

Europa. Det eneste produktet som er godkjent på verdensbasis, er for behandling av nakke- og hodekreft. Produktet Advexin, som er basert på tumorsuppressorgenet (antikreftgenet) p53 og utviklet av Introgen Therapeutics, ble ikke godkjent av FDA, men ble godkjent i Kina i 2003.

Det forventes at det første produktet som godkjennes av EMA, blir genterapi-produktet Glybera, som produseres av Amsterdam Molecular Therapeutics (AMT). Dette er en AAV-vektor (se faktaboks s. 8) som inneholder det humane genet som koder for lipoproteinlipase. Pasienter som har mutasjon i lipoproteinlipasegenet (LPL) lider av lipoproteinlipasemangel (LPLD). Dette gjør at de ikke klarer å bryte ned fettmolekyler i blodet, og at de dermed samler opp store mengder fett i blodet. Dette fettet danner store lipoproteinkomplekser som blokkerer blodårene i bukspyttkjertelen, noe som kan føre til potensielt dødelig betennelse. Det ventes at EMA tar en avgjørelse om Glybera i midten av 2011. AMT utvikler også genterapiprodukter for behandling av hemofili B (en blødersykdom), Duchennes muskeldystrofi, akutt intermitterende porfyri (en stoffskiftesykdom), Parkinsons sykdom (se tekstboks s. 9) og Sanfillipos syndrom type B (en stoffskiftesykdom). ♦

Theodore Friedmann (se bildet på neste side) snakket om genterapi og gendoping på et møte i regi av Bioteknologinemnda og Antidoping Norge 16. mars. Video fra møtet ligger på www.bion.no.

Kilder:

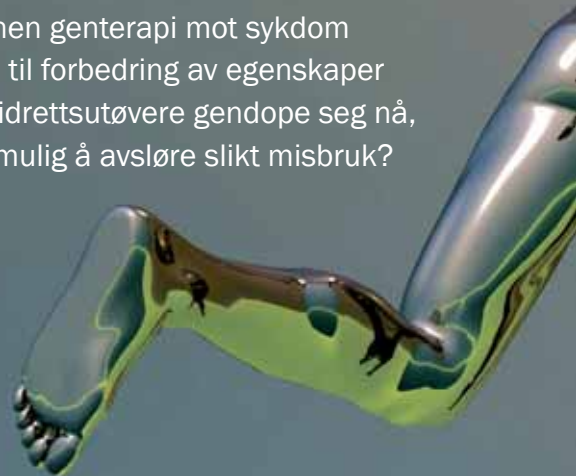
- Sheridan C. (2011) Gene therapy finds its niche. *Nature Biotechnology* 29(5), 459.
- Friedmann T., Rabin O. og Frankel M. S. (2010) Ethics. Gene doping and sport. *Science* 327(5966), 647–648.
- Cohen J. (2011) The emerging race to cure HIV infections. *Science* 332(6031), 784–789.
- Cavazzana-Calvo M. et al. (2010) Transfusion independence and HMG2 activation after gene therapy of human β -thalassaemia. *Nature* 467(7313), 318–322.
- Lewitt P. A. et al. (2011) AAV2-GAD gene therapy for advanced Parkinson's disease: a double-blind, sham-surgery controlled, randomised trial. *Lancet Neurol.* 10(4), 309–319.
- Det amerikanske mat- og legemiddeltilsynet, Food and Drug Administration (FDA) www.fda.gov.
- Det europeiske legemiddelkontoret, European Medicines Agency (EMA) www.ema.europa.eu.

Gener

– fremtidens doping

Den positive utviklingen innen genterapi mot sykdom de siste årene gjør at veien til forbedring av egenskaper hos mennesker er kort. Vil idrettsutøvere gendope seg nå, eller i fremtiden, og er det mulig å avsløre slikt misbruk?

Tage Thorstensen



HELT SIDEN SLUTTEN av 1800-tallet har prestasjonsfremmende stoffer blitt benyttet av idrettsutøvere innen moderne idrett for å øke prestasjonsevnen. Listen over stoffer eller dopingmidler som har blitt benyttet opp gjennom årene, er lang. Blant stoffene er anabole steroider, som gir større muskler, amfetamin, som gjør at utøveren ikke merker at han blir sliten, og hormonet erythropoietin (EPO), som øker oksygenopptaket. Mange frykter nå at det neste innen doping blir målrettet forbedring av idrettsutøverens egenskaper ved hjelp av gendoping (se faktaboks s. 8). Denne frykten har økt i takt med stadig nye rapporter som viser at kliniske forsøk med genterapi gir lovende resultater (se artikkel s. 7).

Forbedring av egenskaper

Etter hvert som funksjonen til gener som har positiv effekt på menneskets fysiologi blir kjent, vil de være kandidater for gendoping. Gendoping kan for eksempel brukes til å øke oksygenopptaket ved å tilføre genet som koder for EPO, som stimulerer produksjonen av røde blodlegemer. Et alternativ er å tilføre gener som koder for proteiner som stimulerer veksten av blodårer, noe som

gjør at oksygen transporteres mer effektivt via blodbanen.

Andre gener som kan endres på i dopingsammenheng, er gener som koder for hormoner som påvirker muskelvekst. Genterapiforsøk har vist at tilførsel av genet for insulinliknende vekstfaktor (insuline like growth factor – IGF-1) fører til økt muskelmasse hos mus. Et alternativ er å fjerne protein som hindrer muskelvekst slik at musklene kan vokse mer. Et slikt protein er myostatin. Det er en defekt i genet for dette proteinet som gjør at storfes rasen belgisk blå har så store muskler. Tilsvarende effekter kan ses hos mennesker. Barn som har defekt i myostatingenet, får større muskler og er sterkere enn barn på samme alder. Hvis forskere finner sikre metoder for å skru av myostatingenet i mennesker slik at det ikke blir produsert myostatin som hemmer muskelvekst, er det en åpenbar kandidat for gendoping innen styrkeidrett. Gener som påvirker energibruk eller følelsen av smerte, er andre kandidater for gendoping.

Brukes gendoping i dag?

Selv om det er mange vellykkede kliniske forsøk med genterapi, er det fortsatt på forsøksstadiet, og det er ikke en perfekt metode for behandling ennå (se artikkel s. 7).



FAKTA

Gendoping

Gendoping vil si å bruke genterapi (se faktaboks s. 8) til å forbedre vanlige menneskelige egenskaper som er fordelaktige for idrettsprestasjoner.

Foto: yaymicro.com.

» Ifølge Friedmann er det uunngåelig at idrettsutøvere vil prøve å benytte seg av gendoping, ...

Genterapi har stort sett bare blitt brukt på sykdomstilfeller hvor det ikke finnes gode alternative behandlingsformer i dag. Derfor har også gendoping sett ut til å være langt unna, og det er ikke dokumentert at noen har benyttet seg av det. Likevel ble gendoping satt på dopinglisten av Verdens antidopingbyrå, WADA, allerede i 2003, fordi det forventes å bli et stort dopingproblem etter hvert som forskningen går fremover.

Professor Theodore Friedmann, som er leder av WADAs ekspertgruppe for gendoping, snakket om temaet på Bioteknologinemnda og Antidoping Norges møte om gendoping 16. mars i år. Ifølge Friedmann er det uunngåelig at idrettsutøvere vil prøve å benytte seg av gendoping, selv om det i dag er knyttet stor risiko til bruken fordi det ikke er testet godt nok, og fordi noen behandlinger bare er utprøvd på dyr. Blant annet prøvde en tysk friidrettstrener

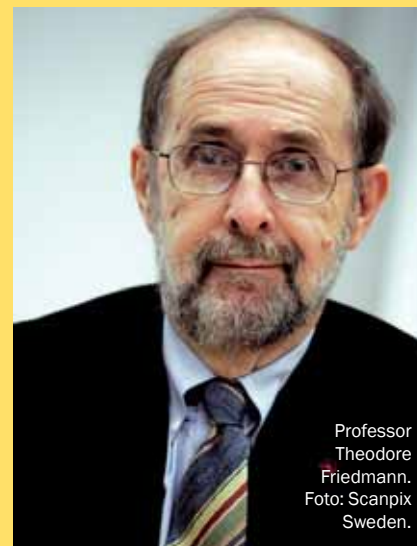
å få tak i Repoxigen, en viral vektor (se faktaboks s. 8) som inneholder genet for EPO, for å øke oksygenopptaket. I 2008 tilbød etter sigende et kinesisk genteknologilaboratorium det de kalte genbaserte manipulasjoner til utøvere i Beijing-OL, men det vites ikke om det ble brukt. Dette viser at trenere og utøvere er villige til å ta stor risiko for å oppnå resultater, og at de er villige til å bruke metoder som ennå ikke er testet på mennesker.

Tester for gendoping

Gendoping har blitt sett på som veldig vanskelig å oppdage, fordi man ikke tilfører kroppen kjemiske stoffer, men gener som kroppen bruker som oppskrift til å lage proteiner selv. Friedmanns forskningsgruppe ved UC San Diego Moores Cancer Center i USA prøver nå å finne en dopingtest som klarer å identifisere alle former for gendoping. Siden alle genene i kroppen virker sammen i et komplekst samspill, vil tilførsel av et gen som fører til økt produksjon av for eksempel EPO, påvirke aktiviteten av andre gener. Det igjen fører til endret nivå av proteiner og stoffskifteprodukter i kroppen. Ved å analysere aktiviteten av alle genene eller proteinene i kroppen håper Friedmann å identifisere det han kaller gendopingsignaturer, som er karakteris-

tiske for de ulike gendopingpreparatene. Antidopingmyndighetene kan dermed avsløre dopede utøvere ved å analysere blodet og sammenligne resultatene med disse kjente signaturer. ♦

Se video fra møtet om gendoping i regi av Bioteknologinemnda og Antidoping Norge på www.bion.no/2011/02/genteknologi-og-idrett/.



Professor Theodore Friedmann.
Foto: Scanpix Sweden.