**Het ongelooflijke verhaal van de myostatine**

***Eerst en vooral moeten we er op wijzen dat alles wat je in het volgende artikel leest, de volstrekte waarheid is. Het lijkt immers zo ongeloofwaardig dat je zou kunnen denken dat we het zelf hebben uitgevonden. Niet dus. Je bent gewaarschuwd!***

Ons verhaal begint bij de windhondenraces. Wie zich voor de loopsport interesseert, zou minstens één keer in z’n leven een *cynodroom* (een hippodroom voor honden) moeten betreden. Kies er wel één die geen kwalijke reputatie meedraagt en waar de races een excuus zijn voor dierenmishandeling (zie kaderstuk). Er zijn gelukkig ook renbanen waar dierenwelzijn hoog in het vaandel wordt gedragen. Het spektakel begint met een parade van de honden, uitgedost in felgekleurde hondenjasjes. Ze worden netjes naar de startlijn geleid en in hun kooien gezet. Dan wordt de mechanische haas gelanceerd. Die loopt eerst een volledige ronde alleen, aan een buitensporig hoge snelheid, als je tenminste rekening houdt met zijn rol als lokaas. Op volle snelheid passeert de nephaas de kooien en op het ogenblik dat hij een voorsprong bereikt van 30 à 40 meter, gaat het valhek de hoogte in en wordt de meute losgelaten. Een fantastisch schouwspel! De windhonden zijn in staat zo snel op te trekken dat ze in enkele passen hun prooi op de hielen zitten en soms haast voorbijsteken. Je moet het zelf zien om het te geloven. Hun sprintcapaciteit is verbluffend. Ze lijken trouwens over de piste te zweven in plaats van te rennen.

**Dikbil tegen wil en dank**

Verandering van decor. We bevinden ons nu te midden van een kudde koeien en observeren de heel bijzondere lichaamsbouw van deze specimens die de naam *dikbillen* kregen omwille van de buitensporige ontwikkeling van hun spiermassa, vooral ter hoogte van hun achterwerk. Zijn ze behandeld met anabole steroïden? Toch niet! Deze dikbillen behoren tot de nieuwe runderrassen van de XXste eeuw die in Italië bekend staan als het *Piemontese ras* en in België onder de naam *Belgisch Witblauw*. Zoals alle rassen zijn deze dieren het resultaat van een generatielange geduldige selectie van fokdieren. Op die manier kunnen de kwekers hun kudde zodanig modelleren dat ze de voordeligste eigenschappen selecteren en weerhouden. Deze werkwijze bestaat al eeuwenlang in de landbouw! Omdat deze dieren bestemd zijn voor de slachterij, probeert men de spierontwikkeling te bevorderen. Dat is normaal! Maar het verhaal van deze *dikbillen* is vrij eigenaardig omdat het in hun geval niet alleen gaat om het bestendigen van een specifiek fenotype. In werkelijkheid lijden deze dieren aan een genetische deficiëntie die hen belet een specifiek proteïne te produceren: het fameuze myostatine met z’n verrassende verhaal. Zonder in de biochemische details van de werking van deze proteïne te treden, onthouden we dat myostatine een inhiberende (of remmende) invloed heeft op de spiergroei. Je zou het kunnen definiëren als een soort anti-anabole steroïde. Misschien verbaast het je dat wij op natuurlijke wijze een substantie produceren die een negatief effect heeft op de spiergroei. Wel, eigenlijk is dat helemaal geen abnormaal fenomeen in de werking van levende organismen. De meeste functies van levende wezens worden geregeld door tegengestelde krachten die om beurten in actie komen. Het dynamische evenwicht dat zo ontstaat blijkt het meest aangewezen om zich aan te passen aan onze steeds veranderende leefomgeving. Het skelet is daar een voorbeeld van. Onze botmassa wordt voortdurend én tegelijkertijd afgebroken door *osteoclasten* (botafbrekende cellen) en verstevigd door *osteoblasten* (botvormende cellen). De stevigheid van het bot hangt af van de respectievelijke invloed van beide ketens. In de spier verloopt dit op gelijkaardige wijze. Er zijn groeifactoren die ervoor zorgen dat de spiermassa toeneemt. Myostatine werkt net tegenovergesteld en remt de spierontwikkeling af. Zo wordt alles vrij logisch. Zo wordt het duidelijk dat een dier dat lijdt aan een genetische anomalie die het belet myostatine te produceren, een buitenissige spiermassa zal ontwikkelen. Zoals de fameuze dikbillen die eruit zien als bodybuilders onder de runderen. Let wel, deze afwijking vormt een handicap die voor in het wild levende dieren zelfs fataal zou zijn. Deze dieren kunnen zich bijvoorbeeld niet meer op natuurlijke wijze voortplanten. De stieren zijn te zwaar om de koeien te bestijgen. Ook de bevalling is problematisch. De kalfjes groeien zo hard in de buik van hun moeder dat ze niet meer langs de natuurlijke weg ter wereld kunnen komen. Daarom gebeurt de overgrote meerderheid van de geboortes met een keizersnede.

**Windhonden onder de loep**

De voorbije eeuwen wist men nog niets over het bestaan van myostatine. Pas in 1997 werd het defecte gen dat de naam *GDF8* kreeg (*growth and differentiation factor 8*), geïdentificeerd op het chromosoom nummer 2. Na deze ontdekking slaagde men erin de proteïne te isoleren en de fysiologische mechanismen te begrijpen die aan de oorsprong liggen van de vreemde aandoening van de runderen. Waarom kwam die ontdekking er pas zo laat? De genetici verklaren dat het om een vrij uitzonderlijke situatie ging. De mutatie die verantwoordelijk was voor de ziekte was immers gelokaliseerd in een niet coderende zone van het chromosoom (een intron) en niet in de zones de normaal gezien drager zijn van genetische informatie (de exonen). Hoe dan ook, dankzij dit onderzoek beschikten we plots over een zeer waardevol analyse-instrument om een nieuw type deficiënties te identificeren. Want de ziekte treft niet alleen runderen. Ze bestaat ook bij andere tamme soorten, onder meer bij de windhonden van het Whippetsras (\*). En nu zijn we er! Dankzij de wetenschappelijke vooruitgang kunnen we nu een link leggen tussen de monsterlijke beesten die op ons platteland staan te grazen en de atletische honden die uitblinken op de renbaan. Beide diersoorten zijn vaak drager van dezelfde anomalie in de genetische code. Met één noemenswaardig verschil echter, dat ligt in de omvang van het antwoord. De verklaring daarvoor is evident voor al wie enige basiskennis genetica bezit. Voor de anderen herinneren we er enkel aan dat de productie van een proteïne steeds wordt bepaald door twee genen, het ene overgeërfd van de vader, het andere van de moeder. Deze twee genen kunnen onder lichtjes verschillende vormen bestaan. Voor het totstandkomen van een genetische deficiëntie moeten natuurlijk twee deficiënte genen samenkomen. Dat is precies wat er gebeurt bij de runderen bestemd voor de vleesindustrie en bij sommige windhonden die, alle proporties in acht genomen, toch een beetje op vleeskoeien lijken (zie foto). Het gebeurt echter ook dat een gezond (dominant) gen samengaat met een ziek (recessief) gen. In deze situatie produceert het dier wel myostatine en behoudt het dus een min of meer normaal voorkomen, terwijl zijn sportprestaties duidelijk verbeteren. In 2007 bestudeerden Amerikaanse en Engelse onderzoekers van het genoominstituut van Bethesda (Maryland, USA) het genoom van 85 wedstrijdhazewinden. Binnen deze meute vonden zij geen enkel dier bij wie de mutatie op de twee genen zou zijn voorgekomen. Ze besloten hieruit dat de excessieve toename van magere massa in geval van een volledige mysostatinedeficiëntie, nadelig was voor de snelheid. Anderzijds stonden ze versteld van de oververtegenwoordiging binnen deze elitegroep van honden met één gezond gen en één gen dat drager was van de anomalie. Deze heterozygoot vorm bleek dus duidelijk een troef om sneller te lopen.

**We gaan hem Popeye noemen**

En bij de mens? Na de runderen en de windhonden was de grote vraag natuurlijk of anomalieën in de myostatineketen ook bij de mens voorkwam. Daarom ging men de genomen analyseren bij bijzonder stevige exemplaren van het mensenras en ontdekte men bij hen inderdaad een aantal karakteristieke mutaties. We moeten hier meteen aan toevoegen dat het om een zeer zeldzame aandoening gaat. In de homozygotische vorm (twee defecte genen) schat men dat het wereldwijd om minder dan honderd personen gaat. Elk geval is natuurlijk bijzonder fascinerend. Het is dan ook niet uitgesloten dat een aantal mythische figuren uit het verleden, zoals Hercules of Samson, aan deze deficiëntie leden. Ook in de literatuur kennen we personages begiftigd met een fenomenale kracht. In *Les Misérables* beschrijft Victor Hugo bijvoorbeeld een scène waarin zijn held, Jean Valjean, helemaal alleen een kar optilt om de onfortuinlijke bestuurder te redden die er onder was terechtgekomen. Zijn deze romanpersonages geïnspireerd op individuen met een myostatinedeficiëntie? Dat kunnen we jammer genoeg niet meer uitzoeken. Daarentegen kunnen we wel enkele interessante klinische gevallen volgen. Zo zijn er twee kinderen gekend die drager zijn van het gen en die een zeer ongewone spierontwikkeling vertonen. Het eerste jongetje werd in 1999 in Duitsland geboren. Al bij de geboorte was zijn spiermassa duidelijk afgetekend en leken met name zijn kuiten meer op die van een profwielrenner dan op die van een zuigeling. Deze morfologie intrigeerde professor Markus Schuelke, een neuropediater van het Universitair medisch centrum van Berlijn, die zich voornam om deze baby – die algauw de bijnaam *Baby Popeye* kreeg, gedurende zijn eerste levensjaren op te volgen. Op 24 juni 2004 publiceerde Schuelke de voorlopige resultaten van zijn onderzoek in het tijdschrift *New England Journal of Medicine* (1). In verband met zijn kracht vermeldde hij bijvoorbeeld dat het toen vier en een half jaar oude jongetje met een enorme krachtsinspanning al twee halters van elk drie kilo kon tillen. Een buitengewone prestatie! Alles wat te maken had met de kleine Popeye werd onder de loep gelegd, onder meer zijn erfelijke belasting. De onderzoekers ontdekten bijvoorbeeld dat verschillende familieleden van moederskant ook buitengewoon gespierd waren. Zijn moeder was een zeer talentrijke sprintster geweest. Schuelke testte haar en ontdekte dat zij draagster was van de mutatie op één gen. Net zoals de snelste windhonden! In het artikel stonden nog andere pikante details. Zo werd over de grootoom van de kleine Popeye gezegd dat hij een echte kolos was die met blote handen kasseien kon loswringen uit de Berlijnse trottoirs! Vandaag is de kleine Popeye een gezonde jongeman. Maar de artsen zijn toch wat ongerust. Hoe zullen zijn gewrichten reageren op de enorme krachten die erop inwerken? Hoe zal zijn hart reageren? Het is natuurlijk zo dat myostatine alleen inwerkt op de dwarsgestreepte skeletspieren en a priori dus niet op het hart. Maar gevreesd wordt dat Popeye’s hart voortijdig vermoeid zal raken omdat de spiermassa die het van energie moet voorzien zo imposant is.

Het andere kind, dat ook de nodige media-aandacht krijgt, heet Liam Hoekstra en is op dit ogenblik 8 jaar. Liam woont in de Verenigde Staten en zijn adoptieouders vertellen dat hij leerde lopen toen hij nog maar een paar dagen oud was. Op Internet staat een heel aantal filmpjes en foto’s waarop hij gymoefeningen uitvoert en gewichten tilt. Er is niet veel geweten over zijn familiale geschiedenis. Op medisch vlak weten we enkel dat hij een functionele myostatine produceert, maar dat het defect hier lijkt in te werken op de receptoren (activine 2) die nodig zijn voor de werking van myostatine. Het resultaat is gelijkaardig. De kleine Liam beschikt over uitzonderlijke kracht. Volgens de laatste berichten eet hij als een volwassene, zonder één gram aan te komen!

**Een dijk van een dopingproduct**

Het verhaal van deze twee kinderen interesseert niet alleen genetici maar ook de farmaceutische laboratoria die er van dromen om nieuwe anabole geneesmiddelen te ontwikkelen. Hun onderzoek kadert natuurlijk in een volstrekt eerbaar therapeutisch perspectief. We denken hier in de eerste plaats aan spierziekten waartegen zo goed als geen remedie bestaat en aan alle ziekten die aanzienlijk spierverlies voor gevolg hebben, waardoor de patiënten heel erg verzwakken: kanker, aids, enz. Een medicijn dat de spiergroei weer op gang kan brengen, zou deze misschien nieuwe kracht en autonomie kunnen schenken. Deze hypothese is volstrekt niet uit de lucht gegrepen. Temeer daar we al substanties kennen die in staat zijn de productie van de myostatine te wijzigen, zoals creatine. Uit recent onderzoek blijkt dat creatine de productie van myostatine lichtjes inhibeert, wat een mogelijke verklaring is voor het succes van dit product bij sportmensen die krachtiger willen worden. Op dit ogenblik zoekt men naar efficiëntere geneesmiddelen. In 2005 testte het farmaceutisch bedrijf Wyeth bij de mens het gebruik van een antilichaam (MYO-029) dat in staat zou zijn de werking van myostatine te blokkeren. Maar de test mislukte! In kleine dosissen leverde de behandeling slechts een pover resultaat op. In hoge dosissen veroorzaakte ze een hypergevoelige huid. In 2009 probeerde Acceleron Pharma het op zijn beurt met een geneesmiddel dat in staat is in te werken op de cellulaire receptor van myostatine. In dit geval probeert men het actieve myostatine te vangen door het zich te laten vastzetten op een proteïne (ACE-031) die de receptor nabootst. Ook dit experiment moest stopgezet worden toen men besefte dat de behandeling omwille van een mysterieuze reden neus- en tandvleesbloedingen veroorzaakte. Deze eerste pogingen werden dus niet met succes bekroond. Maar niemand denkt op dit ogenblik al aan opgeven en in het geheim zoeken de labo’s ongetwijfeld naarstig verder. Misschien komt er binnenkort wel een efficiënt geneesmiddel op de markt. Dat is heel goed mogelijk en volgens experts zelfs vrij waarschijnlijk. Voor de sport zou dit echter jammer zijn! Want we durven erom wedden dat malafide sportlui de nieuwe medicijnen zullen proberen te verduisteren voor eigen gebruik met de bedoeling hun prestaties op oneerlijke wijze op te krikken. Myostatineremmers zijn immers interessanter dan anabole steroïden, waarbij nog een minimum aan training vereist is om resultaat te behalen. Myostatineremmers zorgen ervoor dat de spieren groeien zonder dat de minste inspanning moet geleverd worden. De droom van elke gepatenteerde luiaard! Dit vooruitzicht is zo verlokkelijk dat er nu al verschillende websites zijn die myostatineremmers aan de –goedgelovige- man proberen te brengen. Bedrog, want op dit moment zijn deze producten nog totaal niet efficiënt. Maar, en we kunnen dit niet genoeg benadrukken, het zal niet meer lang duren voor efficiënte geneesmiddelen het daglicht zien. Het Wereld-antidopingagentschap is zich bewust van het gevaar en probeert pro-actief te zijn. Sinds 2008 staan myostatineremmers al op de lijst van verboden middelen van het WADA. In de sportwereld heerst vandaag terecht de vrees dat de stadia weldra overlopen van atleten met een hyperontwikkelde spiermassa naar het model van de dikbilrunderen. Vooral voor sprinters en werpers zou dat interessant zijn. Voor langeafstandslopers vormt het extra gewicht ongetwijfeld een handicap. Tenzij er op basis van myostatineremmers nieuwe recepten ontdekt worden om aan kracht te winnen zonder teveel kilo’s bij te komen. Of misschien vindt men wel een middel om de nadelen van de gewichtstoename te compenseren door andere dopingprocédés. Het zou bijvoorbeeld kunnen volstaan om de zuurstofverzadiging van het bloed in deze enorme spiermassa’s op kunstmatige wijze te verbeteren, om marathonlopers te zien opduiken die eruitzien als uit de kluiten gewassen verhuizers maar wel in staat zijn hun wedstrijd aan sprintsnelheid af te werken! Gelukkig is het nog lang niet zover. Maar als we zien hoe de lichaamsbouw van onze koeien op een paar decennia tijd is kunnen evolueren, mogen we ons met recht en rede bezorgd maken om de toekomst van onze atleten!

Gilles Goetghebuer

(\*) Deze naam is afgeleid van de uitdrukking "*whip it"* of, letterlijk, *"zweep hem op"*. Bij uitbreiding kom dit waarschijnlijk overeen met aansporingen genre « kom op », « vort », « ju », waarmee gokkers de inspanningen van hun favoriet vaak kracht bij zetten.

***KADERTEKST 1***

**Windhonden zonder grenzen**

In vele landen slepen de hondenrennen een heel kwalijke reputatie met zich mee. Malafide kwekers drijven het aantal drachten op om kampioenen op te sporen en maken zich op gruwelijke wijze af van de minder talentvolle pups. Zij worden achtergelaten, doodgeschoten, verdronken, …. Tenzij ze in Azië terechtkomen om daar in de pot te belanden. In Engeland alleen al worden naar schatting ongeveer 40.000 windhonden per jaar *uit roulatie genomen*, een eufemisme voor *afgemaakt*. Voor hun kadavers begraven worden, halen wordt het oor waarop hun identiteitsnummer stond gegraveerd vaak afgesneden. Kwestie dat de overheid niet kan te weten komen wie verantwoordelijk is voor deze slachtpartijen. Deze onthullingen (samen met foto’s) hebben meerdere landen ertoe aangezet om strenge maatregelen te nemen. Hondenrennen zijn al verboden in Zuid-Afrika en in zes Noord-Amerikaanse staten.

***KADERTEKST 2***

**Wist je dat?**

Nicotine speelt een activerende rol op de productie van myostatine. Roken blijkt dus volstrekt onverenigbaar met het winnen van spiermassa. Onder bodybuilders vind je trouwens haast geen rokers.