

Dossier SR9009: Fitter en slanker door het manipuleren van de biologische klok?

Voor wetenschappers die zoeken naar medicijnen die schade aan de biologische klok repareren, is SR9009 een uiterst interessante stof. Ze gebruiken hem voor experimenten met cellen en proefdieren. Voor de duizenden sporters en *biohackers* die dezelfde stof al via het grijze circuit in handen hadden gekregen, was SR9009 echter een regelrecht debacle. En ze mogen van geluk spreken dat het daarbij bleef.

In 2013 stuurde het Amerikaanse Scripps Research Institute een bericht de wereld in dat een grotere impact zou hebben dan het biomedische onderzoekscentrum kon bevroeden.¹ In het bericht stond dat de onderzoeksgroep van de moleculaire farmacoloog en hoogleraar Thomas Burris een experimenteel medicijn had ontwikkeld dat tegelijkertijd aangreep op de biologische klok en het metabolisme.

De nieuwe stof, die onderzoekers voorlopig aanduidden als SR9009, versnelde de stofwisseling, waardoor laboratoriummuizen die SR9009 hadden gekregen vijftig procent langer konden rennen dan onbehandelde proefdieren. “De dieren krijgen net zulke spieren als een atleet die heeft getraind”, citeerde het persbericht Burris.

Binnen een jaar na het verschijnen van het nieuwsbericht lag SR9009 in de virtuele schappen van honderden webwinkels die experimentele farmacologische middelen verkopen. Die stoffen heten in het circuit soms ‘research chemicals’ of ‘grijze supplementen’. De term ‘supplementen’ is in deze context uiteraard volkomen verkeerd. Stoffen als SR9009 komen in de natuur niet voor en horen niet thuis in supplementen. Respectabele supplementenbedrijven houden zich ver van deze praktijken.

Omdat inspectiediensten en regelgevers research chemicals nog niet kennen, is ook niet duidelijk of ze legaal

mogen worden verkocht. Slimme ondernemers maken daarvan dankbaar gebruik, kopen de stoffen bij een bulkleverancier van chemicaliën en stoppen ze in capsules, druppels of injecteerbare preparaten en bieden die vervolgens via het internet te koop aan. Via een netwerk van webwinkels, messageboards en groepen op sociale media vinden research chemicals vervolgens hun weg naar kopers. Dat zijn meestal bodybuilders, fitnessfanaten, biohackers en andere individuen die bereid zijn zichzelf stoffen toe te dienen die nog niet zijn beproefd op mensen – en waarvan de werkzaamheid en veiligheid nog niet goed zijn onderzocht.

REV-ERB

SR9009 is zo’n stof. Volgens de eerste wetenschappelijke publicatie die SR9009 beschrijft, prikkelt SR9009 in cellen de transcriptierepressiefactoren REV-ERB-alfa en REV-ERB-bèta.² Er zijn subtiele verschillen tussen de functie van de twee factoren, maar die zijn voor dit artikel niet relevant.

Normaliter wordt REV-ERB actiever naarmate de dag vordert en de avond dichterbij komt. Dat houdt in dat REV-ERB genen uitschakelt die betrokken zijn bij het leveren van ‘snelle energie’. Toediening van REV-ERB-agonisten versterkt dat proces. De cel reageert op het tekort aan energie door meer vetzuren en glucose te gaan

SR9011

Nadat de reputatie van SR9009 in het grijze circuit butsen en deuken had opgelopen, introduceerden webwinkels SR9011. Vooral de webwinkels die zich richten op bodybuilders en fitnessfanaten positioneren SR9011 als een 'stabielere' en 'effectievere' stof dan SR9009. Dat is vooral een kwestie van marketing.

De chemische structuurformules van beide stoffen lijken sprekend op elkaar. Dat is niet toevallig, want beide stoffen zijn gelijktijdig ontwikkeld door het laboratorium van Thomas Burris. In de artikelen waarin Burris' team SR9009 introduceerde,^{2,3} maakten de lezers ook kennis met SR9011. Uit die studies en latere publicaties blijkt echter niet dat SR9011 voor sporters 'effectiever' zou zijn dan SR9009. Vrijwel alle dierstudies naar het effect op het uithoudingsvermogen, de vetmassa, de verbranding van vetzuren en glucose en het metabolisme zijn uitgevoerd met SR9009, niet met SR9011. Een vergelijking tussen SR9009 en SR9011 is dus niet mogelijk.

verbranden. Toen Thomas Burris vetgemeste muizen SR9009 gaf, zag hij tot zijn verbazing dat de dieren in een betrekkelijk korte tijd veertig procent van hun vetmassa verloren.² In een andere studie zag hij dat SR9009 het uithoudingsvermogen van labmuizen met vijftig procent liet toenemen.³ De nieuwe energiestrategieën van de cel zijn minder zuinig dan de oorspronkelijke, maar maken kennelijk wel betere fysieke prestaties mogelijk. Behandeling met SR9009 dwingt cellen om meer mitochondriën aan te maken, ontdekten Burris en zijn medewerkers. Mitochondriën zijn de energiecentrales van de cel. Ze zetten voedingsstoffen om in energie. REV-ERB-agonisten zijn niet alleen interessante stoffen voor wetenschappers die met experimenten het dag-nacht-ritme beter willen begrijpen, maar hebben ook een keur van biomedische effecten. Naast de afname van het lichaamsvet en de toename van het uithoudingsvermogen verlaagt SR9009 cholesterolwaarden, de activiteit van ontstekingswaarden en insulineresistentie. Bovendien heeft de stof een angstremmende werking. Alweer, in labmuizen. Studies waarin SR9009 is beproefd op mensen schitteren door afwezigheid.



Ondanks het ontbreken van humaan onderzoek hebben honderden webwinkels vanaf 2014 SR9009 toegevoegd aan hun assortiment. Als de *take off* van SR9009 in het grijze circuit begint, heeft Burris al het patent verworven op de behandeling van onder meer diabetes, obesitas, aderverkalking, angststoornissen en auto-immuunaandoeningen met REV-ERB-agonisten.⁶ Maar ook dat houdt de verkoop van het experimentele middel niet tegen.

Mogelijke nevenwerkingen

Bijwerkingen van REV-ERB-agonisten zijn nog niet aan het licht gekomen, maar dierstudies doen vermoeden dat die er wel zijn. Te laat op de dag toegediende doses kunnen bijvoorbeeld de kwaliteit van de slaap van proefdieren verminderen.⁴ Ze verminderen de REM-slaap en de *slow wave sleep*. Beide fases zijn cruciaal voor de herstelprocessen tijdens de slaap.

Mogelijk problematisch zijn ook de immunologische effecten van REV-ERB-agonisten. Stoffen als SR9009 en SR9011 kunnen auto-immunreacties afremmen, maar ook de werking van het aangeboren immuunsysteem ondergraven.⁵

Praktijkervaringen

De capsules, de druppelflesjes en later ook de injecteerbare preparaten en transdermale patches leveren gebrui-

kers een dagelijkse dosis van enkele tientallen milligrammen. Uit berichten op Reddit-forums, en messageboards als AnabolicMinds en het Nederlandstalige DutchBodybuilding blijkt dat gebruikers die voor de eerste keer SR9009 uitproberen het middel gebruiken in een doses van dertig tot veertig milligram per dag. Die hoeveelheid wordt verdeeld over twee of drie innames, verspreid over de dag. Ervaren gebruikers melden doses van 60 milligram per dag of hoger.

Op de praktijkervaringen die gebruikers op sociale media met elkaar delen is geen peil te trekken. Sommige gebruikers zijn enthousiast en rapporteren een flinke toename van hun duurvermogen. “Ik kon niet ophouden met rennen”, typeerde een bodybuilder die SR9009 was gaan gebruiken om versneld lichaamsvet te verliezen. Andere gebruikers merken daarentegen niets en zijn negatief over de werkzaamheid van SR9009.

Kritische forumbezoekers die de publicaties van Burris raadpleegden, wezen op de doseringen die daarin worden genoemd. Burris en zijn medewerkers injecteerden SR9009 in de buikholte van proefdieren in doses van 200 milligram per dag. Het humane equivalent van die dosis is voor een volwassen mens al snel meer dan een gram per dag.

Die hoge doses zijn noodzakelijk, want de biobeschikbaarheid van SR9009 is niet om over naar huis te schrijven. Enzymen in het lichaam zetten SR9009 zo snel om in niet-actieve moleculen,⁷ dat de halfwaardetijd van de stof volgens Burris’ dierstudies korter is dan twee uur. Of gebruikers nu capsules met SR9009 innemen of zichzelf met SR9009 injecteren, als je afgaat op Burris’ dierstudies hebben de kritische forumbezoekers het gelijk aan hun kant. De humane doseringen in het grijze circuit zijn te laag om enig effect te sorteren.

Er zijn inmiddels ook dierstudies verschenen waarin proefdieren reageerden op een kwart van de dosis die Burris aan zijn muizen gaf. Ook die lagere doses zijn echter nog steeds fors hoger dan wat de bodybuilders, duuratleten en biohackers in het grijze circuit gebruiken.⁸

Halfbegrepen werkingsmechanisme

De veel te lage dosering van de grijze SR9009-‘supplementen’ is misschien ook een *blessing in disguise*. Het vermindert de kans dat gebruikers zichzelf vergiftigen of hun gezondheid in gevaar brengen. Het spreekt vanzelf dat het gebruiken van experimentele stoffen die alleen zijn beproefd in dierstudiesrisico’s met zich meebrengt, al was het maar omdat hun werkingsmechanisme dikwijls nog niet volledig is opgehelderd.

Dat geldt ook voor SR9009. In 2022 ontdekten onderzoekers van Sichuan University in China bijvoorbeeld dat SR9009 niet alleen interacteerde met de transcriptie-repressiefactor REV-ERB, maar ook met LXR-alfa.¹¹ LXR-alfa is een receptor voor geoxideerd cholesterol. SR9009 voorkomt dat die receptor werkt.

Een niet te verwaarlozen deel van de gezondheidseffecten van SR9009 is het gevolg van de interactie met LXR-alfa, ontdekten de Chinezen. In dit geval gaat het om positieve effecten, zoals het remmen van ontstekingen, de verlaging van de concentratie triglyceriden en de toename van de insulinegevoeligheid. De Chinese bevindingen roepen echter de vraag op of SR9009 nog meer verrassingen in petto heeft – en of daar ook onaangename verrassingen bij zitten.

Toxisch?

Daar komt nog bij dat Burris zelf niet helemaal gerust is

Te laag gedoseerd, toch bijwerkingen?

Hoewel gebruikers van SR9009 zichzelf waarschijnlijk te weinig actieve stof toedienen voor welk effect dan ook, rapporteert een deel van hen toch heus dat hun uithoudingsvermogen toeneemt en vetmassa afneemt. Sommige gebruikers rapporteren zelfs bijwerkingen.

Een mogelijke verklaring hiervoor is de belabberde kwaliteit van de SR9009-producten op de grijze markt. Een Brits laboratorium vond in een aantal producten andere *research chemicals* dan SR9009,⁹ Amerikaanse onderzoekers troffen in capsules die SR9009 zouden moeten bevatten een experimenteel antioestrogeen aan.¹⁰ Er is een andere *research chemical* – hij heet GW1516 – die net als SR9009 het duurvermogen vergroot en versneld lichaamsvet laat verdwijnen. De biobeschikbaarheid van GW1516 overtreft die van SR9009. De bijwerkingen die sommige SR9009-gebruikers op sociale media rapporteren, zoals een droge huid, honger, stress en een gevoel van vermoeidheid, doen denken aan de bijwerkingen van GW1516.



op de veiligheid van SR9009. Die twijfel bestond nota bene al in 2012, het jaar waarin Burris' zijn eerste dierstudie publiceerde. In een publicatie in het chemische vakblad *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* merkten Burris en zijn medewerkers tussen neus en lippen op dat het molecuul van SR9009 een potentieel riskante groep bevatte: een nitrothiofeengroep die in theorie op zichzelf al reductieve stress kan veroorzaken en – nog steeds in theorie – kan metaboliseren in nog agressievere verbindingen.¹²

Tien jaar later, in 2022, meldde Burris dat hij zijn aandacht had verlegd naar een andere REV-ERB-agonist.¹³ De nieuwe stof heette STL1267. Burris vond hem in een Belgisch patent.¹⁴ Omdat STL1267 geen potentieel riskante nitrothiofeen-groep heeft en misschien ook beter biobeschikbaar is,¹⁵ vermoedde Burris dat STL1267 meer potentie had dan SR9009.

Beschermd door een blunder

De beroerde biobeschikbaarheid van SR9009 en de niet-werkzame doses die nog steeds in het grijze circuit in zwang zijn, hebben er niet alleen voor gezorgd dat veel gebruikers teleurgesteld zijn in SR9009. Diezelfde factoren hebben gebruikers ook beschermd tegen de mogelijke bijwerkingen en giftigheid van REV-ERB-agonisten.

Die situatie geeft aan hoe riskant het grijze circuit van *research chemicals* is. In het geval van SR9009 is het niet te danken aan de integriteit van producenten en verkopers dat er geen gebruikers van het experimentele middel in problemen zijn gekomen. Dat was – ironisch genoeg – voornamelijk te danken aan het onvermogen of de onwil van leveranciers om studies goed te lezen en humane equivalenten van doseringen te berekenen. Ongetwijfeld hebben de leveranciers bij andere *research chemicals* deze fouten niet gemaakt...

BRONNEN

- [1] Sauter E. Drug candidate leads to improved endurance. *Scripps Res Inst News& Views*. 2013 Jul 29;13(22).
- [2] Solt LA, Wang Y et al. Regulation of circadian behaviour and metabolism by synthetic REV-ERB agonists. *Nature* DOI: 10.1038/nature11030.
- [3] Woldt E, Sebti Y et al. Rev-erb- α modulates skeletal muscle oxidative capacity by regulating mitochondrial biogenesis and autophagy. *Nat Med* DOI: 10.1038/nm.3213.
- [4] Banerjee S, Wang Y et al. Pharmacological targeting of the mammalian clock regulates sleep architecture and emotional behaviour. *Nat Commun*. DOI: 10.1038/ncomms6759.
- [5] Wolff SEC, Wang XL et al. The Effect of Rev-erb α Agonist SR9011 on the Immune Response and Cell Metabolism of Microglia. *Front Immunol*. DOI: 10.3389/fimmu.2020.550145.
- [6] WO2013033310A1 <https://patentimages.storage.googleapis.com/4f/02/ab/dcd0d618ac5963/WO2013033310A1.pdf>
- [7] Geldof L, Deventer K et al. In Vitro Metabolic Studies of REV-ERB Agonists SR9009 and SR9011. *Int J Mol Sci*. DOI: 10.3390/ijms17101676.
- [8] Yang MY, Lin HY et al. Chronic low-dose REV-ERBs agonist SR9009 mitigates constant light-induced weight gain and insulin resistance via adipogenesis modulation. *Biomed J*. DOI: 10.1016/j.bj.2025.100830.
- [9] Leaney AE, Beck P et al. Analysis of supplements available to UK consumers purporting to contain selective androgen receptor modulators. *Drug Test Anal*. DOI: 10.1002/dta.2908.
- [10] Van Wagoner RM, Eichner A et al. Chemical Composition and Labeling of Substances Marketed as Selective Androgen Receptor Modulators and Sold via the Internet. *JAMA*. DOI: 10.1001/jama.2017.17069.
- [11] Xu H, Zhang J et al. SR9009 inhibits lethal prostate cancer subtype 1 by regulating the LXR α /FOXO1 pathway independently of REV-ERBs. *Cell Death Dis*. DOI: 10.1038/s41419-022-05392-6.
- [12] Shin Y, Noel R et al. Small molecule tertiary amines as agonists of the nuclear hormone receptor Rev-erb α . *Bioorg Med Chem Lett*. DOI: 10.1016/j.bmcl.2012.04.126.
- [13] Murray MH, Valfort AC et al. Structural basis of synthetic agonist activation of the nuclear receptor REV-ERB. *Nat Commun*. DOI: 10.1038/s41467-022-34892-4.
- [14] US 10,799,510 B2. <https://patentimages.storage.googleapis.com/a5/e8/62/84ed8ff46d5b94/US10799510.pdf>
- [15] Makhija S, Griffett JD et al. REV-ERB activation as a novel pharmacological approach for treating inflammatory pain. *Front Pharmacol*. DOI: 10.3389/fphar.2023.1171931.