

Büro für Technikfolgenabschätzung
beim Deutschen Bundestag

TAB- Projekt „Gendoping“
Dokumentation zentraler Ergebnisse



INHALT

Vorbemerkung	3
1. Was ist Gendoping überhaupt?	4
2. Worauf zielt Gendoping ab?	8
3. Verbreitung von Gendoping – Wie, wann, wo	11
4. Schlüsselfrage Nachweis(barkeit)	14
5. Kontrolle und Sanktion	15
6. Informations- und Handlungsbedarf	18



VORBEMERKUNG

Der wissenschaftliche und medizinische Fortschritt bringt immer avanciertere molekularbiologische Techniken und verbesserte Kenntnisse über die Funktion von Genen und Zellen mit sich. Sie lassen erwarten, dass modernste Substanzen und Methoden zu einer neuen Qualität des Dopings beitragen werden. Eine zunehmende Komplexität der Möglichkeiten, die Aktivität von Genen mit dem Ziel der körperlichen Leistungssteigerung zu beeinflussen, geht einher mit wachsenden Schwierigkeiten, solche verbotenen Dopinghandlungen nachzuweisen.

Insbesondere das Kontroll- und Sanktionssystem des organisierten Sports wie auch die Rechtsnormen des Staates, die Doping im Sport unter Strafe stellen, sind hierdurch herausgefordert. Auch wenn die Konturen einer zukünftigen weiteren Verbreitung und Nutzung von Gendoping noch unscharf sind, ist eine frühzeitige Auseinandersetzung mit dieser Entwicklung unabweisbar.

Angesichts der sich abzeichnenden Brisanz dieser Thematik haben sich damit auch die Gremien des Deutschen Bundestages befasst. So hat der Sportausschuss die Initiative ergriffen, das Büro für Technikfolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag (TAB) mit einer Untersuchung des Themas »Gendoping« zu beauftragen. Auf Beschluss des für das TAB zuständigen Ausschusses für Bildung, Forschung und Technikfolgenabschätzung hat das TAB ein Projekt »Gendoping« durchgeführt, das inhaltlich mittlerweile abgeschlossen wurde. Der Endbericht ist für März dieses Jahres vorgesehen.

Die hiermit vorgelegte Dokumentation gibt zentrale Ergebnisse des TAB-Projekts »Gendoping« wieder und stellt sie zur Diskussion.

Dr. Katrin Gerlinger

Dr. Thomas Petermann

Dr. Arnold Sauter



WAS IST GENDOPING ÜBERHAUPT?

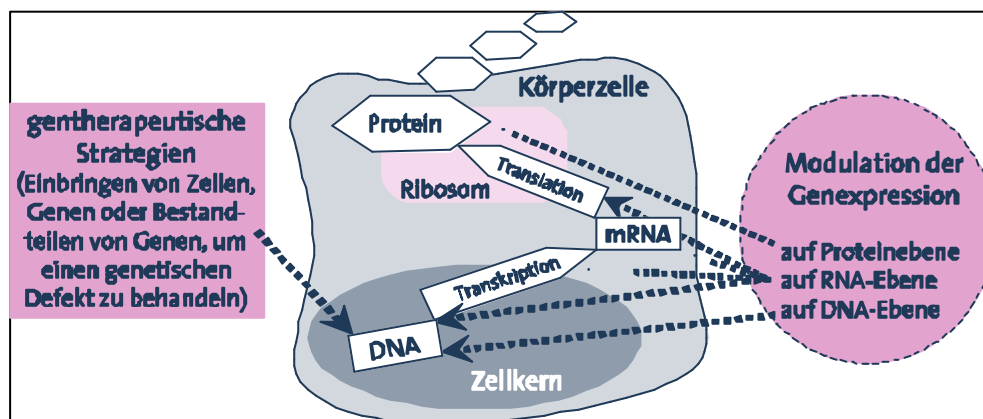
1.

Der Untersuchungsgegenstand des TAB-Projekts »Gendoping« wird häufig sehr eng gefasst, nämlich als Missbrauch gen- und zelltherapeutischer Verfahren. Dieser enge Fokus aber schließt einige potenziell bedeutsame wissenschaftliche und medizinische Entwicklungen mit Relevanz für die zukünftige Dopingpraxis aus.

GENDOPING – IM ENGEREN UND IM WEITEN SINN

Die Analyse des TAB beschränkt sich deshalb nicht auf Gendoping als Missbrauch gen- und zelltherapeutischer Strategien im engeren Sinn, bei denen konkret genetisches Material in Form von DNA oder RNA einer Zelle, einem Organ oder Organismus zugeführt wird. Vielmehr orientiert sich das TAB an der erweiterten Perspektive des Welt-Anti-Doping-Codes, der unter Gendoping explizit auch eine Beeinflussung der Genaktivität mit anderen Methoden versteht: »die nichttherapeutische Anwendung von Zellen, Genen, Genelementen oder der Regulierung der Genexpression, welche die sportliche Leistungsfähigkeit erhöhen kann«.

ABB. 1 MÖGLICHE GRUNDLAGEN FÜR GENDOPING: GENTHERAPIE UND MODULATION DER GENEXPRESSION



Quelle: eigene Darstellung

Nur durch dieses umfassende Verständnis ist es möglich, alle relevanten Methoden, Verfahren und Mittel in die Folgenbetrachtung miteinzubeziehen. Die wissenschaftliche Basis der neuen (Gen-)Dopingmöglichkeiten besteht in den immer avancierteren molekularbiologischen Techniken und der zunehmenden Kenntnis über die molekularen Mechanismen der Zellfunktion. Die gesellschaftliche und politische Brisanz ergibt sich daraus, dass dadurch die Möglichkeiten einer gezielten und subtilen, vermutlich immer schwerer nachweisbaren Manipulation der Genaktivität dramatisch zunehmen



werden. Ob dieser Manipulationsvorgang durch die Übertragung von genetischem Material im eigentlichen Sinn, also DNA oder RNA, oder sonst wie pharmakologisch erfolgt, ist für eine Folgenbetrachtung und Vorsorgeforschung weitgehend irrelevant.

Im Folgenden wird der Begriff »Gendoping im engeren Sinn« verwendet, wenn es um eine Beschränkung auf gen- und zelltherapeutische Methoden geht. Unter Gendoping insgesamt wird »Gendoping im weiten Sinn« gemäß dem WADA-Ansatz verstanden.

WAS GENDOPING NICHT IST

Eine immer wieder anzutreffende Vorstellung vom Ziel möglicher Gendopingansätze ist die einer »Verbesserung« der genetischen Ausstattung von Athleten. Angenommen wird hierbei, dass die Humangenomforschung ein umfangreiches Wissen über Genvarianten hervorgebracht habe, die eine besondere Leistungsfähigkeit bewirken. Diese »Hochleistungsgenvarianten« könnten – so die Vorstellung – in Zukunft mittels Verfahren der Gen- und/oder Stammzelltherapie einem Menschen, ob bereits im Embryonalstadium oder erst im Kindes- oder Erwachsenenalter, im Austausch gegen seine weniger leistungsstarken Genvarianten übertragen werden. Als weitere »Optionen« ließen sich aus einem solchen Szenario Formen der Pränatal- bzw. Präimplantationsdiagnostik ableiten, bei denen die »Auswahlparameter« genetische Faktoren für besondere körperliche oder auch psychische Potenziale wären.

Eine detaillierte Untersuchung der Ergebnisse der Genomanalyse ergab, dass das molekulargenetische Wissen zu »Hochleistungsgenvarianten« bislang äußerst begrenzt, unscharf und widersprüchlich ist, sodass »erfolgsversprechende« Verfahren zur gezielten Veränderung der genetischen Disposition auf absehbare Zeit höchst unwahrscheinlich sind. Das TAB-Projekt hat also *keinerlei Hinweise* darauf erbracht, dass Strategien der Menschenselektion oder -züchtung für sportliche Leistungssteigerungen in absehbarer Zukunft technisch umsetzbar wären. Entsprechende Vor- und Darstellungen zu einem zukünftigen Gendoping sind wissenschaftlich derzeit nicht untermauert.

DIE GENREGULATION – ANSATZPUNKT FÜR GENDOPING

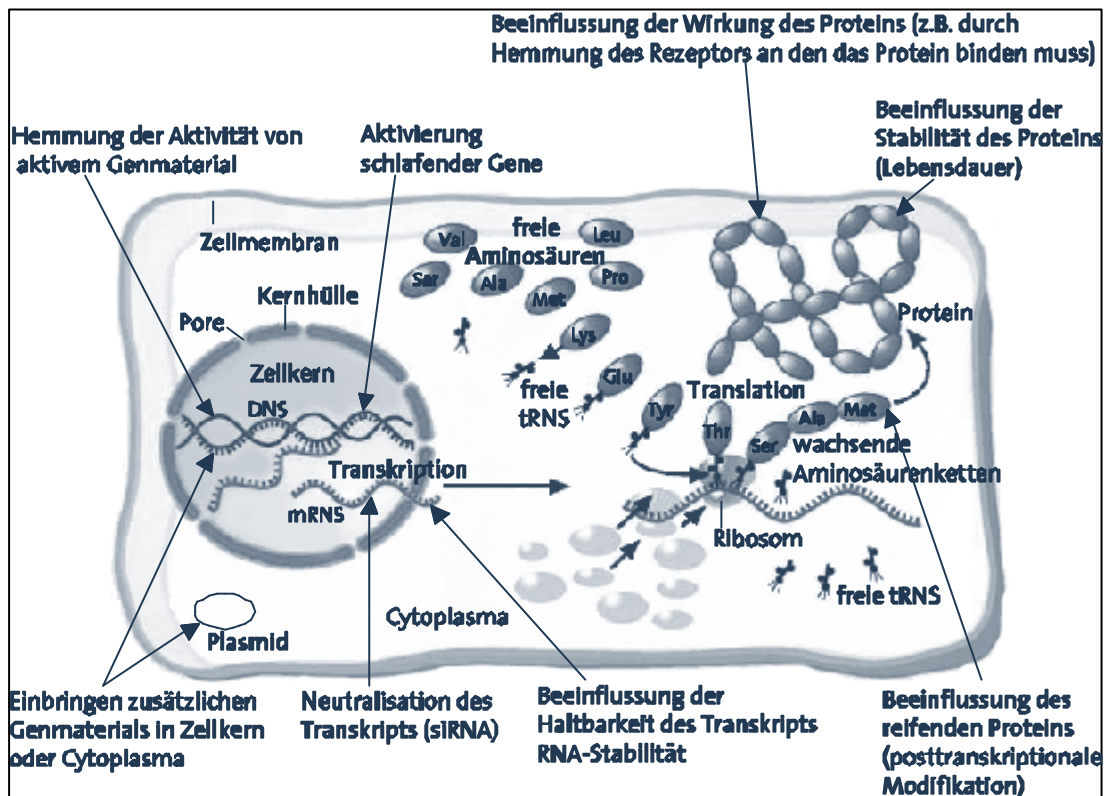
Das Ziel von Gendoping ist also eine gezielte Beeinflussung (Modifikation) der körpereigenen Genaktivität, ob in Form einer Aktivierung, Verstärkung, Abschwächung oder Blockade.

Sogenannte »codierende« Gene sind dann aktiv, wenn sie »exprimiert«, d.h. ihre Informationen »abgelesen« werden und daraufhin von der Zelle ein funktional wirksamer Eiweißstoff, ein Protein, hergestellt wird. In einem ersten Schritt dieses Prozesses wird von dem entsprechenden Bereich der Kern-DNA eine Art Kopie erzeugt, allerdings nicht aus DNA, sondern aus der chemisch leicht abgewandelten RNA. Dieser Vorgang wird als *Transkription (Umschreibung)* bezeichnet, das entstehende Ablese-



produkt als Boten- oder mRNA (für englisch: »messenger«). Diese kann danach in einem komplexen Prozess der *Übersetzung (Translation)* als "Bauanleitung" für die Produktion eines ganz spezifischen Proteins dienen. Die körpereigene Steuerung dieser Genexpression wird als Genregulation bezeichnet.

ABB. 2 ANSATZPUNKTE FÜR EINE MODIFIKATION DER KÖRPEREIGENEN GENAKTIVITÄT



Quelle: P. Diel, unter Verwendung einer Abbildung der Fa. Roche

Weil jeder einzelne Schritt der Genexpression einer physiologisch hochkomplexen Regulierung unterworfen ist, ergibt sich eine Vielzahl von Ansatzpunkten für pharmakologische und molekularbiologische Modulationen – für therapeutische Interventionen, aber eben auch für Dopingzwecke.

GENTHERAPIE

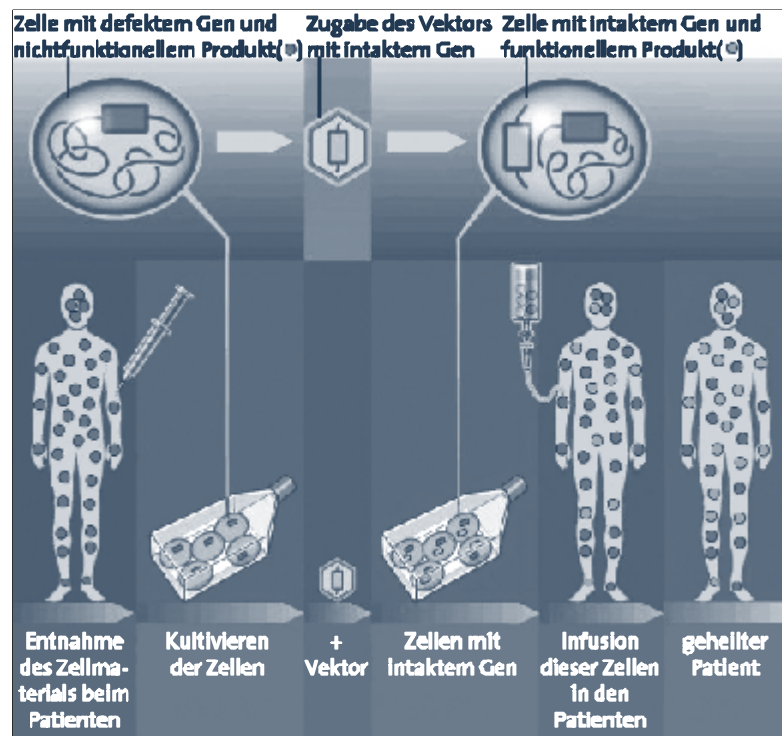
Erfüllt ein Gen nicht seine normale Funktion in einer Zelle, einem Gewebe oder Organ und resultiert daraus eine Krankheit, so spricht man von einem *genetischen Defekt*. Dieser kann vererbt worden oder erst im Lauf des individuellen Lebens entstanden sein. Als Gentherapie werden Strategien bezeichnet, bei denen Gene bzw. genetische



Elemente von außen in Zellen eingebracht werden, um genetische Störungen zu beheben.

ABB. 3

PRINZIP EINER GENTHERAPIE



Quelle: Bibliographisches Institut & F.A. Brockhaus

Der Vorgang des Einbringens von Genen in Zellen wird als *Gentransfer* bezeichnet. Er erfolgt (meist) mittels eines *Vektors* (synonym: *Genfähre*; bislang handelt es sich dabei meist um speziell abgewandelte Viren), der das therapeutische Genelement trägt. Die Gentherapie soll den Körper sozusagen in die Lage versetzen, sich sein Medikament selbst herzustellen. Anders als häufig dargestellt, geht es dabei oft nicht um eine dauerhafte Veränderung, sondern vielmehr um vorübergehende Maßnahmen, die ggf. wiederholt werden müssen.

Erfolgreiche Gentherapien beim Menschen beschränken sich bisher auf Ansätze der *Genaddition* und der *Geninaktivierung*. Lediglich im Tierversuch geglückt sind Verfahren der *Genkorrektur*, des *Genersatzes* und der *Genaktivierung*. Die bisher am Menschen getesteten Gentherapien richten sich vor allem auf Krebserkrankungen, monogene Erbkrankheiten, Infektionskrankheiten (v.a. HIV) und kardiovaskuläre Störungen. Die Bewertung der bisherigen therapeutischen Resultate von Gentherapieansätzen ist allerdings sehr kontrovers.



WEITERE METHODEN ZUR MODIFIKATION DER GENAKTIVITÄT

Neben den eindeutig als Genterapie bezeichneten Methoden richten sich auch viele andere moderne pharmakologische Strategien auf eine gezielte Modifikation der körpereigenen Genaktivität, um einen medizinisch-therapeutischen Nutzen zu erzielen. Bei den verwendeten Substanzen kann es sich um ganz unterschiedliche, zum Teil sehr komplexe Biomoleküle wie Proteine und RNA handeln, aber auch um chemisch leicht herzustellende einfache Verbindungen, wie die Beispiele weiter unten zeigen.

Eine trennscharfe Abgrenzung solcher auf den ersten Blick »konventioneller« erscheinenden Verfahren von genterapeutischen Ansätzen ist in manchen Fällen kaum möglich. Auch dies ist ein Grund, den Gendopingbegriff weit zu fassen.

WORAUF ZIELT GENDOPING AB?

2.

Die wahrscheinlichsten Ansatzpunkte eines möglichen Gendopings liegen in drei physiologischen Bereichen und deren molekularer Regulation: dem Aufbau der Skelettmuskulatur, der Sauerstoffversorgung sowie der Energiebereitstellung. Konkrete Hinweise auf eine in manchen Darstellungen angeführte Beeinflussung der Schmerzempfindlichkeit mittels Gendoping konnten nicht gefunden werden.

PHYSIOLOGISCHE ANSATZPUNKTE FÜR GENDOPINGSTRATEGIEN

- > *Sauerstoffversorgung*: Hämoglobinkonzentration, Blutgefäßversorgung (Molekulare Ziele: EPO, HIF, VEGF)
- > *Skelettmuskulatur*: Wachstum, Struktur, Kraft, Ausdauer, Regeneration (Molekulare Ziele: Myostatin, HGH/IGF/MGF, Pax7, PPAR-delta)
- > *Energiebereitstellung*: Fettsäure- und Glucosestoffwechsel in Leber und Muskel (Molekulare Ziele: FATPs, GLUTs, PTP-1B)

Die folgenden Tabellen fassen wichtige Beispiele gendopingrelevanter Forschungsansätze und Entwicklungsvorhaben zusammen, die im Rahmen des TAB-Projekts identifiziert wurden. Es zeigt sich, dass unter den *in klinischer Erprobung* befindlichen Verfahren bislang lediglich eines ist bzw. war (Induktion der Expression von VEGF-2 im Herzmuskel mittels »nackter« DNA), das explizit einen genterapeutischen Ansatz darstellt. Bei den anderen weiterentwickelten Verfahren handelt es sich um pharmakologische Strategien zur Modifikation der Genaktivität. In Stadien der Präklinik, d.h. im Tierversuch erfolgreich, findet sich eine Vielzahl von potenziellen Gendopingverfahren im engeren (hier z.B. das bekanntgewordene Repoxygen) und im weiten Sinn.



TAB. 1 GENDOPINGANSATZPUNKTE: *MODULATION DER SAUERSTOFFVERSORGUNG*

molekulares Angriffsziel	anvisierter therapeutischer Nutzen (Krankheiten)	potenzielle Leistungssteigerung	Methode/Verfahren (<i>FuE-Stadium</i>)
<i>Erhöhung der Erythrozytenkonzentration</i>			
Erythropoetin (EPO)	Bluterkrankungen, v.a. Blutarmut bei Dialysepatienten	Steigerung der Sauerstofftransportfunktion des Blutes (bekannt und etabliert durch EPO-Einnahme bei Ausdauersportarten)	Steigerung der EPO-Produktion im Muskel durch Genaddition (<i>Repoxygen; Tierversuch</i>) Stabilisierung des Transkriptionsfaktor HIF mittels kleiner Moleküle, dadurch Überexpression von EPO (<i>klin. Studie, wegen möglicher Nebenwirkung abgebrochen</i>)
<i>Blutgefäßversorgung des Gewebes (Angiogenese)</i>			
Wachstumsfaktor VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)	Blutleere (Ischämien) bzw. Blutgefäßzerstörung nach Herzerkrankungen Krebs (Angiogenese-Inhibitoren sollen Tumorwachstum hemmen)	Erhöhung der Sauerstoffaustauschkapazität im Gewebe	Induktion der Expression von VEGF-2 im Herzmuskel mittels »nackter« DNA (<i>klin. Studie kein Erfolg in Phase II für Erstindikation; weitere Indikationen anvisiert.</i>)

Quelle: eigene Darstellung auf der Basis von Diel, P., Friedel, U. (2007): Gendoping: Techniken, potenzielle biologische Ziele und Möglichkeiten des Nachweises. Gutachten im Auftrag des Deutschen Bundestages, vorgelegt dem Büro für Technikfolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag, Deutsche Sporthochschule Köln

TAB. 2 GENDOPINGANSATZPUNKTE: *AUFBAU/EIGENSCHAFTEN DES SKELETTMUSKELS*

molekulares Angriffsziel	anvisierter therapeutischer Nutzen (Krankheiten)	potenzielle Leistungssteigerung	Methode/Verfahren (<i>FuE-Stadium</i>)
<i>Muskelwachstum (Masse)</i>			
Myostatin (wachstumsbegrenzender Faktor)	angeborener und altersbedingter bzw. -korrelierter Muskelschwund	evident v.a. für kraftbetonte Sportarten (natürliche Mutationen)	Hemmung des Myostatins durch: a) Blockade des M.-Gens (<i>Tierversuch</i>)



evtl. Diabetes-Typ-II	beim Menschen und z.B. bei Rindern bekannt)	b) Störung der M.-Synthese durch Metalloproteasen (<i>Tierversuch</i>) c) Blockade des M.-Rezeptors (<i>klin. Studie</i>) d) Hemmung von M. selbst durch Antikörper (<i>klin. Studie</i>)
-----------------------	---	---

Muskelstoffwechsel und -regeneration

HGH (Wachstumshormon) in Verbindung mit IGF bzw. MGF (muskelspezifische Variante)	Wachstumsstörungen, Muskelschwund	Kraft- und Massenzuwachs Fettabbau (Anti-Aging)	Steigerung der HGH- sowie IGF-Produktion im Muskel durch Genaddition (<i>Tierversuch</i>)
Transkriptionsfaktor Pax7 (beeinflusst Muskelregulationsfaktoren)	(Regeneration nach) Verletzungen	bessere Regeneration	(Pax7-Blockade bewirkt Defekt in Muskelregeneration; <i>Tierversuch</i>)

Muskelzusammensetzung: Erhöhung von Fasertyp-I-Anteil (langsam, Fettverbrennung)

Rezeptorprotein PPAR-delta (bewirkt Umwandlung von Muskelfasern)	Metabolisches Syndrom	Ausdauerzuwachs u.a. durch bessere Fettverwertung (»Marathonmaus«)	Überexpression von PPAR-delta durch Genaddition (<i>Tierversuch</i>) Aktivierung von PPAR-delta Agonisten (<i>Wirkstoffsuche</i>)
--	-----------------------	--	--

Quelle: eigene Darstellung auf der Basis von Diel, P., Friedel, U. (2007): Gendoping: Techniken, potenzielle biologische Ziele und Möglichkeiten des Nachweises. Gutachten im Auftrag des Deutschen Bundestages, vorgelegt dem Büro für Technikfolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag, Deutsche Sporthochschule Köln

TAB. 3 GENDOPINGANSATZPUNKTE: BEEINFLUSSUNG DER ENERGIEBEREITSTELLUNG

molekulares Angriffsziel	anvisierter therapeutischer Nutzen (Krankheiten)	potenzielle Leistungssteigerung	Methode/Verfahren (<i>FuE-Stadium</i>)
<i>erhöhte Aufnahme von Fettsäuren im Muskel</i>			
Fettsäuretransportproteine (FATP1, CD36)	Adipositas	Ausdauerzuwachs durch bessere Fettverwertung	Überexpression von Fettsäuretransportproteinen mittels »nackter« DNA (<i>Tierversuch</i>)
<i>erhöhte Abgaberate von Glucose in der Leber, erhöhte Aufnahme im Muskel</i>			



Glucosetransportproteine (GLUTs)	Diabetes	Leistungszuwachs durch bessere Glucoseverwertung	Überexpression von GLUTs durch Genaddition (<i>Tierversuch</i>)
Insulinrezeptor			Hemmung des Enzyms PTP-1B mittels siRNA, dadurch Aktivierung des Insulinrezeptors (<i>Tierversuch</i>)

Quelle: eigene Darstellung auf der Basis von Diel, P., Friedel, U. (2007): Gendoping: Techniken, potenzielle biologische Ziele und Möglichkeiten des Nachweises. Gutachten im Auftrag des Deutschen Bundestages, vorgelegt dem Büro für Technikfolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag, Deutsche Sporthochschule Köln

Um weitere Hinweise auf potenziell relevante Tendenzen speziell im Bereich der Gentherapie zu erhalten, wurde deren Entwicklungsstand auch insgesamt betrachtet. Dabei zeigte sich, dass nach wie vor nur wenige Gentherapiestudien die klinische Phase III erreicht haben (in der der eigentliche Wirksamkeitsnachweis gegenüber etablierten Medikamenten und/oder Placebos geführt wird). Gentherapie ist somit keine etablierte medizinische Praxis, sondern befindet sich zum ganz überwiegenden Teil im Versuchsstadium. Bei der Europäischen Arzneimittelagentur wurde bislang lediglich ein Zulassungsantrag für ein gentherapeutisches Arzneimittel (zur Behandlung eines aggressiven Hirntumors) gestellt, in China ist seit 2003 ein Gentherapeutikum zur Behandlung bestimmter Tumoren zugelassen.

Allerdings wurden im Jahre 2006 erstmals klinische Studien für Krankheitsbilder durchgeführt, die nicht lebensbedrohlich sind. Beachtenswert ist auch, dass Gewehshormone (z.B. Wachstumsfaktoren) sehr häufig Gegenstand von gentherapeutischen Strategien waren – genau diejenigen Moleküle, die auch in der bisherigen, »konventionellen« Dopingpraxis eine wichtige Stoffgruppe des Missbrauchs darstellen. Schließlich ist mit Blick auf die gentherapeutische Methodik festzuhalten, dass der Anteil an Verfahren, die sogenannte nackte DNA verwenden, in den vergangenen Jahren immer weiter gestiegen ist. Dies ist für ein mögliches Gendoping von Bedeutung, da die Anwendung von nichtviraler DNA deutlich einfacher und vermutlich auch risikoärmer ist als der Einsatz viraler Vektoren.

VERBREITUNG VON GENDOPING – WIE, WANN, WO 3.

Die notwendige Voraussetzung für Gendoping ist eine grundsätzliche Verfügbarkeit von prinzipiell geeigneten Methoden und Mitteln – bei der Frage nach der Wahrscheinlichkeit und der Art der Verbreitung muss zusätzlich nach möglichen Hemmnissen, Motiven, Zugangswegen und Einfallstoren gefragt werden.



GESUNDHEITLICHE RISIKEN ALS HÜRDE?

Grundsätzlich gilt bei allen Dopinganwendungen, dass die zugrundeliegenden Verfahren bzw. Mittel für die Behandlung von Krankheiten entwickelt werden und daher nicht für den Einsatz zur Leistungssteigerung an Gesunden untersucht werden. Deshalb können die gesundheitlichen Risiken eines Missbrauchs für Dopingzwecke auf der Basis klinischer Medikamentenprüfungen prinzipiell nicht abgeschätzt werden. Hierfür sprechen die schweren bis schwersten Gesundheitsschäden von Athleten bereits in der Vergangenheit, zum Teil mit Todesfolge.

Aus diesem Blickwinkel können Gendopingmethoden kaum noch riskanter sein. Jedoch lassen sich aus den Prinzipien der Verfahren zur gezielten Modifikation der Genaktivität *spezifische Risiken* ableiten, die allerdings ohne empirische Basis lediglich *wissenschaftlich plausible Annahmen* darstellen. Dabei kann unterschieden werden zwischen Risiken, die sich beim Einschleusen des genetischen Materials ergeben (mangelnde Gewebespezifität der Vektoren, dadurch unkontrollierte Ausbreitung des Fremdgens im Organismus; Mutationen und Immunreaktionen), und solchen, die Folgen der übermäßigen Expression (d.h. Produktion im Körper) von leistungsrelevanten Biomolekülen sind (z.B. Förderung unkontrollierten Zellwachstums). Angesichts der Komplexität der Regulation der Genaktivität ist es fast selbstverständlich, dass Manipulationen dieser Mechanismen vielfältige Nebenwirkungen – und damit potenziell massive gesundheitliche Schäden – hervorrufen können.

Dass allein diese unwägbaren Gesundheitsrisiken eine wirksame Hürde gegen die Anwendung auch wissenschaftlich unabgesicherter Methoden bilden, muss aufgrund der Erfahrungen mit bisherigen, konventionellen Dopingpraktiken stark bezweifelt werden. Entscheidend für eine Nutzung und Verbreitung von Gendopingmethoden dürften – neben der grundsätzlichen Zugänglichkeit – in erster Linie die vermutete erzielbare Wirkung, d.h. die potenzielle Steigerung der Leistungsfähigkeit, sowie die (Nicht-)Nachweisbarkeit (s.u.) sein.

ZUGANGSWEGE

Wahrscheinlich ist, dass zunächst vorwiegend zugelassene therapeutische Verfahren und Medikamente oder solche aus klinischen Studien für einen Dopingmissbrauch infrage kommen. Um abschätzen zu können, welche Gendopingstrategien in welchem Zeitfenster relevant werden könnten, wäre es wichtig, die aktuellen Entwicklungen in Forschung und Entwicklung, insbesondere bei pharmazeutischen Unternehmen, kontinuierlich zu beobachten. Allerdings ist davon auszugehen, dass lange nicht alle für Gendoping relevanten Projekte der Öffentlichkeit bekannt werden (zumindest nicht in frühen Stadien).



Neben dem Missbrauch zugelassener oder in Zulassungsverfahren befindlicher Therapeutika zeichnet sich eine möglicherweise noch beunruhigendere Möglichkeit ab, nämlich eine Art »individuelles« Gendoping unter Umgehung sämtlicher Prüfmechanismen der Arzneimittelzulassungsverfahren. Dabei könnte es sich um eine für einen einzelnen oder wenige Athleten zugeschnittene genetisch-pharmazeutische Manipulation handeln – vergleichbar mit der Situation in der Balco-Affäre, bei der von einer kleinen Firma sog. Designersteroid explizit für Dopingzwecke hergestellt und einem engen Zirkel ausgewählter Athleten zugänglich gemacht wurden. Analoges ist für Gendoping vorstellbar, weil der Aufwand zumindest in einigen Fällen weder finanziell noch zeitlich wesentlich größer erscheint. Vergleichsweise einfache Methoden sind z.B. die Konstruktion von Genfähen auf viraler Basis, die Produktion und Verabreichung sog. nackter DNA oder die Konstruktion von Genvakzinen zur Produktion von Antikörpern (z.B. zum Blockieren von Rezeptoren) – all dies gehört zu Routineaufgaben von Molekularbiologen, für viele Teilschritte gibt es Standardprozeduren, Apparate und kommerzielle »Bausätze«.

Ein häufiger Einwand gegen Gendopingszenarien lautet, dass die entsprechenden Methoden nicht abgesichert und v.a. mögliche Leistungssteigerungen bei Gesunden bzw. sogar hochtrainierten Athleten nicht bewiesen seien. Die Ergebnisse der an der Dopingpraxis orientierten Präventionsforschung zeigen jedoch, dass immer wieder bestimmten Doping-Strategien ihre Wirksamkeit abgesprochen wurde (z.B. im Falle des Wachstumshormons), die Methoden aber dennoch von Athleten zum Doping eingesetzt wurden.

EINFALLSTORE: SPITZENSport – BODYBUILDING – ANTI-AGING?

Insgesamt ist davon auszugehen, dass die gentherapieanalogen Verfahren (Gendoping im engeren Sinn) sehr wahrscheinlich deutlich höhere Missbrauchshürden aufweisen als die vielfältigen Methoden bzw. pharmazeutischen Entwicklungen zur gezielten Manipulation der Genaktivität. Angesichts des aktuellen Entwicklungsstands einiger Projekte der biotechnologischen und pharmazeutischen Industrie muss davon ausgegangen werden, dass derartige Methoden bereits jetzt zum Doping verwendet werden können, weil »Abuser« bei klinischen Studien Zugangskanäle finden können, wie die Erfahrungen im Bereich der Peptidhormone (EPO, Wachstumshormon) gezeigt haben.

Dabei ist zu beachten, dass z.B. ein Missbrauch von Myostatin-Inhibitoren gar nicht so sehr den Leistungssport, sondern möglicherweise vorrangig den Fitnesssport bzw. konkret die Bodybuilderszene betreffen könnte, in deren Internetforen diese neuen Pharmaka seit Längerem diskutiert und nachgefragt werden.

Ein möglicherweise noch weitaus bedeutsamerer Weg als über eine illegale Abzweigung von genmodulierenden Substanzen aus klinischen Erprobungen (oder dem



o.g. »individuellen« Gendoping) könnte sich längerfristig im Grenzbereich der Behandlung von altersbedingten Einschränkungen eröffnen, z.B. bei der Therapie von überdurchschnittlichem Muskelabbau mit dann zugelassenen Medikamenten. Hier bestehen fließende Übergänge und Anknüpfungspunkte an die gesellschaftlich und politisch hochrelevante übergreifende Thematik der nichttherapeutischen Nutzung von Medikamenten zur Leistungssteigerung im Alltag, die unter dem Begriff »Enhancement« seit einiger Zeit zunehmend diskutiert wird.

SCHLÜSSELFRAGE NACHWEIS (BARKEIT)

4.

Eine entscheidende Frage für Dopingbekämpfung und -prävention ist, ob und wie Gendoping nachgewiesen werden kann. Die Erfahrungen der Vergangenheit sprechen dafür, dass eine reaktive Entwicklung von Nachweisverfahren für eine effektive Dopingbekämpfung äußerst unzureichend ist. Die WADA hat hierauf reagiert und bereits vor einigen Jahren ein internationales Förderprogramm zum Gendopingnachweis ins Leben gerufen.

Bei gentherapeutischen oder genmodulativen Verfahren wird versucht, ein Gen oder einen Genbestandteil in bestimmte Körperzellen einzubringen und dort zu aktivieren bzw. ein vorhandenes Gen oder einen Genbestandteil zu aktivieren oder zu hemmen. Falls das eingebrachte genetische oder genregulierende Element chemisch unterschiedlich zu körpereigenen Stoffen ist, wäre ein direkter Nachweis möglich und qualitativ ausreichend. Aufgrund der Dynamik der Entwicklung, der Vielfalt und Komplexität im Bereich der Genmodulation ist allerdings nach Ansicht der meisten Experten anzunehmen, dass direkte Nachweisverfahren an Bedeutung verlieren, weil es viel zu aufwendig wäre, grundsätzlich auf alle möglichen Manipulationen zu testen.

Die meisten der von der WADA derzeit geförderten Forschungsprojekte zielen daher auf einen indirekten Nachweis von Gendoping – allerdings nur eins von 20 auf den Nachweis der verwendeten Genfähren (Vektoren), alle anderen auf Abweichungen vom normalen physiologischen Zustand. Dem theoretisch plausiblen Nachweis der Vektoren stehen mehrere Hindernisse entgegen. Als Genfähren werden meist abgeschwächte humane Viren verwendet, es wird in einigen Fällen schwierig sein, diese von natürlich auftretenden Viren zu unterscheiden. Hinzu kommt, dass virale Vektoren bei gentherapeutischen Ansätzen in geringer Menge und wenn möglich nur lokal eingesetzt werden, um eine Abwehrreaktion zu vermeiden. Der Nachweis von nichtviralen Vektoren (»nackte« DNA, siRNA) dürfte angesichts der kurzen Halbwertszeit der Nukleinsäuren um ein Vielfaches schwieriger sein. Völlig unklar ist aus heutiger Sicht, ob und wie ein Nachweis bei Verfahren möglich sein wird, bei denen Zellen dem Körper entnommen, außerhalb des Körpers genetisch verändert und anschließend dem Körper wieder zugeführt werden (sog. Ex-vivo-Verfahren, in Abb. 2 dargestellt).



NACHWEIS VON UNPHYSIOLOGISCH VERÄNDERTEN PARAMETERN

Während bislang einfach zu bestimmende Parameter, wie die Konzentration der roten Blutkörperchen oder bestimmter Steroidhormone, gemessen wurden, wird es in Zukunft um hochdifferenzierte Profile verschiedenster Moleküle, sog. Biomarker, in Blut- und Gewebeprobe von Athleten gehen, will man Hinweise auf die Vielfalt möglicher Manipulationen erhalten. Die aktuelle Forschung bezüglich potenzieller Nachweisverfahren konzentriert sich auf die Frage, wie sich die molekularen Muster im Körper nach einer Manipulation charakteristisch verändern. Dabei wird das ganze Repertoire der modernen Biomolekülanalytik eingesetzt, um sog. »molekulare Fingerabdrücke« zu erhalten. Dies sind hochdifferenzierte und hochspezifische Analysemuster der DNA-, RNA- oder Proteinzusammensetzung von Urin-, Blut- oder Gewebeprobe. Das Ziel ist, diese spezifisch als Reaktion auf exogen zugeführte Stoffe zur Veränderung der Genaktivität im Unterschied zu physiologischen Reaktionen auf die Einnahme erlaubter Mittel und/oder Trainingsmethoden beschreiben zu können.

All dies befindet sich aber in einem sehr frühen Stadium. Die konkrete Entwicklung eines einsatzfähigen Tests wird bislang nur in einem der WADA-Projekte als Ziel genannt (Bestimmung der Myostatin-Gesamtaktivität). Ob der gesamte Ansatz auf Dauer erfolgreich sein wird, kann zum jetzigen Zeitpunkt nicht beurteilt werden. Aus analytischer Sicht ist aber derzeit keine Alternative in Sicht.

KONTROLLE UND SANKTION

5.

In vielen Ländern hat sich im Kampf gegen Doping im Sport ein arbeitsteiliges Vorgehen zwischen Sport und Politik entwickelt. Die vielfältigen Anti-Doping-Aktivitäten im Sport werden durch die Welt-Anti-Doping-Agentur (WADA) harmonisiert und maßgeblich vorangetrieben. Die WADA hat Gendoping bereits vor fünf Jahren vorsorglich in die Liste der verbotenen Mittel und Methoden (Verbotsliste) aufgenommen, die zusammen mit dem Welt-Anti-Doping-Code (WADC) eine wichtige Grundlage der Maßnahmen von Sport und Staat in der gemeinsamen Dopingbekämpfung ist.

Alle definierten Verstöße gegen die Anti-Doping-Bestimmungen des WADC schließen Gendoping ein. Danach sind Selbstanwendung, verweigernde Handlungen in Bezug auf die Kontrolle sowie Besitz, Handel, Anwendung bei anderen und sonstige Tatbeteiligung verboten. Sportorganisationen, die den WADC bzw. den für Deutschland konkretisierten NADA-Code in ihr organisationsinternes Regelwerk übernommen haben oder analoge Vereinbarungen trafen, haben Gendoping für ihre Mitglieder formal verboten. Das trifft auf weite Teile des Wettkampfsports zu, nicht aber auf den in Fitnessstudios individuell betriebenen Sport.

Die Verbotsliste ist auch in deutsches Recht übernommen worden. Durch die Neufassung des Arzneimittelgesetzes im November 2007 sind das Inverkehrbringen, die Ver-



schreibung oder die Anwendung von Stoffen der Verbotsliste bei anderen (und auch der bloße Versuch dieser Handlungen, vergleichbar den Bestimmungen bei Handel, Verabreichung oder sonstiger Tatbeteiligung) ebenfalls verboten und mit Strafen belegt. Das gilt auch für Stoffe, die zur Anwendung der aufgeführten Methoden (darunter Gendoping) nötig sind (§6 Abs.2 AMG). Einen Verweis auf §4 Abs. 9 AMG, der Gentransfermittel als Arzneimittel definiert und benennt, gibt es jedoch nicht.

Bei Gendoping wird das eigentliche Problem weniger im Verbot der Handlung als vielmehr darin liegen, die Beachtung des Verbots zu kontrollieren und Verstöße gerichtsfest nachzuweisen (Vollzugsproblem). Sportorganisationen können die Einhaltung dieser Verbote im Wesentlichen mit Dopingkontrollen überprüfen. Zulässige Beweismittel für Sportorganisationen sind in erster Linie Körpergewebe- oder -flüssigkeitsproben, anhand derer mittels Nachweisverfahren mit hinreichender Sicherheit die Tat vermutet werden kann. Der Staat hat erweiterte Ermittlungsbefugnis. Da Dopingkontrollen und Strafverfolgung in das allgemeine Persönlichkeitsrecht des Sportlers eingreifen, muss die verbotene Handlung hinreichend genau formuliert sein (Bestimmtheitsgebot). Aus rechtlicher Sicht bestehen Zweifel, ob die derzeitige Gendopingdefinition dem gerecht wird.



TAB. 4 DOPINGVERSTÖßE UND SANKTIONSRAHMEN IN DEUTSCHLAND

Sport organisationsinterne, zivilrechtliche Regeln (basierend auf WADC/NADA-CODE)		Verstöße gegen Anti-Doping-Bestimmungen		Staat Arzneimittelgesetz (§ 6a)		
Sanktion	Ermittlung			Ermittlung	Sanktionen	
Wettkampfsperren (zwei Jahre bis lebenslang, Reduzierung bei Schuldmin-derung)	Dopingkontrollen (Beobachtung mit der Kontrolle)	Gendoping	Vorhandensein eines verbotenen Wirkstoffes, seiner Metaboliten oder Marker in der Dopingprobe (versuchte) Anwendung eines verbotenen Wirkstoffes/ Methode Weigerung oder Unterlassen der Probennahme (versuchte) Einflussnahme auf die Dopingkontrolle	Grundrecht der freien Entfaltung der Persönlichkeit sowie der Vereinigungsfreiheit		
Verwarnung bis zwei Jahre Wettkampfsperre			Verstoß gegen die Verfügbarkeitsregeln für Trainingskontrollen			
Wettkampfsperren (zwei Jahre bis lebenslang)	Beobachtung		Besitz eines verbotenen Wirkstoffes/Methode	Gefahrenabwehr und Strafverfolgung	bis drei Jahre Haft oder Geldstrafen in schweren Fällen ein bis zehn Jahre Haft	
Betreuer: Entzug der Akkreditierung, keine offizielle Funktion: (mindestens vier Jahre bis lebenslang)			Handel mit verbotenen Wirkstoff/Methode			Gendoping
			(versuchte) Verabreichung von verbotenen Wirkstoffen/ Methoden oder sonstige Tatbeteiligung			
Gendoping: Die nichttherapeutische Anwendung von Zellen, Genen, Genelementen oder der Regulierung der Genexpression, welche die sportliche Leistung erhöhen kann, ist verboten.						

Quelle: WADA/NADA-Code, Arzneimittelgesetz, Verbotliste (BGBl 2007 Teil II Nr. 18)

Wahrscheinlich wird der Nachweis eines Verstoßes gegen die Anti-Doping-Bestimmungen beim Gendoping viel aufwendiger als bei derzeitigen Dopingpraktiken. Die bestehenden Kontrollstrukturen, die im Wesentlichen auf singulären Urinkontrollen basieren, werden voraussichtlich nicht ausreichen. Das bestehende System aus Wettkampf- und Trainingskontrollen wird ausgebaut werden müssen, um Gendoping nachweisen zu können Neben den wachsenden Anforderung und der Zulässigkeitsprüfung in



Bezug auf die Probennahme (z.B. Blut- und Gewebeprouben) muss auch die Zulässigkeit neuartiger spezifischer diagnostischer Tests zum Nachweis von Gendoping zu gegebener Zeit geprüft werden. Insgesamt ist zu erwarten, dass bei Gendoping das gesamte Verfahren des Nachweises (sowohl des objektiven Tatbestands als auch der subjektiven Schuld beispielsweise des Athleten) hohe Anforderungen an die Sportgerichtsbarkeit stellen wird.

Der Staat kann den Sport bei der Verfolgung von Gendopingtatbeständen unterstützen. Die Einrichtung von polizeilichen Fachdienststellen und von spezialisierten Staatsanwaltschaften zur effektiven Strafverfolgung und deren zielorientierte Fortbildung, eindeutig definierte Kontaktwege und -personen und eine engere Kooperation von Strafverfolgungsbehörden mit anderen Akteuren (Wissenschaft, Sport, Arzneimittelproduktion) sind bereits für konventionelles Doping wichtig, für Gendoping werden sie unabdingbar sein.

Da diese repressiven Maßnahmen im Kampf gegen Gendoping sehr aufwendig sein werden und noch mit einer Reihe von offenen rechtlichen Fragen verbunden sind, ist es unwahrscheinlich, dass sie allein wirksam vor Gendoping abschrecken werden. Konzepte der Gendopingprävention müssten hinzutreten.

INFORMATIONEN- UND HANDLUNGSBEDARF

6.

Mit Gendoping wird ein Politikfeld betreten, das sich durch unvollständiges und unsicheres Wissen bei gleichzeitig dringlichem Handlungsbedarf auszeichnet. Diese Situation wird in folgenden exemplarischen Handlungsoptionen berücksichtigt. Miteinander verknüpft können sie Bausteine einer spezifischen Anti-Gendopingstrategie darstellen.

- > *Screening biomedizinischer und pharmazeutischer Entwicklungsvorhaben mit speziellem Fokus auf Gendopingrelevanz*

Gendoping missbraucht Wissen aus der Grundlagen- und/oder Anwendungsfor-schung der Lebenswissenschaften, das in neuartige therapeutische Strategien münden soll. Eine kontinuierliche vorausschauende Beobachtung biomedizinischer und pharmazeutischer Entwicklungsvorhaben sowie der potenziellen Nachfrageseite könnte strategisch wichtige Informationen liefern. Dies könnte zu einer Art »Frühwarnsystem« führen, das für die Akteure des Anti-Doping-Kampfes sowie die präventive Dopingforschung Orientierungen liefert. Die Kooperationsbereitschaft der Industrie wäre hierbei hilfreich.



> *Nachweisbarkeit erforschen, Test entwickeln, intelligentes Monitoring konzipieren*

Erheblicher Forschungs- und Entwicklungsbedarf besteht bezüglich des Nachweises von Gendoping. Ein zweistufiger Ansatz scheint derzeit am ehesten erfolgversprechend. Er umfasst ein »intelligentes« Monitoring und bei Verdachtsmomenten spezifische Tests zum Nachweis. Für ein solches Monitoring besteht neben dem fachlichen (Welche Messgrößen geben in welchen Zeitabständen Hinweise auf dopingbedingte physiologische Entwicklungen bzw. Auffälligkeiten?) auch rechtlicher Klärungsbedarf nicht nur in Bezug auf die Sanktionierung, sondern auch im Bereich des Daten- und Persönlichkeitsschutzes. Wenn dieser Ansatz zu einem verfahrenstechnisch machbaren Konzept weiterentwickelt werden könnte, bestände die Aussicht, der insgesamt wachsenden Zahl neuer Dopingpraktiken einschließlich des Gendopings besser begegnen zu können.

> *Konzepte und Aktivitäten für gendopingspezifische Informations- und Aufklärungskampagnen (Verhaltensprävention)*

Komplementär zur Weiterentwicklung der Kontroll- und Sanktionsstrukturen sollten eigenständige Informations- und Aufklärungskampagnen mit einem Fokus auf Gendoping entwickelt werden. Damit diese präventiv wirken können, bedarf es eines umfassenden Konzepts, das den gesamten Prozess der individuellen sportlichen Entwicklung, in dem Dopingmentalitäten und -verhaltensweisen schrittweise entstehen können, in den Blick nimmt. Das unmittelbare Umfeld des Sportlers (Trainer, Betreuer, Mediziner) wäre in einem solchen Konzept ebenso zu berücksichtigen wie die Rolle von Sponsoren und Medien.

> *Förderpolitiken nachjustieren und an spezifische Auflagen binden*

Der Sport insgesamt, vor allem aber der Spitzensport, wird von einer Vielzahl von Akteuren gefördert. Im Rahmen der öffentlichen Sportförderung wird mittlerweile von den Zuwendungsempfängern die Einhaltung des Anti-Doping-Regelwerkes der WADA und NADA gefordert. Gendoping ist insofern erfasst. Eine Rückforderung von Leistungen im Falle von Verstößen setzt allerdings den gerichtsfesten Nachweis voraus. Auch hier zeigt sich der Nachweis als Achillesferse. Gleichwohl sollten die Entscheidungen über die zu vergebenden öffentlichen Mittel und die entsprechenden Verfahren in jedem Fall beibehalten, ggf. im Blick auf Gendoping noch strenger gehandhabt werden. Insofern könnte der Staat bei seinen Förderaktivitäten beispielgebend für die privatwirtschaftliche Förderung wirken.



> *Arzneimittelgesetz – Anwendbarkeit und weitere Straftatbestände prüfen*

Durch das »Gesetz zur Verbesserung der Bekämpfung des Dopings im Sport« sind mittlerweile bessere Voraussetzungen für die strafrechtliche Verfolgung von Doping insbesondere im Umfeld der Sportler geschaffen worden. Gendoping als Verbotstatbestand sollte weiter konkretisiert werden, um dem Bestimmtheitsgebot zu genügen.

Aufgrund der erfolgten inhaltlichen Erweiterung des Dopingtatbestands um Stoffe, die zur Verwendung bei verbotenen Methoden bestimmt sind, ließen sich auch entsprechende Stoffe des Gendopings erfassen. Um dem Bestimmtheitsgrundsatz genüge zu tun, könnte in § 6a Abs. 2 und 2a AMG jeweils auf § 4 Abs. 9a AMG verwiesen werden. Auf diese Weise ließe sich ein Verbot der Nutzung von Gentransferarzneimitteln zum Zwecke des Gendopings statuieren.

Im Lichte der weiteren Entwicklung sollte geprüft werden, ob das Tatbestandsmerkmal »nicht geringe Menge« auch für Gendoping Geltung haben sollte, oder ob nicht jede nichtmedizinisch indizierte Verwendung von Gentransfermitteln am Menschen unter Strafe gestellt werden sollte.

Wie in einem Brennglas bündelt sich in Gendoping die übergreifende Thematik des Dopings im Sport. Dem Deutschen Bundestag und seinen Fachausschüssen bietet sich beim Thema Gendoping die Möglichkeit, eine Vorreiterrolle in der politischen und gesellschaftlichen Debatte zu übernehmen. Eine proaktive und für die Öffentlichkeit sichtbare Positionierung könnte auch die Initiative bei der Etablierung weiterer Folgen- und Vorsorgeforschung als Basis für politische und rechtliche Maßnahmen einschließen.