, 30 jaar doping in de wielersport. (1999) Willy Voet, Uitgeverij De Fontein.
- De zaak Festina: het recht van antwoord van dokter Eric Rijckaert. (2000) Eric Rijckaert, Lannoo.

## AANBEVOLEN WEBSITES

- Nederlands Centrum voor Dopingvraagstukken: [www.necedo.nl](http://www.necedo.nl)
- Krachtsport en fitness: [www.eigenkracht.nl](http://www.eigenkracht.nl), [www.purekracht.nl](http://www.purekracht.nl)
- Dopinglijjn (België): [www.wvc.vlaanderen.be/dopinglijjn/](http://www.wvc.vlaanderen.be/dopinglijjn/)
- World Anti-Doping Agency: [www.wada-ama.org/en/](http://www.wada-ama.org/en/)
- Dopinganalysetesten: [www.dshs-koeln.de/biochemie/index.html](http://www.dshs-koeln.de/biochemie/index.html)
- Achtergronden en actueel nieuws over doping: [www.nos.nl/sport/achtergronden/doping/](http://www.nos.nl/sport/achtergronden/doping/)
- Medicijnen-info: [www.consumed.nl](http://www.consumed.nl)
- Dossier doping van het NRC Handelsblad: [www.nrc.nl/dossiers/doping](http://www.nrc.nl/dossiers/doping)
- Genterapie-info: [www.biomedisch.nl](http://www.biomedisch.nl)

## VOOR OP SCHOOL

1. De WADA hanteert drie criteria om een stof wel of niet op de dopinglijst te zetten. Maak zelf een lijst met zes criteria die volgens jou beter voldoet.
2. Maak een consumenteninformatiefolder bij een medicijn, bij doping, of bij een verslavend middel om verkeerd gebruik van deze middelen te voorkomen.
3. Zoek de structuurformules van testosteron, nandrolon en stanozolol en geef aan welke overeenkomsten en verschillen deze anabole steroïden vertonen.



Lachen om doping? Dat kan in de Belgisch/Franse fietsfilm 'Le vélo de Ghislain Lambert', een hilarische komedie van Philippe Harel over een gefingeerde Belgische profwielrenner uit de jaren zeventig. Slechts door doping kan hij meekomen met het peleton, en slechts door bedrog weet hij eens één wedstrijd te winnen.

4. Het opsporen van anabole steroïden gaat onder meer via detectie van metabolieten (stofwisselingsproducten) van deze verbindingen. Zoek de reactieschema's met stofwisselingsproducten van testosteron, nandrolon en stanozolol. Welke overeenkomsten tref je aan?
5. Nandrolon wordt in de lever snel afgebroken, waardoor oraal innemen weinig zin heeft. Toediening gaat via injectie van de ester van nandrolon met decaanzuur, die in het lichaam langzaam wordt gesplitst. Geef de structuurformule van deze ester.
6. Stofwisselingsproducten van doping worden geanalyseerd met een gaschromatograaf. Geef aan hoe deze techniek werkt.
7. Massaspectrometrie is een manier om de identiteit van moleculen vast te stellen. Hoe werkt deze methode?
8. Met elektroforese worden moleculen van elkaar gescheiden. In een licht-zure gel (pH 5,4) bevindt zich een mengsel van de aminozuren asparagine, glutaminezuur en lysine. Schets de posities van de aminozuren in de gel nadat de elektroforese is voltooid. Gebruik Binas voor het iso-elektrisch punt van de aminozuren.
9. Lichaamseigen testosteron en testosteron uit planten (sojabonen) kan van elkaar worden onderscheiden door de isotoopverhouding  $^{12}\text{C}/^{13}\text{C}$  te bepalen. Leg uit waardoor  $^{12}\text{C}/^{13}\text{C}$ -isotopen in verschillende verhoudingen voorkomen.
10. Via genterapie is het mogelijk het lichaam op te lappen. Geef argumenten voor én tegen genterapie. Is het nodig en verantwoord elke nieuwe techniek te gebruiken?

## COLOFON

**Chemische Feitelikheden:** actuele encyclopedie over moleculen, mensen, materialen en milieu. Losbladige uitgave van de KNCV, verschijnt drie maal per jaar met in totaal tien onderwerpen.

### Redactie:

Alexander Duyndam (C2W)  
Marian van Opstal (Bèta Communicaties)  
Arthur van Zuylen (Bèta Communicaties)  
Gerard Stout (Noordelijke Hogeschool Leeuwarden)

**Basisontwerp:** Menno Landstra

### Redactie en realisatie:

Bèta Communicaties  
tel. 070-306 07 26  
[betacom@planet.nl](mailto:betacom@planet.nl)

### Uitgever:

Roeland Dobbelaer  
Bèta Publishers  
Postbus 249, 2260 AE Leidschendam  
tel. 070-444 06 00  
fax 070-337 87 99  
[info@betapublishers.nl](mailto:info@betapublishers.nl)

### Abonnementen opgeven:

Abonnementenland  
De Trompet 1739, 1967 DB Heemskerk  
tel. 0251-31 39 39  
fax 0251-31 04 05  
[aboservice@aboland.nl](mailto:aboservice@aboland.nl)

Abonnementen kunnen elk moment ingaan. Abonnementen worden automatisch verlengd tenzij vóór 1 november van het lopende jaar een schriftelijke opzegging is ontvangen.

### Abonnementen:

• papieren editie en toegang tot digitaal archief op internet: eerste jaar (inclusief verzamelmap): € 90,-  
KNCV- en KVCV-leden: € 80,-  
tweede jaar en verder: € 56,-  
KNCV- en KVCV-leden: € 46,-

• alleen toegang tot digitaal archief op internet: eerste jaar: € 70,-  
KNCV- en KVCV-leden: € 60,-  
tweede jaar en verder: € 45,-  
KNCV- en KVCV-leden: € 40,-

## DOPING

editie 50  
nummer 226  
juni 2006

### Met dank aan:

- Drs. Olivier de Hon, wetenschappelijk beleidsmedewerker, Nederlands Centrum voor Dopingvraagstukken (NeCeDo). [olivier.de.hon@necedo.nl](mailto:olivier.de.hon@necedo.nl)
- Prof.dr. Harm Kuipers, hoogleraar Inspanningsfysiologie, Faculteit der Gezondheidswetenschappen, Universiteit Maastricht. [Harm.Kuipers@bw.unimaas.nl](mailto:Harm.Kuipers@bw.unimaas.nl)
- Prof.dr. Hidde Haisma, hoogleraar Therapeutische Genmodulaties, Farmacie, Rijksuniversiteit Groningen. [h.j.haisma@rug.nl](mailto:h.j.haisma@rug.nl)